



**HAL**  
open science

# Intérêt de la calprotectine fécale dans la prise en charge de la maladie de Crohn : une revue systématique de la littérature

Yannis Dahak

## ► To cite this version:

Yannis Dahak. Intérêt de la calprotectine fécale dans la prise en charge de la maladie de Crohn : une revue systématique de la littérature. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03634245

**HAL Id: dumas-03634245**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03634245>**

Submitted on 7 Apr 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 25 Mars 2022.

PAR

M Yannis DAHAK

Né(e) le 03 JUIN 1992

à

MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**Intérêt de la calprotectine fécale dans la  
prise en charge de la maladie de Crohn :  
Une revue systématique de la littérature**

**JURY :**

Président : Dr Alain NICOLAY

Membres : Dr Alain NICOLAY  
Dr Jérémy MAGALON  
Dr Romain FARDELLONE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

## **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

## **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

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

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

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

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Thierry AUGIER  
M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET  
Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

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

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Anne-Claire DUCHEZ

BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Mélanie VELIER

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE

Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD  
Mme Camille DESGROUAS  
M. Charles DESMACHELIERCHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Sandrine ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANA  
Mme Manon ROCHE  
Mme Fanny MATHIASCHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE  
HYDROLOGIEM. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ  
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

M. Riad ELIAS  
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE  
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET  
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET  
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Mathieu CERINO

**ATER**CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Dujé BURIC

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien - Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020



## SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

# SOMMAIRE

<b>I. Introduction</b>	<b>12</b>
<b>II. La maladie de Crohn</b>	<b>12</b>
1. Définition	12
2. Epidémiologie	13
3. Physiopathologie	13
a. Facteurs génétiques	13
b. Facteurs environnementaux	14
c. Facteurs immunologiques	15
d. Localisation de l'atteinte inflammatoire	16
e. Signes cliniques	17
i. Manifestations digestives	17
ii. Manifestations générales	18
f. Evolution de la maladie	19
g. Manifestations extra-intestinales	20
i. Manifestations articulaires	20
ii. Manifestations cutanéomuqueuses	20
iii. Manifestations oculaires	21
h. Complications	22
4. Diagnostic de la maladie de Crohn	22
a. Bilan clinique	23
b. Bilan morphologique	23
c. Scores d'évaluation de la maladie	24
i. Crohn's Disease Activity Index (CDAI)	25
ii. Harvey Bradshaw Index (HBI)	26
iii. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)	26
iv. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	27
d. Diagnostic biologique non spécifique	27
e. Diagnostic biologique spécifique	28
i. Généralités	29
ii. Modalité d'usage	29
1) Avant l'analyse	29
2) Extraction	30
3) Méthodes de dosage	30

4) Valeur diagnostique	30
iii. Corrélation avec les scores d'activité	32
iv. Applications cliniques	32
1) Diagnostic étiologique	32
2) Intérêt de la calprotectine fécale pour le suivi thérapeutique des patients	33
a. Symptomatiques	33
b. Asymptomatiques	34
i. Identification de patients en cicatrisation muqueuse	34
ii. Identification de patients à risque de rechute	34
3) Prédiction récidive post opératoire	35
<b>III. Prise en charge de la maladie de Crohn</b>	<b>36</b>
1. Objectifs	36
2. Traitements pharmacologiques	36
a. Corticoïdes	36
i. Les corticoïdes à action locale	37
1) Mode d'utilisation et indication	37
2) Précautions d'emploi – Effets Secondaires	37
ii. Les corticoïdes classiques	38
1) Mode d'utilisation et efficacité	38
2) Précautions d'emploi	39
3) Suivi médical et risques d'effets indésirables	40
b. Les immunosupresseurs	42
i. Azathioprine et 6-mercaptopurine	42
1) Indications et efficacité	42
2) Précautions d'emploi et grossesse	42
3) Dose – Effets indésirables – Suivi médical	43
ii. Methotrexate	47
1) Indication et efficacité	47
2) Mode d'utilisation	47
3) Précautions d'emploi	48
4) Suivi médical et risque d'effets indésirables	48
c. Biothérapies	50
i. Les anti-TNF	50
ii. Les anti-intégrines	51
iii. Les anti-interleukines	52

3. Traitements chirurgicaux	52
<b>IV. Stratégies thérapeutiques</b>	<b>54</b>
1. Recommandations thérapeutiques « Step-Up »	55
a. Traitement des poussées	55
b. Traitement d'entretien de la maladie de Crohn en rémission	56
2. Stratégie thérapeutiques « Top-Down »	58
a. Avantages de la stratégie thérapeutique « Top-Down »	58
b. Limite de la stratégie « Top-Down »	59
3. Intégration de la Calprotectine dans ces nouvelles stratégies thérapeutiques	60
a. Avantages	60
i. Optimisation de prise en charge	60
ii. Intérêts médico-économiques	62
b. Limites	63
i. Interprétation du dosage de la calprotectine fécale	63
ii. Acceptabilité	64
iii. Remboursement	65
<b>V. Conclusion</b>	<b>66</b>
<b>VI. Remerciement</b>	<b>67</b>
<b>VII. Bibliographie</b>	<b>75</b>

## **I. Introduction**

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), dont les causes sont encore mal connues, résultent de l'inflammation chronique, intermittente ou continue d'une partie du tube digestif. Elles comportent la rectocolite hémorragique (RCH), la maladie de Crohn (MC) et d'autres atteintes similaires appelées « MICI inclassées ». Nous nous intéresserons ici exclusivement à la maladie de Crohn.

L'évolution de ces maladies reste imprévisible, c'est pourquoi il est primordial que le diagnostic de ces pathologies soit établi le plus tôt possible afin d'instaurer le traitement adéquat permettant d'éviter de potentielles complications irréversibles.

A ce jour, le diagnostic et le suivi de ces pathologies est basé principalement sur des données cliniques et des examens invasifs. Afin d'améliorer la prise en charge et le suivi des patients, les chercheurs ont investigués s'il n'existait pas de marqueur biologique spécifique de l'inflammation intestinale répondant aux caractéristiques d'un bon marqueur : quantité suffisante, précoce, sensible et spécifique, permettant de réaliser un suivi non invasif des patients atteints de MICI.

La calprotectine fécale, découverte en 1980 par Fagerhol et al.(1) pour la première fois répond aux critères mentionnés ci-dessus.

Dans cette revue de la littérature, nous allons investiguer le rôle et l'implication de la calprotectine fécale dans l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de maladie de Crohn.

## **II. La maladie de Crohn**

### **1. Définition**

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale touchant n'importe quel segment du tube digestif allant de la bouche à l'anus et pouvant s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires...).

Son atteinte est segmentaire, transmurale, avec des intervalles sains. Les localisations iléales terminales et/ou coliques droites sont les plus fréquentes (60% des patients). C'est une maladie chronique évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission. (2)

## 2. Epidémiologie

La maladie de Crohn connaît deux pics principaux de survenue chez l'Homme, un premier aux alentours de 30 ans et un second pic de découverte vers 60/70 ans. Toutefois, elle peut survenir à tout âge, notamment chez l'enfant et le sujet âgé.

C'est une maladie touchant majoritairement les femmes avec un sex-ratio de 1,2.

Son incidence en France, qui est l'une des plus élevée d'Europe, paraît en très légère augmentation : 6 à 8 pour 100 000 habitants, ce qui correspond à une prévalence de 80 000 cas en France. Cette incidence est très variable selon les régions avec un gradient Nord-Sud que l'on retrouve entre les pays d'Europe du Nord et ceux du Sud.(2)

## 3. Physiopathologie

Les connaissances relatives à l'étiologie spécifique de la maladie de Crohn sont plutôt restreintes, il s'agit d'une affection idiopathique.

L'étiologie de la maladie de Crohn est très probablement multifactorielle. C'est-à-dire que la maladie surviendrait chez un sujet prédisposé et exposé à un certain nombre de facteurs présents dans l'environnement.

### a. Facteurs génétiques

Le gène NOD2/CARD15, situé sur le chromosome 16 est le premier gène identifié et le plus fortement associé à la maladie de Crohn. C'est un gène de l'immunité innée permettant la reconnaissance de bactéries. Près de la moitié des patients atteints de la maladie de Crohn présentent des mutations de NOD2. Ce gène code pour une protéine activant les voies pro-inflammatoires NF- $\kappa$ b et IL1 $\beta$ .

Il existe de nombreux variants génétiques, cependant l'information qu'apporte le génotype n'est pas suffisant pour prédire la maladie bien que des études de corrélation génotype/phénotype montrent un lien entre la mutation et la survenue précoce de la maladie ou encore une localisation iléale plus fréquente avec sténose ou fistule.

A noter que la mutation du gène NOD2 n'est pas présente dans la rectocolite hémorragique, ce qui permettrait un diagnostic différentiel avec la maladie de Crohn. (3)

## b. Facteurs environnementaux

Il existe de nombreux facteurs environnementaux qui associés à une mauvaise prédisposition aboutirait à une survenue plus fréquente de maladie de Crohn.

La maladie de Crohn survient deux fois plus souvent chez les fumeurs, 50 à 60 % des patients sont fumeurs au moment du diagnostic. Le tabagisme passif dans l'enfance, mais pas à l'âge adulte, pourrait augmenter le risque de maladie de Crohn. Le sevrage réduit le risque de rechutes de maladie de Crohn de moitié dès la première année (effet comparable à celui d'un traitement immunosuppresseur), même si un risque intermédiaire subsiste (de l'ordre de 1,7) disparaissant après trois ou quatre ans de sevrage. De plus, la maladie de Crohn est plus sévère chez les fumeurs avec des poussées 50 % plus fréquentes, accompagnées de plus de complications et de recours aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs. Dix ans après le diagnostic, 52 % des fumeurs (femmes surtout) auront eu des immunosuppresseurs contre 24 % des non-fumeurs. Six ans après une résection iléale, 73 % des fumeurs sans traitement immunosuppresseur auront eu une récurrence clinique et 24 % une intervention chirurgicale contre respectivement 40 et 8 % des non-fumeurs.(4)

L'appendicectomie pourrait augmenter le risque de maladie de Crohn (5), mais cet effet est discuté en partie parce qu'un tableau d'appendicite aiguë est une forme d'entrée classique dans la maladie.

Jusqu'à présent, aucun facteur alimentaire n'a été identifié. Certains aliments sont incriminés mais les preuves restent insuffisantes. Il s'agirait de l'augmentation de consommation de sucres raffinés, de chocolat, de cola et de graisses mono et poly insaturées. En revanche, la consommation de fibres alimentaires pourrait jouer un rôle protecteur.

De nombreux arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux suggèrent l'intervention de facteurs microbiens dans l'initiation et/ou la persistance des lésions. Divers agents infectieux ont été identifiés dans la muqueuse intestinale de patients atteints de maladie de Crohn : *Mycobacterium paratuberculosis*, le virus de la rougeole ou encore *Listeria monocytogenes*. Cependant l'absence de spécificité ne permet pas de conclure sur le lien entre ces agents infectieux et la survenue de la maladie de Crohn.

Il existe de nombreux autres facteurs environnementaux tel que le stress, la prise de certains médicaments (contraceptif, AINS), l'allaitement, etc... Le manque de données concernant ces facteurs ne permet pas d'établir de relation directe avec l'incidence de la maladie de Crohn. La survenue de la maladie est probablement due à une interaction complexe des facteurs génétiques, environnementaux et du système immunitaire muqueux des voies digestives.(6)

### c. Facteurs immunologiques

Les MICI sont caractérisées par une inflammation muqueuse médiée par une activation anormale de l'immunité cellulaire et humorale. L'activation des cellules intestinales impliquées dans la réponse immunitaire entraîne une augmentation de la production de cytokines, facteurs solubles qui régulent localement la réponse immunitaire et assurent l'activation et le recrutement de nouvelles cellules au niveau intestinal. L'origine de cette activation est inconnue, mais pourrait résulter d'un dérèglement du système immunitaire muqueux.

Deux grands groupes ont été caractérisés : les cytokines inflammatoires/anti-inflammatoires et les cytokines immuno-régulatrices : (Tableau 1)

- La balance entre les cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) et anti-inflammatoires (antagonistes du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra), IL-10, TGF $\beta$ ) gère localement l'intensité et la durée de la réaction inflammatoire.
- Les cytokines immuno-régulatrices interviennent dans la susceptibilité/résistance aux agents infectieux, les mécanismes allergiques et la régulation des cytokines inflammatoires.
- Les cytokines immuno-régulatrices de type 1 sont représentées par l'IL-2 et l'IFN $\gamma$ . Elles sont impliquées dans l'activation du système immunitaire cellulaire et la résistance aux infections bactériennes, les réactions d'hypersensibilité retardée et la synthèse d'IgG2a.
- Les cytokines immuno-régulatrices de type 2 représentées par l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 interviennent préférentiellement dans la synthèse d'IgE, l'activation et le recrutement des éosinophiles, la résistance aux infections parasitaires, les mécanismes allergiques et la susceptibilité aux infections bactériennes.



<i>Cytokines</i>	Inflammatoires	Anti-Inflammatoires	Immuno-Régulatrices	Origine Cellulaire
<i>IL-1</i>	+			Multiple
<i>IL-6</i>	+			Multiple
<i>IL-8</i>	+			Multiple
<i>TNF<math>\alpha</math></i>	+			Multiple
<i>IL-1Ra</i>		+		Multiple
<i>IL-10</i>		+		Multiple
<i>TGF<math>\beta</math></i>		+		Multiple
<i>IL-2</i>			+ Type 1	Lymphocytes Mastocytes Eosinophiles
<i>IFN<math>\gamma</math></i>			+ Type1	Lymphocytes Mastocytes Eosinophiles
<i>IL-4</i>			+ Type2	Lymphocytes Mastocytes Eosinophiles
<i>IL-5</i>			+ Type2	Lymphocytes Mastocytes Eosinophiles
<i>IL-13</i>			+ Type2	Multiple

**Tableau 1.** Classification des cytokines chez l'Homme.(6)

Dans la maladie de Crohn, l'expression de TNF $\alpha$  est présente dans les lésions au niveau de la muqueuse, de la sous-muqueuse et de la séreuse. Un marquage en immunohistochimie est également présent dans d'autres structures, telles que les granulomes et les centres germinatifs des follicules lymphoïdes.

L'étude des cytokines impliquées dans la maladie de Crohn a permis le développement de nouvelles thérapeutiques ciblées, intervenant soit sur les cytokines soit sur les protéines impliquées dans la transduction du signal.(6)

#### d. Localisation de l'atteinte inflammatoire

Tous les segments du tube digestif, de la bouche à l'anus, peuvent être atteints par la maladie de Crohn. Les localisations les plus fréquentes sont l'iléon et le colon. Une atteinte isolée de l'intestin grêle se voit dans 30% des cas, les lésions iléocoliques dans 50% des cas, du rectum dans 20% des cas, ce qui fait que l'atteinte du grêle, isolée ou associée à celle du côlon, existe dans 80% des cas.(6)

## e. Signes cliniques

### i. Manifestations digestives

- Douleurs abdominales

La douleur abdominale est de localisation et d'intensité variable.(7) Elle est corrélée à la localisation des atteintes de la paroi. Dans certains cas, elle évolue par crises localisées dans le quadrant abdominal inférieur droit. Elle est souvent associée au passage du contenu intestinal dans un segment digestif inflammatoire et en parti rétréci.

Dans d'autres cas, la douleur est de type inflammatoire, continue, non rythmée par les repas.(6) Les épreintes, caractérisées par des douleurs à types de crampes, généralement en fosse iliaque gauche, précédant immédiatement les exonérations et soulagées par elles, traduisent la présence de lésions du rectosigmoïde.(8)

- Diarrhées

Une diarrhée est habituelle au cours de la maladie de Crohn, elle est présente chez 70 à 80% des patients. Ses mécanismes physiopathologiques sont multiples ce qui explique les très nombreuses formes cliniques possibles allant d'une augmentation modérée de la fréquence de défécation à l'émission volumineuse de selles aqueuses.(6)

Ses caractéristiques dépendent de la localisation des lésions : diarrhée d'allure motrice en cas d'atteinte iléale inflammatoire ; diarrhée glairo-sanglante d'allure sécrétoire en cas de lésions coliques étendues ; exsudations mucopurulentes, voire syndrome rectal isolé en cas de rectite ou de colite distale. D'autres mécanismes peuvent la provoquer : diarrhée cholérique après résection iléale courte ; diarrhée par malabsorption après résection étendue du grêle (avec stéatorrhée franche) ou en rapport avec une colonisation bactérienne chronique du grêle en amont d'une sténose.(8)

- Rectorragies

Elles surviennent chez 30 à 50% des patients atteints de la maladie de Crohn.(8) Des saignements sont presque toujours présents quand la maladie de Crohn affecte le côlon ou le rectum.

Le plus souvent, le saignement est peu intense et les émissions sanglantes ou glairo-sanglantes accompagnent les selles.(6) Les hémorragies massives sont relativement rares, n'affectant que 1 à 2% des patients.(8) En revanche, elles sont beaucoup plus fréquentes dans la rectocolite hémorragique.

## ii. Manifestations générales

- Amaigrissement

Une perte de poids est souvent présente, chez 40 à 70% des patients (quasi constant en phase active de la maladie) et traduit les effets combinés d'une malabsorption dans l'intestin grêle, d'une inflammation chronique, d'une anorexie, ainsi qu'une diminution des prises alimentaires en raison de douleurs, ou de la crainte de celles-ci, et d'une diarrhée.(6),(8)

- Fièvre

Une fièvre est présente chez 40 à 70% des patients. La fièvre et les frissons sont considérés comme des manifestations systémiques. La fièvre accompagne souvent une activité de la maladie et une fièvre peu élevée (38° à 38,5°C) peut faire évoquer mais n'implique pas nécessairement une complication suppurative profonde.(6),(8)

- Autres manifestations systémiques

Une asthénie, un malaise général et une anorexie, sont des troubles subjectifs(8). En conséquence, ils sont plus difficiles à mesurer, mais peuvent atteindre plus de 70% des patients.

- Retard de croissance et pubertaire

Un retard de croissance peut être observé chez les enfants atteints de maladie de Crohn, en raison d'une malabsorption, d'une malnutrition, d'effets sur les taux d'hormones et de l'administration quotidienne d'une corticothérapie pouvant inhiber la croissance.(9)

Les symptômes seront différents en fonction de la localisation de l'atteinte sur le tube digestif. Les manifestations cliniques fréquentes associées aux trois localisations les plus communément rencontrés dans la maladie de Crohn, à savoir l'iléo et le côlon (ilécocolite) ; une atteinte isolée de l'intestin grêle (jéjuno-iléite) et une atteinte isolée du côlon (colite) sont repris dans le Tableau 2.(6)

**Jéjuno-iléite****Iléocolite****Colite**

<i>Selles</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Selles volumineuses</li> <li>- Non associées à des défécations impérieuses ou à un ténésme</li> </ul>	Possible diarrhée par non-absorption de sels biliaires (stéatorrhée)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrhées de petit volume associée à des défécations impérieuses et un ténésme</li> <li>- Inflammation rectale : besoin urgent de déféquer même pour des petites quantités</li> </ul>
<i>Types de douleurs abdominales</i>	Douleurs abdominales et crampes après les repas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crampes du quadrant inférieur droit, souvent après les repas.</li> <li>- Douleur coliqueuse précédant la défécation et soulagée par celle-ci</li> <li>- Obstruction intermittente partielle de la lumière intestinale à l'origine des symptômes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les douleurs sont moins fréquentes</li> <li>- Provoquées par le passage de matières fécales à travers des segments coliques rétrécis et inflammatoires</li> </ul>
<i>Cause de perte de poids</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution des surfaces d'absorption</li> <li>- Malabsorption et carences nutritionnelles (protéines, calories, vitamines)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malabsorption</li> <li>- Anorexie,</li> <li>- Diminution des prises alimentaires</li> <li>- Diarrhée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malnutrition</li> <li>- Effets systémiques d'une inflammation chronique : augmentation des besoins en énergie</li> </ul>

**Tableau 2.** Manifestations cliniques : en fonction du site atteint (6)**f. Evolution de la maladie**

La maladie de Crohn est une maladie chronique qui dure toute la vie, avec des périodes de rémission et de rechute. Elle évolue le plus souvent par poussée clinique, entrecoupées de phases de rémission plus ou moins longues. Cependant, un suivi médical régulier est préconisé car la maladie peut continuer à évoluer silencieusement entre ces phases symptomatiques et causer des lésions irréversibles que nous traiterons plus loin. Les poussées sont d'intensité variable et sont stratifiées à l'aide de différents scores en poussées minime, modéré ou sévère.

Le médecin se servira de scores cliniques, de résultats biologiques et de résultats morphologiques pour évaluer le statut de la maladie et ainsi adapter la thérapie. La mise en place d'une thérapie et d'une prise en charge optimale déterminera le profil évolutif de chaque malade. L'objectif est d'obtenir une rémission clinique voire une disparition de l'inflammation intestinale appelée « cicatrisation muqueuse ». L'atteinte de cet objectif permet de prévenir les complications nécessitant une prise en charge chirurgicale.

### g. Manifestations extra-intestinales

Les manifestations extra-intestinales touchent environ 1 patient sur deux et altèrent significativement leur qualité de vie (10). Près d'un quart des patients reçoivent leur diagnostic de maladie de Crohn après s'être rendu chez le médecin pour une des manifestations extra-intestinales (11). Leur fréquence est si élevée que certains investigateurs ont suggéré que la maladie de Crohn (ainsi que la rectocolite hémorragique) devait être considérée comme une maladie systémique.

#### i. Manifestations articulaires

L'atteinte articulaire est la manifestation extra-intestinale la plus fréquemment observée, sa prévalence est supérieure à 20%. Il existe deux types d'atteintes : axiale et/ou périphérique.(9)

Parmi les arthropathies axiales, on compte la spondylarthrite ankylosante qui est un rhumatisme inflammatoire chronique de la famille des spondylarthropathies. Elle se manifeste initialement par des douleurs de la partie inférieure du dos exacerbées par le repos, améliorées par le mouvement et une raideur matinale caractéristique. Les douleurs de la partie inférieure du dos irradient vers les fesses. Elle évolue lentement et irrégulièrement, vers l'ankylose rachidienne.

Les arthrites périphériques sont caractérisées par une inflammation des articulations qui sont chaudes, gonflées ou douloureuses.

L'arthrite pauci-articulaire touche simultanément un nombre limité d'articulations (moins de cinq), habituellement des articulations porteuses (les genoux, les poignets et les chevilles). Il s'agit d'une affection aiguë et spontanément résolutive d'une durée médiane de 5 ans.

L'arthrite poly-articulaire est une polyarthrite symétrique qui atteint au moins cinq articulations simultanément, elle touche fréquemment les petits os de la main. Il s'agit d'une affection plus volontiers chronique d'une durée médiane de 3 ans.(12)

#### ii. Manifestations cutanéomuqueuses

Les manifestations cutanées les plus fréquemment associées à la maladie de Crohn sont un érythème noueux et une pyodermite gangréneuse (*pyoderma gangrenosum*). Les aphtes buccaux sont les manifestations les plus fréquentes affectant les muqueuses.

L'érythème noueux se manifeste par des nodules érythémateux douloureux, endoloris et surélevés, classiquement non ulcérant. Ils cicatrisent typiquement sans cicatrice significative et la plupart des patients ne souffrent que d'un seul épisode, bien qu'environ un tiers d'entre eux présentent des épisodes récidivants.

La pyodermite gangréneuse est une affection cutanée plus rare et plus grave. Les lésions sont ulcérantes. Elles débutent par des zones cutanées douloureuses puis se développent en pustules et abcès. Par la suite, elles se rompent afin de laisser un centre se composant de tissu nécrotique entouré d'un halo bleu violet sombre.

Les aphtes buccaux, également appelés stomatite aphteuse, sont les manifestations les plus fréquentes affectant les muqueuses, survenant chez 20 à 30% des patients atteints de maladie de Crohn. Des aphtes génitaux sont également décrits. (8),(9)

### iii. Manifestations oculaires

Les manifestations oculaires associées à la maladie de Crohn sont une épisclérite, une sclérite et une uvéite. Toutes comportent une inflammation de différentes parties de l'œil. Des complications oculaires surviennent au total chez environ 10% des patients atteints de maladie de Crohn.

Une épisclérite est une inflammation de l'épisclérotique riche en sang, qui est la couche située sous la conjonctive.

Une sclérite est une inflammation de la scléreuse atteignant des vaisseaux tant superficiels que profonds. Ces troubles oculaires sont généralement beaucoup plus sévères que ceux liés à une épisclérite. La vision peut être altérée et, en absence de traitement adéquat, un décollement de la rétine, un œdème du nerf optique et une cécité peuvent survenir.

Une uvéite est une inflammation de la couche de l'œil qui inclut l'iris, les corps ciliaires et la choroïde. Le patient ressent souvent des douleurs, un flou visuel et une photophobie. En cas d'aggravation, un myosis avec anomalie de la réponse, ou réflexe pupillaire, à la lumière peut apparaître. (8),(9)

## h. Complications

Les fistules correspondent à des communications anormales entre deux organes internes. Les fistules périanale sont particulièrement fréquentes dans la maladie de Crohn.

Les fistules entéro-entériques peuvent se former entre les anses intestinales. Des fistules peuvent aussi se former entre l'intestin et la peau, l'intestin et le vagin, ou l'intestin et d'autres organes interne. Elles sont la conséquence de l'inflammation chronique de la maladie de Crohn.

Du liquide peut parfois s'accumuler au sein du tunnel créé par la fistule et ainsi s'infecter aboutissant à la création d'un abcès. Ces derniers sont très douloureux et peuvent être à l'origine d'une fièvre et d'une propagation systémique.(13)

L'inflammation chronique peut également être à l'origine d'un rétrécissement d'une partie de l'intestin causée par la présence d'un tissu cicatriciel au sein de la paroi intestinale. C'est ce que l'on appelle une sténose. Ce phénomène touche de 25% des patients atteints de la maladie de Crohn au niveau de l'intestin grêle et 10% au niveau du gros intestin. Cela peut entraîner des complications majeures comme l'occlusion intestinale aboutissant à une obstruction intestinale. Cela cause des ballonnements, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales ce qui nécessite une pris en charge particulière parfois d'urgence.

## **4. Diagnostic de la maladie de Crohn**

Les symptômes de la maladie de Crohn sont peu spécifiques et conduisent souvent à un retard de diagnostic de plusieurs mois, c'est pourquoi le diagnostic de cette pathologie nécessite une prise en charge multidisciplinaire reposant sur des critères cliniques, biologiques et d'imagerie médicale.

En cas de suspicion de maladie de Crohn on cherche à éliminer une pathologie infectieuse intestinale, c'est pourquoi des prélèvements de selles pour coproculture et recherche de toxine de *clostridium difficile* doivent être réalisé de manière systématique.(14) Une colite à cytomégalovirus chez des malades immunodéprimés peut également mimer une colite inflammatoire. Enfin, devant une iléite isolée, une infection par *Yersina enterocolitica* et *Campilobacter jejuni*, voire une tuberculose doivent être éliminées.(2)

Les examens diagnostics utilisés permettent de réaliser deux bilans complémentaires : un bilan morphologique dresse en premier lieu un « inventaire » de la nature et de l'extension des lésions présentes (endoscopie-histologie, imagerie) et un bilan biologique qui recherche en second lieu les marques d'un syndrome inflammatoire, d'atteintes extra-digestives et de perturbations de l'état nutritionnel du sujet exploré.

#### a. Bilan clinique

En général, la maladie de Crohn est diagnostiquée lors d'une poussée au cours de laquelle le patient ressent des symptômes digestifs, généraux et parfois non digestifs comme précisé précédemment. Le médecin traitant commence par examiner le patient et l'interroge sur ses symptômes.

Le diagnostic clinique avec l'association d'une diarrhée, de douleurs de la fosse iliaque droite et une altération de l'état général avec un fébricule ou une fièvre chez un sujet jeune doit conduire à évoquer une maladie de Crohn. Des lésions anopérinéales (fistules, fissures, abcès) associées sont également très évocatrices.

Plusieurs examens complémentaires sont nécessaires pour établir le diagnostic de maladie de Crohn, le médecin traitant fait donc appel à des spécialistes (gastroentérologue, radiologue, rhumatologue, ophtalmologiste, chirurgien, pédiatre si le malade est un enfant, etc.).(15)

#### b. Bilan morphologique

La coloscopie est l'examen de référence et sera systématiquement réalisée car elle permet d'établir le diagnostic positif, préciser l'étendue de la maladie et sa sévérité. Elle sera également utilisée pour la surveillance afin de prévenir la survenue de complication mais aussi pour établir un diagnostic de gravité pouvant conduire à une indication chirurgicale.

Dans l'évaluation initiale de la maladie de Crohn, l'iléocoloscopie complète avec biopsie est indispensable au diagnostic positif et différentiel.(8)

La coloscopie relève la présence d'ulcérations plus ou moins profonde, et/ou de rétrécissements au niveau du grêle ou du côlon. On recherche aussi une complication comme un abcès ou une fistule en particulier au niveau de la région ano-rectale. La pratique de biopsies puis l'examen au microscope est essentiel au diagnostic. En dehors des poussées, la muqueuse est souvent normale ou quelquefois atrophique.



L'endoscopie digestive haute (œso-gastro-duodénale) peut être utile pour visualiser des lésions gastriques ou duodénales possibles au cours de la maladie de Crohn.

Dans certains cas, des examens complémentaires sont nécessaires en fonction de la localisation, de l'évolution ou de la sévérité de la maladie.

Une exploration de l'intestin grêle par échographie, entéro-IRM ou vidéocapsule endoscopique permettrait de ne pas passer à côté de lésions pouvant avoir un impact notamment sur le choix du traitement optimal. (14)

Malgré son intérêt certain pour établir le diagnostic de la maladie de Crohn les examens coloscopiques présentent un certain nombre d'inconvénients. Il s'agit d'un examen invasif qui peut causer des dégâts à la paroi digestive aboutissant parfois à des saignements abondants, des perforations du côlon et des douleurs abdominales sévères. De plus, une restriction alimentaire nécessaire à la préparation de la coloscopie est demandée ainsi que la prise de solution laxative afin d'optimiser la visibilité lors de la réalisation de l'examen. (16)

L'ensemble de ces explorations permet de calculer le niveau d'activité de la maladie qui participe, avec les paramètres cliniques et biologiques, à l'élaboration d'un score de gravité, utile à l'adaptation du traitement.

### c. Scores d'évaluation de la maladie

Chaque patient est un cas particulier, il est donc impossible de standardiser un suivi médical. C'est pourquoi, pour les patients atteints de maladies chroniques comme la maladie de Crohn, une surveillance est indispensable : Elle permet de juger de l'efficacité de la thérapie mise en place et de l'adapter en fonction de la réponse mais aussi de contrôler l'absence de complications. Le choix et le rythme des explorations se font en fonction du tableau clinique, de l'importance des rechutes, de l'extension de la maladie et de son ancienneté.

L'ensemble des informations recueillies pendant la consultation permettent de calculer des scores associant des éléments cliniques, biologiques et/ou endoscopiques. Ces scores ont été développés pour comparer la sévérité des différents patients, évaluer l'évolutivité de la maladie chez un même patient, juger l'efficacité de son traitement, apprécier le risque de rechute ou encore évaluer la qualité de vie.

L'intensité et le groupement des symptômes permettent de classer une poussée de la maladie de Crohn en poussée légère, modérée ou sévère. Il est possible d'établir des index de sévérité à partir des données recueillies par l'examen clinique et de valeurs biologiques simples. Ils sont surtout utilisés dans un but de standardisation lors des essais cliniques.(6),(8)

### i. Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Le CDAI est le premier score d'évaluation de l'activité de la maladie de Crohn validé. Il est aussi appelé score de Best. Il s'agit d'un score essentiellement clinique comprenant l'évaluation de 7 paramètres cliniques et d'un paramètre biologique.

Les paramètres évalués sont le nombre de selles liquides ou très molle, les douleurs abdominales, le bien être général, les éléments liés à la maladie (fistules, arthrite, uvéites, fièvres...), la prise d'anti-diarrhéiques, la masse abdominale, l'hématocrite et le poids. (17)

C'est le score majoritairement utilisé dans les essais cliniques, mais reste peu utilisé en pratique courante, le recueil des données se faisant sur les 7 jours, cela nécessite une parfaite coopération du patient.

La stratégie thérapeutique mise en place pour le patient va dépendre de son score CDAI. Ce score va de 0 à 750. La maladie est d'autant plus sévère que le score est élevé.

- < 150 = Rémission de la maladie
- $\geq$  150 = Maladie active
  - o 150 – 220 : Maladie légère
  - o 220 – 450 : Maladie modérée
  - o > 450 : Maladie sévère

Cependant, ce score présente quelques limites : les troubles évalués sont principalement subjectifs, les manifestations extra-intestinales et les récives post-opératoires ne sont pas bien représentées, le calcul du score nécessite que le patient remplisse un carnet pendant 7 jour consécutif, le calcul du score nécessite une calculatrice ou un ordinateur et la variation inter-observateur n'est pas négligeable.

## ii. Harvey Bradshaw Index (HBI)

L'indice de Harvey-Bradshaw est un score simplifié dérivé du CDAI. Ce dernier est plus facile d'utilisation en pratique quotidienne, le recueil des données se fait au moment de la consultation et n'exige pas de calcul complexe pour déterminer le score. Cependant, le score peut varier considérablement d'un jour à l'autre en fonction de l'évolution naturelle de la maladie.(18)

Ce score ne prend en considération que 5 items : le bien être général, la douleur abdominale, le nombre de selles liquides par jour, la masse abdominale et les signes extra-digestifs.

Ce score va de 0 à 30, au plus le score est élevé au plus la maladie est sévère :

- < 4 : La maladie est inactive
- 4 – 12 : La maladie est active
- > 12 : La maladie active est très sévère

Ce score bien que plus facile d'utilisation, reste peu utilisé dans la pratique courante des cliniciens. De plus il ne permet pas d'apprécier les lésions internes.

## iii. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)

Le CDEIS, contrairement aux deux indices précédents, correspond à un indice endoscopique. Il fut développé par le GETAID (Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires) en 1989. Cet indice composite, relativement complexe, est le seul parfaitement validé dans la maladie de Crohn. L'objectif thérapeutique tendant vers la cicatrisation des muqueuses, ce score est de plus en plus utilisé pour sa pertinence à évaluer l'atteinte endoscopique. Ce score noté de 0 à 44 s'intéresse :

- A la localisation des atteintes : l'iléon, le côlon droit, le côlon transverse, le côlon sigmoïde, le côlon gauche et le rectum
- Au nombre d'ulcérations superficielles et profondes
- A la surface des lésions et des ulcérations (19)

#### iv. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

L'objectif principal de la prise en charge des patients était principalement de diminuer les symptômes de la maladie évalué par le CDAI. Grâce aux nouvelles thérapies, on recherche aujourd'hui la cicatrisation des muqueuses que l'on peut évaluer avec le CDEIS. On sait que la maladie de Crohn a un fort impact sur la qualité de vie des patients, c'est pourquoi un score dédié fut développé afin d'estimer l'évolution de l'impact de cette pathologie sur la vie des patients, c'est l'IBDQ.

Ce dernier comprend 32 items divisés en 4 domaines : les symptômes digestifs (10 items), les symptômes systémiques (5 items), les troubles émotionnels (12 items) et la fonction sociale (5 items). Pour chaque item, un ensemble de 7 affirmations sont proposées au patient, on annexe une valeur numérique à chaque item puis on additionne les notes individuelles afin d'avoir une valeur numérique totale entre 32 et 224. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie. Cet indice a été validé et est corrélé aux différents scores d'activité de la maladie.(20)

Une forme abrégée très bien corrélé avec l'IBDQ a été développée sous le nom de Short-IBDQ. Ce dernier diffère d'une part car il est auto-administré et car il est raccourci à 10 items seulement.

#### d. Diagnostic biologique non spécifique

Un bilan biologique complet est réalisé au diagnostic des patients comprenant la recherche d'éléments biologiques visant à affiner le diagnostic. Les prélèvements sanguins ne permettent pas de faire le diagnostic, mais sont utiles pour éliminer une cause infectieuse ou parasitaire, mettre en évidence un phénomène inflammatoire et étudier le retentissement de la maladie.

L'accélération de la vitesse de sédimentation, ou la présence d'une anémie, d'une thrombocytose, d'une hyperleucocytose et d'un syndrome inflammatoire biologique (fibrinogène, protéine réactive C) sont recherchés pour un diagnostic de MICI, mais ne sont pas spécifiques.

La vitesse de sédimentation, très largement utilisée, met plusieurs jours ou semaines à se normaliser, même lorsqu'une rémission clinique est obtenue et n'a donc qu'un intérêt limité.

La protéine réactive C (CRP) est la meilleure protéine corrélée à la phase aiguë de l'inflammation car sa demi-vie courte (< 24 heures) permet d'observer des modifications rapides en fonction de l'état inflammatoire. Malheureusement, cette dernière n'est pas spécifique de l'inflammation intestinale et peut donc être modifiée par une inflammation systémique.

La thrombocytose est un bon reflet de l'inflammation, bien corrélé à la gravité de la maladie de Crohn. Des concentrations supérieures à 400 000/mm<sup>3</sup> sont plus fréquentes dans les poussées sévères que celles d'intensité minimale ou modérée. Cependant, la thrombocytose est aggravée par une carence martiale, fréquente au cours de la maladie de Crohn mais non spécifique de cette pathologie.

La numération formule sanguine et la ferritine permettent de rechercher une anémie, une carence en fer et vitaminique (D et B12). Le dosage des protéides sanguins de l'albumine et du cholestérol permet d'apprécier l'état nutritionnel. Il est également possible de trouver des anomalies du bilan hépatique, faisant suspecter une cholangite sclérosante.(8),(9)

La combinaison d'anticorps de type anti-saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) et anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) est utilisée comme un outil de discrimination entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Les ASCA avec une spécificité de 93 % pour la maladie de Crohn et les ANCA avec une spécificité de 89 % pour la rectocolite hémorragique. Ces deux auto-anticorps ont une sensibilité de 55 %. (14)

Cependant, ces marqueurs biologiques ne sont pas spécifiques et ne permettent pas à eux seuls de faire le diagnostic.

#### e. Diagnostic biologique spécifique

Face au manque de spécificité des éléments biologiques cités ci-dessus, l'identification d'un bon biomarqueur c'est-à-dire un marqueur biologique sensible et spécifique avec une bonne précision et des mesures reproductibles était nécessaire.(21) Les chercheurs ont identifiés la calprotectine.

## i. Généralités

La calprotectine fécale est un hétérodimère de 36 kDa constitué de deux protéines MRP8 et MRP14 liant le calcium et le zinc faisant partie de la famille des S100 dont le rôle est incomplètement élucidé. Elle fut découverte par l'équipe de Fagerhol en 1980. (1)

Elle est contenue dans des granules cytoplasmiques et représente 5% des protéines totales et 60% des protéines cytosoliques des polynucléaires neutrophiles représentant la source principale de calprotectine. Elle est sécrétée par les polynucléaires neutrophiles lorsqu'ils sont soumis à un stress comme l'inflammation de la muqueuse intestinale. L'altération de la barrière de la muqueuse permet aux polynucléaires de s'infiltrer dans la muqueuse après avoir traversé la paroi intestinale et ainsi de libérer la calprotectine fécale dans la lumière intestinale.

La calprotectine fécale aurait des propriétés antibactériennes et antifongiques mais aussi immunomodulatrices par une interaction avec les métalloprotéinases zinc-dépendantes responsables de l'activation de cytokines pro-inflammatoire comme le TNF- $\alpha$ . Il s'agit d'une protéine stable résistant à la dégradation des endoprotéases bactériennes de la lumière intestinale. Ainsi, les leucocytes et leur contenu protéiques se retrouvent dans la lumière digestive à la suite d'une inflammation digestive permettant la détection de la calprotectine dans les selles. Il s'agit donc d'un indicateur objectif d'activité inflammatoire digestive.(22)

Par ses attributs, la calprotectine fécale présente un triple intérêt : c'est un outil de diagnostic, de suivi thérapeutique, et de prédiction des rechutes. Les travaux de Chaabouni et al. et ceux de Boschetti et al. nous permettent d'attester de l'intérêt de ce biomarqueur ainsi que d'en cadrer l'utilisation.

## ii. Modalité d'usage

### 1) Avant l'analyse

L'analyse se fait sur un échantillon d'au moins 100mg de selles. La collecte pouvant se faire sur plusieurs jours, il est préconisé de la réaliser au même moment de la journée. La calprotectine peut résister plusieurs jours à température ambiante, cependant sa concentration peut diminuer après 72 heures.(23) C'est pourquoi il est recommandé de conserver les échantillons à une température approximative de 2-8°C pour une durée de 6 jours ou à une température inférieure à - 20°C pour une durée de 4 mois.(24)

## 2) Extraction

Le dosage de la calprotectine fécale nécessite son extraction à partir de l'échantillon collecté. L'hétérogénéité des dispositifs disponibles sur le marché permettant son extraction ne permet pas de standardiser cette étape. Le principe de base consiste en une homogénéisation des selles extraites via un vortex. Une centrifugation complémentaire peut être réalisée afin de sédimenter les plus grosses particules en suspension.(25)

## 3) Méthodes de dosage

Il existe différents dispositifs de dosage utilisant des méthodes différentes (Cf **Tableau 3.**). Il s'agit principalement de méthodes immuno-enzymatiques utilisant la capacité des anticorps monoclonaux ou polyclonaux à se fixer sur l'antigène ciblé, ici la calprotectine fécale. Il est nécessaire ensuite d'identifier et de quantifier la présence de la calprotectine. Ceci est rendu possible grâce à différentes techniques de révélation (ELISA, chromatographie, chimioluminescence, etc.). Certains de ces dispositifs permettent même une utilisation à domicile (IbDoc, Bühlmann) avec un transfert des données sur une application à télécharger sur son smartphone permettant ainsi une interprétation rapide du résultat avec un envoi possible au médecin traitant. Du fait de l'hétérogénéité des techniques des dispositifs, il est préférable d'utiliser le même dispositif pour le suivi et la surveillance de l'activité de la maladie (26).

## 4) Valeur diagnostique

Le dosage de la calprotectine fécale présente un intérêt majeur dans le diagnostic différentiel des MICI et permet d'éviter le recours aux examens endoscopiques digestifs.(27) Les travaux de chercheurs compilés dans plusieurs méta-analyses ont confirmés ces résultats chez l'adulte et l'enfant, montrant cependant une spécificité parfois un peu faible.(28),(29),(30) En se basant sur la Valeur Prédictive Négative (VPN) variant entre 0.5 et 0.91 selon la littérature (31), il est possible d'exclure une MICI active et ainsi d'éviter un examen endoscopique invasif inutile. Les valeurs normales de calprotectine fécale sont inférieures à 50µg/g de selles chez l'adulte, ainsi des valeurs comprises entre 50 et 250µg/g sont associées à une inflammation digestive active de faible intensité. Il est recommandé de réitérer ce test afin d'affiner le résultat. L'étude bibliographique réalisée par Waugh et al., préconise un suivi biologique simple pour des valeurs de 50 à 150µg/g, car de telles valeurs ne sont observés que dans certaines pathologies graves, notamment dans le syndrome de l'intestin irritable.(27) La spécificité de ce biomarqueur pour les MICI n'est donc pas de 100%, on observe une hausse de la calprotectine fécale dans d'autres pathologies du système digestif.

<i>Nom</i>	<i>Fabricant</i>	<i>Méthode</i>	<i>Type d'Anticorps</i>	<i>Gamme de mesure (µg/g)</i>
<b><i>Certest Calprotectin</i></b>	Biotec	Immuno-chromatographie semi-quantitative	Monoclonal	50 – 200
<b><i>Calprotectin Quantum Blue</i></b>	Bühlmann	Immuno-chromatographie quantitative	Monoclonal	30 – 1800
<b><i>Calprotectin</i></b>	Bühlmann	ELISA	Monoclonal	30 – 1800
<b><i>Calprolab</i></b>	Calpro	ELISA	Polyclonal, monoclonal	25 – 2500
<b><i>Liaison et Liaison XL Calprotectin</i></b>	Diasorin	Dosage immunologique avec détection en chimioluminescence	Monoclonal	5 – 800
<b><i>Calprest et Calprest NG</i></b>	Eurospital	ELISA	Polyclonal, monoclonal	15 – 500 15 – 3000
<b><i>Calfast</i></b>	Eurospital	Immuno-chromatographie quantitative	Polyclonal, monoclonal	50 – 300
<b><i>IDK Calpro</i></b>	Immundiagnostik	ELISA	Monoclonal	60 – 250
<b><i>Inova Quanta Flash Calprotectin</i></b>	Innova Diagnostics	Dosage immunologique avec détection en chimioluminescence	Polyclonal, monoclonal	16 – 3500
<b><i>Orgentec Calprotectin</i></b>	Orgentec	ELISA	Polyclonal	0 – 1000
<b><i>Ridascreen Calprotectin</i></b>	R-Biopharm	ELISA	Monoclonal	20 – 800
<b><i>Calprotectin 2 ELIA</i></b>	Thermo Fischer	Dosage immunologique avec détection en chimioluminescence	Monoclonal	15 – 3000

**Tableau 3.** Principales caractéristiques des différents kits de dosage de calprotectine fécale.(32)



### iii. Corrélation avec les scores d'activité

Il a été montré que l'augmentation de la calprotectine dans les selles était corrélée avec les principaux scores d'évaluation clinique et endoscopique (33),(34),(35). Son intérêt dans le diagnostic est supérieur aux autres paramètres biologiques anciennement utilisés, comme l'élévation de la CRP, qui bien que témoignant d'un processus inflammatoire, n'est absolument pas spécifique d'une inflammation intestinale.

### iv. Applications cliniques

#### 1) Diagnostic étiologique

La capacité de la calprotectine fécale à différencier des patients symptomatiques atteints d'un syndrome de l'intestin irritable de ceux ayant une pathologie organique comme les MICI est très étudié. Il existe plusieurs méta-analyses et revues systématiques indiquant une sensibilité globale de 80 à 98 % et une spécificité de 68 à 96% pour des valeurs limites de calprotectine allant de 30 à 100  $\mu\text{g/g}$  de selles chez l'adulte (28), (36). On trouve dans la majorité des études un seuil de calprotectine fécale de 50  $\mu\text{g/g}$  avec une très bonne valeur prédictive négative pour le diagnostic de MICI. Cela permet d'orienter le besoin d'examen complémentaires chez des patients avec des symptômes gastro-intestinaux non spécifiques ayant une faible probabilité de MICI avant le test. Cette stratégie retarde le diagnostic chez seulement 7% des patients réellement atteints de MICI mais réduirait de 67% le nombre de patients adulte nécessitant une coloscopie (28).

Dans le cas où le patient présente une diarrhée aiguë ou chez les patients symptomatiques présentant une probabilité élevée de MICI, il est préférable de ne pas réaliser de test de calprotectine fécale afin d'éviter la survenue de faux négatifs, il en est de même chez les patients à haut risque de cancer pour lesquels un bilan endoscopique immédiat demeure le meilleur outil diagnostique.

Un test positif doit toutefois systématiquement être interprété dans le contexte clinique global, car comme nous l'avons vu précédemment, la calprotectine peut être élevée dans de nombreuses autres affections gastro-intestinales (28).

## 2) Intérêt de la calprotectine fécale pour le suivi thérapeutique des patients

### a. Symptomatiques

Il est primordial d'évaluer objectivement la présence et l'intensité de l'inflammation intestinale chez des patients symptomatiques atteints de MICI afin d'optimiser la prise en charge de cette maladie d'autant plus qu'au cours des MICI, particulièrement la maladie de Crohn, la corrélation entre symptômes et inflammation intestinale est imparfaite. L'endoscopie reste l'examen de référence pour la détection et la quantification de l'inflammation de la muqueuse dans la prise en charge de la maladie de Crohn d'autant plus que la cicatrisation de la muqueuse est l'objectif thérapeutique optimal qui permet de modifier l'histoire naturelle de la maladie et d'en améliorer les résultats à long terme (33), (37). Dans la pratique courante, la calprotectine fécale représente un biomarqueur objectif et fiable de la poussée inflammatoire, sa corrélation avec les scores d'activités endoscopiques fut démontré dans plus de 15 études (33), (38), (39). Cependant, selon les études le coefficient de corrélation de la calprotectine fécale avec le score d'activité endoscopique CDEIS est compris entre 0.47 et 0.83 dans la maladie de Crohn. Un seuil de 250 µg/g de selles est considéré comme le meilleur seuil capable de distinguer la présence de signes d'activité inflammatoire permettant de différencier un patient en poussée d'un patient inactif avec une sensibilité comprise entre 60 et 71 % et une spécificité comprise entre 78 et 85% pour la maladie de Crohn. La mesure de la CRP n'améliore pas pour autant la performance de la calprotectine fécale dosée seule. La calprotectine fécale est mieux corrélée avec l'activité endoscopique qu'avec les scores d'activité clinique et mieux que la CRP avec l'activité endoscopique (39). Pour améliorer la fiabilité de la calprotectine fécale, il convient d'obtenir un niveau de base de ce marqueur pendant une période d'inflammation active connue, idéalement au moment d'une endoscopie, permettant ainsi de corréler la valeur individuelle de calprotectine du patient avec l'activité endoscopique.

## b. Asymptomatiques

### i. Identification de patients en cicatrisation muqueuse

La cicatrisation muqueuse représente avec la rémission clinique les objectifs thérapeutiques principaux dans la prise en charge des MICI. C'est en 2015 dans l'étude STRIDE qu'un consensus d'expert a présenté la calprotectine fécale comme outils d'aide au médecin pour atteindre ces objectifs (37). Malgré l'hétérogénéité des définitions de la cicatrisation muqueuse et des seuils de calprotectine fécale retenus (allant de 50 à 250 µg/g de selles) d'une étude à l'autre, de nombreuses données appuient la corrélation entre une normalisation de la calprotectine fécale et l'atteinte d'une cicatrisation des lésions intestinales. Une sous analyse de l'étude STORI du GETAID a rapporté chez des patients avec une maladie de Crohn en rémission qu'une calprotectine fécale inférieure 200 µg/g de selles avait une sensibilité de 80 % et une spécificité de 53 % pour discriminer les patients sans lésion endoscopique significative (CDEIS  $\leq$  3) des patients actifs avec des lésions muqueuses (40).

### ii. Identification de patients à risque de rechute

Parmi les patients asymptomatiques, certains sont plus susceptibles de rechuter et il a été mis en avant dans plusieurs études prospectives que la calprotectine fécale permettait de les identifier. Dans la maladie de Crohn, une valeur de 200 µg/g de selle est associée à un risque de rechute multiplié par 4 dans l'année suivant le dosage par rapport aux patients ayant une concentration plus faible. Une méta-analyse comprenant 6 études publiée en 2012 et regroupant 354 patients atteints de la maladie de Crohn a confirmé la performance du dosage de la calprotectine fécale à prédire la rechute avec une sensibilité de 78 % et une spécificité de 73 % (29). Une analyse post-hoc de l'étude STORI comprenant 113 patients avec une maladie de Crohn en rémission a montré que la CRP (> 5 mg/L) et la calprotectine fécale (> 250 µg/g) étaient tous deux des facteurs prédictifs de rechutes après l'arrêt du traitement par biothérapie et maintien de l'immunosuppresseur. La calprotectine fécale s'élevait de manière plus précoce (4-6 mois) avant la survenue des symptômes que la CRP (3 mois) (41).

Il existe cependant une variabilité intra-individuelle des valeurs de calprotectine fécale, et ce d'autant plus que la MICI est en poussée, c'est pourquoi il n'est pas recommandé de se fier à un dosage unique et isolé. On préconise donc un suivi répété de la calprotectine fécale au cours du temps, certainement plus performant qu'un dosage ponctuel.

Il est très important de détecter les patients asymptomatiques à risque de rechute, il sera alors possible d'optimiser la stratégie de traitement et de l'intensifier à un stade précoce de l'inflammation. Le rythme optimal de surveillance du dosage de calprotectine fécale reste toutefois à déterminer même si les données de la littérature plaident pour un dosage tous les 3-6 mois.

### 3) Prédiction récidive post opératoire

La prise en charge de la maladie de Crohn ne permet pas de guérir de la maladie mais simplement de la contrôler et d'éviter la survenue de complications. Bien que les traitements innovants tels que les biothérapies et autres nouvelles molécules soient de plus en plus utilisés en pratique courante, près d'un patient sur deux nécessite encore une intervention chirurgicale dans les 10 premières années de l'évolution de la maladie (42). Malgré la résection iléo-colique, près de deux tiers des patients vont présenter une récidive endoscopique à 12 mois qui est fortement prédictive d'une récidive clinique chez près d'un patient sur deux dans les cinq ans (43). L'endoscopie par iléo-coloscopie, 6 à 12 mois après la chirurgie demeure à ce jour, l'examen de référence pour détecter la survenue de lésions endoscopiques précoces et donc pour orienter vers la méthode de prise en charge optimale avant que ces lésions ne s'aggravent (44).

Cependant, certaines études prospectives mettent en avant le bénéfice du dosage de la calprotectine fécale dans l'année suivant l'opération avec une bonne corrélation du biomarqueur avec le score de récidive endoscopique de Rutgeerts. Un taux de calprotectine fécale ne dépassant pas les 100 µg/g de selles est prédictif d'une absence de récidive endoscopique avec une valeur prédictive négative supérieure à 90% (45),(46),(47). Une telle valeur prédictive négative permettrait d'éviter la réalisation d'examens endoscopiques invasifs dans l'année suivant la chirurgie pour plus de 30% des patients ayant une calprotectine fécale inférieure à 100 µg/g.

### **III. Prise en charge de la maladie de Crohn**

#### **1. Objectifs**

Historiquement, la gestion de la maladie de Crohn s'est concentrée sur l'induction et le maintien de la réponse symptomatique et de la rémission. L'histoire naturelle de la maladie de Crohn dans le cadre d'une telle stratégie de traitement favorise l'évolution d'une maladie principalement inflammatoire dans la phase précoce à des complications de sténose, de fistule et d'abcès qui nécessitent une intervention chirurgicale dans la phase tardive. En fin de compte, de nombreux patients subissent une perte de la fonction intestinale en raison de dommages structurels et d'une perte chirurgicale de l'intestin.

Cette observation a incité les chercheurs à commencer à utiliser des mesures supplémentaires au-delà des instruments validés qui mesurent l'activité clinique de la maladie (le CDAI et le HBI). L'un de ces paramètres évolutifs qui semblerait cliniquement significatif est la « rémission sans corticoïdes », étant donné que de nombreux patients deviennent dépendants des stéroïdes et que la dépendance aux stéroïdes est associée à une toxicité importante.

La disparition des ulcères liés à l'inflammation et l'ulcération des muqueuses, appelées « cicatrisation des muqueuses », est un autre critère d'évaluation évolutif qui présente également un intérêt. Les données préliminaires suggèrent que ce critère d'évaluation est également cliniquement significatif car il a été associé à une réduction des taux d'hospitalisation et de chirurgie.(48)

Pour atteindre ces objectifs, un véritable arsenal thérapeutique est mis à disposition des médecins. Cela nécessite une analyse rigoureuse afin d'adapter la bonne thérapie en fonction du type et du stade de l'atteinte.

#### **2. Traitements pharmacologiques**

##### **a. Corticoïdes**

Les corticoïdes sont des médicaments dérivés de la cortisone, hormone naturellement sécrétée dans l'organisme par les glandes surrénales. Les corticoïdes ont une action anti-inflammatoire puissante, c'est pourquoi ils sont prescrits dans le traitement des poussées des MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin). Deux classes de corticoïdes sont utilisées dans ces maladies : Les corticoïdes qui ont essentiellement une action locale intestinale et les corticoïdes classiques.

## i. Les corticoïdes à action locale

### 1) Mode d'utilisation et indication

Le budésonide (Entocort®, Mikicort®) est un médicament de la famille des corticoïdes qui a la particularité d'avoir une action essentiellement locale, limitée à l'intestin. En effet, il ne diffuse que faiblement dans la circulation sanguine et a donc moins d'effets secondaires que les autres corticoïdes.

Il se présente sous forme de gélules de 3 mg. Chaque gélule contient des granules qui résistent à la digestion par l'estomac (granules gastro-résistants). Les gélules sont conçues pour libérer le médicament au niveau de la fin de l'intestin grêle (iléon) et du début du gros intestin (côlon ascendant ou côlon droit). La posologie employée le plus souvent est de 3 gélules (soit 9 mg/j) en une prise le matin et le traitement ne sera pas arrêté brutalement mais progressivement diminué. Les gélules doivent être avalées avec de l'eau et ne doivent pas être ouvertes ou mâchées.

Le budésonide est prescrit dans les poussées de maladie de Crohn d'intensité légère ou modérée, affectant la fin de l'intestin grêle et/ou le début du côlon. Le budésonide n'est pas efficace quand la maladie de Crohn touche d'autres segments du tube digestif. Le budésonide est utilisé dans d'autres maladies que la maladie de Crohn, en particulier pour traiter la diarrhée chronique dans les colites microscopiques (colite lymphocytaire, colite collagène).

### 2) Précautions d'emploi – Effets Secondaires

Bien que l'effet corticoïde sur l'organisme du budésonide soit faible (en dehors de l'intestin) les précautions habituelles observées lors d'un traitement prolongé par la cortisone sont à discuter avec votre médecin : diminution de la consommation de sel, régime riche en calcium, pauvre en glucides.

Les contre-indications temporaires à son emploi sont les infections sévères ou certaines infections virales évolutives (par exemple herpès, varicelle, zona). Bien que le passage du médicament dans le sang soit faible, la prudence s'impose en cas de tuberculose, d'hypertension artérielle, de diabète, d'ostéoporose, de cataracte ou d'insuffisance hépatique sévère. La surveillance d'un diabète connu doit être renforcée.

Il est recommandé de ne pas utiliser de vaccin vivant (fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle, rotavirus) pendant la durée du traitement. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe ou du pneumocoque, peuvent être pratiqués et sont même conseillés. Le médicament peut être prescrit au cours de la grossesse. En cas de traitement prolongé, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter. Du fait du faible passage dans le sang de ce médicament (détruit à 90 % lors de son passage dans le foie), ses effets indésirables sont nettement moins marqués qu'avec les autres corticoïdes oraux : syndrome de Cushing, troubles de l'humeur, irritabilité, troubles de la vue, éruption cutanée, œdème des jambes, ostéoporose.(49)

## ii. Les corticoïdes classiques

### 1) Mode d'utilisation et efficacité

Les corticoïdes sont un traitement très efficace des poussées de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn. Ils permettent une régression rapide des symptômes dans 60 à 90% des cas, selon la posologie utilisée et une disparition des lésions endoscopiques dans la rectocolite hémorragique notamment. Ils ne doivent pas être poursuivis au-delà de 2 à 4 semaines en cas d'absence d'efficacité. Ils ont cependant des inconvénients : ils ne peuvent être maintenus à dose élevée que sur des périodes assez courtes, de quelques semaines ou quelques mois, en raison de leurs effets indésirables et aussi d'une absence d'efficacité au long cours. De plus, quand on diminue les doses ou rapidement après leur arrêt, certains patients rechutent (ils sont corticodépendants). Ces inconvénients justifient de ne les utiliser que lorsqu'ils sont véritablement indispensables, en tentant de limiter la durée de traitement. L'utilisation des corticoïdes au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique est aussi parfois l'occasion de débiter un traitement immunosuppresseur et/ou une biothérapie en traitement d'entretien pour éviter les rechutes de la maladie. Il existe différentes formes de corticoïdes. Les plus employés sont la prednisone (Cortancyl®), la prednisolone (Solupred®) et la méthylprednisolone (Médrol®) qui se donnent par voie orale. Dans les poussées les plus fortes, on utilise parfois aussi des formes injectables (intraveineuse), par exemple le Solumédrol®, l'Hydrocortisone® ou le Célestène®. Lorsque la maladie touche le rectum ou la partie susjacent du côlon, on peut aussi administrer les corticoïdes par voie rectale sous forme de mousse (Colofoam®), de lavements (lavements reconstitués de Solupred®) ou de suppositoires (suppositoires reconstitués de Solupred®).

Selon le médicament corticoïde utilisé, la posologie n'est pas la même. Ainsi, 50 mg de Solupred® ou de Cortancyl® correspondent à 40 mg de Médrol® et de Solumédrol®, à 200 mg d'Hydrocortisone® et à 6 mg de Célestène®.

La posologie utilisée est variable suivant les cas. En cas de maladie sévère, le schéma le plus fréquemment utilisé comporte une période initiale de 3 semaines au maximum avec 40 à 80 mg de prednisone ou de prednisolone par jour. Puis, lorsque l'effet est obtenu, on diminue peu à peu la dose, en faisant des « paliers » de 10 ou 5 mg, chaque semaine. Il ne faut pas interrompre un traitement corticoïde brutalement pour deux raisons : cela favorise les rechutes de la maladie et il existe un risque dû au sevrage des corticoïdes.

La fiche « médicament » qui accompagne les différents corticoïdes et le dictionnaire Vidal ne signalent pas leur emploi dans les maladies inflammatoires de l'intestin car les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas fait la démarche de l'enregistrement de ces médicaments pour leur effet spécifique dans ces maladies (les corticoïdes étant utilisés dans de nombreuses autres maladies inflammatoires).

## 2) Précautions d'emploi

Les véritables contre-indications à l'emploi des corticoïdes sont rares : infections évolutives sévères, glaucome et cataracte, ainsi que certaines maladies psychiatriques. Le diabète n'est pas une contre-indication absolue, mais les corticoïdes risquent de le déséquilibrer temporairement, ce qui justifie parfois d'utiliser des injections d'insuline. Il faut éviter ou limiter l'usage des corticoïdes en cas d'ostéoporose ou d'hypertension artérielle sévère. Les corticoïdes peuvent être utilisés pendant la grossesse. Des interactions avec d'autres médicaments sont possibles et justifient des précautions d'emploi. La surveillance des traitements anticoagulants et du diabète doit être renforcée. Utilisés à fortes doses (>20 mg/j d'équivalent prednisone) durant au moins 2 semaines, ils diminuent significativement les défenses immunitaires et sensibilisent le patient aux infections. Il ne faut donc pas utiliser de vaccin vivant, aussi, les vaccinations suivantes sont contre-indiquées : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, peuvent être pratiqués.



### 3) Suivi médical et risques d'effets indésirables

Les effets secondaires des corticoïdes sont relativement fréquents et ce d'autant plus que le traitement est maintenu longtemps, à des posologies élevées (cf. **Tableau 4**).

Certains effets secondaires, comme les modifications du visage ou de la silhouette sont plus gênants que graves (arrondissement du faciès, augmentation du duvet ou de la pilosité) et disparaissent à leur arrêt. D'autres, comme les atteintes osseuses, la cataracte ou le retard de croissance chez l'enfant peuvent être plus sévères et justifient une surveillance particulière et une modification du traitement en cas d'apparition. Les corticoïdes doivent être pris le matin ; dans les poussées très sévères, il peut être nécessaire de faire au début du traitement une administration en deux prises, matin et soir.

Pour éviter une prise de poids excessive liée à la stimulation de l'appétit, on conseille d'éviter de trop manger, en limitant surtout les graisses. La prise de poids et le gonflement du visage ne sont pas dus, pour l'essentiel, à une rétention de sel et d'eau. Le régime sans sel, bien qu'encore souvent prescrit avec les corticoïdes, ne sert à rien sauf en cas de pathologie associée le nécessitant. Des suppléments de calcium et de vitamine D et parfois d'autres médicaments (bisphosphonates) sont donnés pour prévenir ou corriger la déminéralisation osseuse. Il est utile de faire une mesure de la densité osseuse pour ajuster le traitement si la corticothérapie est prolongée. Le dépistage de la cataracte et du glaucome est également nécessaire dans ce cas. On surveille la pression artérielle et la glycémie en cas de prédisposition à l'hypertension ou au diabète. La prise de corticoïdes met la glande surrénale au repos ; aussi dans certains cas, et particulièrement en cas de traitement prolongé, il est nécessaire de vérifier que cette dernière reprend son fonctionnement normal à l'arrêt du traitement. Ceci peut être fait par une prise de sang (« test au synacthène® ») ou une analyse d'urines de 24 heures. En cas d'insuffisance surrénale, on administre de la cortisone naturelle (hydrocortisone). La meilleure prévention des effets secondaires repose sur une utilisation mesurée des corticoïdes, en évitant une exposition prolongée par le recours à des alternatives thérapeutiques.(50)

**Effets**

**Secondaires**

**Symptômes**

**Commentaires**

<i>Modification de l'apparence de la peau</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise de poids, arrondissement du visage et apparition d'un bourrelet de graisse au niveau de la nuque.</li> <li>- Acné.</li> <li>- Vergetures, fragilité de la peau avec des ecchymoses, mauvaise cicatrisation des plaies</li> </ul>	<p>Réversibles en quelques semaines ou mois à l'arrêt du traitement et ne sont pas influencés par le régime sans sel.</p> <p>L'acné, est facilitée par les corticoïdes et régresse à leur arrêt.</p> <p>Lorsqu'une intervention chirurgicale doit avoir lieu, il est préférable, sauf urgence, de réduire au préalable progressivement la dose de corticoïdes.</p>
<i>Effets osseux</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ostéoporose pouvant se compliquer, après plusieurs années, de fractures ou tassements vertébraux.</li> <li>- Ostéonécrose</li> <li>- Retard de croissance ou de maturation de l'os chez l'enfant</li> </ul>	<p>Favorisée par la maladie par elle-même, la déminéralisation est accentuée par les corticoïdes. Son dépistage se fait en mesurant la densité de l'os par une radiographie particulière, appelée absorptiométrie ou densitométrie osseuse. Un traitement préventif et curatif est possible. Rare et révélée par une douleur osseuse souvent intense et brutale.</p>
<i>Effets oculaires</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cataracte, glaucome</li> </ul>	<p>Observés en cas de traitement prolongé, ils doivent être dépistés par un examen ophtalmologique.</p>
<i>Troubles Psychiques</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nervosité, insomnie, irritabilité, euphorie, boulimie</li> <li>- Très rarement : délire, hallucinations</li> </ul>	<p>Fréquents, souvent gênants, mais réversibles à l'arrêt du traitement. Imposent la diminution rapide des doses et sont parfois le fait d'une maladie psychiatrique préexistante.</p>
<i>Diabète</i>	<p>Principalement chez le sujet obèse ou prédisposé au diabète</p>	
<i>Hypertension artérielle</i>	<p>Surtout chez les patients prédisposé</p>	
<i>Infections</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquence accrue des infections</li> <li>- Augmentation du risque infectieux suivant une chirurgie quelle qu'elle soit</li> </ul>	<p>Ces infections peuvent être sévères et leur risque sous corticoïdes est au moins égal, voire plus important qu'avec les immunosuppresseurs traditionnels (Imurel®, Ledertrexate®) et les biothérapies (Remicade®, Humira®, Simponi®). Ce risque dépend de la dose utilisée, de la durée du traitement et de la prise simultanée d'autres traitements immunosuppresseurs.</p>
<i>Insuffisance de la glande surrénale à l'arrêt du traitement</i>	<p>Marquée par une fatigue intense, des douleurs abdominales ou musculaires, cette complication rare survient à l'arrêt d'un traitement, souvent prolongé. Elle peut avoir des conséquences graves, ce qui justifie de ne jamais interrompre brutalement la corticothérapie. Elle traduit la mise en sommeil de la glande surrénale sous l'effet des corticoïdes. La reprise de la fabrication du cortisol (hormone naturelle) peut, dans certains cas, demander plusieurs mois. Elle est évaluée en réalisant un « test au synacthène® ». Le risque est prévenu en administrant temporairement de l'hydrocortisone, qui correspond à la cortisone naturelle</p>	

**Tableau 4.** Principaux effets secondaires des corticoïdes

## b. Les immunosuppresseurs

### i. Azathioprine et 6-mercaptopurine

#### 1) Indications et efficacité

L'Azathioprine (Imurel®) et la 6-mercaptopurine (Purinéthol®) sont des médicaments qui freinent l'immunité qui est excessive dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Ils appartiennent donc à la classe des immunosuppresseurs. Ils sont efficaces dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, dans lesquelles ils étaient classiquement réservés aux formes les plus évolutives ou de traitement difficile (rechutes fréquentes, poussées sévères, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères, ...). Depuis les années 2000, ils sont plus largement et plus précocement prescrits après le diagnostic de la maladie car ils permettraient d'en ralentir l'évolution. Une réponse complète (rémission sans corticoïdes) ou incomplète (rémission avec une dose de corticoïdes plus faible que la dose de corticodépendance initiale) est obtenue dans 40 à 70 % des cas. La réponse à ces médicaments est souvent lente : elle prend en moyenne 3 mois, parfois davantage. Ce ne sont donc pas des médicaments susceptibles de résoudre une situation urgente. Le Purinéthol® est un dérivé de l'Imurel® (l'azathioprine est transformée en 6-mercaptopurine dans l'organisme) et l'action des deux médicaments est considérée équivalente (mais la dose administrée est différente). On utilise en France plutôt l'Imurel®, car le laboratoire qui le commercialise a fait des démarches pour obtenir des autorités de santé, une indication spécifique du produit dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, alors que cela n'a pas été fait pour le Purinéthol®. Ce dernier peut néanmoins être utilisé à la place de l'Imurel®. La durée optimale du traitement n'est pas connue mais tous les spécialistes considèrent qu'elle doit être prolongée au minimum plusieurs années si le traitement est efficace et bien toléré. L'Imurel® et le Purinéthol® peuvent aussi être prescrits en association avec un traitement par anticorps monoclonal, de type infliximab (Remicade®). On parle alors de « combo-thérapie » dont les objectifs sont à la fois d'additionner l'effet anti-inflammatoire des deux traitements, et aussi de réduire l'immunisation contre les anticorps monoclonaux grâce à l'effet immunosuppresseur de l'Imurel® et du Purinéthol®.

#### 2) Précautions d'emploi et grossesse

Comme avec tous les immunosuppresseurs, les vaccins vivants sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, peuvent être utilisés.

L'association avec l'allopurinol (Zyloric®) est possible mais doit être très prudente et nécessiter une diminution de dose car elle augmente le risque d'effets secondaires. Les études de toxicologie chez l'animal ont conclu à un risque pour le fœtus, dans certaines espèces, ce qui justifie la recommandation de ne pas administrer le traitement en cas de grossesse. Toutefois, des études menées chez l'homme ou la femme n'ont pas montré d'augmentation significative du risque de malformation du fœtus ou d'autres complications de la grossesse par rapport au risque naturel. Aussi, si le traitement est indispensable pour contrôler la maladie, on doit envisager qu'il soit poursuivi au moment de la conception (chez l'homme et chez la femme) et tout au long de la grossesse. L'attitude à adopter vis-à-vis du traitement est donc discutée au cas par cas avec le spécialiste, en cas de désir de grossesse. La décision met en balance les risques théoriques (liés aux données chez l'animal) et ceux de la maladie intestinale elle-même. Néanmoins, les dernières recommandations du groupe ECCO (European Crohn's Colitis Organization), parues en 2015, soulignent l'intérêt qu'il y a à poursuivre ce traitement pendant la grossesse quand son indication de départ est indiscutable, les bénéfices l'emportant largement sur les risques. Par précaution, l'allaitement n'est pas officiellement recommandé, mais il faut savoir que la quantité de produit passant chez l'enfant via le lait est très faible (moins de 0,6% de la dose maternelle) et les risques pour l'enfant probablement nuls.

### 3) Dose – Effets indésirables – Suivi médical

La dose initiale est adaptée au poids de la personne et est habituellement comprise entre 2 et 2,5 mg/kg/j pour l'Imurel® et 1 et 1,5 mg/ kg/j pour le Purinéthol®. Cette dose peut être augmentée ou diminuée selon l'efficacité, la tolérance et les résultats des dosages sanguins. Les effets secondaires de ces médicaments sont variés et bien connus (ces médicaments sont utilisés depuis les années 1960). Beaucoup d'entre eux peuvent être évités ou minimisés par une surveillance rigoureuse de la prise de sang.

- Ces médicaments entraînent souvent une baisse des globules blancs, plus rarement des plaquettes et des globules rouges.
  - Cet effet peut se manifester dès les premiers jours : certaines personnes (moins de 1%) sont en effet très sensibles au médicament et il est fondamental de s'en apercevoir vite. C'est pour cette raison qu'une surveillance de la Numération Formule Sanguine (NFS) est nécessaire toutes les semaines pendant les huit premières semaines de traitement.

- Par la suite, il est nécessaire de maintenir pendant toute la durée du traitement une surveillance trimestrielle de la NFS. En effet, on observe d’abord généralement une baisse lente des globules blancs, en particulier des lymphocytes, qui se stabilise en général après plusieurs mois.
- Mais même après plusieurs années, une baisse des globules blancs reste possible, justifiant de ne pas relâcher la surveillance de la NFS. Cette baisse tardive des globules blancs est généralement causée par des facteurs associés, comme une infection virale, la prise d’un autre médicament (allopurinol...) ou un manque en certaines vitamines... La chute des globules blancs, lorsqu’elle est profonde, peut être responsable de fièvre et d’infections. La surveillance de la Numération Formule Sanguine (NFS) doit donc être très stricte et les résultats doivent être immédiatement communiqués au médecin. On peut observer sous traitement une augmentation de la taille des globules rouges (baisse modérée du nombre et augmentation du volume globulaire moyen ou VGM) qui témoigne de l’action du médicament et ne prête pas à conséquences. Le **Tableau 4** ci-après permet l’interprétation des résultats de la NFS et donne les éléments d’alerte.

<i>Effets Secondaires</i>	<b>Commentaires</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Globules blancs (leucocytes) &lt; 3000/mL</i></li> <li>- <i>Polynucléaires neutrophiles &lt; 1500/mL</i></li> <li>- <i>Lymphocytes &lt; 600/mL</i></li> <li>- <i>Plaquettes (thrombocytes) &lt; 100.000/mL</i></li> <li>- <i>Hémoglobine &lt; 10 g/dL</i></li> </ul>	<p><i>Appeler le médecin pour décider ou non d’un changement de posologie. Si impossibilité de le joindre, interrompre l’Imurel® ou le Purinethol® en attendant sa réponse</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Globules blancs (leucocytes) &lt; 1500/mL</i></li> <li>- <i>Polynucléaires neutrophiles &lt; 1000/mL</i></li> <li>- <i>Lymphocytes &lt; 200/mL</i></li> <li>- <i>Plaquettes (thrombocytes) &lt; 70.000/mL</i></li> <li>- <i>Hémoglobine &lt; 8 g/dL</i></li> </ul>	<p><i>Arrêter immédiatement l’Imurel® ou le Purinethol®. Appeler impérativement le médecin notamment pour qu’il prescrive une surveillance biologique adaptée, et dans tous les cas avant de tenter de reprendre le traitement</i></p>

**Tableau 4.** Interprétation des résultats de la NFS

- Certaines manifestations d'intolérance sont d'origine allergique, survenant habituellement précocement (premier mois) après le début du traitement : fièvre, éruption cutanée, douleurs des articulations, syndrome grippal... Deux d'entre elles doivent être signalées car elles peuvent faire croire à tort à des symptômes de la maladie : les pancréatites aiguës (3% des cas), responsables de douleurs fortes et permanentes dans la partie haute de l'abdomen, ne ressemblant pas aux spasmes habituels des MICI ; leur diagnostic repose sur la mise en évidence d'une augmentation importante de la lipase sanguine ; des troubles digestifs intenses (moins de 1% des cas) avec diarrhée, douleurs abdominales, vomissements, parfois un malaise et une chute de la tension. L'arrêt du traitement doit être immédiat et définitif et permet la disparition complète des symptômes, sans séquelles. Dans certains cas, on peut tenter d'utiliser le Purinethol® en remplacement de l'Imurel® (ou l'inverse si le Purintéhol® a été utilisé en premier) car il peut être toléré environ une fois sur deux (sauf en cas de pancréatite).
- Une toxicité hépatique est possible (1 - 3% des cas) et ne donne le plus souvent aucun symptôme. Il faut faire un dosage des enzymes hépatiques (transaminases ASAT et ALAT, gamma-GT) avant le traitement, tous les mois pendant les trois premiers mois puis tous les trois mois. Ces anomalies sont habituellement rapidement réversibles après diminution ou arrêt du médicament. Une complication hépatique particulière, l'hyperplasie nodulaire régénérative, atteindrait préférentiellement les patients de sexe masculin ayant eu une résection intestinale étendue. Le dépistage de cette complication nécessite également la surveillance régulière du taux de plaquettes, dont la diminution progressive et tardive doit rendre vigilant. Les atteintes sévères du foie sont exceptionnelles mais doivent être repérées précocement par la prise de sang.
- La baisse modérée de l'immunité provoquée par ces médicaments accroît légèrement le risque d'infection (environ 1% des cas). Ces infections sont surtout dues à des virus (infection à cytomégalovirus, mononucléose infectieuse, herpes, zona...) ; elles se manifestent surtout plus intensément, certaines d'entre elles seraient passées inaperçues sans le traitement, et sont parfois d'évolution plus prolongée. Elles sont favorisées par l'association à d'autres traitements immunodépresseurs (corticoïdes, ciclosporine, Remicade® ou Humira®).

L'apparition subite d'une fièvre, d'une fatigue ou de ganglions inexpliqués, doit être signalée rapidement au médecin. Le risque de lymphome (proliférations tumorales à partir de certaines cellules appartenant au tissu lymphoïde des ganglions, de la moelle et de certains organes, induites notamment par le virus d'Epstein-Barr) est réel mais très rare. La fréquence rapportée dans plusieurs séries de patients ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique traitée par Imurel® ou Purinethol® est en moyenne chaque année de 1 cas pour 1000 patients. Ce risque est plus important chez les sujets âgés (> 65 ans) et de sexe masculin. Deux types particuliers de lymphomes, très rares, mais potentiellement très graves, sont à connaître et atteignent préférentiellement les patients jeunes (< 30 ans) de sexe masculin. Il s'agit du lymphome induit par une primo-infection à virus Epstein-Barr (virus responsable de la mononucléose infectieuse) et du lymphome T hépatosplénique, observé le plus souvent en cas d'association prolongée (plus de 2 ans) de l'immunosuppresseur avec un anti-TNF (Rémicade, Humira).

- Une perte inhabituelle des cheveux est parfois constatée ; elle est le plus souvent due à autre chose que le traitement et ne doit donc que très rarement conduire à son arrêt.
- Ces médicaments provoquent une sensibilité inhabituelle au soleil. De plus, l'Imurel® et le Purinéthol® augmentent le risque de cancers de la peau (en dehors des mélanomes), pendant le traitement et peut-être aussi après son arrêt. Ces cancers non mélanocytaires de la peau ne menacent pas habituellement la vie. Néanmoins, les patients sont invités à respecter scrupuleusement les règles universelles de protection solaire (notamment éviter toute exposition solaire aux heures où les rayons ultraviolets sont les plus dangereux et d'utiliser une crème de protection solaire efficace). Une surveillance régulière par un dermatologue est aussi souhaitable, le rythme de surveillance étant proposé par le dermatologue, en intégrant les autres facteurs de risque de cancer de la peau, tels que le type de pigmentation de la peau.
- L'Imurel® et le Purinethol® n'ont pas d'effet connu sur la fertilité, chez l'homme et chez la femme. Ils ne modifient pas la qualité du sperme. Compte tenu de la sévérité de certains des effets secondaires, même s'ils sont très rares, les indications du traitement doivent être posées par un spécialiste averti. Le patient doit être bien informé des risques du traitement et des contraintes qu'il impose.(51)

## ii. Methotrexate

### 1) Indication et efficacité

Le méthotrexate (Méthotrexate®, Ledertrexate®, Novatrex® Metoject®) fait partie des immunosuppresseurs utilisés dans la maladie de Crohn. L'efficacité est bien démontrée dans la maladie de Crohn. L'efficacité dans la rectocolite hémorragique est moins bien établie. Ce médicament est habituellement réservé aux formes les plus évolutives ou de traitement difficile de ces maladies (rechutes fréquentes, poussées sévères, dépendance aux corticoïdes, lésions périnéales sévères, association au Remicade®...). Une réponse complète (rémission sans corticoïdes) est obtenue dans 40% des cas. La réponse à ce médicament est souvent assez lente et ne convient pas pour résoudre une situation urgente.

La fiche « médicament » du Méthotrexate® et le dictionnaire Vidal ne signalent pas son emploi dans les maladies inflammatoires intestinales car le laboratoire pharmaceutique n'a pas souhaité faire les démarches nécessaires pour obtenir une indication spécifique dans ces maladies. Le méthotrexate est largement utilisé, à des doses comparables, dans d'autres maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis. Ces doses sont nettement plus faibles que celles employées dans d'autres affections comme les leucémies et ceci doit être bien compris lorsqu'on lit la fiche Vidal du médicament. En effet, un bon nombre des effets secondaires qui y sont décrits concerne uniquement les fortes doses, et ne concerne donc pas les malades recevant du Methotrexate® à des doses de 15 à 25 mg/semaine pour le traitement d'une maladie de Crohn ou éventuellement d'une rectocolite hémorragique. La durée optimale du traitement n'est pas connue mais tous les spécialistes considèrent qu'elle doit être longue (plusieurs années) si le traitement est efficace et bien toléré.

### 2) Mode d'utilisation

Le Méthotrexate® se présente sous une forme injectable administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée (ampoules), le rythme des injections étant d'une par semaine. La voie orale semble moins efficace, peut-être du fait d'une mauvaise absorption et est moins souvent utilisée chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La dose prescrite est en général d'une injection de 25 mg une fois par semaine ; elle peut par la suite être diminuée à 15 mg/semaine. En cas de prise orale, on utilise les mêmes posologies, en une prise un jour par semaine. On y associe un traitement oral par l'acide folique entre les prises de Méthotrexate®, afin d'améliorer la tolérance et de compenser l'action anti-folique du Méthotrexate®.



### 3) Précautions d'emploi

Les contre-indications au Méthotrexate® sont la grossesse, l'allaitement, l'insuffisance rénale grave et l'insuffisance hépatique sévère (de discrètes perturbations du bilan hépatique ne le contre-indiquent pas).

Certains médicaments ne doivent pas être associés au Méthotrexate® comme le Bactrim® (sulfaméthoxazole-triméthoprime), phénylbutazone et acide acétyl-salicylique à dose antalgique, antipyrétique, ou anti-inflammatoire (seules sont autorisées des petites doses pour traitement antiagrégant). Certaines autres associations médicamenteuses sont déconseillées (risque accru de toxicité hématologique et rénale) : kétoprofène et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, pénicillines, ciprofloxacine, inhibiteurs de la pompe à protons, acitrétine et tous les médicaments néphrotoxiques.

Comme avec tous les immunodépresseurs, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, ne le sont pas (pour toute vaccination, il est préconisé de consulter son médecin).

### 4) Suivi médical et risque d'effets indésirables

- Le Méthotrexate® peut entraîner des malformations fœtales ; aussi la grossesse est formellement contre indiquée et une contraception efficace est indispensable. Pour la femme, la contraception doit être poursuivie jusqu'à la fin du traitement ; la conception est possible dès l'arrêt de la contraception. Chez l'homme, le Méthotrexate® doit être arrêté au moins 3 mois avant la conception. Toute grossesse survenant dans un couple où l'un des partenaires est traité par Methotrexate®, ou ayant arrêté ce médicament depuis moins de 3 mois pour l'homme, doit conduire la femme à consulter immédiatement son médecin, car une interruption thérapeutique de la grossesse doit être envisagée.
- Le Méthotrexate® peut entraîner une diminution des taux de globules blancs (leucocytes), des plaquettes et plus rarement des globules rouges (hématies). On surveille donc le taux de ces cellules sanguines grâce à la NFS. La surveillance proposée par les médecins du GETAID comporte une NFS toutes les semaines pendant le premier mois de traitement puis tous les mois pendant encore 2 mois puis tous les 3 mois pendant toute la durée de traitement.

Si l'un des taux de ces globules est anormal, il faut consulter son médecin pour que celui-ci comprenne la raison de l'anomalie sanguine (parfois une simple infection virale sans conséquence sur le traitement, parfois une toxicité du médicament imposant son arrêt ou une adaptation de posologie). Les chutes profondes des globules blancs peuvent être responsables de fièvre et d'infections.

- Le Méthotrexate® peut entraîner des anomalies du foie. Pour détecter ces anomalies, on mesure régulièrement le taux des transaminases (ASAT et ALAT) et des gamma-GT qui sont des enzymes du foie. Les transaminases pouvant augmenter dans les 48 heures après l'injection de façon transitoire, il est préférable de faire les dosages à distance de l'injection (1 à 2 jours avant l'injection suivante). Les médecins du GETAID proposent un dosage de ces enzymes au même rythme que les NFS. Si l'un des taux est anormal, il faut consulter son médecin pour que celui-ci comprenne la raison de l'anomalie sanguine ; dans certains cas il s'agit d'une toxicité du médicament imposant son arrêt ou une adaptation de la posologie. Le risque de toxicité hépatique semble très rare ou absent au cours des maladies inflammatoires de l'intestin ; il faut toutefois être très prudent quand il existe déjà une maladie du foie.
- Comme tout médicament le Méthotrexate® peut ne pas être toléré par certaines personnes du fait d'une allergie. Cette dernière peut se manifester par une éruption au niveau de la peau ou de la fièvre ; aussi ces signes doivent-ils conduire à appeler son médecin et le consulter rapidement. Il n'y a pas d'allergie « croisée » du méthotrexate avec l'azathioprine ; aussi un patient allergique à ce dernier peut recevoir du Méthotrexate®.
- Une toux persistante, parfois associée à une fièvre, peut témoigner d'une intolérance pulmonaire et doit donc faire consulter très rapidement. Ces atteintes allergiques du poumon sont rares (<1%) : elles sont potentiellement graves et peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement. Elles imposent une consultation rapide d'un médecin pour les distinguer d'infections pulmonaires.
- Certains patients ressentent des douleurs abdominales, des nausées ou des vomissements ; le médecin doit alors faire la part entre une intolérance au médicament (ce qui peut nécessiter d'adapter sa dose) et les signes de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou d'une autre affection comme une gastroentérite passagère.

- Une sensibilité inhabituelle au soleil est possible et, si c'est le cas, une protection est nécessaire.
- L'apparition d'aphtes ou d'une stomatite doit être signalée au médecin car elle peut témoigner d'une dose trop forte. Le dictionnaire Vidal mentionne que le Méthotrexate® doit être utilisé avec précaution en cas d'ulcérations digestives évolutives mais ceci ne s'applique pas aux maladies inflammatoires de l'intestin.(52)

### c. Biothérapies

C'est l'emploi thérapeutique de produits dérivés des substances présentes dans l'organisme vivant. Cette nouvelle classe médicamenteuse datant de 2000 pour les produits les plus anciens a révolutionné la prise en charge des MICI en permettant d'obtenir des rémissions chez des patients sévères.

Il existe aujourd'hui plusieurs classes thérapeutiques : anti-TNF, anti-intégrine et anti-interleukine. La première classe thérapeutique développée a été les anti-TNF avec comme premier médicament l'infliximab en 1999.

#### i. Les anti-TNF

Les anti-TNF sont des anticorps monoclonaux produits grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF $\alpha$  une protéine produite en excès au cours de la maladie des MICI. Le TNF alpha est un élément clé du processus inflammatoire. Il est produit par les cellules de l'organisme et favorise l'inflammation, en participant à la lutte contre certaines infections.

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique (mi-humain 75%, mi-souris 25%) dirigé contre le TNF alpha. Il est administré par perfusion courte. Il reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois, avant d'être détruit.

Les effets secondaires sont dominés par les infections, rarement sévères (toutefois des précautions particulières vis-à-vis de la tuberculose sont indispensables), et les réactions d'hypersensibilité (l'immunisation anti-chimérique les favorise, et favorise les échappements au traitement). L'association des immunosuppresseurs à l'infliximab est habituelle pour réduire cette immunisation (on parle de combothérapie).

L'adalimumab et le golimumab sont des anticorps monoclonaux humains produits grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF $\alpha$ . On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine et cet anticorps est humanisé à 100%. Lorsque l'on effectue une injection d'adalimumab ou de golimumab, celui-ci reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois avant d'être détruit.

Ces derniers anti-TNF se font par voie sous-cutanée. Ils ont les mêmes effets secondaires que l'infliximab en dehors des phénomènes d'immunisation.

Tous les anti-TNF n'ont pas une AMM dans la maladie de Crohn. La place des anti-TNF dans la stratégie thérapeutique des MICI est souvent en seconde ligne en échec des immunosuppresseurs classiques et/ou de la corticothérapie, mais dans certaines circonstances de maladies graves ou compliquées, ils peuvent être utilisés en première ligne.(53)

## ii. Les anti-intégrines

Le vedolizumab (Entyvio®) agit en bloquant l'intégrine  $\alpha 4$ - $\beta 7$  qui est une molécule permettant l'acheminement de cellules de l'immunité – les lymphocytes – au niveau des tissus inflammatoires du tube digestif au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique.

Au cours d'une MICI le recrutement de ces cellules est anormalement élevé ce qui amplifie et perpétue l'inflammation intestinale. Le vedolizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 qui neutralise de façon spécifique l'intégrine  $\alpha 4$ - $\beta 7$  humaine.

Cet anticorps produit grâce à la biotechnologie est humanisé à 100 %. Après une injection de vedolizumab, le produit reste présent dans l'organisme pendant 3 à 4 mois avant d'être éliminé.

Au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique, l'efficacité du vedolizumab a été démontrée chez l'adulte, par des études qui l'ont comparé à un placebo. En 2014, le vedolizumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et en Europe pour ces deux maladies :

- Lors des poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une maladie de Crohn non contrôlée, malgré un traitement conventionnel (corticoïdes, immunosuppresseurs) et/ou les anticorps anti-TNF $\alpha$  (ou bien en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires),

- Lors des poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une rectocolite hémorragique non contrôlée, malgré un traitement conventionnel (corticoïdes, immunosuppresseurs) et/ou les anticorps anti-TNF $\alpha$  (ou bien en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires).(54)

### iii. Les anti-interleukines

L'ustékinumab (Stélara®) est un anticorps monoclonal bivalent conçu pour se lier à deux cytokines (molécules messagères) du système immunitaire, appelées interleukine-12 (IL-12) et interleukine-23 (IL-23). Ces cytokines interviennent dans l'inflammation intestinale et d'autres processus à l'origine des lésions de la maladie de Crohn. En bloquant ces interleukines, l'ustékinumab réduit l'activité du système immunitaire et les symptômes de la maladie.

L'ustékinumab est produit par la « technique de l'ADN recombinant » c'est-à-dire à partir de cellules dans lesquelles un gène (ADN) a été introduit afin de produire des anticorps anti IL-12 et anti IL-23 par les cellules. Ce traitement a démontré son efficacité sur les symptômes de la maladie de Crohn dans des études de grande ampleur chez des patients en échec (CERTIFI, UNITI 2), et chez des patients naïfs (UNITI 2) d'anti-TNF.

L'ustékinumab est indiqué depuis novembre 2016 dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au védolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements. Pour l'instant, il existe des données préliminaires sur l'efficacité de l'ustékinumab dans la rectocolite hémorragique et ce traitement n'a pas encore d'AMM dans cette indication, mais il semble être efficace également dans cette pathologie.(55)

## 3. Traitements chirurgicaux

La chirurgie est une composante essentielle dans la prise en charge de la maladie de Crohn. En l'absence de complication postopératoire, elle permet une amélioration significative de la qualité de vie à 1 mois de l'intervention. On considère qu'environ 15 à 20 % des patients nécessiteront une chirurgie d'exérèse intestinale un an après le diagnostic et 50 % à 10 ans. Après cette première chirurgie, le taux de récurrence clinique sur l'intestin restant nécessitant un nouveau geste d'exérèse se situe entre 25 % et 65 % à 10 ans. 5 à 15 % des patients auront une troisième intervention, 12% une stomie définitive et 1,5 % présenteront finalement un syndrome de grêle court avec la nécessité pour certains d'un recours à une nutrition parentérale à domicile.

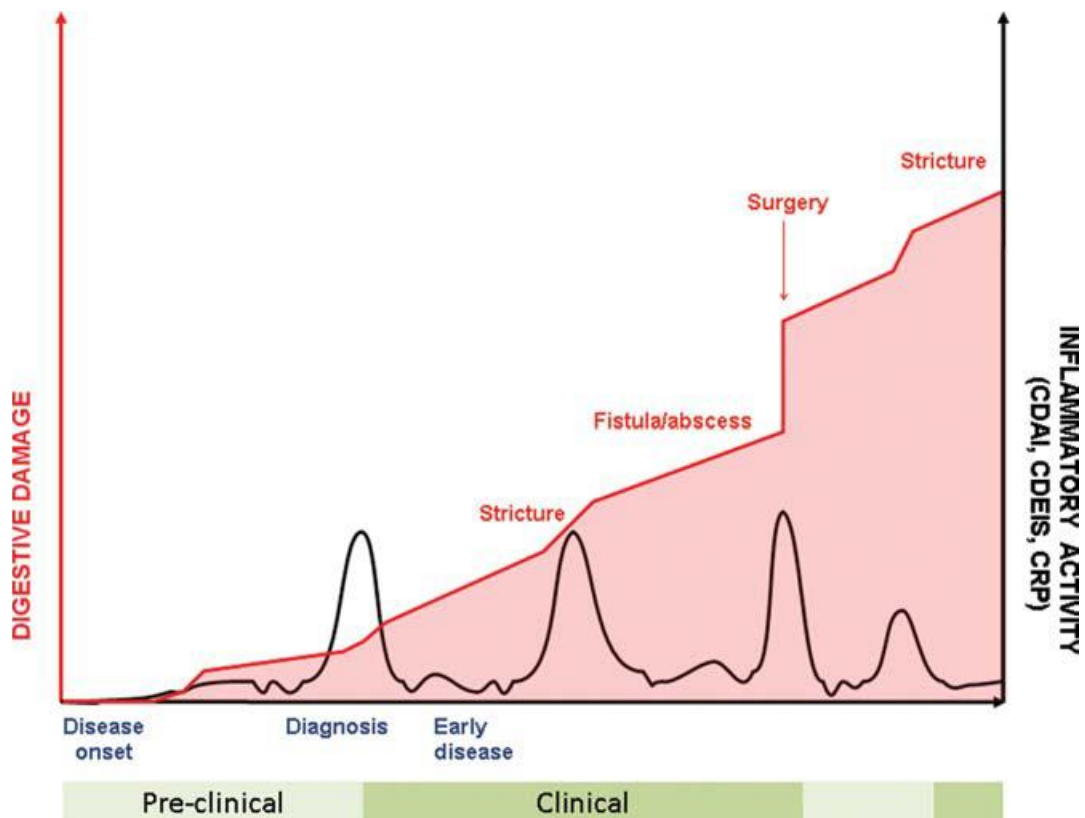
L'objectif de la chirurgie est de permettre un contrôle satisfaisant des lésions tout en réalisant la résection intestinale la plus économique, en maintenant le plus longtemps possible le schéma corporel du patient (sans stomie) et une bonne qualité de vie. La chirurgie ne s'oppose nullement au traitement médical ; au contraire, toute chirurgie dans la maladie de Crohn (excepté en cas de forme compliquée révélant la maladie) est précédée d'un traitement médical, avec réévaluation et discussion de celui-ci en postopératoire pour la prévention des rechutes en fonction du risque de récurrence de chaque patient.

Les indications chirurgicales vont donc être posées en cas d'échec, d'inefficacité ou de contre-indication au traitement médical. Elles sont évidentes en cas de sténose « non inflammatoire », résistante au traitement médical bien conduit, de longueur limitée, cicatricielle et symptomatique (avec syndrome de Koenig), ou de dysplasie, voire de cancer. Dans les formes perforantes de la maladie, l'indication opératoire est elle aussi facilement et rapidement posée, plus du fait des conséquences de la fistule que de son existence ou de sa localisation (à l'exception de la fistule interne entre l'intestin grêle et la vessie en raison du risque de sepsis à point de départ urinaire). Ainsi, les situations suivantes requièrent une intervention : péritonite, abcès responsable d'un syndrome occlusif, masse abdominale douloureuse en cas d'abcès profond, fistule entéro-cutanée à haut débit, fistules iléo-iléales ou iléo-coliques symptomatiques avec diarrhée et/ou malabsorption du fait de la création d'un « by-pass » anatomique.

D'autres situations sont plus difficiles à évaluer et ne justifient d'une chirurgie qu'en cas d'échec du traitement médical intensif : récurrence après une première résection, sténoses multiples du grêle, maladie de Crohn colorectale avec atteinte ano-périnéale (56).

#### IV. Stratégies thérapeutiques

La maladie de Crohn est une pathologie intestinale inflammatoire chronique qui affecte négativement la qualité de vie de la plupart des patients atteints de la maladie. Cette maladie fonctionne par une alternance de poussée et de période de rémission. Cependant une inflammation sous-jacente reste présente lors des phases de rémission à l'origine de complications aboutissant à des lésions destructrices telles que sténose, fistule et abcès (cf **Figure 1**). Ces complications, et les résections chirurgicales nécessaires pour les traiter, entraînent des lésions intestinales irréversibles qui à leur tour entraînent une perte de la fonction du tractus gastro-intestinal (56).



**Figure 1** : Progression des lésions digestives et de l'activité inflammatoire d'un patient théorique atteint d'une maladie de Crohn (57).

Compte tenu de cette séquence d'événements, il n'est plus acceptable de traiter simplement les symptômes de la maladie. L'objectif de traitement devient alors de changer l'histoire naturelle et prévenir la progression de la maladie, les lésions intestinales et l'invalidité qui en découle.

Ces dernières années, un changement dans les objectifs de traitement pour les patients atteints de la maladie de Crohn fait l'objet d'intenses discussions. Alors qu'il y a dix ans, le traitement était initié principalement en réaction aux poussées aiguës de la maladie dans le but d'améliorer les symptômes cliniques, l'accent est désormais mis sur la prévention des dommages à la paroi intestinale (58).

Ces nouveaux objectifs de traitement de la MC devraient inclure : une rémission clinique soutenue sans stéroïdes ; l'induction et maintien de la cicatrisation muqueuse ; l'induction et le maintien potentiels de la cicatrisation radiologique ; la prévention de la chirurgie ; le maintien d'une fonction gastro-intestinale normale ; et la prévention du handicap (56).

Pour atteindre ces objectifs, il est essentiel d'utiliser un schéma thérapeutique capable de traiter l'inflammation sous-jacente et, finalement, de guérir l'intestin au lieu d'une approche de traitement basée sur les symptômes. Cela passe par un changement des stratégies thérapeutiques, aujourd'hui axé vers une escalade thérapeutique appelée stratégie « Step-Up » vers une stratégie plus agressive appelée « Top-Down »

## **1. Recommandations thérapeutiques « Step-Up »**

### **a. Traitement des poussées**

Le terme de « Step-Up » fait référence à une approche plus traditionnelle de la prise en charge : pour un patient récemment diagnostiqué on initie le traitement présentant le moins de risque d'effets indésirables.

Le choix du traitement tient compte de l'activité de la maladie, de sa sévérité, de l'extension des lésions (extension à l'intestin grêle, localisation haute de la maladie, lésions de la région anopérinéale), de la présence ou non de complications, des facteurs de risque de récurrence (fréquence des poussées, mauvaise réponse aux traitements antérieurs, etc.), du terrain et de la compréhension du traitement par le patient. Le bilan doit comporter une iléocoloscopie et, éventuellement, une imagerie par scanner ou IRM.

Le traitement de base des poussées repose sur la corticothérapie, utilisée seule ou en association avec les autres thérapeutiques. L'habitude en France est de débiter le traitement avec de fortes doses de corticoïdes qui sont ensuite progressivement diminuées par paliers dès la disparition des symptômes (rémission de la maladie) jusqu'à l'arrêt.



Dans la forme particulière d'une atteinte iléale et colique droite minime à modérée de maladie de Crohn, le traitement par corticoïde de type budésonide peut être utilisé. Sa tolérance au long cours est souvent meilleure avec moins d'effets systémiques.

Parmi les autres possibilités, en cas de poussée modérée à sévère avec des patients cortico-résistants ou présentant des facteurs de gravité ou d'évolution péjorative un traitement par immunosuppresseur (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate) ou par anti-TNF peut être initié après un avis spécialisé.

En cas d'échec ou de contre-indication à un traitement par anti-TNF, le védolizumab ou l'ustékinumab pourront être proposés (59).

Une fois la rémission atteinte, on entame la réduction progressive des corticoïdes pour passer au traitement d'entretien.

#### b. Traitement d'entretien de la maladie de Crohn en rémission

La base du traitement d'entretien sont les immunosuppresseurs comme l'azathioprine indiqués en cas de poussées itératives ou de rechutes dès la diminution ou l'arrêt des corticoïdes. Le budésonide peut être prescrit chez les patients corticodépendants en l'attente de l'efficacité du traitement par immunosuppresseur.

Les anti-TNF peuvent être proposés en mono ou combothérapie en cas d'échec des traitements immunosuppresseurs.

En cas d'échec, de perte d'effet (échappement) ou de contre-indication à un traitement par anti-TNF, le vedolizumab ou l'ustékinumab pourront être proposés.

De façon générale, si un traitement par biothérapie a permis la mise en rémission de la maladie, il sera maintenu en traitement d'entretien jusqu'à une éventuelle perte d'efficacité ou d'une décision médicale partagée de désescalade thérapeutique (59).

Bien que très efficaces à court terme, les corticostéroïdes entraînent en fin de compte de faibles taux de rémission durable, une résistance aux stéroïdes et une dépendance chez une proportion élevée de patients (60),(61), de faibles taux de cicatrisation des muqueuses (62) et un risque accru d'infections graves et de mortalité (63),(56).



Figure 2. Recommandations thérapeutiques de la maladie de Crohn (64)

## 2. Stratégie thérapeutiques « Top-Down »

La stratégie thérapeutiques « Top-Down » est plus agressive que celle précédemment présentée. Elle consiste à traiter dès le diagnostic avec une combinaison de biothérapie et d'immunosuppresseur afin de limiter la survenue de dommages irréversibles liés à l'inflammation sous-jacente de la maladie.

Ce concept d'intervention thérapeutique pour prévenir la progression de la maladie vient de la polyarthrite rhumatoïde. Le traitement précoce avec des biothérapies antirhumatismales modifient l'histoire naturelle de la maladie dans la polyarthrite rhumatoïde. Elles visent à traiter l'inflammation synoviale sous-jacente qui entraîne la destruction des articulations, une altération du fonctionnement physique et une invalidité. Les données actuelles soutiennent le concept selon lequel l'utilisation précoce d'une immunosuppression combinée basée sur des thérapies biologiques donne de meilleurs résultats cliniques et radiologiques que les schémas thérapeutiques conventionnels.(58)

### a. Avantages de la stratégie thérapeutique « Top-Down »

Une étude menée par D'Haens et ses collègues a pour objectif d'évaluer la combo-thérapie réalisé chez des patients présentant une maladie de Crohn précoce (durée moyenne de 6 mois) et naïfs d'anti-TNF, d'immunosuppresseurs ou de corticostéroïdes (65). Dans cette étude, deux groupes de patients sont étudiés. Un bras suivant une stratégie « Top-Down » qui reçoivent une combinaison d'azathioprine (ou méthotrexate en cas d'intolérance) et d'infliximab administré au rythme d'induction c'est-à-dire à 0, 2 et 6 semaines. Les patients étaient ensuite maintenus sous azathioprine avec la possibilité de bénéficier d'injections d'infliximab supplémentaires en cas d'aggravation de leurs symptômes. Le second bras suivait lui une stratégie « Step-Up » avec une administration initiale de corticoïdes suivis d'azathioprine et en cas d'absence de réponse d'infliximab.

Les co-critères principaux de l'étude étaient une rémission sans corticoïdes à 6 mois et 1 an. Les patients du bras « Top-Down » étaient plus susceptibles d'être en rémission à ces deux moments que ceux assignés au bras « Step-Up » (semaine 26 : 60,0% vs 35,9%,  $p=0,006$  ; semaine 52 : 61,5% vs 42,2%,  $p=0,03$ ). De plus, la proportion de patients sans ulcération à l'endoscopie à 2 ans était sensiblement plus élevée dans le bras « Top-Down » (73,1 % vs 30,4 %,  $p=0,003$ ).

La présence d'une cicatrisation de la muqueuse la deuxième année est associée à des taux plus élevés de rémission sans corticoïdes et à de plus faibles taux d'hospitalisation et de chirurgie à la troisième et quatrième année (66). Ces résultats suggèrent fortement qu'une stratégie « Top-Down » plus agressive avec la combo-thérapie dans une maladie de Crohn précoce, permet d'obtenir de meilleurs résultats sur l'atteinte de la rémission et sur la cicatrisation de la muqueuse que la stratégie « Step-Up » plus classique.

Cette étude comprend tout de même certains biais, notamment le fait qu'elle ne soit pas réalisée en double-aveugle ainsi que le délai d'introduction des immunosuppresseurs dans le groupe « Step-Up » où les patients devaient échouer deux cures de corticoïdes avant de passer à l'azathioprine ou au méthotrexate. De plus il n'y a pas de bras infliximab en monothérapie, il n'est donc pas possible d'évaluer si l'infliximab seul n'est pas à l'origine des différences observées entre les deux groupes de traitement.

Bon nombre de ces biais ont été résolus dans l'essai SONIC de Colombel et ses collègues(67). Dans cette étude sont assignés au hasard 508 patients atteints de maladie de Crohn active, avec une durée moyenne de la maladie de 2 ans, à l'un des trois schémas thérapeutiques : azathioprine seule, infliximab seul ou ces deux traitements en combo-thérapie.

L'infliximab a été administré à la dose de 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 et toutes les 8 semaines par la suite. Les patients étaient tous naïfs d'anti-TNF et d'immunosuppresseurs. Le critère de jugement principal de l'étude était la rémission sans corticoïdes à la semaine 26. À ce stade, le nombre de patients en rémission était significativement plus élevé dans le bras combo-thérapie que dans le bras infliximab monothérapie. (56,8 % contre 44,4 %,  $p=0,02$ ) ou que dans le bras azathioprine en monothérapie (30,0%,  $p<0,001$ ). Des résultats similaires ont été obtenus à 1 an. Ces résultats ont démontré de manière convaincante la supériorité de la combo-thérapie sur l'azathioprine ou l'infliximab en monothérapie chez les patients traités précocement et naïfs de tout immunosuppresseurs et d'anti-TNF.

#### b. Limite de la stratégie « Top-Down »

Malgré les bienfaits de cette stratégie, les thérapies doivent toujours être soigneusement mis en balance avec les risques. Certains patients restent malgré cette stratégie plus agressive non répondeur aux traitements. C'est le cas de 40% des patients du groupe « Top-Down » de l'étude SONIC(67), ces patients sont appelés « Non répondeurs primaires ». Ces patients sont donc exposés aux complications de la maladie ainsi qu'aux effets indésirables des traitements.

De plus, l'initiation par une combo-thérapie permet d'atteindre une rémission sans corticoïdes plus fréquemment que lors d'une stratégie « Step-Up » mais cela expose les patients à davantage de risques d'effets indésirables. Il est donc nécessaire d'opérer une désescalade thérapeutique une fois la cicatrisation de la muqueuse atteinte afin d'éviter une surexposition du patient à des doses trop élevées. Pour cela, un suivi rigoureux des patients doit être mis en place afin d'identifier les patients dont l'évolution de la maladie nécessite une diminution du traitement ou une augmentation chez ceux dont la dose a déjà été diminuée.

C'est pourquoi il est essentiel d'identifier les patients à risque élevé de progression de la maladie afin d'initier la thérapie la plus adaptée, de ne pas adopter une stratégie identique à tous les patients mais plutôt d'adapter le traitement au cas par cas.

### **3. Intégration de la calprotectine dans ces nouvelles stratégies thérapeutiques**

Le suivi clinique et l'évaluation de l'atteinte de la muqueuse se fait principalement par coloscopie. Cependant, les procédures endoscopiques sont désagréables, parfois douloureuses, chronophages et coûteuses. De plus, des procédures de nettoyage intestinales sont nécessaires afin d'assurer une visualisation optimale, ce qui peut nécessiter une hospitalisation du patient.

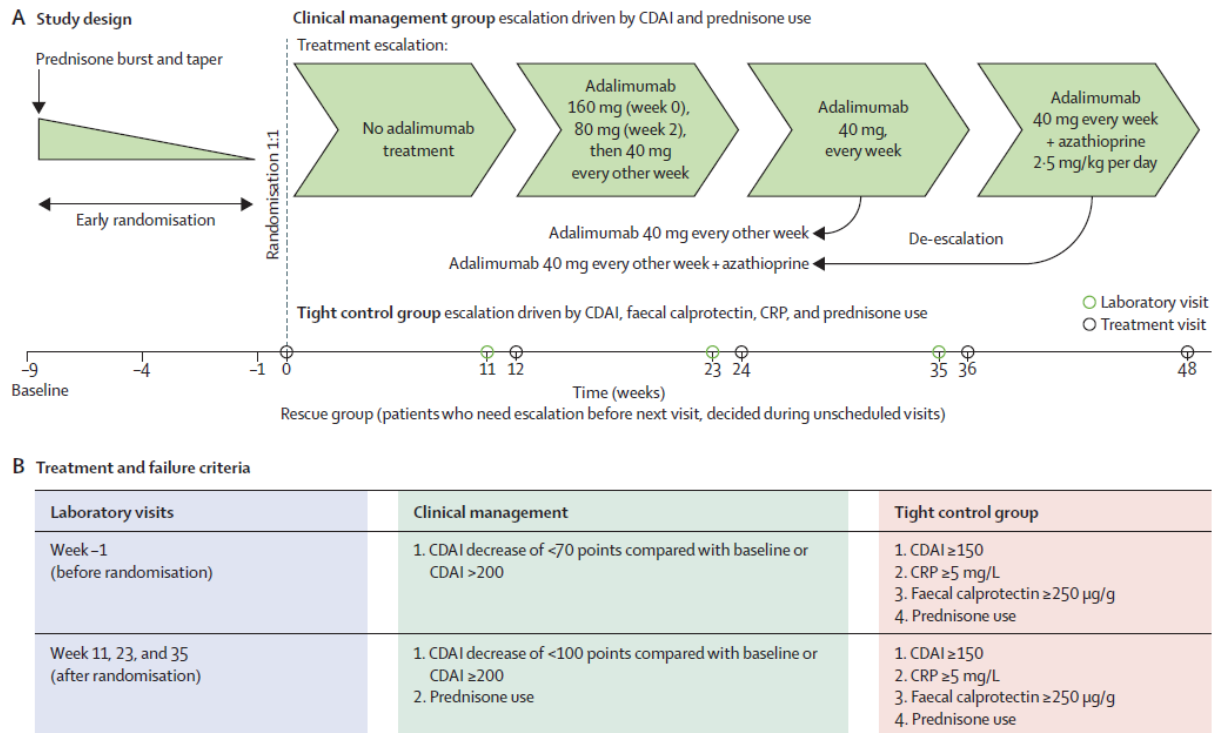
En raison de ces inconvénients, il est nécessaire de disposer de biomarqueurs sensibles, rapides, fiables, rentables et non invasifs pour refléter l'inflammation des muqueuses et ajuster avec une coloscopie si nécessaire. Parmi les différents biomarqueurs proposés, la calprotectine fécale représente celui dont la corrélation avec les scores d'activité et l'inflammation aussi bien microscopique que macroscopiques est la meilleure.

#### **a. Avantages**

##### **i. Optimisation de prise en charge**

Dans l'étude CALM menée par le Professeur Colombel et son équipe, la calprotectine fécale joue un rôle majeur dans la mise en place d'une stratégie « Top-Down ». On compare sur 244 patients atteints d'une maladie de Crohn modérée à sévère naïfs d'anti-TNF et d'immunosuppresseurs l'efficacité d'un « suivi clinique » faisant appel aux critères d'évaluation clinique classiques que sont le CDAI et le recours aux corticoïdes à un groupe « contrôle serré » évaluant en plus des critères cliniques le taux de deux biomarqueurs : la CRP et la calprotectine fécale (cf. **Figure 3B**).

Les deux groupes suivent la même stratégie de traitement : une initiation par adalimumab au schéma d'initiation usuel S0, S2 puis une injection toutes les deux semaines. En cas de non-réponse au traitement deux escalades thérapeutiques sont possible : d'abord un rapprochement des doses d'adalimumab à une injection par semaine puis la mise en place d'une combo-thérapie avec azathioprine une fois par semaine. En cas de réponse au traitement, une option de désescalade au pallier inférieur est possible (cf. **Figure 3A**).



**Figure 3.** Design de l'étude CALM (68)

Dans le bras « contrôle serré » on observe une atteinte du critère principal cicatrisation de la muqueuse significativement plus élevée par rapport au bras « suivi clinique » (respectivement 45.9% vs 30.3% ; 95%CI 3.9-28.3 ; p=0.01). Il en est de même pour les critères secondaires suivant : rémission profonde (36.9% vs 23,0% ; 2.9-26.0 ; p=0.014) ; rémission biologique (29.5% vs 15.6% ; 4.1-25.0 ; p=0.006) et CDEIS < 4 (45.9% vs 30.3% ; 3.9-28.3 ; p=0.01).

Cette étude montre également que l'on a plus souvent recours à l'escalade thérapeutique dans le groupe « contrôle serré » et ce majoritairement grâce à la calprotectine fécale qui permet de détecter des inflammations sous-jacentes non identifiable via un simple contrôle clinique ce qui permet un meilleur contrôle de l'inflammation et donc une plus grande proportion de patient atteignant la cicatrisation de la muqueuse.

De plus, on note un plus grand nombre de désescalade thérapeutique dans le groupe « contrôle serré » grâce à la calprotectine fécale ce qui permet d'éviter une surexposition aux traitements et leurs potentiels effets secondaires.

Il s'agit de la première étude attestant de l'intérêt de mettre en place un « contrôle serré » utilisant la calprotectine fécale comme biomarqueur de l'inflammation dans le cadre d'une stratégie de prise en charge « Top-Down ».

## ii. Intérêts médico-économiques

Après avoir attesté de l'intérêt diagnostique de la calprotectine fécale et lors du suivi de la maladie de Crohn, des chercheurs ont investigués l'avantage économique de ce biomarqueur. Une méta-analyse réalisée par Van Rheenen et al. en 2010 a évalué l'incidence de cet examen sur le nombre de coloscopies réalisés sur une cohorte de 670 adultes et 371 enfants présentant des symptômes digestifs et nécessitant la réalisation d'une endoscopie pour identifier une MICI. On observe dans ces travaux une sensibilité de 93% et une spécificité de 96% chez les adultes et une sensibilité de 92% et une spécificité de 76% chez les enfants. Le dosage de la calprotectine fécale permet ainsi d'éviter le recours à la coloscopie chez plus de 60% des adultes et plus de 30% des enfants (28) avec pour conséquence, une réduction des coûts de santé d'environ 400€ par patients (69).

En 2014, une étude de coût/efficacité menée par Yang et al. évalue le bénéfice économique du dosage de la calprotectine fécale chez des patients nécessitant un examen endoscopique pour valider le diagnostic de MICI. Dans la population adulte on observe une économie de 417\$ par patient et dans la population enfant une économie de 300\$ par patient pour un seuil de 100µg/g de selles. Si l'évaluation endoscopique avait été réalisée systématiquement pour tous les patients, cela aurait engendré un coût supplémentaire de 18 955\$ chez les adultes et de 6 250\$ dans la population pédiatrique. Cependant, le seuil de calprotectine choisi étant élevé, cela a entraîné un retard de diagnostic pour 2.2/32 patients atteints de MICI sur 100 patients testés au total dans la population adulte et pour 4.8/61 patients atteints de MICI sur 100 patients testés au total dans la population pédiatrique. Un seuil de 50µg/g de selles a permis d'obtenir une meilleure précision du diagnostic permettant ainsi de diminuer le nombre de faux négatifs moyennant un coût additionnel de 55\$ pour les adultes et de 43\$ pour les enfants.

L'étude CALM a permis de démontrer qu'un plus grand nombre de patient atteint la rémission endoscopique lorsqu'ils bénéficient d'un « contrôle serré » utilisant la calprotectine fécale comme biomarqueur de l'inflammation. Une analyse médico-économique basée sur cette étude menée par Panaccione et al. a permis de confirmer qu'un « contrôle serré » utilisant la calprotectine fécale aboutit à une diminution du nombre d'hospitalisations lié au maintien de la rémission. Les coûts médicaux directs liés au dosage de la calprotectine fécale et à l'augmentation de la posologie des biothérapies sont plus élevés dans le groupe « contrôle serré ». Cependant, cette prise en charge permet un meilleur maintien de la rémission clinique entraînant une diminution du nombre d'hospitalisation associée une amélioration de la QALY (Quality Adjusted Life Years) et de la productivité au travail (70). De plus, le maintien de la rémission retarde et peut même empêcher la survenue des complications irréversibles nécessitant le recours à des chirurgies invasives coûteuses.

L'analyse de ces différents travaux met en avant l'intérêt médico-économique de la calprotectine fécale

## b. Limites

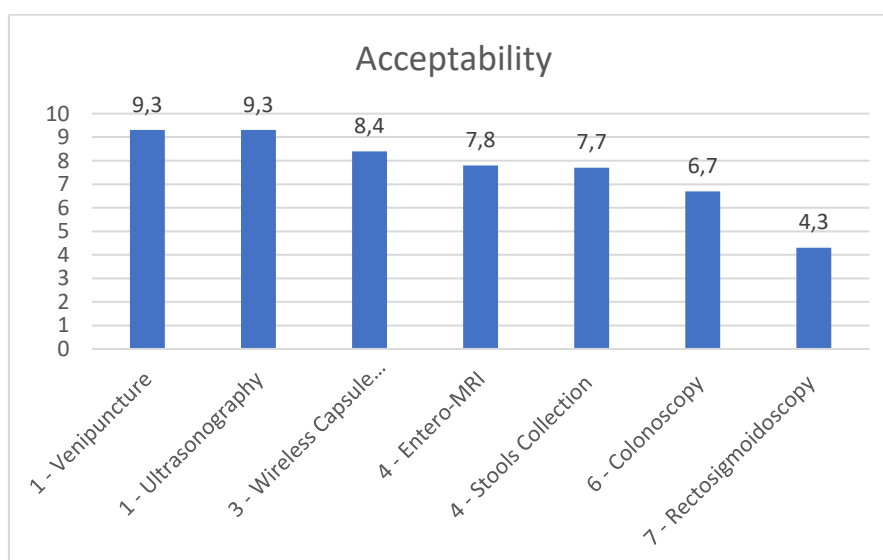
### i. Interprétation du dosage de la calprotectine fécale

Afin d'optimiser le dosage de la calprotectine fécale, il est nécessaire de maintenir l'échantillon à l'abri de toute contamination avec des agents extérieur. Pour cela il est possible d'utiliser un collecteur de selles et ensuite de conserver au frais sur trois jours l'échantillon. Certains traitements ou pathologies peuvent également altérer la concentration de la calprotectine fécale (aspirine, AINS, infections gastro-intestinales, insuffisance pancréatique etc...), cela nécessite une vigilance particulière du médecin afin d'interpréter au mieux les résultats. De plus, il existe une grande quantité de dispositifs disponible sur le marché permettant le dosage de la calprotectine fécale dont les performances et méthodes sont hétérogènes. Il est donc recommandé de réaliser les dosages avec le même dispositif ou dans le même laboratoire pour un même patient, afin de limiter cette variabilité. Il existe également une variabilité intra-individuelle de la calprotectine fécale principalement liés à l'activité de la maladie de Crohn, c'est pourquoi il est préconisé de multiplier les prélèvements (trois prélèvements sur trois jours d'intervalle) (71). Cela est d'autant plus vrai dans les cas où la concentration de la calprotectine est comprise dans une « zone grise » (entre 50 et 150  $\mu\text{g/g}$  de selles). Il n'existe à ce jour toujours pas de consensus établi des seuils de référence pour l'utilisation de la calprotectine fécale variant de 50 à 250 $\mu\text{g/g}$  de selles selon les études.



## ii. Acceptabilité

Un des freins du recours au dosage de la calprotectine fécale est l'observance des patients à cet examen avec seulement 1/3 des patients qui réalisent cet examen. La raison principale est l'oubli (72). Dans une étude de Buisson et al. publiée en 2017, l'acceptabilité des différents examens utilisés dans la prise en charge de la maladie de Crohn est évaluée (cf. **Figure 4**). La calprotectine bien que peu invasive se trouve en 4<sup>ème</sup> position devant la coloscopie. Les critères énoncés par les patients à propos de la calprotectine fécale sont les suivants : gêne de la récolte des selles (43%), sensation de saleté (23%), problème lié au transport des selles (17.7%), nécessité de se déplacer jusqu'au laboratoire (15.2%) et préoccupation concernant les résultats (18.3%).



**Figure 4.** Acceptabilité des examens de la prise en charge de la maladie de Crohn (73)

Il existe tout de même des dispositifs qui pourront à l'avenir améliorer l'expérience de cet examen notamment par leur réalisation à domicile. Cela devra également passer par une éducation thérapeutique du patient lui permettant de devenir acteur de sa prise en charge et être à même de comprendre les enjeux de ce dosage. Cependant, on notera que le dosage de la calprotectine fécale reste mieux toléré que la coloscopie qui, invasive et coûteuse, nécessite un lavement contraignant pour les patients et présente des risques de complications (perforations etc...) (73).

### iii. Remboursement

A ce jour, le dosage de la calprotectine fécale n'est toujours pas inscrit à la nomenclature des actes des biologie médicale (NABM) mais est inscrit sur la liste complémentaire prévue par le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomo-cytopathologie (RIHN) où il fait l'objet d'une valorisation spécifique (valorisation maximale : 43.20€).

L'association de patient François Aupetit (AFA) déplore le non-remboursement systématique de cet examen qui est pris en charge par l'établissement lorsque l'analyse est réalisée en milieu hospitalier mais est à la charge du patient (entre 60 et 100€) s'il est réalisé en ville par un laboratoire d'analyse. D'autant plus que cet examen est pris en charge dans d'autres pays européens (Allemagne, Pays-Bas, Suisse et partiellement en Italie).

## **V. Conclusion**

La maladie de Crohn est une pathologie chronique inflammatoire digestive que l'on pourrait presque qualifier de systémique si l'on prend en compte l'ensemble des comorbidités associées ce qui affecte énormément la qualité de vie des patients touchés. Il s'agit d'une pathologie incurable dont l'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission clinique, mais grâce aux nouvelles molécules, l'objectif fixé par les médecins est maintenant la cicatrisation de la muqueuse.

Cette pathologie fonctionnant par intermittence de phases de rémissions et de phases de poussées, il est impératif de suivre rigoureusement son évolution. L'examen de référence est la coloscopie qui est un examen coûteux et très contraignant pour les patients. Or, près d'1/3 des coloscopies réalisées ne décèlent aucune inflammation et pourraient être remplacées par un biomarqueur de l'inflammation moins invasif. C'est pourquoi les médecins se tournent aujourd'hui vers de nouveaux outils afin d'améliorer la prise en charge des patients tout en optimisant le suivi de l'inflammation intestinale.

La CRP est encore très utilisée en pratique courante mais n'a aucune spécificité pour le tube digestif et peut être augmentée dans des pathologies non digestives (rein, foie, vésicule, vessie, gynéco) qui peuvent s'associer à des symptômes digestifs non spécifiques. La calprotectine fécale représente le biomarqueur le plus prometteur pour l'évaluation de la cicatrisation muqueuse. Bien que non spécifique de la maladie de Crohn ce marqueur est très bien corrélé à l'activité inflammatoire intestinale et aux différents scores d'activité endoscopique lui permettant d'anticiper des mois à l'avance la survenue d'une poussée inflammatoire et d'en éviter les complications. L'étude CALM confirme que la mise en place d'un « contrôle serré » via la calprotectine fécale permet d'augmenter le nombre de patients en rémission clinique par rapport au groupe « suivi clinique » utilisant comme examen principal la coloscopie.

La HAS constatant le manque actuel de données comparatives probantes pour clairement démontrer ce bénéfice et établir des recommandations nationales souligne la nécessité de réaliser en France une recherche clinique coordonnée autour du dosage de calprotectine fécale.

## **VI. Remerciement**

### **Aux membres du Jury :**

**Alain Nicolay**, merci de m’ avoir accompagné dans cette étape finale de mon cursus pharmaceutique.

**Jérémy Magalon**, merci pour ta bienveillance, ta confiance et ton enseignement au quotidien. Ta passion est une vraie source d’ inspiration.

**Romain Fardellone**, merci pour m’ avoir mis le pied à l’ étrier de l’ industrie pharmaceutique et pour ton soutien depuis ce jour.

Il y a des amis, puis il y a la famille. Et parfois, il y a des amis qui deviennent la famille. Tous ceux cités ci-dessous n’ en font pas forcément partie certes, mais bon nombre d’ entre eux se reconnaîtront en tant que tel et à juste titre.

A la **team Frigoulet**, en fait il avait raison... J’ en avais vraiment pas besoin de la licence !

- Au **Goum** 2012, merci de la part de Yannis et Yannis et Nicolas, au Goum 2018, bravo pour la perf, au Goum 2020, MERCI pour les Bledichefs <3, au Goum 2022 merci pour le poulet. Akoubayo or Walou.
- **Guillaume** dit Le Gui, dit Gimli fils de Jack Sparrow, merci pour les 50cts de Monop’, pour les karaokés pirate, pour les verres cassés mais surtout pour ta fraternité. J’ aurais voulu t’ écrire un beau poème mais je ne pouvais pas me permettre de te demander de me l’ écrire quand même.
- **Nicolas**, dit Le Point Zog, dit le Zoug, de Huilda Rachid aux courses poursuites condés en passant par les pyromanes man je n’ ai cessé de rire. Un seul vainqueur : Fatal Z. J’ y suis allé mollo sinon tu connais après tu commences à pleurer et tout...

- **Vladimir, Fuego**, mon plus vieil ami, on s'est détesté, puis on s'est aimé puis on s'est perdu d'vue puis on s'est retrouvé mais toujours pas de réponse à cette putain question... Pourquoi cette fin sans fin est-elle si trouble ?
- **Blanpat'**, Oh les gars !!!! 谢谢你，再次抱歉躲在厕所里，尤其是小保罗的床 PS : tu demanderas à Guillaume la traduction
- **Quentin**, merci à toi aussi pour les 50cts de Monop', pour ces partages de même et pour ces cuissons de pâtes « loquesque ». T'as vu ? Ma tête n'a pas explosé... Je vais devenir un vrai Docteur... Mmhh... Peut-être (j'étais même pas là mais j'adore cette blague)
- **Ghaza**, des Psy 4 a A-deal en passant par tadidooo à merci pour ces bonnes marrades à chaque retrouvaille. Vivement ton retour au pays !

### **A la team difficulté**

- **Matthew**, on dirait qu'on essayait de ne pas se voir depuis tout ce temps même si tout nous rapprochait. Le destin à bien travaillé en nous réunissant enfin. Au destin et au renouveau !
- **Oliv'**, a ces brunchs, ces tartes de 4h du mat, ces leçons de menus dans les deux sens du terme. Tout a commencé avec un pistolet à bille sur la terrasse du Rouet et depuis on a fini de jouer car c'est l'heure de Warzone.
- **Timo**, a cet ami d'été devenu ami d'année !

**A Lilia**, qui fait partie de ces deux teams, chacune des tes mises à jour est plus folle que l'ancienne, vivement la prochaine ! Merci pour le dynamisme que tu nous apporte à tous, elle a bien fait de t'inviter **Anissa**.

### **Aux Bombiz' : Alleezz BIIIZZZ**

- **Olivier**... Pinocch', Fournz'... Merci. Pour toutes ces années de perches, de rigolade, d'émulation pré-exams, mais aussi pour ta présence et tes actions souvent non voulues mais toujours arrivées à point nommé.

- **Baptiste** a ces binchs par milliers, à ces perches par centaines, à ces voyages par dizaine et a ces conversations que l'on ne compte plus.  
Merci
- **Clemzer**, des jets de cailloux au petit club en passant par ta coupe de Sayan, ravi de t'avoir retrouvé Elmino !
- **Vinze**, merci pour ces échanges de blagues incongrues, maintenant si tu me cherches regarde la lumière dans l'espace tu trouveras alors le Phare-Marsien... J'ai pas trouvé mieux désolé
- **Cyssou** merci pour la dolce vita apportée à chaque réunion ma p'tite girelle.
- **Beko**, a ces rendage fous et ces débats. A ces smashes, ces Karts, ces cartes, ces perches... hadi patlamaya devam edelim kardeşim
- **Arnaud**, Oooooohhhh Figarooo ! A cette vida loca loca loca !
- **Mathou**, merci pour ton amitié inébranlable, tu m'as soutenu dans bien épreuves compliquées, merci d'avoir su réparer la fissure avant que le carreau n'éclate
- **Nico**, quelle joie d'agiter les drapeaux dans l'arène et de chanter avec fierté sans rien lâcher à tes côtés.
- **Max**, un régal de t'avoir de retour au pays, pas un moment tranquille à tes côtés petit diable de Tazmanie !
- **Marie**, on n'a jamais vraiment su si on s'aimait ou se détestait, c'est probablement ce qui fait qu'on s'aime tant.
- **Tim**, que ce soit au Negresko ou ailleurs, toujours un plaisir de trinquer avec toi !

### **A la team TURFU !**

- J-B, Nathan, Manga, Parapo, Julien, Arnaud, Oli, Elise, Marion, Charlotte, Reb, Julia – De Dévoluy à Salou, de PDA à Allauch : Seguimos a picarlo et que le JUS coule à flot !

**Au Bungalow tribal & team Gallinat** – Molymoto, Marylou, Yves, Yoann, Solida, Tahir – Merci pour ce soutien dans les pires moments de stress, ces nuits blanches et surtout ces fous rires RPZ le TMV 😊

### **A la team de l'Errance**

- **Yann**, merci pour ces initiations aux dosages virtuels, spiritueux et tanqués
- **Jess**, merci pour cette douceur de vivre qui est la tienne, vivement nos prochaines errances Malmousquienne !
- **Val, Arthur, Mel, Lisa, Célia** merci pour ces apéros, ces contrées, ces rigolades, ces chalets mais surtout cet amour !

### **A la Nouvelle Vague**

- **Théo**, merci de m'avoir fait retrouver mon amour du bicycle
- **Aurel**, merci pour ces motivations culinaires  
**Les cerfs**, Nous nous sommes rencontrés dans une situation si particulière, qui l'eut cru que si peu de temps dans le Nord suffiraient à tant nous lier aujourd'hui dans le Sud. Merci pour ce que vous m'avez apporté et continuez à m'apporter.
- Les biches, **Vico** et **BH**, merci pour ces brookies et ces rigolades  
**Lisa** danke für deine Gelassenheit, deine Dynamik und deine Lebensfreude.

### **A Masséna,**

- **Popo, Juju, Gogo**, ce confinement a vos coté fut aussi cours que long et si intense ! Merci de m'avoir accueilli dans cette chaleur du Nord. PS : déso popo de pas avoir répondu à tes messages

### **A ceux que je ne vois que trop peu**

- **Belet**, remercions les ultras, le Negresko et surtout l'Olympique de nous réunir si régulièrement. J'ai regretté un temps de n'avoir jamais fait de raclette avec toi, puis je me suis dit que c'était peut être mieux ainsi... Pour nous tous !
- **Geoffrey P.**, merci pour ces dégustations de pâtes d'amande pour ces fous rire à zaza, pour ces conneries Marseillaises, Nancéenne ou encore Bâloise. Merci pour... Victini. Tu crois qu'j't'ai pas vu essayé de t'enfuir ? De Washington à Sydney, crois-le que tu te débarrasseras de moi.
- **Bart**, au bro qui m'a suivi de la primaire à la fac, merci pour ces fomentations, ces debriefs et cette amitié persistante.

- **Adrien G.** merci d'avoir grandement contribué à l'élaboration de ma playlist musicale et pour toutes les folies dans lesquelles tu m'as embarqué. Les déliriums francophones n'ont qu'à bien se tenir !
- **Aziz**, Bababa que d'histoires plus folles les unes que les autres ! Des blowers aux spectacles de danses arménienne en passant par ces conversations sur le sens de l'amour, que de rêves à tes côtés !
- **Scott**, Putain mais mec ! c'est quand que tu reviens ?!
- **Tanant**, merci et encore désolé pour la pelouse... T'imagines si t'avais placé ces 2€ dans la crypto...
- **Max Drai**, toujours un plaisir de t'affronter que ce soit sur Namek ou sur un plateau DF
- **Frenchi**, c'est toujours un plaisir de se moquer des autres en ta compagnie
- **Guigui C.**, a ces beaux concerts partagés à tes cotés et ces marathons de l'anneau !
- La police **Vassilis**, j'ai vraiment aimé me baigner dans ta piscine
- Une joyeuse thèse à **Dennis** de Yannis à Dennis et ses anniversaires. Merci encore de tous nous réunir chaque année !
- **Zap, Jex, Jo, Phi, Blaise**, merci pour ces beaux échanges théologicomystique
- **Hafsa**, merci pour ton soutien et ton écoute.
- **Alex**, merci pour ces pogos

**Clément**, putito parmi les putos, merci de m'avoir montré la voie pour la passer cette thèse !

**Nico Lj**, le passage de petit frère du Gui à quasi-frère s'est faite le plus naturellement du monde, maintenant il s'agirait de la finir cette pizza.

**Ilan** et **Colin**, merci pour ces sessions de mauvais tir à la carrière !

**Rodolphe**, merci pour ces échanges toujours engagés autour d'une bonne dégustation !

A mes amours passés qui ne liront certainement jamais ses mots mais qui ont contribué, chacune à leur façon à mon évolution.



**A la team Abbvie**, merci pour cette belle année à vos côtés : Marie Annick H., Romain F., Natacha K., Adeline J., Valérie G., Madeleine L., Robert F. Meriem Z., Carole R., Fabien M. et sa team de stagiaire : Sandraninours, Charlotte R. et Simon D. et mercééé

### **Au Master Marketing Pharma**

- La clique, **Arthur, Flipo, Arnaud, Ilan et P-A**
- A la team de la night : **Alban, Edrian, Gégé, Boulard, Renoul** et surtout **COCO** qui m'a ouvert la porte dans les meilleurs timings
- **A Francis que la night**
- **Carlos Santana**, merci pour ta pertinence, ton humilité et surtout ta bienveillance.
- **Alan**, merci pour ta joie de vivre et ta folie
- **Caroline Mascret**, pour nous avoir tous supporté

**A la team Roche**, Cécile G., Agnès C., Etienne O. et ses stagiaires : Ilan, Sigrid, Paul, Raph, Segou.

A ceux dont je me suis séparé merci, vous m'avez bien fait grandir. A jamais. Longue vie à vous.

A ceux qui ont empruntés leur propre route, puissent nos chemins se recroiser un jour.

**Team P1** mélangée avec qui on a tant partagé tant même si on ne se voit plus : Kewan, Ben Foucou, Mélina, Fred C., Charlotte S. (merci pour les allez et retour)., Tedj, Martin (quand tu veux on remet les gants) Casas' et Jordan et ces domino's par centaine rpz le costaud

**A l'Americar**, on ne lâche RIEN

A ceux que j'ai oublié, désolé mais merci aussi !

A moi, qui a fini par y arriver même si tout ne fait que commencer...

## **A la Famille**

Amine, Sarah, Zora, merci pour votre présence.

Tonton Nice, merci pour ces virées en voitures décapotables en écoutant du Barry White et ces Keno à la Cravache mais surtout pour ces leçons de vie autour du barbecue !

Cola, merci d'avoir toujours cru en moi, d'avoir toujours su trouver le mot juste quel que soit la situation. A nos vadrouilles à travers la France et l'Espagne et à toutes celles à venir !

A l'ALGERIE.

- **A mes frères**, j'ai su trouver 1001 façons de blaguer et de remercier mes amis pour les années partagées avec eux. J'ai essayé de trouver les mots justes vous concernant mais il me faudrait une thèse dédiée à l'expression de mes sentiments pour y arriver. Comme on dit, une image vaut mieux que 1000 mots... Alors :



# MERCI

PS : Vous pensiez que je ne la passerais jamais hein ?! Entoz entoz entoz

- A Maminette
- A Papinou

## VII. Bibliographie

1. Fagerhol et al. - 1980 - Release and Quantitation of a Leucocyte Derived Pr.pdf [Internet]. [cité 5 juill 2021]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/j.1600-0609.1980.tb02754.x>
2. Klotz C, Dhooge M, Oudjit A, Barret M, Beuvon F, Chaussade S, et al. Prise en charge de la maladie de Crohn. La Presse Médicale. 1 avr 2015;44(4, Part 1):411-7.
3. Louis E, Marteau P. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 2010. (Progrès en hépatogastroentérologie).
4. Cortota et al., 2009 Gastroentérol. Clin. Biol. (2009), pp. 681-691.
5. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. Gastroenterology 2003;124:40—6.
6. Rambaud J-C. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 1999. (Formation Pathologie Science).
7. Anamorphik S. MICI – Les signes de la maladie [Internet]. CREGG. 2019 [cité 6 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-signes-de-la-maladie/>
8. De Saussure P, Bouhnik Y. Maladie de Crohn de l'adulte. EM-Consulte Gastroentérologie, 9-057-G-10. 2007.
9. Cadiot G, Galmiche J-P, Matuchansky C, Mignon M. Gastro-entérologie Nouvelle Edition. ELLIPSES/AUF. 2005. 521-547 p.
10. Petitdidier N, Rotkopf H, Tannoury J, Amiot A. Manifestations extraintestinales associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Hépatogastro et Oncologie digestive 2019 ; xx : 1-10.
11. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory Bowel Diseases. 1 août 2015;21(8):1982-92.
12. COFER - Spondylarthrite inflammatoire - Item 193 [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <http://www.lecofer.org/item-cours-1-20-6.php>
13. CCCA - Complications MICI [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://crohnetcolite.ca/A-propos-de-ces-maladies/Parcours-de-la-MII/Complications-de-l-IBD>
14. Viennot - Diagnostic initial, suivi des MICI et détection de.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2020/05/017\\_020\\_Viennot.pdf](https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2020/05/017_020_Viennot.pdf)
15. Ameli - Maladie de Crohn : symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution#text\\_6122](https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution#text_6122)

16. 2017 - Informations médicales avant réalisation d'une col.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: [http://hepatoweb.com/Documents\\_PDF/Informationscoloscopie.pdf](http://hepatoweb.com/Documents_PDF/Informationscoloscopie.pdf)
17. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's Disease Activity Index. *Gastroenterology*. mars 1976;70(3):439-44.
18. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;1:514.
19. Mary et Modigliani - 1989 - Development and validation of an endoscopic index .pdf [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://gut.bmj.com/content/30/7/983.full.pdf>
20. CREGG - IBDQ [Internet]. [cité 6 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/scores-de-qualite-de-vie/inflammatory-bowel-disease-questionnaire-ibdqi/>
21. Montravers P, Kantor E, de TYMOWSKY C, Younes A, Yung S. BIOMARQUEURS : UNE AIDE A LA DECISION ? :7.
22. Boschetti - Quand et comment utiliser la calprotectine fécale .pdf.
23. Lasson A, Stotzer P-O, Öhman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. janv 2015;9(1):26-32.
24. Hessels J, Douw G, Yildirim DD, Meerman G, van Herwaarden MA, van den Bergh FAJTM. Evaluation of Prevent ID and Quantum Blue rapid tests for fecal calprotectin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* [Internet]. 1 janv 2012 [cité 31 janv 2022];50(6). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2011-0855/html>
25. Chaabouni et al. - 2016 - Interest of fecal calprotectine dosage in inflamma.pdf.
26. Labaere D, Smismans A, Van Olmen A, Christiaens P, D'Haens G, Moons V, et al. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J*. févr 2014;2(1):30-7.
27. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala N-B, Shyangdan D, Arasaradnam R, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 27 nov 2013;17(55):1-212.
28. Rheenen PF van, Vijver EV de, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 15 juill 2010;341:c3369.
29. Mao R, Xiao Y, Gao X, Chen B, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of prospective studies: *Inflammatory Bowel Diseases*. oct 2012;18(10):1894-9.
30. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin During the Investigation of Suspected Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. mai 2014;109(5):637-45.

31. Schröder O, Naumann M, Shastri Y, Povse N, Stein J. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: combination of parameters does not improve diagnostic accuracy of calprotectin. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;26(7):1035-42.
32. HAS. Protocole d'évaluation des indications et des conditions de réalisation de calprotectine fécale. 2018;130.
33. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease: *Inflammatory Bowel Diseases*. déc 2012;18(12):2218-24.
34. Costa F. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*. 1 mars 2005;54(3):364-8.
35. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*. janv 2010;105(1):162-9.
36. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin, and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS. *American Journal of Gastroenterology*. mars 2015;110(3):444-54.
37. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. sept 2015;110(9):1324-38.
38. Sipponen T, Savilahti E, Kolho K-L, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: Correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflammatory Bowel Diseases*. 1 janv 2008;14(1):40-6.
39. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. juin 2015;110(6):802-19.
40. Fecal calprotectin and high sensitivity c-reactive protein levels to predict mucosal healing in patients with Crohn's disease. A subanalysis of the stori study. [Internet]. GETAID. [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/publications/fecal-calprotectin-and-high-sensitivity-c-reactive-protein-levels-to-predict-mucosal-healing-in-patients-with-crohns-disease-a-subanalysis-of-the-stori-study>
41. Close Monitoring of CRP and Fecal Calprotectin is Able to Predict Clinical Relapse in Patients With Crohn's Disease in Remission After Infliximab Withdrawal. A Sub-Analysis of the Stori Study. [Internet]. GETAID. [cité 24 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/publications/close-monitoring-of-crp-and-fecal-calprotectin-is-able-to-predict-clinical-relapse-in-patients-with-crohns-disease-in-remission-after-infliximab-withdrawal-a-sub-analysis-of-the-stori-study>
42. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. mai 2011;140(6):1785-94.

43. Buisson A, Chevaux J-B, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2012;35(6):625-33.
44. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* oct 1990;99(4):956-63.
45. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology.* mai 2015;148(5):938-947.e1.
46. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, Stefanescu C, Roblin X, Phelip G, et al. Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* juin 2015;110(6):865-72.
47. Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, Matsumoto K. Serial monitoring of faecal calprotectin for the assessment of endoscopic recurrence in asymptomatic patients after ileocolonic resection for Crohn's disease: a long-term prospective study. *Therap Adv Gastroenterol.* sept 2016;9(5):664-70.
48. D'Haens GR, Fedorak R, Lémann M, Feagan BG, Kamm MA, Cosnes J, et al. Endpoints for clinical trials evaluating disease modification and structural damage in adults with Crohn's disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* oct 2009;136(10):1599-604.
49. BUDESONIDE (ENTOCORT<sup>®</sup>, MIKICORT<sup>®</sup>) et BUDESONIDE LP (CORTIMENT<sup>®</sup>) [Internet]. GETAID. 2019 [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-budesonide-entocort-mikicort>
50. Corticoïdes : CORTANCYL<sup>®</sup>, SOLUPRED<sup>®</sup>, SOLUMEDROL<sup>®</sup>, CELESTENE<sup>®</sup>, BETNESOL<sup>®</sup>, COLOFOAM<sup>®</sup> [Internet]. GETAID. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-corticoïdes-cortancyl-solupred-solumedrol-celestene-betnesol-colofoam>
51. AZATHIOPRINE (IMUREL<sup>®</sup>) 6-MERCAPTOPYRIMIDINE (PURINETHOL<sup>®</sup>) [Internet]. GETAID. 2019 [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lazathioprine-imurel-la-6-mercaptopurine-purinethol>
52. Méthotrexate : Ledertrexate<sup>®</sup>, Méthotrexate<sup>®</sup>, Metoject<sup>®</sup>, Nordimet<sup>®</sup>, Novatrex<sup>®</sup> [Internet]. GETAID. 2019 [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-methotrexate-ledertrexate-methotrexate-metoject-nordimet-novatrex>
53. Les biothérapies dans le cadre des MICI : Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/biotherapies-mici/>
54. Vedolizumab : ENTYVIO<sup>®</sup> [Internet]. GETAID. 2019 [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-vedolizumab-entyvio>
55. Ustekinumab : STELARA<sup>®</sup> [Internet]. GETAID. 2019 [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lustekinumab-stelara>
56. Ordas I, Feagan BG, Sandborn WJ. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut.* 1 déc 2011;60(12):1754-63.

57. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score: Inflammatory Bowel Diseases. juin 2011;17(6):1415-22.
58. Rogler G. Top-down or step-up treatment in Crohn's disease? Digestive Diseases. 2013;31(1):83-90.
59. Anamorphik S. MICI – Les étapes du traitement médical [Internet]. CREGG. 2019 [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-etapes-du-traitement-medical/>
60. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. Gut. mars 1994;35(3):360-2.
61. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. Gastroenterology. août 2001;121(2):255-60.
62. Modigliani R, Mary J-Y, Simon J-F, Cortot A, Soule J-C, Gendre J-P, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease: Evolution on prednisolone. Gastroenterology. 1 avr 1990;98(4):811-8.
63. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious Infections and Mortality in Association With Therapies for Crohn's Disease: TREAT Registry. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 1 mai 2006;4(5):621-30.
64. Traitements médicamenteux dans les MICI : Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/>
65. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. The Lancet. 23 févr 2008;371(9613):660-7.
66. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal Healing Predicts Sustained Clinical Remission in Patients With Early-Stage Crohn's Disease. Gastroenterology. févr 2010;138(2):463-8.
67. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 15 avr 2010;362(15):1383-95.
68. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. The Lancet. déc 2017;390(10114):2779-89.
69. Boschetti G. Quand et comment utiliser la calprotectine fécale au cours des MICI ? :8.
70. Panaccione R, Colombel J-F, Travis SPL, Bossuyt P, Baert F, Vaňásek T, et al. Tight control for Crohn's disease with adalimumab-based treatment is cost-effective: an economic assessment of the CALM trial. Gut. avr 2020;69(4):658-64.



71. Naismith GD, Smith LA, Barry SJE, Munro JJ, Laird S, Rankin K, et al. A prospective single-centre evaluation of the intra-individual variability of faecal calprotectin in quiescent Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2013;37(6):613-21.
72. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/observance-de-la-calprotectine-fecale-au-cours>
73. Buisson A, Gonzalez F, Poullenot F, Nancey S, Sollellis E, Fumery M, et al. Comparative Acceptability and Perceived Clinical Utility of Monitoring Tools: A Nationwide Survey of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases.* août 2017;23(8):1425-33.