

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 145

**LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX
DE LA MALADIE DE CROHN**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : 26 Décembre 2017

PAR

Mlle. Imane DRIOUICH
Née le 05 Octobre 1989 à Ksar el Kebir

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Maladie de crohn – Prise en charge – Traitements médicamenteux –
Plantes médicinales.

JURY

Mr. A. DAMI
Professeur de Biochimie

PRESIDENT

Mr. J. EL HARTI
Professeur de Chimie Thérapeutique

RAPPORTEUR

Mr. Y. SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie

Mr. R. NEJJARI
Professeur de Pharmacognosie

}

JUGES

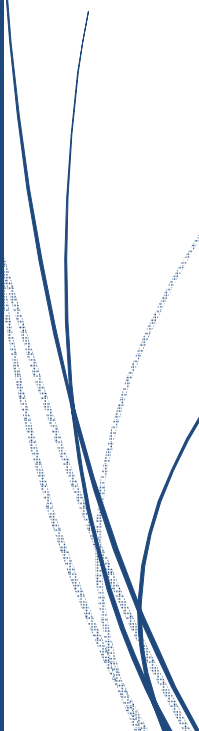


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31



صَلَّى
الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phthisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

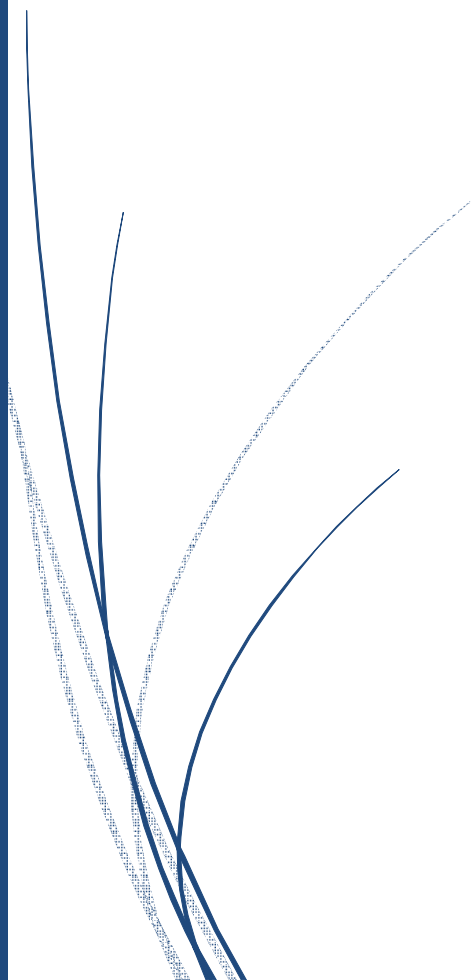
Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES



A MES PARENTS

*Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole
d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.*

Votre bonté et votre générosité sont sans limite.

Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

*J'espère de tout mon coeur qu'en ce jour vous êtes fières de moi, et que je
réalise l'un de vos rêves.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su
exprimer avec les mots.*

A MES FRÈRES ET MA SŒUR

J'espère avoir été à la hauteur de vos estimes et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.

Je vous souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite dans votre vie professionnelle. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour

A TOUS LES MEMBRES DE LA FAMILLE

Ce travail est le vôtre. Il est le fruit des liens sacrés

Qui nous unissent. Retrouvez ici l'expression

de mes sentiments les plus sincères.

A MES CHÈRES AMIES

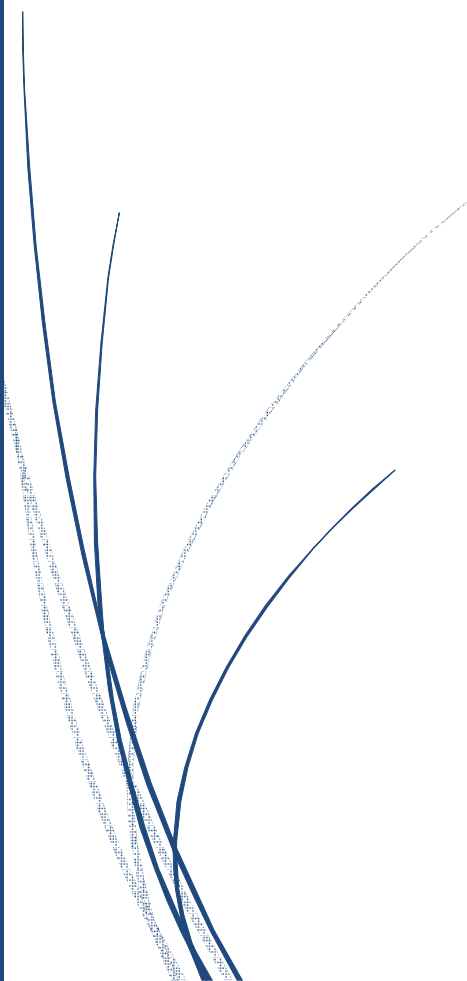
Au souvenir des moments qu'on a passé ensemble.

Vous m'avez offert ce qu'il y'a de plus cher : l'amitié.

Que notre amitié durera pour toujours.

A decorative graphic consisting of a dark blue vertical bar on the left and a medium blue horizontal arrow pointing to the right, which serves as a background for the title.

REMERCIEMENTS



À notre Maître et Présidente de thèse

Mr. Abedallah DAMI

Professeur de Biochimie

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ce travail. J'ai pour vous l'estime et le respect qu'impose votre compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement. Veuillez trouver, chère maître, dans ce modeste travail, l'expression de ma très haute considération et ma profonde gratitude.

A notre Maitre et Rapporteur de thèse

Mr. Jaouad ELHARTI

Professeur de la chimie thérapeutique

Nous avons eu le privilège ainsi que l'honneur d'élaborer ce travail sous votre direction. Vous nous avez prodigué de précieux conseils et avez été présents lors de chaque étape de ce travail.

Votre dévouement et votre gentillesse vous font honneur, votre compétence et votre sérieux également, et votre disponibilité était sans limites.

Aucun remerciement ne saurait être suffisant pour vous témoigner ma reconnaissance la plus profonde.

A notre Maitre et juge de thèse

Mr. Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en acceptant de
juger notre travail.*

*Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité avec
lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*

*Veillez trouver, cher maître, l'expression de notre très haute considération
et notre profonde gratitude.*

A notre Maitre et juge de Thèse

Mr. Rachid NEJJARI

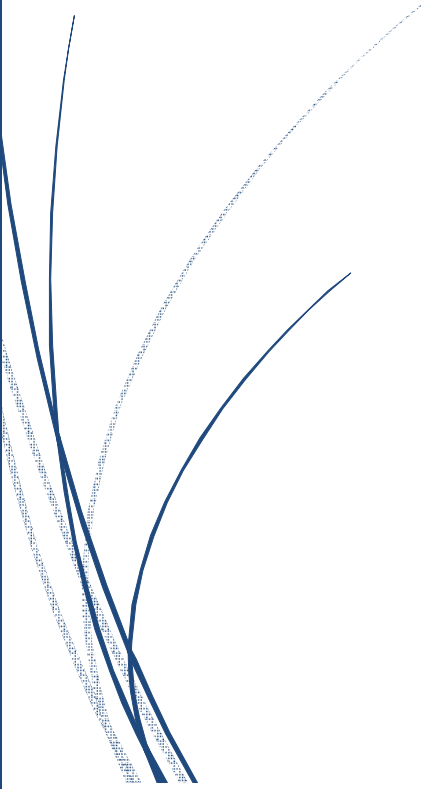
Professeur de Pharmacognosie

Vous avez été notre maître durant notre parcours universitaire et notre respect et reconnaissance vous sont acquis. Vous avez accepté avec spontanéité et gentillesse de siéger au jury de cette thèse.

Permettez-nous de vous présenter les marques de notre grande estime ainsi que nos sincères remerciements pour l'honneur que vous nous faites.



LISTE DES ILLUSTRATIONS



LISTE DES ABREVIATIONS

5-ASA	: Acide 5-aminosalicylique
ADN	: Acide desoxyribonucleique
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT	: Alanine aminotransférase
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ASAT	: Aspartate amino transférase
ASCA	: Anticorps anti-Saccharomyces cerevisia
ASP	: Abdomen sans préparation
ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation
BCG	: Bilié de Calmette et de Guérin
CARD15	: Caspase recruitment domain-containing protein 15
CRP	: Protéine C réactive
DCI	: Dénomination Commune Internationale
E.COLI	: Escherichia coli
GI	: gastro-intestinaux
HTA	: Hypertension artérielle
IL	: Interleukine
IRM	: Imagerie à raisonnance magnétique
IS	: Immunosuppresseur
LED	: Light-emitting diode

LTh	: Lymphocyte T helper
MC	: Maladie de Crohn
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MTX	: Méthotrexate
NF-KB	: Nuclear factor-kappa B
NFS	: Numération Formule Sanguine
NOD2	: Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
NP	: Nutrition parentérale
P-ANCA	: Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires
PPAR-γ	: Récepteur gamma des proliférateurs du peroxysome
RCH	: Rectocolite hémorragique
ROR	: Rougeole-Oreillons-Rubéole
SE	: Nutrition entérale
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
SNO	: Suppléments Nutritionnels Oraux
TNF	: Facteur de Nécrose Tumorale
TPMT	: Thiopurine Méthyltransférase
VS	: Vitesse de sédimentation
γ GT	: Gamma glutamyl-transpeptidases

LISTE DES FIGURES

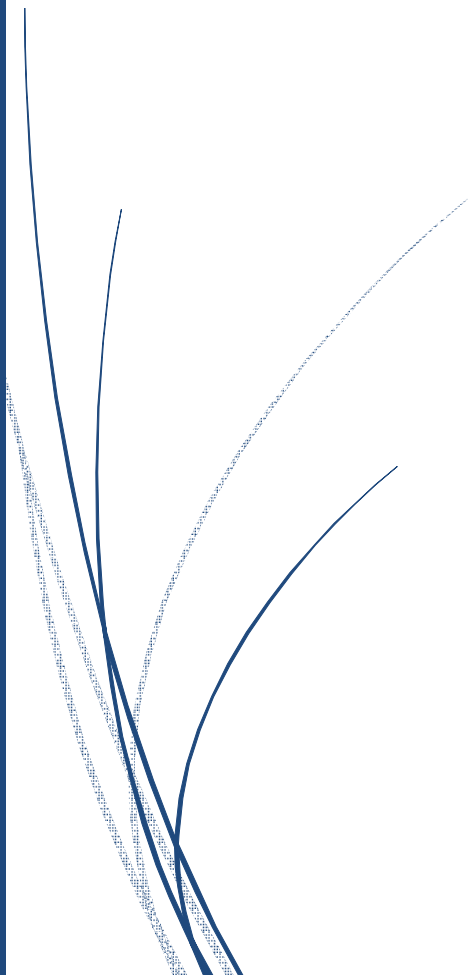
Figure 1 : Incidence de la maladie de crohn dans le monde d'après Cosnes, Gastroenterology, 2011	5
Figure 2 : Déséquilibre de la production des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans la MC	12
Figure 3 : Mécanisme du tabagisme sur la maladie de crohn.....	17
Figure 4 : Ulcérations superficielles.....	21
Figure 5 : Ulcérations aphthoïdes de l'iléon	21
Figure 6 : Sténoses de l'intestin grele	21
Figure 7 : Complication de la maladie de crohn par sténose.....	39
Figure 8 : Complication de la maladie de crohn par une fistule	40
Figure 9 : Complication de la maladie de crohn par une perforation et un abcès.....	42
Figure 10 : Structure chimique de l'acide 5-aminosalicylique.....	45
Figure 11 : Structure chimique de 6-thioguanine, 6-mercaptopurine et azathioprine.....	53
Figure 12 : Structure chimique du methotrexate.....	57
Figure 13 : Structure chimique de la ciclosporine	60
Figure 14 : Traitement d'entretien dans la maladie de crohn du grele	66
Figure 15 : Algorithme thérapeutique devant une maladie de crohn du grele nn compliquée en poussée	69
Figure 16 : Algorithme thérapeutique devant une maladie de crohn du grele compliqué	71
Figure 17 : Fleurs de camomille romaine	75
Figure 18 : Inflorescence d'Artemisia Absinthium	78
Figure 19 : Rhizome, tranches et poudre de curcuma	81
Figure 20 : Plante de boswellia serrata.....	84
Figure 21 : Principaux facteurs étiologiques de la dénutrition au cours de la maladie de crohn.....	93

LISTE DES TABLAUX

Tableau I : Différence entre la RCH et la maladie de crohn	37
Tableau II : Caractéristiques des aminosalicylés indiqués dans la MC	48
Tableau III : Caractéristiques des corticoïdes systémiques indiqués dans la MC.....	51
Tableau V : Caractéristiques des immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la MC.	57
Tableau VI : Interpretation des resultats d'une NFS sous thiopurines et éléments d'alerte ..	102
Tableau VII : Régime sans résidu, aliments défendus et aliments autorisés	106
Tableau VIII : Evolution et complication chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs ..	109
Tableau IX : Evolution et complications chez les anciens fumeurs par rapport aux nn fumeurs	110



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
PARTIE I : GENERALITES SUR LA MALADIE	4
I- Définition	5
II- Epidémiologie	5
1) Répartition mondiale de la maladie de crohn	5
2) La fréquence de la maladie de crohn au maroc	6
III- La physiopathologie	6
1) Les facteurs génétiques	6
2) Le rôle du système immunitaire	9
2-1- L'immunité innée	10
2-2- L'immunitaire spécifique	11
3) Rôle de la flore intestinale	15
4) Les facteurs environnementaux	16
5) Le tabac	17
6) Les habitudes alimentaires	18
7) Le stress	19
8) Les contraceptifs oraux	19
IV- Aspect des lésions	20
1) Aspect macroscopique	20
2) Aspect microscopique	22
V- Symptomatologie de la maladie de crohn	22
1) Les manifestations digestives	23
1-1- La diarrhée	23

1-2- Les douleurs abdominales	24
1-3- Nausées, vomissements et douleurs gastriques	24
2) Les manifestations extra-digestives	24
2-1- Manifestations articulaires	25
a) Les atteintes articulaires périphériques	25
b) Les atteintes articulaires axiales	25
2-2- Manifestations cutané-muqueuses	26
a) L'aphtose	26
b) L'érythème noueux	26
2-3- Manifestations oculaires	27
a) L'uvéïte antérieure	27
b) L'épisclérite	27
c) La sclérite	27
3) Autres manifestations extra-digestives	28
3-1- Manifestations hépato-biliaires	28
3-2- Manifestations pancréatiques	28
3-3- Manifestations thrombo-emboliques	28
3-4- Manifestations urologiques	29
3-5- Manifestations osseuses	29
3-6- Manifestations pulmonaires	29
VI- Diagnostic de la maladie de crohn	30
1) Examens biologiques	30
1-1- Bilan biologique standard	31
1-2- Bilans complémentaires	31

1-3- Examens bactériologiques et parasitologiques	31
1-4- Recherche de marqueurs sérologiques	32
2) L'imagerie médicale	32
2-1- L'endoscopie	33
a) L'iléo-coloscopie par voie basse	33
b) L'endoscopie par voie haute	33
c) L'entéroscopie par voie haute	33
3) Examens radiologiques	34
3-1- L'abdomen sans préparation	34
3-2- Le transit du grêle	34
3-3- Le lavement baryté	34
4) Vidéocapsule endoscopique	34
5) Les autres techniques	35
5-1- L'entéro-scanner	35
5-2- L'imagerie à résonance magnétique (IRM)	35
5-3- L'échographie et le Doppler	36
6) Diagnostic différentiel	37
VII- Les complications de la maladie	38
1) Sténose	38
2) Fistules intestinales	39
3) Les abcès intestinaux	41
4) Autres	42

PARTIE II : PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CROHN	43
I- Traitement médicamenteux	44
1) Les anti-inflammatoires	45
1-1- Dérivés aminosalicylés	45
a) Description et mécanisme d'action	46
b) Indications de dérivés aminosalicylés dans la maladie de Crohn	46
c) Les effets indésirables des dérivés de l'acide aminosalicylé	47
d) Cas particulier de la Salazopyrine®	47
e) Précautions d'emploi de dérivé aminosalicylé dans la maladie de Crohn	48
1-2- corticothérapie	49
a) Mode d'action de corticothérapie	49
b) Modalités d'utilisation	49
c) Indications dans la maladie de chron	50
d) Effets indésirables	51
e) Spécialités	51
f) Contre-indications et précautions d'emploi	52
2) Les immunosuppresseurs	52
2-1- Analogues des purines ou thiopurines	53
a) Mode d'action et propriétés	53
b) Indications	54
c) Modalités d'utilisation	55
d) Précautions d'emploi et contre-indications	55
e) Effets indésirables	56
2-2- Le méthotrexate	57

a) Mode d'action et propriétés	58
b) Indications	58
c) Modalité d'utilisation	58
d) Précautions d'emploi et contre-indications	59
e) Effets indésirables	60
2-3- La ciclosporine	60
a) Mode d'action et propriétés	61
b) Indications	61
c) Modalités d'utilisation	61
d) Précautions d'emploi et contre-indications	62
e) Effets indésirables	62
3) Les anti-TNF α	63
3-1- Mode d'action et propriétés	64
3-2- Spécialités	64
a) L'infliximab (Remicade®)	64
3-3- Précautions d'emploi et contre-indications	65
4) La stratégie thérapeutique de la maladie de crohn.....	66
II- Les plantes médicinales	75
1) Camomille	75
1-1- Propriétés pharmacologiques	76
1-2- Parties utilisées	76
1-3- Les principes actifs	77
1-4- Utilisation et posologie de la camomille	77
1-5- Contre-indications	77

1-6- Interactions avec des plantes médicinales ou des compléments	77
1-7- Interactions médicamenteuses	78
2) Absinthe	78
2-1- Parties utilisées	78
2-2- Propriété pharmacologique	79
2-3- Les principes actifs	79
2-4- Mode de préparation	79
2-5- Contre-indications	80
2-6- Les effets indésirables et surdosage de l'absinthe	80
2-7- Interactions de l'absinthe avec d'autres substances	80
2-8- Absinthe, grossesse et allaitement	81
2-9- L'absinthe chez les enfants	81
3) Curcuma	81
3-1- La partie utilisée	81
3-2- Propriété pharmacologique	81
3-3- Les principes actifs	82
3-4- Mode de préparation	83
3-5- Effets indésirables	83
3-6- Contre-indications	83
3-7- Interactions avec des plantes ou des suppléments	83
3-8- Interactions avec des médicaments	83
4) Le Boswellia	84
4-1- La partie utilisée	84
4-2-Propriété pharmacologique	84

4-3-Les principes actifs	85
4-4-Mode de préparation	85
4-5-Précautions	86
III- Le traitement chirurgical	86
1) Les indications de la chirurgie	86
2) Les types d'intervention chirurgicale	86
2-1- Proctocolectomie	86
2-2- Iléostomie	87
2-3- Chirurgie de résection intestinale	87
IV- Conseils diététiques	88
1) Pendant les périodes de rémission	88
2) Pendant les périodes de poussées	89
3) Pendant la corticothérapie	89
3-1- Les corticothérapies	89
3-2- Corticothérapie et prise de poids	90
3-3- Corticothérapie et déminéralisation osseuse	91
4) Régimes après une chirurgie	91
V- Prise en charge des carences et de la dénutrition dans la Maladie de Crohn	92
1) Causes des carences et de la dénutrition dans la maladie de Crohn	92
2) Prise en charge des carences en vitamines et micronutriments	94
2-1- Les déficits vitaminiques	94
2-2- Les problèmes osseux	95
3) Prise en charge de la dénutrition	95
3-1- Diagnostic de la dénutrition	95

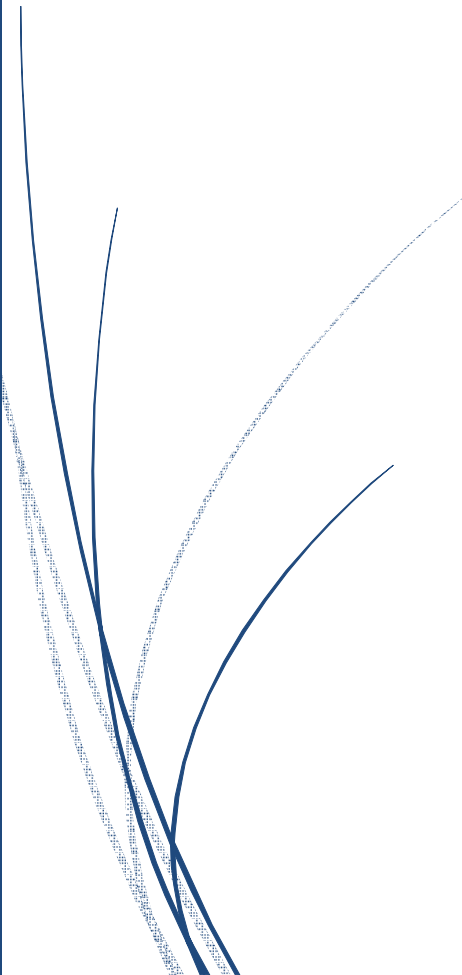
3-2- Les Suppléments Nutritionnels Oraux (SNO)	96
3-3- La nutrition entérale (NE)	96
3-4- La nutrition parentérale (NP)	97
VI- Le rôle de pharmacien dans la prise en charge de la maladie de crohn	98
1) L'informations et suivi des patients	98
2) Conseils avant les examens endoscopiques	106
3) Conseils sur la gestion du stress à l'officine	107
4) La nécessité du sevrage tabagique	108
CONCLUSION	112

RESUME

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE



INTRODUCTION



La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique du système digestif. Les causes de l'inflammation ne sont pas encore connues et sont vraisemblablement multiples, impliquant des facteurs génétiques, auto-immuns et environnementaux.

Cette maladie gastro-intestinale se caractérise par des épisodes aigus de diarrhées et de douleurs abdominales. Ce phénomène aigu est compensé par des périodes de rémission de durées variables lors desquelles l'état clinique du patient est amélioré. Cette maladie est souvent diagnostiquée vers l'âge de 20 ans. Cependant la population pédiatrique et les personnes plus âgées sont également atteintes par cette maladie. Cette maladie est présente principalement dans les pays industrialisés. Plus de 200 millions de personnes sont atteintes de MC en Amérique du Nord et en Europe. Les pays émergents d'Amérique latine notamment commencent à voir augmenter leurs valeurs épidémiologiques, du fait de leur industrialisation. De nombreux médicaments existent pour le traitement de la maladie de Crohn, mais ils présentent des limites. Le traitement conventionnel de la maladie de Crohn repose sur des anti-inflammatoires locaux, des corticoïdes, des immunosuppresseurs puis des anticorps anti-TNF α dans les formes plus sévères. Le schéma thérapeutique peut varier selon le phénotype de la maladie et son intensité. Malheureusement, pour de nombreux patients cette stratégie thérapeutique ne permet pas d'améliorer leur état clinique en raison d'intolérance ou de résistance aux traitements. Ces patients se retrouvent alors en échec thérapeutique. La qualité de vie est diminuée significativement chez les patients atteints de la maladie de Crohn et ceci est d'autant plus vrai pour ceux qui se retrouvent dans une impasse thérapeutique. Outre les co-morbidités engendrées par une maladie de Crohn non maîtrisée, cette maladie a de nombreuses conséquences sur la vie sociale et professionnelle, et un impact psychologique fort.

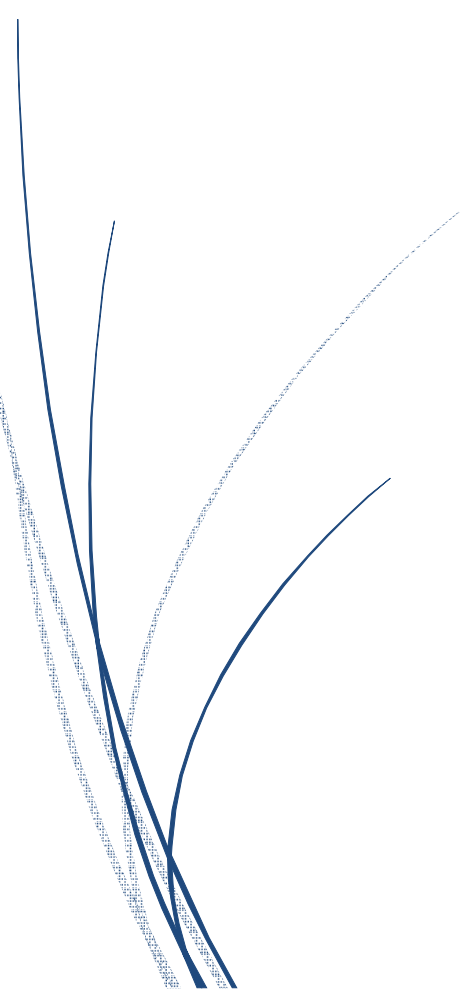
Le pharmacien d'officine a donc son rôle à jouer dans la prise en charge de la MC.

Ses missions se concentrent autour de l'acte de dispensation et délivrance et de son rôle dans l'éducation à la santé, la prévention, l'information, l'accompagnement et le soutien aux malades. Pour cela, l'officinal doit avoir une vision globale de la pathologie.

Le but de ce travail est donc de fournir aux pharmaciens les informations essentielles, nécessaires à une meilleure compréhension de la MC, de son diagnostic et de ses traitements, afin d'en optimiser la prise en charge officinale.



PARTIE I : GENERALITES SUR LA MALADIE



I- Définition :

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique (MICI) qui provoque une inflammation et une irritation de l'intestin pouvant toucher une ou plusieurs parties du tube digestif de la bouche à l'anus et pouvant s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires...). C'est une maladie chronique qui comporte des phases d'activité d'intensité variable alternant avec des phases de rémissions.

Il s'agit d'une maladie cryptogénétique où différents facteurs sont retrouvés et discutés (predisposition génétique, facteurs immunologiques et environnementaux).
[1]

II- Epidémiologie :

1) Répartition mondiale de la maladie de crohn :

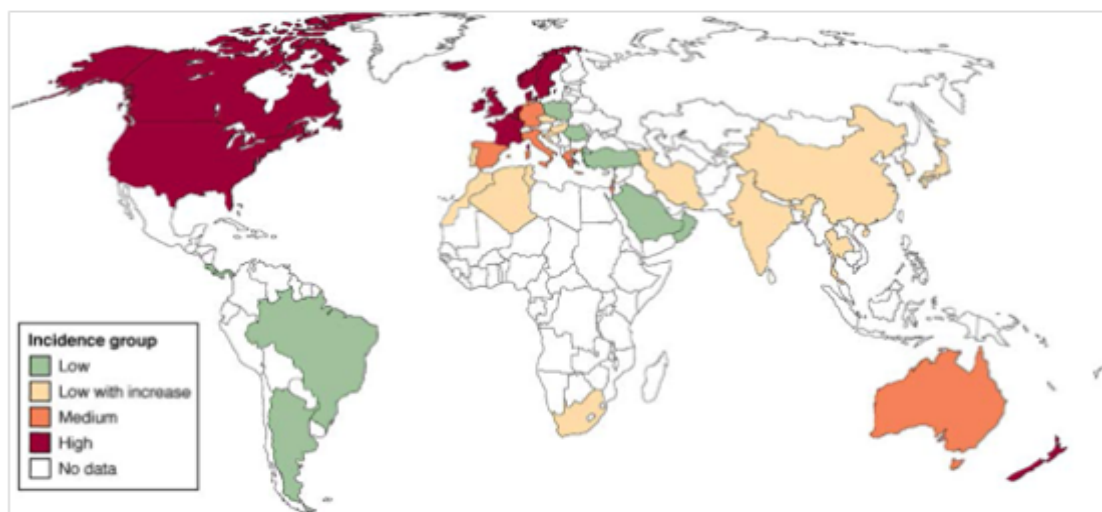


Figure 1 : Incidence de la maladie de crohn dans le monde d'après Cosnes, Gastroenterology, 2011. [2]

Vert : incidence inférieure à 4/10000

Orange : incidence de 5 à 10/100000

Blanc : absence de données

Rose : faible incidence qui ne cesse de croître

Rouge : incidence supérieure à 10/100000

D'après la figure 1, la maladie de Crohn est présente dans le monde entier. Cependant, son incidence est plus élevée dans les pays développés comme les États-Unis, le Canada, la France, le Royaume-Uni.

Les pays en voie de développement présentent une incidence moindre. De façon générale, l'incidence de la maladie de Crohn tend à augmenter avec le niveau de développement du pays notamment en Chine et en Inde.

La faible incidence de la maladie de Crohn observée dans différents pays en voie de développement peut également être la conséquence d'un défaut de diagnostic [2].

2) La fréquence de la maladie de crohn au maroc :

Au Maroc, une étude réalisée par le service d'hépatogastroentérologie du Centre Hospitalier Ibn Sina de Rabat a estimé que parmi l'ensemble des patients hospitalisés dans ce service, 2,8% sont atteints de la maladie de Crohn [3].

III- La physiopathologie :

La MC est une maladie multifactorielle. De nombreuses études épidémiologiques et génétiques montrent qu'elle est la conséquence de l'interaction d'une composante génétique et environnementale. En d'autres termes, la maladie ne survient qu'après une exposition à un des facteurs de risques environnementaux sur un terrain génétiquement prédisposé. [4].

1) Les facteurs génétiques :

La preuve d'une contribution génétique dans les maladies inflammatoires intestinales est clairement établie, en particulier pour la MC. Il a été montré que le fait d'avoir un membre de la fratrie atteint augmentait de plus de 26 fois le risque de développer la maladie[5]. Une méta-analyse de Franke et al, datant de 2010, reposant

sur les résultats des études d'associations pangénomiques, ont mis en évidence 71 loci à risque dans la MC et 47 dans la rectocolite hémorragique [6].

Les loci communs aux deux pathologies sont au nombre de 28.

La composante génétique de la MC est donc particulièrement complexe et implique de très nombreux gènes, dont le gène CARD15.

Gène CARD15 /NOD2 :

Le premier gène à avoir été associé à la MC est le gène CARD15 « Caspase recrutement domain-containing protein15 » porté par le chromosome 16 et connu aussi sous le nom de NOD2 [7].

Ce gène joue un rôle important dans la défense de l'organisme en stimulant la réponse immunitaire par la reconnaissance des peptidoglycanes bactériens. Un variant du gène est présent chez un malade sur deux, mais également chez 20% des sujets sains.

Le gène n'est donc ni suffisant ni nécessaire pour induire l'expression de la MC.

La protéine CARD15 est impliquée dans l'immunité innée : elle est capable d'activer NF-κB qui lui-même induit l'expression de nombreuses molécules pro inflammatoires. Les mutations principales associées à la MC entraînent une inhibition de la production de NF-κB [8].

Un gène CARD 15 mutant ne parvient pas à provoquer l'élimination des Salmonella présentes au niveau des cellules épithéliales car l'élimination des bactéries invasives nécessite l'activation de NF-κB. Il est également possible qu'un gène CARD 15 défectueux conduise à une augmentation de la colonisation par des bactéries de la lumière intestinale et plus particulièrement au niveau des cryptes intestinales [9].

Le gène CARD est exprimé constitutivement dans les cellules de Paneth qui sont les principales cellules sécrétrices de peptides antimicrobiens telles que les α -défensines.

Les mutations du gène CARD15 sont associées en particulier au phénotype iléal distal de la MC.

Une mutation hétérozygote augmente de 2 à 4 fois le risque de développer une MC, tandis qu'une mutation homozygote augmente de ce risque de 40 fois [10].

Depuis 2002, le projet génome humain et d'autres collaborations internationales ont permis d'établir le séquençage complet de l'ADN de génome humain [11].

A ce jour, 14 études d'association pangénomiques [12] chez des patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin ont été réalisées, permettant la mise en évidence de 71 loci potentiellement impliqués dans le développement de la MC. Bien que le rôle des loci identifiés nécessite encore des décennies de recherche, ils pourraient ne représenter que 25% de la variabilité génétique présente dans la MC. Un séquençage profond et des études fonctionnelles supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'impact de ces loci sur une prédisposition à la MC [13].

Cet aperçu global, rendu possible grâce aux études d'associations pangénomiques, a permis la découverte de gènes candidats impliqués dans des voies qui intègrent le contrôle de la fonction de la barrière intestinale, de la réponse des muqueuses aux bactéries de la lumière intestinale et de la réponse immunitaire secondaire en aval.

Outre NOD2/CARD15, les deux voies qui suscitent actuellement le plus d'intérêt sont l'autophagie (la dégradation d'une partie du cytoplasme de la cellule par ses propres lysosomes et l'élimination de micro-organismes pathogènes) et la voie IL12-IL23 (cytokines impliquées dans la différenciation des cellules Th1 et Th17).

Autophagie [15] :

L'analyse des gènes impliqués dans la MC a révélé plusieurs mécanismes biologiques qui semblent être cruciaux dans l'apparition des maladies inflammatoires de l'intestin. Parmi ces mécanismes, l'autophagie implique plusieurs gènes dont les polymorphismes sont associés à la MC. Il s'agit notamment des gènes qui codent les protéines de la signalisation au cours du processus d'autophagie, (ULK1, ATG4 et ATG16L1), des protéines de régulation comme IRGM (Immune-related GTPase family M) [14, 15] et LRRK2 (Leucine Rich Repeat Kinase 2), des récepteurs de reconnaissance (PRR Pattern Recognition Receptors) impliqués dans l'induction de l'autophagie tels que NOD2 et Toll-like Receptor 4 (TLR4). Ces polymorphismes sont associés à des mutations codantes dans les séquences de protéines matures. En plus des études génétiques, des études fonctionnelles devront être réalisées pour déterminer la relation de causalité entre ces polymorphismes et le risque de MC.

Le réseau de régulation de l'autophagie intègre divers stress impliqués dans la MC : activation du NF- κ B, hypoxie, production d'espèces réactives de l'oxygène, stress du réticulum endoplasmique et persistance de bactéries intracellulaires.

Cependant, l'autophagie est un processus homéostatique retrouvé dans toutes les cellules et la fréquence des allèles à risque dans la MC est relativement élevée dans la population générale. Aussi l'impact des polymorphismes à risque dans les gènes reliés à l'autophagie pourrait nécessiter un déclencheur supplémentaire pour révéler un phénotype délétère et conduire à une inflammation symptomatique chronique [16].

2) Le rôle du système immunitaire :

Le système immunitaire permet une protection de l'organisme envers une large variété d'agents étrangers. Il induit deux types de réponses de défense : la réponse innée et la réponse acquise ou adaptative. La réponse immunitaire innée représente la première ligne de défense contre les infections et permet également le déclenchement

de la réponse immunitaire adaptative. Elle est non spécifique, mise en œuvre rapidement à la suite d'un stimulus étranger, mais ne confère pas d'immunité durable (mémoire).

Elle est effectrice grâce à de nombreux types de cellules telles que les cellules épithéliales, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages et les cellules NK (« natural killer » ou cellules tueuses naturelles). Ces cellules agissent ensemble pour permettre le déclenchement de l'inflammation par la sécrétion de cytokines, de chimiokines et d'agents antimicrobiens. Cela conduit à la phagocytose des cellules infectées et des micro-organismes, la présentation de l'antigène aux lymphocytes T et le déclenchement de la réponse immunitaire acquise. Dans la MC, les patients présentent une activation des réponses immunitaires innée et acquise et une perte de tolérance vis-à-vis des bactéries entériques commensales. Chez les sujets sains, la tolérance à ces bactéries est due aux cellules T régulatrices, aux lymphocytes B, aux LT natural killers, et aux cellules dendritiques qui sécrètent le TNF- α , l'interleukine 10, les interférons α et β ainsi que la prostaglandine J2 [17].

2-1- L'immunité innée :

Elle est déclenchée par la reconnaissance d'un antigène grâce à des récepteurs de reconnaissance comme les récepteurs Toll-like (TLR) à la surface des cellules et les récepteurs NOD-like cytoplasmiques (NLR) [18]. Les comportements des cellules participant à la réponse immunitaire innée et l'expression et les fonctions des récepteurs TLR et NLR sont modifiées chez les personnes atteintes de maladies inflammatoires de l'intestin. Les études d'associations pangénomiques ont permis de montrer que la mutation du gène NOD2 la plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de MC était associée à une réponse immunitaire diminuée après présentation du LPS dans l'intestin [19]. Cette réponse inadéquate pourrait conduire à une diminution de la production d'agents antibactériens et à une colonisation de l'intestin par des microorganismes pathogènes [20]. Une telle colonisation provoque

une stimulation antigénique persistante, et donc une activation du système immunitaire en permanence [3]. Les nombres de macrophages et de cellules dendritiques sont significativement augmentés dans la lamina propria chez les patients atteints de MC. La production de cytokines proinflammatoires et de chimiokines est également augmentée de même que l'expression des molécules d'adhérence. Les lymphocytes Th1 et les cytokines Th17 impliquées dans l'immunité innée par exemple IL-12, IL-23 et IL-27 sont particulièrement activés dans la MC [21]. Les molécules telles que la molécule ICAM-1 (« Intercellular cell adhesion molecule 1 ») sont nécessaires à l'attachement des lymphocytes circulants à l'endothélium activé. Cet attachement constitue la première étape de l'extravasation des cellules mononuclées et des polynucléaires dans un contexte inflammatoire. La concentration des ICAM-1 circulante est augmentée chez les patients atteints de MC [22].

2-2- L'immunitaire spécifique :

La réponse immunitaire acquise met en jeu les lymphocytes B et T qui, lorsqu'ils sont activés, produisent des effecteurs : cytokines et anticorps. A l'inverse de la réponse innée, cette réponse est hautement spécifique et confère une immunité de longue durée. Il est admis que cette réponse est la plus impliquée dans la pathogénèse des maladies inflammatoires de l'intestin [23]. Des études ont également montré une augmentation massive du nombre de lymphocytes B et par conséquent de la quantité d'immunoglobulines libérées dans les liquides corporels, de 2 fois pour les IgA, 5 fois pour les IgM et de 30 fois pour les IgG [24]. Les lymphocytes T naïfs (Th0) sont capables, après activation, de se différencier en lymphocytes Th1, Th2 ou encore en lymphocytes Th17. La réponse Th1 semble être impliquée dans la MC tandis que la réponse Th2 entraînerait la rectocolite hémorragique [25]. Les lymphocytes Th1 sont induits par l'IL-12 et l'IL-2 et provoquent la sécrétion de grandes quantités d'IFN- γ , de TNF- α et d'IL-12. Ces cellules seraient impliquées dans le développement de la maladie de Crohn ; ceci a été prouvé par des taux augmentés d'interféron γ et

d'interleukine 12 dans le sang des patients atteints de MC. Ces deux cytokines sont produites par les lymphocytes Th1 de la lamina propria [26,27] En plus des lymphocytes Th1, les lymphocytes Th17 auraient également un rôle dans la pathogénèse de la maladie de Crohn.

Les études d'associations pangénomiques, qui ont été mentionnées précédemment, ont permis l'identification de plusieurs gènes (IL-23R, IL-12B, JAK2, CCR6...) impliqués dans la différenciation et la prolifération des lymphocytes Th17 sont des gènes de susceptibilité à la MC [28].

La production de cytokines pro-inflammatoires et de cytokines anti-inflammatoires est déséquilibrée chez les patients atteints de MC (figure 2) La production de cytokines par les lymphocytes Th1 et Th17 est augmentée tandis que les lymphocytes T Régulateurs sont inhibés et produisent des quantités plus faibles de cytokines anti-inflammatoires chez les patients atteints de MC.

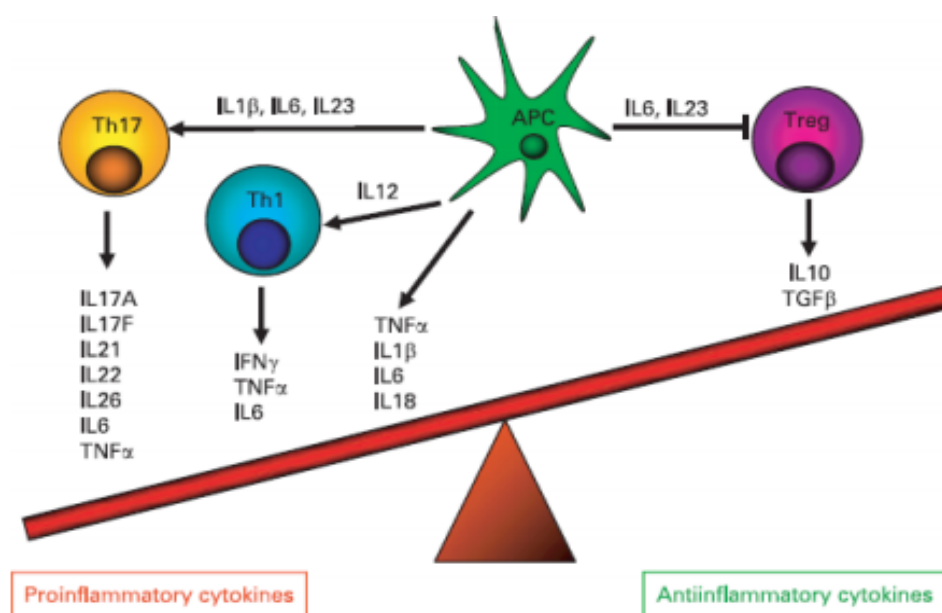


Figure 2 : Déséquilibre de la production des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans la MC [29].

L'IL-17A et l'IL-17F, produites par les lymphocytes Th17, ont des effets pro-inflammatoires par l'activation de diverses cellules telles que les monocytes, les fibroblastes, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et les polynucléaires neutrophiles [30].

Par ailleurs, les cellules endothéliales sont activées dans la MC et participent activement au développement de la maladie en permettant le recrutement des plaquettes et des leucocytes. Le recrutement des leucocytes a un rôle central dans le déclenchement et la progression de la maladie. Des nombreuses familles de molécules d'adhérence majoritairement exprimées sur la surface de l'endothélium cellulaire et aux niveaux des espaces intracellulaires sont impliquées dans ce phénomène [31,32].

Les effecteurs cellulaires et les cellules régulatrices passent du courant sanguin dans l'intestin par un mécanisme très sélectif et régulé impliquant des interactions avec l'endothélium vasculaire et la diapédèse à travers la paroi vasculaire et la lamina propria. Ce mécanisme fait intervenir des molécules d'adhérence, les sélectines et les intégrines notamment. Les sélectines : Les sélectines sont des glycoprotéines possédant un seul domaine transmembranaire. Elles appartiennent à la famille des lectines et sont exprimées à la surface des cellules endothéliales, des leucocytes et des plaquettes. Elles sont impliquées dans le phénomène de roulement des leucocytes sur la surface de l'endothélium par l'interaction avec leur ligand respectif. Les sélectines E et P sont exprimées sur l'endothélium. La sélectine E est exprimée par des cellules endothéliales non activées dans les conditions physiologiques. Elle permet l'adhérence des leucocytes lors de l'étape de déclenchement de la diapédèse et est régulée de façon positive par les cytokines pro-inflammatoires. Chez les patients atteints de MC, la sélectine E est exprimée environ 5,5 fois plus que chez les sujets sains [33].

La sélectine P est faiblement exprimée par les cellules endothéliales et les plaquettes. Elle est transloquée rapidement vers la membrane extracytoplasmique lors de l'activation des cellules par le LPS, le TNF- α ou la thrombine. Elle intervient dans

la fixation des polynucléaires neutrophiles au thrombus. Elle est fortement surexprimée au niveau des lésions de la muqueuse intestinale des patients atteints de maladie de Crohn et participe au recrutement des cellules de l'inflammation vers ces zones [34]. Les intégrines : Les intégrines sont des glycoprotéines transmembranaires composées d'une sous-unité alpha et d'une sous-unité bêta. Les intégrines appartenant aux sous-familles $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 7$, sont connues pour être des acteurs essentiels de l'adhérence leucocytes-cellules endothéliales. Celles de la sous-famille $\beta 2$ sont exprimées uniquement sur les leucocytes.

Dans la famille des intégrines $\beta 1$, l'hétérodimère $\alpha 4\beta 1$ est exprimé sur certains lymphocytes qui résident dans les intestins et dans les tissus lymphoïdes intestinaux. Il permet de les diriger vers les plaques de Peyer. Il reconnaît la molécule VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) et leur interaction est capitale pour l'adhérence des lymphocytes au niveau des sites d'inflammation [35].

Enfin, l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ reconnaît le ligand MAdCAM-1 présent sur la muqueuse endothéliale ainsi que VCAM-1. L'interaction avec les VCAM-1 permet l'adhérence des leucocytes à l'endothélium activé, tandis que l'interaction avec MAdCAM-1 provoque la colonisation des tissus lymphoïdes associés à l'intestin par des leucocytes [36]. Les lymphocytes T circulants qui expriment l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ se fixent sur l'endothélium des veinules post-capillaires de l'intestin grêle et du côlon qui expriment sélectivement MAdCAM-1 («Mucosal adressin cell adhesion molecule-1»). L'expression de MAdCAM-1 est augmentée dans la lamina propria et la surface des veinules sous-muqueuses chez les patients atteints de MC, ce qui provoque un afflux augmenté des lymphocytes T spécifiques de l'intestin [37].

L'expression sélective des molécules d'adhérence permet le recrutement sélectif de certaines sous-populations de lymphocytes T dans le petit intestin plutôt que dans le côlon. Les cytokines pro-inflammatoires telles que le $\text{TNF-}\alpha$, l'IL-1 et l'IL-6 augmentent l'expression locale de certaines molécules d'adhérence ce qui conduit à la liaison des polynucléaires neutrophiles circulants et des monocytes à l'endothélium inflammatoire [38,39].

3) Rôle de la flore intestinale :

La « dysbiose », déséquilibre entre les bactéries « protectrices » et les bactéries « délétères », est une voie de recherche en cours pour la compréhension de la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Dès les premières descriptions de la MC et de la rectocolite hémorragique, il a été supposé que la flore commensale ou des agents infectieux avaient un lien avec la pathogénèse et l'évolution clinique des maladies inflammatoires de l'intestin [40]. En effet les deux sites majoritairement touchés par les lésions de la MC, l'iléon terminal et le côlon, sont aussi ceux qui contiennent la plus grande densité de micro-organismes. Des analyses méta-génomiques [41,42] ont révélé une rupture de l'équilibre entre les bactéries « protectrices » et les bactéries « délétères » chez les patients atteints de MC avec une diminution de l'abondance de *Clostridium difficile* et des bactéries à Gram positif, et une augmentation des bactéries à Gram négatif, notamment *Escherichia* spp.

Outre la dysbiose, certains microorganismes sont suspectés de jouer le rôle de déclencheurs de la MC tels que *Mycobacterium Avium* ssp *paratuberculosis*, *Escherichia coli* adhérents invasifs (AIEC) [43]. Une colonisation anormalement importante de la muqueuse iléale des patients atteints de MC par des *Escherichia coli* de type AIEC a été montrée aussi bien par des analyses métagénomiques que par des techniques classiques de cultures cellulaires ou de biologie moléculaire [44]. Ces souches, appelées AIEC, peuvent coloniser la muqueuse intestinale en adhérant et en se répliquant dans les cellules épithéliales intestinales. Elles peuvent également survivre et se répliquer dans les macrophages, induisant alors la sécrétion d'une grande quantité de TNF α . Les AIEC adhèrent à la bordure en brosse d'entérocytes isolés de la muqueuse iléale chez des patients atteints de MC par le récepteur CEACAM6. Une expression anormale du récepteur CEACAM6 augmenterait la sensibilité vis-à-vis d'une infection par AIEC. En effet, les AIEC forment un biofilm à la surface de la muqueuse iléale induisant des lésions épithéliales et une inflammation de la muqueuse

[45]. De nombreuses études ont montré une diminution du nombre d'espèces bactériennes retrouvées dans le microbiome intestinal chez les patients atteints de MC [46].

La microflore entérique peut stimuler la réponse immunitaire soit par des adjuvants, soit par des antigènes. Les adjuvants stimulent une réponse immunitaire innée impliquant les cellules dendritiques et autres cellules présentatrices d'antigène, tandis que les antigènes microbiens stimulent la prolifération clonale des populations de lymphocytes T. L'origine exacte de la dysbiose et la colonisation anormale par *Escherichia coli* chez les patients souffrant de MC doit encore être élucidée [47]. Diverses explications ont été suggérées telles que l'hypothèse hygiéniste incriminant l'utilisation fréquente d'antibiotiques et de substances microbicides, l'élimination partielle de la microflore entérique à la suite d'une gastroentérite aiguë infectieuse, à *Salmonella* spp. ou *Campylobacter* spp, ou encore certains composants alimentaires (sucres raffinés par exemple) utilisés dans les pays développés qui pourraient favoriser la croissance de certaines espèces bactériennes [48]. Selon une autre hypothèse, les polymorphismes génétiques observés dans la MC, en association avec d'autres facteurs environnementaux, pourraient entraîner chez certaines personnes une réaction immunitaire inappropriée permettant ainsi la colonisation de longue durée par des bactéries pathogènes telles que les AIEC [49].

4) Les facteurs environnementaux :

Les facteurs environnementaux dans la MC jouent sans aucun doute un rôle crucial. Tous les registres ont observé une augmentation de l'incidence de la MC. Elle a été constatée dès les années 40 dans les pays développés du Nord et dès les années 60 dans les pays du Sud. L'augmentation de l'incidence des MICI peut être attribuée à leur meilleure reconnaissance par les médecins et les malades. Mais ce facteur n'explique pas, à lui seul, une telle augmentation [50].

En effet, l'augmentation rapide de l'incidence de la MC dans les pays développés, l'absence de concordance totale chez les jumeaux monozygotes, les formes conjugales sont autant d'éléments en faveur du rôle des facteurs environnementaux dans la genèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [51].

5) Le tabac :

Le tabac a été identifié comme étant le facteur environnemental le plus important tant au niveau de la prévalence de la MC que de sa sévérité.

Il augmente considérablement le risque de développer la MC et il aggrave son évolution. En effet, la consommation régulière de tabac augmente de plus de 50 % le risque de poussée aiguë par rapport aux non fumeurs.

De plus, le tabac peut être déterminant sur la localisation de la maladie, la plupart des études rapporte une prévalence plus élevée de maladie touchant l'iléon et une prévalence plus faible de l'atteinte colique chez les fumeurs [52].

Par ailleurs, l'effet négatif du tabac est modulé en fonction du sexe au désavantage des femmes qui présentent un risque de poussées plus élevé que les hommes [52].

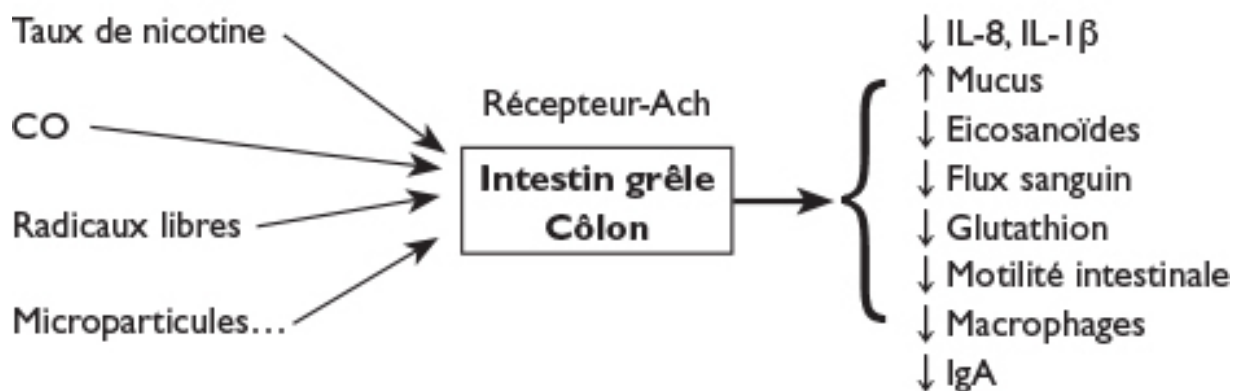


Figure 3 : Mécanisme du tabagisme sur la maladie de crohn [53].

Tout d'abord, il existe une action immuno-modulatrice locale par le tabac, avec modification des réponses immunes (réponse cellulaire) de la muqueuse intestinale. La production de cytokines, notamment les interleukines IL-8, IL-1 β et TNF α pour les plus importantes, va donc être influencée [53]. Ces dernières vont contribuer à l'orientation vers un profil pro-inflammatoire, déterminant l'expression lésionnelle prédominante.

Deuxièmement, la nicotine augmente la production de mucine par l'épithélium colique. [54].

Une troisième hypothèse est que l'effet procoagulant du tabac, associé à l'augmentation sanguine de la concentration de monoxyde de carbone, favorise la survenue de microthromboses des vaisseaux mésentériques de la sous muqueuse. Dans le contexte d'une MC avec présence de lésions vasculaires chroniques de la microcirculation intestinale, le tabagisme accroît le phénomène ischémique et donc aggrave les lésions muqueuses ainsi que les risques de complications perforantes et fistulisantes [55].

Le tabac augmente la peroxydation des lipides et génère des radicaux libres. Ce phénomène entretient les lésions inflammatoires muqueuses dans le cadre de la MC qui se caractérise déjà par une diminution du potentiel antioxydant [56].

Finalement, la consommation de tabac provoque une diminution de la motilité intestinale, ainsi qu'une altération de la perméabilité intestinale et un défaut de clairance bactérienne lié à une déficience fonctionnelle des macrophages. Ceci pourrait également jouer un rôle délétère dans la MC [57].

6) Les habitudes alimentaires :

Le changement des habitudes alimentaires au cours du XXème siècle s'est fait parallèlement à l'augmentation des cas de MC. De plus, les antigènes alimentaires constituent, avec les antigènes bactériens, la plus grande source antigénique en contact

avec la muqueuse digestive. Il est donc normal que de nombreuses études furent menées afin de mettre en évidence un rôle possible de l'alimentation dans l'étiologie de la MC.

Les régimes pauvres en fibres, la surconsommation de sucres raffinés, de graisses, de protéines animales, de margarine, de fast-food, ou de microparticules (souillures, additifs, antiagglomérants...) et la consommation d'eau du robinet ... ont tous été testés, mais aucun facteur n'a pu formellement être identifié [58 , 59 , 60].

7) Le stress :

Les patients incriminent souvent un problème psychosocial : le stress, ou des facteurs psychologiques dans la survenue et l'évolution de leur maladie. Cependant, une étude récente n'a pas montré l'influence d'événements de vie traumatisants sur la survenue d'une MC [61].

8) Les contraceptifs oraux :

Les médecins se sont intéressés au rôle de la contraception orale dans la genèse de la MC car c'est un facteur introduit récemment dans le mode de vie occidental. La méta-analyse réalisée par Godet et al a montré que le risque relatif cumulé à la prise de contraceptifs oraux était de 1,44 pour la MC. Il est intéressant de noter que toutes les études réalisées à ce sujet n'indiquent pas le dosage de la pilule en œstrogène [62, 63,64].

La prise de contraceptifs oraux, en revanche, ne semble pas influencer l'évolution de la MC [65].

IV- Aspect des lésions :

1) Aspect macroscopique :

L'aspect macroscopique des lésions est fondamentalement identique quel que soit le niveau du tractus gastro-intestinal atteint.

Différentes lésions peuvent être observées en fonction de la durée et de la sévérité de la MC :

- de simples érythèmes en bandes ou en plages.
- des ulcérations aphtoïdes dans les formes débutantes puis serpigneuses (plus longues que larges) ou en cartes de géographie.

Dans les formes sévères, les ulcérations sont plus profondes, à l'origine de fissures de fistules et d'abcès.

- un épaissement pariétal lié à l'inflammation de la sous-muqueuse et/ou à la fibrose.
- des pseudopolypes résultant du processus cicatriciel,
- des sténoses, rétrécissements pathologiques du calibre intestinal, plus ou moins ulcérées.

Lorsque la MC semble en sommeil, ces lésions caractéristiques régressent et les segments concernés sont alors simplement le siège de lésions neuromusculaires et vasculaires [66, 67,68].



Figure 4 : Ulcérations superficielles [66].

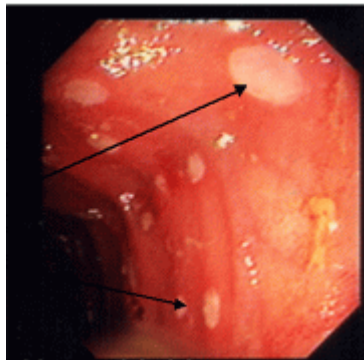


Figure 5 : Ulcérations aphtoïdes de l'iléon [67].

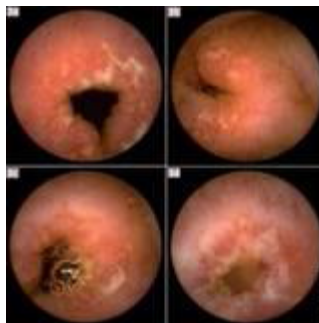


Figure 6 : Sténoses de l'intestin grêle [68].

2) Aspect microscopique :

Au niveau microscopique, les études histologiques montrent une inflammation au niveau d'une ou de toutes les couches de la paroi (fissure transmurale), avec une augmentation de l'infiltrat de la lamina propria. Cet infiltrat très hétérogène présente des amas lymphoïdes, des macrophages, une plasmocystose basale, des polynucléaires neutrophiles et parfois des granulomes épithélioïdes [69,70].

Les polynucléaires neutrophiles sont facilement reconnaissables à l'examen. Ils possèdent un fort pouvoir inflammatoire et sont présents en grand nombre au niveau des lésions. Leur survie dans la muqueuse hors des vaisseaux sanguins est de quelques heures, ce qui traduit bien la présence d'un phénomène inflammatoire entretenu dans le temps [71].

Les granulomes épithélioïdes correspondent à des amas bien définis d'au moins 5 cellules épithélioïdes, avec ou sans cellules géantes, sans nécrose, ni corps étrangers et non caséux. Cette anomalie histologique est spécifique de la MC même si ces granulomes ne sont présents que dans 20 à 30 % des cas [72, 73].

Ces lésions sont à l'origine des symptômes digestifs et des manifestations générales rencontrées dans la MC.

V- Symptomatologie de la maladie de crohn :

La MC est caractérisée par l'alternance de poussées d'intensité variable et de périodes de rémission plus ou moins longues, et plus ou moins complètes [74].

Lors des poussées, la nature des manifestations cliniques dépend de la localisation des lésions sur les différents segments du tube digestif. Les principales manifestations évocatrices de la MC sont d'ordre digestif, accompagnées de signes généraux et plus rarement de signes extra-intestinaux, diversement associés chez chaque malade [75].

1) Les manifestations digestives :

Les manifestations digestives sont nombreuses, associées ou isolées, en fonction de la sévérité et de la localisation des lésions. Elles sont révélatrices de la MC dans la majorité des cas [76,77].

La présentation clinique classique associe diarrhée et douleurs abdominales [78].

1-1- La diarrhée :

La diarrhée est présente dans 90 % des cas. Souvent révélatrice, elle reste, en général, constante au cours de l'évolution de la maladie.

La diarrhée, de nature variable, peut constituer différents tableaux.

- Une diarrhée chronique, installée insidieusement et d'évolution prolongée (plus de 10 jours), faite de 4 à 8 selles par jour, fécales, liquides, parfois sanglantes, diurnes et nocturnes. Souvent accompagnée de douleurs et d'une masse dans la fosse iliaque droite et d'un syndrome fébrile, elle peut réaliser un tableau pseudo-appendiculaire.

- Une diarrhée aiguë, plus ou moins fébrile, faite d'émissions glairo-sanglantes associées à des selles liquides, des faux besoins, des épreintes et d'un ténésme

Cet ensemble évocateur d'une colite ou d'une iléo-colite est traditionnellement associé à des douleurs abdominales et d'une altération de l'état général.

- Une diarrhée chronique hydroélectrolytique de caractère moteur, sécrétoire ou exsudatif.

- Une stéatorrhée entraînant la présence de matières graisseuses dans les selles, traduisant un phénomène de malabsorption intestinal. Hors d'une résection chirurgicale, elle traduit une atteinte iléale longue ou une colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle due à la stase [76, 77,78 ,79].

1-2- Les douleurs abdominales :

A l'image de la diarrhée, les douleurs abdominales sont omniprésentes lors des poussées.

De nature variable, leurs localisations sont révélatrices de la zone lésée.

- Douleurs intestinales, de type colique, en barre, subaiguës ou chroniques, elles sont associées ou non à un météorisme. Elles précèdent et sont soulagées par l'émission de selles ou de gaz.

- Douleurs de type grêlique, intermittentes, post-prandiales, péri-ombilicales ou hypogastriques. Elles sont associées à un ballonnement et à des borborygmes et elles sont soulagées par l'émission de gaz. Elles peuvent réaliser un syndrome de Koenig en cas d'obstruction partielle du grêle.

- Syndrome appendiculaire, avec une douleur lancinante et fixe et la présence d'une masse au niveau de la fosse iliaque droite et de fièvre. Elle est le signe d'une inflammation importante ou d'un abcès [76, 77,78 ,79].

1-3- Nausées, vomissements et douleurs gastriques :

Les rares localisations gastro-duodénales (chez moins de 5% des malades) se caractérisent par la présence de nausées, de vomissements nauséabonds et de douleurs gastriques [80].

2) Les manifestations extra-digestives :

La MC peut également être associée à des manifestations inflammatoires touchant d'autres organes. On parle de manifestations extra-digestives à l'origine de lésions le plus souvent articulaires, cutanées et oculaires. Ces manifestations peuvent plus rarement toucher d'autres organes et être associées entre elles.

Environ 25 % à 30 % des malades présenteront au moins une fois au cours de leur vie ce type de lésions. Certaines de ces manifestations peuvent même parfois représenter les premiers signes de la maladie [81].

2-1- Manifestations articulaires :

Les manifestations articulaires sont les plus fréquentes des manifestations extradigestives.

On estime que 25 à 30 % des malades souffrent de ces atteintes

L'importance des atteintes sera fonction de l'extension et de la topographie des lésions digestives [82,83].

a) Les atteintes articulaires périphériques :

Les atteintes articulaires périphériques sont les plus fréquentes et prédominent chez La femme. Elles évoluent parallèlement aux poussées digestives et régressent sans séquelle suite aux traitements des poussées intestinales. Elles touchent par ordre de fréquence décroissante, les genoux, les chevilles, les coudes, les poignets et les doigts.

Elles présentent un tableau d'arthrite aiguë, avec des signes inflammatoires locaux et des douleurs mais elles sont ni déformantes ni érosives.

On distingue les arthrites pauci-articulaires (moins de 5 articulations touchées) et les arthrites polyarticulaires (au moins 5 articulations touchées) qui évoluent parfois indépendamment des manifestations digestives [84].

b) Les atteintes articulaires axiales :

Les atteintes articulaires axiales, de fréquence plus faible, évoluent indépendamment des poussées digestives et sont à l'origine de rhumatismes chroniques. Ces rhumatismes sont dû à une inflammation des articulations, soit sacro-iliaques, on parle alors de sacro-iliite, soit du rachis et on parle de spondylarthrite

ankylosante. Ils sont à l'origine de douleurs lombaires basses ou pelvorachidiennes associées à une raideur matinale qui s'estompe après dérouillage mais qui peut entraîner une ankylose progressive [85,86].

Ces manifestations articulaires sont souvent à l'origine d'un gêne important. Elles justifient un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée par un rhumatologue.

Elles sont régulièrement associées à des manifestations cutanées et oculaires [85,86].

2-2- Manifestations cutanéomuqueuses :

L'incidence des manifestations cutanéomuqueuses varie de 2 à 34 %. Elles correspondent, dans la majorité des cas, à des dermatoses réactionnelles à la MC. Trois différentes manifestations sont majoritairement retrouvées [87,88].

a) L'aphtose :

Les aphtes apparaissent généralement au cours des phases de poussées digestives mais ils peuvent dans certains cas les précéder. Il s'agit, le plus souvent, d'aphtoses banales, localisées au niveau de la cavité buccale (lèvre, langue, joue, plancher de la bouche), réalisant une lésion douloureuse, d'un diamètre inférieur à 10 mm, arrondie, ulcérée, à fond jaunâtre et cerclée d'un halo érythémateux. Ils évoluent par poussées de un à cinq éléments et disparaissent en une à deux semaines sans laisser de trace. Plus rarement, on observe une aphtose miliaire (petits aphtes multiples), des aphtes à tendances extensives ou encore des aphtes bipolaires (localisés dans la bouche et au niveau des organes génitaux externes) [87,88].

b) L'érythème noueux :

L'érythème noueux est la manifestation cutanée la plus fréquente. Elle touche 6 à 15 % des patients porteurs de la MC. Il évolue classiquement mais non constamment

avec les poussées digestives. Il réalise une éruption bilatérale, douloureuse, faite de papules surélevées et de nodules rouges violacés, fermes et mobiles par rapport au plan profond de 1 à 5 cm de diamètre, prédominant au niveau de la face externe des bras et des jambes [87,88].

2-3- Manifestations oculaires :

Les manifestations oculaires sont moins fréquentes que les précédentes, elles touchent 4 à 10 % des malades. Elles peuvent atteindre tous les tissus de l'œil.

Cependant, les atteintes du segment antérieur sont majoritaires.

Elles donnent naissance à des lésions superficielles sous dépendance de processus inflammatoires, en liaison avec les poussées inflammatoires digestives [84].

a) L'uvéïte antérieure :

L'uvéïte antérieure est une inflammation qui touche l'iris et/ou le corps ciliaire. Elle peut être asymptomatique ou se manifester par une gêne oculaire voire une vive douleur, une rougeur, une photophobie et un larmolement [84].

b) L'épisclérite :

L'épisclérite est une inflammation de l'épisclère, couche de vaisseaux située à la surface de la sclérotique (blanc de l'oeil). Généralement indolore, elle peut être caractérisée par des démangeaisons et des sensations de brûlures [84].

c) La sclérite :

La sclérite est une inflammation de la sclérotique elle-même. Plus grave car plus profonde, si elle n'est pas traitée, elle peut aboutir à une perforation oculaire par amincissement scléral. Elle est à l'origine d'une rougeur profonde et d'une douleur importante.

Le traitement de ces manifestations constitue une urgence ophtalmologique du fait du risque pour la vision.

Les atteintes de la cornée et du segment postérieur sont beaucoup plus rares et elles sont généralement secondaires à une atteinte du segment antérieur.

D'autres organes peuvent plus rarement être touchés par ces manifestations extradigestives [84].

3) Autres manifestations extra-digestives :

3-1- Manifestations hépato-biliaires :

Les manifestations hépato-biliaires touchent environ 5 % des malades.

On observe principalement une cholangite sclérosante primitive qui correspond à une fibrose inflammatoire obstructive et qui touche les voies biliaires intra et extrahépatiques.

On observe également un risque accru, par rapport à la population générale, de développer une péricholangite, une stéatose, une hépatite chronique, une cirrhose ou encore des calculs biliaires chez les malades atteints de la MC [87,88].

3-2- Manifestations pancréatiques :

Il existe un risque accru de pancréatite au cours de la MC, dû principalement aux traitements (azathioprine et dérivés salycilés) mais aussi aux lithiases, aux fistules digestives adjacentes ou encore à une atteinte duodénale [87,88].

3-3- Manifestations thrombo-emboliques :

Il existe un risque accru de manifestations thrombo-emboliques dues à des anomalies de l'hémostase primaire, de la coagulation ou de la fibrinolyse qui auraient pour origine les anomalies primitives de l'endothélium vasculaire du segment intestinal atteint par le processus inflammatoire.

Les thromboses peuvent toucher tous les territoires mais elles sont le plus souvent veineuses et atteignent les membres inférieurs. Cependant l'atteinte cérébrale est possible.

Elles nécessitent l'emploi d'héparine de bas poids moléculaire et la suppression des facteurs thrombogènes (tabac et oestroprogestatifs) [88].

3-4- Manifestations urologiques :

La principale manifestation urologique est la lithiase oxalique liée à une hyperoxalurie due à l'augmentation de l'absorption intestinale d'oxalate qui s'observe en cas de colectomie ou de résection iléo-colique. Lors des atteintes iléales ou iléocoecales de la MC, il n'est pas rare d'observer une compression urétérale droite liée à la présence d'une masse inflammatoire [88].

On observe plus rarement des cas de glomélulonéphrite liés à un dépôt de complexes immuns ou une amylose rénale [88].

3-5- Manifestations osseuses :

La MC présente un risque d'ostéoporose lié à la corticothérapie, à l'alitement et à l'ostéomalacie (défaut de minéralisation), le plus souvent secondaire à une carence en vitamine D [88].

3-6- Manifestations pulmonaires :

Il a été rapporté des cas d'atteinte bronchique symptomatique, à type d'asthme, contemporaine aux poussées digestives de la MC associées à des anomalies de la fonction respiratoire [88].

VI- Diagnostic de la maladie de crohn :

Le diagnostic est, dans la majorité des cas, évoqué par le médecin traitant suite à une consultation qui a lieu en période de poussée. Le patient consulte habituellement pour des douleurs abdominales , des diarrhées auxquelles s'associent parfois des atteintes de la région péri-anale, des signes généraux et/ou des manifestations secondaires.

L'évaluation initiale, la prise en charge du patient et la pose d'un diagnostic définitif font intervenir une équipe pluridisciplinaire composée du médecin traitant, d'un hépato-gastro-entérologue, de biologistes, d'anatomo-pathologistes et, si besoin, d'autres spécialistes (rhumatologue, dermatologue, ophtalmologiste...).

Le diagnostic de la MC peut être difficile à réaliser et il nécessite d'écarter les autres causes d'atteintes organiques intestinales (infectieuses, ischémiques, médicamenteuses, néoplasiques...). De plus, la distinction entre MC et RCH peut être délicate, ce qui rend l'intervention de spécialistes indispensable.

En pratique il n'existe aucun test permettant d'affirmer à lui seul l'existence ou non d'une MC. Le diagnostic repose en réalité sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques faisant intervenir la biologie et l'imagerie médicale [89].

1) Examens biologiques :

La valeur diagnostique des examens biologiques reste modeste. En effet, il n'existe aucun signe biologique spécifique de la MC. Les examens réalisés ont pour but de confirmer le caractère organique des symptômes, d'éliminer une cause infectieuse ou parasitologique et d'étudier le retentissement de la maladie [90].

1-1- Bilan biologique standard :

Le bilan biologique standard comprend :

*une numération et formule sanguine (NFS) : à la recherche d'une anémie, (diminution du taux d'hémoglobine), d'une hyperleucocytose et d'une hyperplaquettose,

*la recherche d'un syndrome inflammatoire : le syndrome inflammatoire est caractérisé par l'augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et du taux de protéine C réactive (CRP).

*l'évaluation de l'état nutritionnel et la recherche de carences en vitamines et en micronutriments : dosage des protides sanguins, cholestérolémie, albuminémie et bilan électrolytique (calcium, magnésium...) et dosages des oligo-éléments et des différentes vitamines [90,91].

1-2- Bilans complémentaires :

Certains dosages peuvent être effectués en cas de suspicion d'une atteinte organique autre que digestive :

*créatinémie pour la recherche de néphropathies.

*ALAT, ASAT, gammaGT pour l'exploration initiale de la fonction hépatique.

*phosphatases alcalines en cas de suspicion de cholangite sclérosante [90].

1-3- Examens bactériologiques et parasitologiques :

Selon la présentation clinique, le médecin peut demander une coproculture ou un examen parasitologique des selles afin d'écarter une cause infectieuse ou bactériologique.

1-4- Recherche de marqueurs sérologiques :

Les marqueurs sérologiques de choix des MICI sont, à ce jour, l'association ASCA (anticorps anti-Saccharomyces cerevisia) et p-ANCA (anticorps anticytoplasmique des polynucléaires neutrophiles) [90].

Les p-ANCA ont une spécificité supérieure à 88 % pour la RCH alors que les ASCA ont une spécificité supérieure à 90 % pour la MC. La valeur prédictive d'une MC en cas de résultat ASCA+/p-ANCA- est de l'ordre de 88 %.

Ils constituent donc un marqueur de diagnostic différentiel entre MICI et non MICI ainsi qu'entre MC et RCH.

Cependant, ces tests manquent de sensibilité et leur négativité ne permet pas d'exclure la présence d'une MICI.

Plus récemment, ont été découverts des anticorps dirigés contre une protéine de la membrane externe d'E. Coli (Ac anti-OmpC), des anticorps dirigés contre une séquence bactérienne de Pseudomonas fluorescens (Ac anti-I2) ou encore des anticorps anti-flagelline (CBir1) chez des patients atteints de MICI.

La poursuite de ces recherches fait espérer la découverte d'une classification sérologique fiable qui pourrait constituer un outil diagnostique solide.

Cependant à l'heure actuelle ils ne constituent qu'une aide supplémentaire parmi les faisceaux d'arguments cliniques, biologiques et endoscopiques [92].

2) L'imagerie médicale :

L'exploration digestive grâce aux techniques d'imagerie médicale est indispensable pour établir le diagnostic de la MC.

L'endoscopie est toujours la technique utilisée en premier lieu [93].

2-1- L'endoscopie :

L'exploration par endoscopie permet de visualiser l'intérieur des organes, d'un conduit ou d'une cavité à l'aide d'un endoscope introduit par voie naturelle.

L'endoscope est constitué d'un tube souple muni de fibres optiques et d'une source lumineuse couplée à une caméra vidéo qui retransmet sur écran les images recueillies. A l'extrémité de l'endoscope, est fixée une pince à guide qui permet d'effectuer des prélèvements ou biopsies.

L'examen est pratiqué en milieu hospitalier ou dans un cabinet spécialisé.

a) L'iléo-coloscopie par voie basse :

L'iléo-coloscopie par voie basse avec biopsie en zones malades et zones saines est l'examen de référence pour établir le diagnostic et pour évaluer la topographie et la sévérité de la MC. Elle a pour but la recherche de lésions élémentaires de la MC iléocolique (ulcères, saignements, inflammation, sténose).

Les biopsies multiples du côlon et de l'iléon terminal sont par la suite envoyées en anatomo-pathologie à la recherche de signes histologiques notamment de granulomes épithélioïdes.

b) L'endoscopie par voie haute :

L'endoscopie par voie haute oeso-gastro-duodénale avec biopsies étagées est recommandée à la recherche de localisations hautes de la maladie bien que la fréquence de celles-ci soit rare. Elle est généralement effectuée en même temps que l'iléo-coloscopie en profitant de l'asnésthésie générale [93,94].

c) L'entéroscopie par voie haute :

L'entéroscopie par voie haute n'est en général pas indiquée dans le diagnostic, en dehors de rares cas de suspicion de sténose au niveau jéjunal. [93].

3) Examens radiologiques :

La place des examens radiologiques dans le cadre de la MC s'est considérablement réduite suite à l'avènement de l'endoscopie. Ils restent cependant utiles dans certains cas.

3-1- L'abdomen sans préparation :

L'abdomen sans préparation (ASP) est un examen rapide de première intention. Il ne garde une indication que dans le cadre de l'urgence. Utilisé quand il existe une suspicion d'obstruction ou de perforation, il permet également de détecter une colite et, dans certains cas, de juger de son extension ou encore d'exclure un mégacôlon toxique [94,95].

3-2- Le transit du grêle :

Le transit du grêle se fait suite à l'ingestion d'un produit de contraste baryté dont le trajet va être suivi depuis le duodénum jusqu'à son passage par la valvule iléocœcale.

Il dure plus de six heures et plusieurs clichés vont être réalisés à différents moments de la journée. Il est largement utilisé pour évaluer le grêle distal.

3-3- Le lavement baryté :

Le lavement baryté est réalisé grâce à l'injection de produit de contraste baryté par voie rectale. Il est utile dans les régions sans accès endoscopique ou lorsque l'iléocoloscopie a été incomplète ou encore pour juger d'une sténose [94,95].

4) Vidéocapsule endoscopique :

L'examen par vidéocapsule endoscopique implique d'avaler une petite capsule à usage unique fabriquée dans un matériau biocompatible et résistant à la digestion, de la taille d'un gros comprimé. Elle contient une caméra vidéo avec un champ de vision à

140° et un système de diodes lumineuses (LED) permettant d'éclairer l'intestin. Les images enregistrées sont transmises à huit capteurs collés sur l'abdomen et reliés à un boîtier enregistreur placé dans une ceinture portée à la taille du patient. Le transfert des images se fait sur un ordinateur afin d'être analysées par le médecin. Cette technique présente l'intérêt d'être non irradiante et non invasive.

Le recours à cette technique se fait dans certains cas difficiles, pour l'exploration de l'intestin grêle lorsque les premières investigations ont été négatives. Cette technique est contre-indiquée en cas de signes occlusifs cliniques ou de sténose longue car la capsule risque de rester bloquée dans le tractus digestif [94,95].

5) Les autres techniques :

Les techniques radiographiques exigeantes en temps et en radiologues expérimentés sont aujourd'hui supplantées par des techniques d'imagerie en coupe.

Ces techniques permettent l'exploration d'éventuelles LAP ou l'appréciation de possibles complications digestives que sont les abcès et les fistules ou de complications extra-digestives [94,95].

5-1- L'entéro-scanner :

L'entéro-scanner permet de réaliser des images en coupes fines de la cavité abdomino-pelvienne en quelques secondes avec l'obtention d'images de très bonne qualité.

Il représente un examen de choix pour la recherche de possibles complications digestives ou extra-digestives (urologiques et hépato-biliopancréatiques) [94,95].

5-2- L'imagerie à résonance magnétique (IRM) :

L'entéro-IRM moderne offre la même résolution que le scanner. De plus, il présente l'avantage d'être non irradiant et il ne nécessite pas l'emploi de produits de contraste.

Il est utile pour la recherche des ulcérations, des abcès et des trajets fistuleux ou encore pour le suivi évolutif des malades. Il apparait également être la technique la plus adaptée à l'exploration du grêle car elle permet de diagnostiquer les lésions intestinales avec une forte précision sans exposer à des radiations[94,95].

5-3- L'échographie et le Doppler :

L'échographie et le Doppler permettent l'exploration de la paroi des viscères et la détection de complications telles que les abcès et les fistules [94,95].

Actuellement, l'examen de choix dans le diagnostic de la MC reste l'endoscopie qui permet d'évaluer la topographie des lésions et d'en apprécier la sévérité. Les techniques radiologiques, hormis le transit du grêle, n'ont pas intérêt sauf dans des cas particulier (échec de l'endoscopie, sténose infranchissable). L'entéro-scanner et l'entéro-IRM sont utiles dans l'exploration initiale du grêle et dans l'évaluation précise des complications digestives [91].

La connaissance des symptômes potentiels et la pratique d'une démarche diagnostique ciblée permettent de réduire le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la pose du diagnostic.

Cependant, ce délai peut être très long, pouvant attendre trois ans dans certains cas.

Ceci s'explique, d'une part, par le fait que les patients consultent souvent leur médecin traitant pour des signes qui leurs semblent anodins qu'après plusieurs mois, et d'autre part, le diagnostic définitif, difficile à poser, l'est souvent tardivement après la première consultation [94,95].

6) Diagnostic différentiel :

Distinction entre MC et RCH :

La maladie de Crohn est difficile à diagnostiquer car ses symptômes sont semblables à ceux d'autres maladies intestinales comme rectocolite hémorragique et les colites induites par les médicaments. [96].

Tableau I : Différence entre la RCH et la maladie de crohn[96].

	RCH	Maladie de Crohn
Localisation	Colon, rectum et anus	De la bouche à l'anus Atteinte segmentaire ou pluri-segmentaire
Lésions ana-path	Limité à la muqueuse et sous-muqueuse	Toute la paroi intestinale est atteinte (surtout la sous-muqueuse) Présence inconstante de granulomes
Clinique	Début entre 30 ans et 50 ans	Début entre 20 et 40 ans. Mais, elle peut démarrer chez l'enfant
Génétique	Pas d'association avec le gène <i>NOD2/CARD15</i>	Association avec le gène <i>NOD2/CARD15</i>
Facteurs environnementaux	Pas de relation avec le tabac	Effet aggravant du tabac
Dans 25% des cas, impossibilité de différencier RCH et maladie de Crohn, on parle de colite indéterminée.		

Lorsque la différence entre ces deux maladies n'est pas possible après colectomie et étude histologique de la pièce anatomique on parle de colite indéterminée [96].

Diagnostic différentiel avec la tuberculose :

La maladie de Crohn peut être confondue avec la tuberculose intestinale. En effet, la région iléo-caecale est le site électif des atteintes tuberculeuses intestinales. Le tableau clinique de la tuberculose colique comporte presque toujours des douleurs

abdominales et une altération de l'état général. Une diarrhée, parfois hémorragique, est inconstante surtout dans les formes iléo-coliques droites. A la palpation, une masse est trouvée dans la fosse iliaque droite une fois sur deux.

La tuberculose intestinale peut donc présenter un piège diagnostique différentiel avec la MC quand l'infection ne survient pas sur un terrain à risque avéré (migrant récent, malade dénutri et/ou immunodéprimé, notion de contagé récent) et quand elle n'est pas associée à une tuberculose pulmonaire active (cas le plus fréquent). Elle peut mimer macroscopiquement l'ensemble des lésions de la MC à tous les étages du tube digestif. Les arguments de certitude du diagnostic de tuberculose intestinale à l'examen direct des biopsies sont presque toujours absents au moment du diagnostic initial. Il faut donc s'aider des caractères histologiques fins des granulomes.

Les granulomes tuberculeux sont typiquement plus gros que ceux de la MC, siègent essentiellement sous les ulcérations, sont volontiers confluent et sont absents en zone muqueuse non inflammatoire. En cas de doute diagnostique persistant, un traitement d'épreuve antituberculeux est justifié [96].

VII- Les complications de la maladie :

Au fil du temps et suite à l'alternance entre poussées et phases de rémission, les lésions crohniennes pourront donner lieu à l'apparition de complications digestives.

Ces complications résultent tantôt du caractère pénétrant des ulcérations, tantôt de l'épaississement pariétal de la paroi digestive dû à l'inflammation ou à la sclérose [97,98].

1) Sténose :

La constitution d'une sténose intestinale est la complication la plus fréquente de la MC. Elle correspond au rétrécissement de la lumière digestive qui peut découler soit

de l'inflammation aiguë, responsable de la formation d'un oedème, soit d'une fibrose chronique due au processus cicatriciel.

Le risque principal de la sténose est le syndrome obstructif dont la forme complète est l'occlusion [99,100].

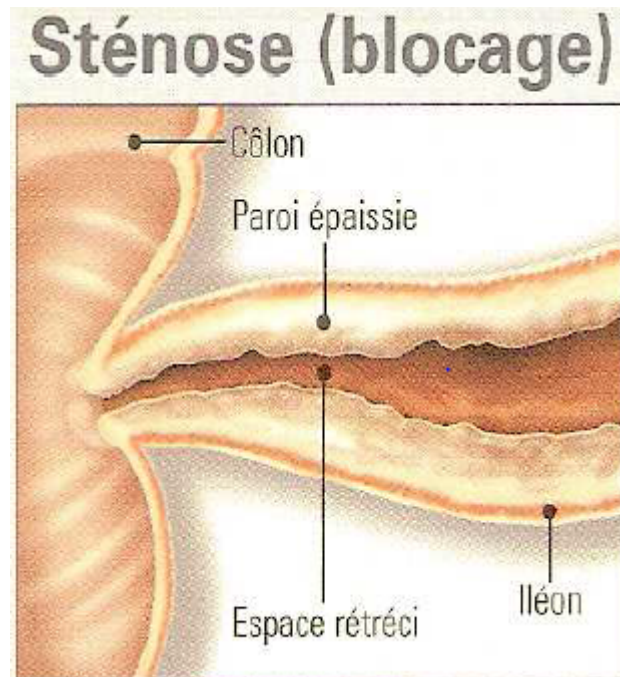


Figure 7 : Complication de la maladie de crohn par sténose [101].

2) Fistules intestinales :

Lorsqu'une lésion atteint toute l'épaisseur de la paroi digestive jusqu'à la séreuse, il peut se mettre en place une communication anormale avec un autre segment du tube digestif, un autre organe, ou la peau, que l'on appelle fistule digestive.

Ces fistules, plus souvent d'origine grêlique que colique, surviennent chez 20 à 40 % des personnes atteintes de MC [99,102].

On en distingue deux types [103 ,104] :

- Les fistules internes faisant communiquer deux anses intestinales entre elles ou l'intestin avec l'arbre urinaire (en général la vessie). Elles sont alors à l'origine de pneumaturie ou de fécalurie et d'infections urinaires. Ces fistules peuvent également rejoindre les organes génitaux chez la femme (essentiellement le vagin) et sont à l'origine d'infections et d'une inflammation de la sphère gynécologique
- Les fistules externes ou entéro-cutanées. Elles suivent classiquement le trajet d'une cicatrice de laparotomie ou d'un drainage suite à un acte chirurgical.

Plus rarement, elles s'extériorisent par l'ombilic ou le périnée [103 ,104].

La constitution d'une fistule s'accompagne de douleurs, d'une altération de l'état général et de fièvre. En outre, si la fistule est mal drainée, elle peut donner lieu à la formation d'un abcès [103 ,104].

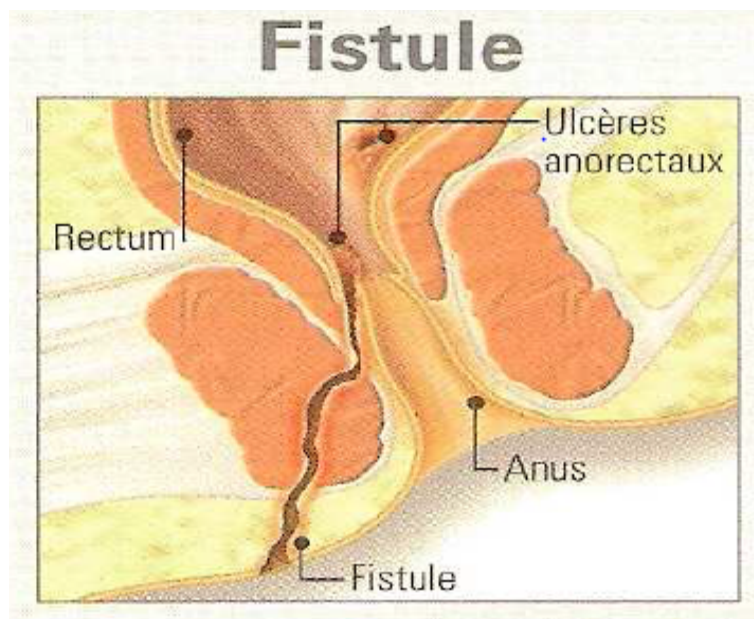


Figure 8 : Complication de la maladie de crohn par une fistule [101].

3) Les abcès intestinaux :

Un abcès est une collection de pus se constituant dans une cavité et repoussant progressivement les tissus à sa périphérie.

Dans la MC, les abcès intra-abdominaux surviennent chez 15 à 20 % des malades [103]. Ils peuvent plus rarement être extra-abdominaux. De survenue spontanée, ils sont le plus souvent secondaires à une fistule entérale ou colique mal drainée ou à une perforation intestinale. Ils peuvent également survenir en période post-opératoire

Les abcès siègent le plus souvent au niveau mésentérique et pelvien mais ils peuvent siéger au niveau rétropéritonéal, ou en intramusculaire dans le muscle abdominal ou périnéal.

Ils s'accompagnent en général de signes de suppuration profonde, d'une altération de l'état général et de fièvre.

Ces trois principales complications de la MC représentent toute la gravité de la MC.

Elles constitueront habituellement des indications chirurgicales. On considère qu'une intervention chirurgicale, pour une de ces complications, sera nécessaire chez un malade sur deux [103 ,104].

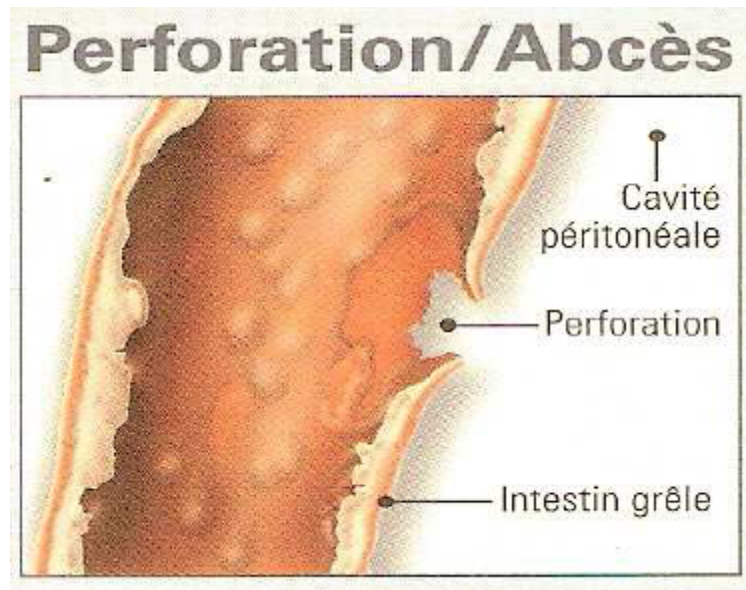


Figure 9 : Complication de la maladie de crohn par une perforation et un abcès [100].

4) Autres :

D'autres complications digestives beaucoup plus rares mais tout aussi graves peuvent survenir lors de la MC.

- La perforation intestinale constitue une urgence chirurgicale en raison des risques associés de péritonite aiguë.

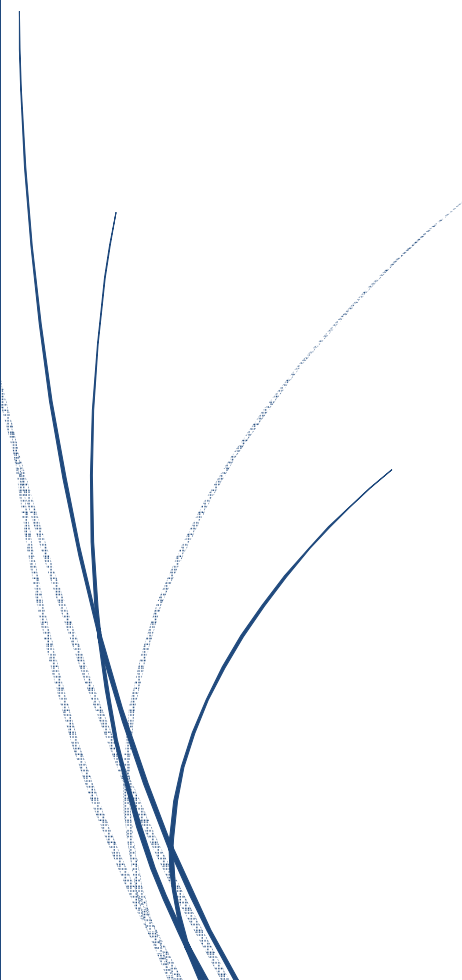
- Les hémorragies digestives graves sont retrouvées dans les formes rectosigmoïdiennes.

- Le risque néoplasique existe, notamment le risque de cancer du côlon, en cas d'atteinte colique importante, qui croît avec la durée de la maladie.

- La colectasie aigue est une complication toxi-infectieuse rare qui nécessite une intervention en urgence face au risque d'évolution vers un mégacôlon toxique [103 ,104].



PARTIE II : PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CROHN



I- Traitement médicamenteux :

A ce jour, il n'existe aucun traitement curatif de la MC. En revanche, il existe des traitements qui ont pour but de contrôler la maladie et d'assurer aux malades une qualité de vie satisfaisante.

Les objectifs de la prise en charge de la MC sont :

- *traiter les poussées et prévenir les récurrences.
- * prévenir, détecter et traiter les complications associées à l'histoire naturelle de la maladie et aux traitements.
- * maintenir un état nutritionnel correct chez les malades et assurer un bon développement staturo-pondéral chez les enfants [105].

-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 récurrences, du terrain et de la compréhension du traitement par le patient.

La MC est une maladie chronique évoluant par poussées imprévisibles. Il faut donc distinguer les traitements utilisés lors de l'induction de la rémission et les traitements de maintien de la rémission.

La stratégie thérapeutique conventionnelle pour chaque forme de MC est la suivante :

La stratégie thérapeutique conventionnelle dans la MC est fondée sur une escalade thérapeutique en fonction de l'évolution clinique de la maladie [106].

Les premières lignes thérapeutiques sont constituées des aminosalicylés et des corticoïdes topiques ou systémiques. Le recours aux IS se fait lorsqu'il existe une cortico-dépendance ou une cortico-résistance. A partir des années 2000, les anti-

TNF α ont été utilisés dans les cas de résistance aux IS et aux cures répétées par corticoïdes [106].

Cette stratégie d'escalade thérapeutique n'a cependant pas permis de diminuer significativement le recours à la chirurgie et elle n'a pas fondamentalement modifié l'histoire naturelle de la maladie [106].

Ces constatations poussent, aujourd'hui, les spécialistes à introduire de plus en plus tôt et de plus en plus fréquemment les IS et les anti-TNF α , chez des patients reconnus comme présentant des risques de développer une MC sévère, afin de minimiser le risque d'apparition de complications et le recours à la chirurgie.

Cette approche initiale plus agressive comprend plus de risques. Il est donc important, pour les spécialistes, de savoir si leurs patients sont prêts à accepter les risques d'effets secondaires sévères en échange d'une meilleure efficacité thérapeutique [106].

1) Les anti-inflammatoires :

Le traitement de la MC fait intervenir deux classes d'anti-inflammatoires, les dérivés aminosalicylés et les corticoïdes.

1-1- Dérivés aminosalicylés :

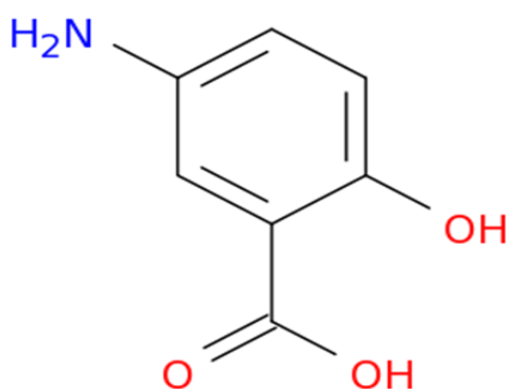


Figure 10 : Structure chimique de l'acide 5-aminosalicylique [107]

a) Description et mécanisme d'action :

Les dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) sont utilisés depuis de nombreuses années dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin aussi bien dans la MC que dans la rectocolite hémorragique. Ils sont toutefois de moins en moins utilisés car leur efficacité est faible et insuffisamment démontrée [108 ,109 ,110].

Ils exercent une activité locale directe et un effet anti-inflammatoire local sur les muqueuses intestinales et coliques. Leur mécanisme d'action est différent de celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques utilisés dans le traitement de la douleur ou des rhumatismes et ils sont également différents de l'acide acétylsalicylique (Aspirine®) car leur activité n'est pas reliée à l'inhibition de la cyclo-oxygénase [108 ,109 ,110].

En effet, ils activent le récepteur gamma des proliférateurs du peroxyosome (PPAR- γ). Le PPAR- γ fait partie d'une classe de récepteurs nucléaires impliqués dans le contrôle de l'inflammation, de l'apoptose et de la prolifération cellulaire au sein des entérocytes.

L'activation de la voie du PPAR- γ serait responsable de l'effet anti-inflammatoire local [108 ,109 ,110].

b) Indications de dérivés aminosalicylés dans la maladie de Crohn :

Traitements des poussées

Les dérivés de l'acide aminosalicylique ont une efficacité modérée dans le traitement des poussées d'intensité faible à modérée, en particulier sur les lésions de la partie terminale de l'intestin grêle et du côlon.

La sulfasalazine n'est indiquée en première intention que dans la MC modérément active et localisée au côlon.

Ils ne sont pas suffisamment efficaces pour agir sur les poussées de forte intensité [108,110].

- Prévention des rechutes :

Les 5-ASA diminuent légèrement le risque de rechute après intervention chirurgicale dans le contexte de la MC. Le traitement peut être maintenu pendant de nombreuses années [110].

c) Les effets indésirables des dérivés de l'acide aminosalicylé :

Les aminosalicylés sont le plus souvent bien tolérés. Cependant, les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation des 5-ASA (95) :

* Maux de tête, nausées, vomissements (généralement plus fréquents en début de traitement), perte de cheveux et diarrhées.

*Exceptionnellement des allergies sont possibles avec fièvre, pneumopathie, myocardite ou encore pancréatite aiguë. Il existe une allergie croisée entre tous les médicaments contenant du 5-ASA.

* De rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés (risque inférieur à 1/500).

La surveillance de la fonction rénale par dosage de la créatinine sanguine et la recherche de protéinurie sont recommandées.

* Par voie rectale, des réactions locales d'intolérance peuvent être observées : démangeaisons, douleurs anales [108, 110].

d) Cas particulier de la Salazopyrine® :

La Salazopyrine® a plus d'effets indésirables que les autres aminosalicylés car elle contient une molécule active supplémentaire, la sulphapyridine de la famille des sulfamides. Certains effets sont dose-dépendants, d'autres, de type allergique, ne le sont pas. Les effets liés à la dose sont la perte de l'appétit, les nausées, les vomissements, les céphalées et la coloration brune/orangée des urines.

Les effets non dose-dépendant sont les suivants : éruption cutanée, fièvre, hépatite, pneumopathie, anémie, diminution du nombre de leucocytes et de plaquettes dans le sang.

On peut également observer une diminution du nombre de spermatozoïdes responsables d'une baisse de fertilité chez l'homme, réversible à l'arrêt du traitement [111].

e) Précautions d'emploi de dérivé aminosalicylé dans la maladie de Crohn :

Il est important de conseiller aux malades de prendre les aminosalicylés au milieu du repas afin d'éviter les troubles digestifs et d'assurer des apports hydriques importants afin de limiter les risques de toxicité rénale.

Une surveillance des fonctions rénale, hépatique et hématologique doit être régulièrement réalisée afin de prévenir l'éventuelle apparition d'effets indésirables [111].

Tableau II : Caractéristiques des aminosalicylés indiqués dans la MC [112].

DCI	Nom commercial	Forme galénique
Sulfasalazine	SALAZOPYRINE	Comprimé enrobé gastro-résistant
mesalazine	PENTASA	Suspension rectale Suppositoire Comprimé

1-2- corticothérapie :

La corticothérapie systémique est très efficace sur les poussées d'intensité moyenne à forte. Elle constitue une pièce maîtresse du traitement de la MC. Cependant, les corticoïdes possèdent certains inconvénients qui justifient qu'on ne les utilise que lorsqu'ils sont véritablement indispensables [113,114].

a) Mode d'action de corticothérapie :

Les corticoïdes sont utilisés dans la MC pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Ils induisent la synthèse de lipocortine, protéine capable d'inhiber la synthèse de l'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et des leucotriènes, en inhibant la phospholipase A2 [113,114].

De plus, leurs effets immunosuppresseurs module la réaction immunitaire innée et spécifique en exerçant leurs actions sur de nombreuses cellules cibles. Les corticoïdes entraînent donc globalement une inhibition des réactions spécifiques et non spécifiques.

En outre, les corticoïdes possèdent de nombreuses propriétés, notamment métaboliques, à l'origine de nombreux effets indésirables [113,114].

b) Modalités d'utilisation :

Les corticoïdes ne peuvent être utilisés à doses élevées que sur des périodes assez courtes, allant de quelques semaines à quelques mois, afin de minimiser les risques d'effets indésirables. Ils doivent être arrêtés par palier afin d'éviter les risques de rechutes et les risques dûs au sevrage. [113,114].

En pratique, la posologie maximum utilisée est de 40 à 60 mg d'équivalent prednisone par jour, durant une période de quelques semaines, jusqu'à l'obtention des effets escomptés. Par la suite, on diminue peu à peu la dose en effectuant des paliers de 5 à 10 mg par semaine.

De plus, deux phénomènes compliquent l'utilisation des corticoïdes.

*la cortico-dépendance : elle s'observe chez un malade chez qui on ne peut pas diminuer la dose de corticoïdes après trois mois de traitement sans voir apparaître de rechute.

*La cortico-résistance : elle correspond à la persistance d'une poussée en dépit d'un traitement à une posologie d'au moins 0,75 mg/kg/j d'équivalent prednisone pendant quatre semaines.

Ces différents phénomènes obligent donc les médecins à prescrire les corticoïdes de manière raisonnée et dans des situations adaptées [113,114].

c) Indications dans la maladie de chron :

Au cours de la MC, les corticoïdes sont indiqués pour traiter les poussées de sévérité moyenne à forte dans toutes les localisations, à l'exception des lésions anopérinéales suppuratives complexes.

Les corticoïdes constituent le traitement de choix des premières poussées traitées qui sont dans 50 % des cas une poussée inaugurale. Ils sont efficaces dans 90 % des cas mais dans 80 % des cas, ils sont incapables d'aboutir au sevrage en temps voulu et au maintien de la rémission dans l'année qui suit.

De ce fait, de plus en plus de gastro-entérologues instaurent d'emblée, et en parallèle, un traitement par thiopurines, les corticoïdes permettant ainsi l'instauration d'un « pont thérapeutique » en attendant l'efficacité des thiopurines qui ont un délai d'action d'en moyenne 3 mois.

Dans le but d'éviter l'installation d'une cortico-dépendance, l'utilisation ultérieure de corticoïdes est réservée aux cas d'échecs des traitements de fond immunosuppresseurs conventionnels ou par anti-TNF α . Les corticoïdes jouent alors un rôle de « joker thérapeutique » [113,114].

d) Effets indésirables :

Les effets indésirables des corticoïdes sont relativement fréquents, d'autant plus que le traitement est long et à des posologies élevées (≥ 40 mg/j d'équivalent prednisone) [113,114].

e) Spécialités :

Les corticoïdes sont le plus souvent employés par voie orale. Dans les poussées les plus fortes, il est possible d'utiliser les voies injectables. Pour les localisations anales et rectales et coliques basses, on peut choisir d'administrer des corticoïdes par voie rectale sous forme de lavements ou de mousses [113,114].

Tableau III : Caractéristiques des corticoïdes systémiques indiqués dans la MC [112].

DCI	Nom commercial	Forme galénique
Prednisone	CEKACORT	Comprimé
Prednisone	CORTANCYL	Comprimé
Prednisolone	ANAPRED	Comprimé
Prednisolone	COTIPRED	Comprimé effervescent
Betamethasone	BETASTENE	comprimés dispersibles

f) Contre-indications et précautions d'emploi :

Les contre-indications à l'emploi des corticoïdes au cours de la MC sont les infections à évolution sévère (herpès et zona oculaires, hépatites virales aiguës...), le glaucome et la cataracte ainsi que certains troubles psychiatriques graves.

Le diabète ne constitue pas une contre-indication stricte, mais il peut nécessiter l'utilisation d'insuline en cas de déséquilibre important provoqué par les corticoïdes.

La surveillance du diabète ainsi que des traitements anticoagulants doit être renforcée.

Il faut éviter l'utilisation des corticoïdes en cas d'ostéoporose ou d'hypertension artérielle sévère.

L'injection de vaccins vivants est formellement interdite (fièvre jaune, ROR, BCG, varicelle.).

Enfin, les corticoïdes peuvent être utilisés pendant la grossesse [114].

2) Les immunosuppresseurs :

L'utilisation d'IS est justifiée par la composante immunologique de la MC et on considère que 75 % des patients bénéficient ou bénéficieront d'un traitement par IS.

Trois médicaments ou classes de médicaments sont utilisés, les analogues des purines, le méthotrexate et la ciclosporine. [115,116].

2-1- Analogues des purines ou thiopurines :

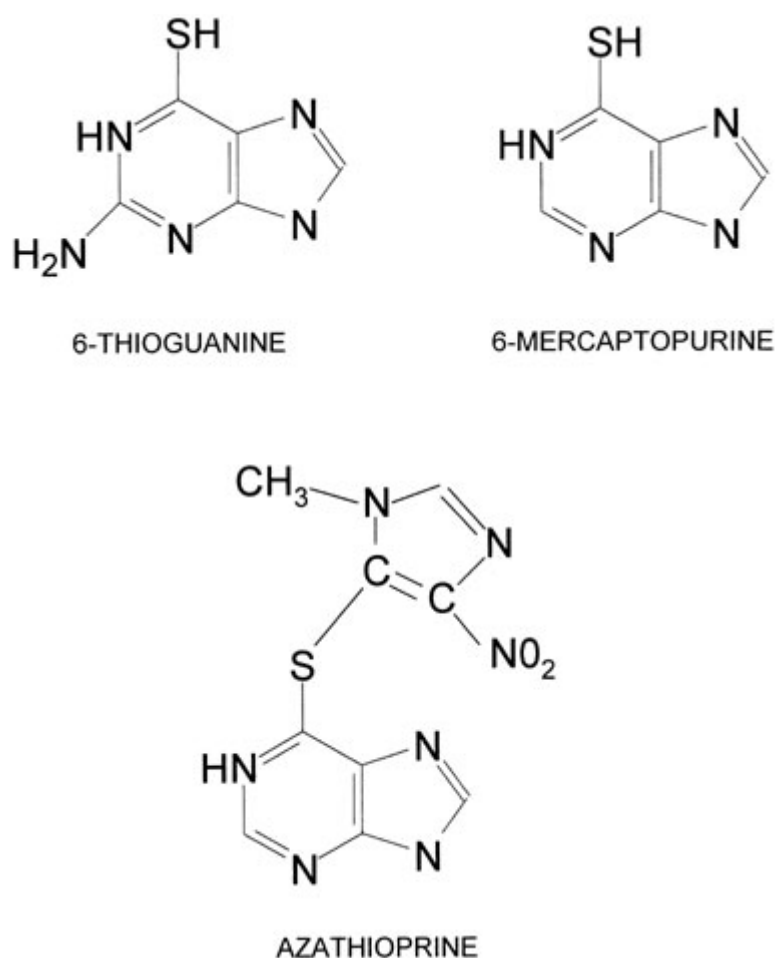


Figure 11 : Structure chimique de 6-thioguanine, 6-mercaptopurine et azathioprine [117]

L'azathioprine (Imurel®) est le chef de file des analogues des purines. Elle est l'IS utilisée en première intention. D'ailleurs, elle est la seule à posséder une AMM dans la MC. Son métabolite, la 6-mercaptopurine (Purinethol®), est beaucoup moins utilisé mais il peut cependant remplacer l'azathioprine en cas d'intolérance. [116]

a) Mode d'action et propriétés :

L'azathioprine est une prodrogue. Elle est métabolisée au niveau hépatique en 6-mercaptopurine puis en acide 6-thioinosinique, composé actif qui va inhiber le

métabolisme des purines (adénosine et guanine) intervenant dans la synthèse de l'ADN des cellules en voie de prolifération.

Cette inhibition de la prolifération va notamment s'exercer sur les lymphocytes T activés, à l'origine d'une atténuation de la réponse immunitaire, mais également sur les cellules hématopoïétiques, à l'origine d'effets indésirables [115,116].

b) Indications :

Les analogues des purines ont prouvé leur efficacité dans les poussées traitées par les corticoïdes pour faciliter le sevrage corticoïde, dans les formes chroniques actives et chez les malades en rémission pour éviter les rechutes.

A ce jour, il existe un consensus entre les experts et des recommandations pour débiter le traitement lors :

- de cortico-résistance et de cortico-dépendance,
- de poussées inaugurales traitées par corticoïdes,
- d'atteintes oeso-gastro-duodénales,
- d'atteintes étendues (supérieures à 100 cm) de l'intestin grêle,
- de lésions ano-périnéales complexes,
- de rechute dans l'année suivant une poussée iléo-caecale ou colique,
- de rechute dans les trois mois suivant une poussée,
- de récurrence postopératoire précoce.

La tendance actuelle est d'utiliser l'azathioprine plus tôt dans l'histoire de la maladie, dès la première indication de corticoïdes, ce qui permettrait d'obtenir une rémission plus rapide et de diminuer les risques de rechutes.

En règle générale, environ 40 % des patients vont obtenir une rémission stable, sans corticoïde, avec un délai d'action médian de 3 mois. On ne peut conclure à un échec de l'azathioprine qu'après un an de traitement consciencieusement suivi. Le taux de rechutes après 4 ans est estimé à 5 % par an tant que le traitement est bien poursuivi. [116]

c) Modalités d'utilisation :

L'azathioprine est prescrite par voie orale, à des posologies d'au moins 2 à 2,5 mg/kg/jour en une prise le soir (1 à 1,5 mg/kg/jour pour la 6-mercaptopurine).

La durée de traitement est longue car l'azathioprine ne possède qu'un effet suspensif sur la MC et le risque de rechute est grand à l'arrêt du traitement.

L'arrêt du traitement est cependant envisageable au bout de 4 ans de rémission complète, tout en discutant d'une part des risques de rechutes, et d'autre part, des risques à long terme du traitement [116]

d) Précautions d'emploi et contre-indications :

Avant l'initiation du traitement, le malade doit effectuer un bilan biologique évaluant ses fonctions rénales et hépatiques, ainsi qu'un bilan sérologique pour le VIH, l'hépatite C et l'hépatite B.

La recherche d'un déficit en thiopurine-méthyl-transférase (TPMT) peut être réalisée.

En effet, il y a une augmentation de l'efficacité mais aussi de la toxicité de l'azathioprine en cas de déficit partiel pouvant amener à diminuer les posologies, alors que le déficit complet constitue une contre-indication stricte.

Les thiopurines sont contre-indiquées en cas de cancer évolutif et de SIDA avéré.

En cas d'hépatite C ou B, la réplication virale doit être étroitement surveillée pendant toute la durée du traitement.

La prudence s'impose en cas de cancer guéri et il est préférable d'attendre 5 ans après cette guérison avant de débiter un traitement par azathioprine.

De plus, il y a une augmentation du risque de cancers cutanés, notamment chez les blancs à la peau claire.

Ce risque nécessite une protection absolue contre le soleil pendant toute la durée du traitement.

Comme avec tous les traitements immunosuppresseurs l'injection de vaccins vivants atténués est contre-indiquée.

L'association avec l'allopurinol, inhibiteur de la xanthine oxydase, est possible mais elle nécessite une adaptation des doses et une surveillance particulière du fait de l'augmentation des risques hépatotoxique et hématotoxique.

Les thiopurines sont en principe contre-indiquées pendant la grossesse et elles doivent être arrêtées 3 mois avant la conception chez l'homme comme chez la femme. [115,116].

e) Effets indésirables :

Les nausées et les vomissements sont fréquents en début de traitement et souvent transitoires. S'ils persistent, il est nécessaire de répartir (2 prises/jour) ou de réduire les doses et parfois même d'arrêter le traitement.

Des réactions immuno-allergiques peuvent survenir dans 5 à 10 % des cas, en général entre la 2ème et la 8ème semaine de traitement. Elles peuvent se manifester par des rashes, un syndrome grippal, de la fièvre, des douleurs articulaires, des diarrhées, voire une pancréatite ou un ictère. Ces deux dernières constituent une contre-indication à la réintroduction des thiopurines.

Dans les autres cas, il est possible de réintroduire la 6-mercaptopurine avec une absence de récurrence dans 50 % des cas.

La toxicité hématologique dose-dépendante concerne essentiellement la lignée des blancs (leucopénies). Elle nécessite une surveillance étroite et la réalisation d'un hémogramme tous les 7 jours, le premier mois, puis tous les trimestres.

La toxicité hépatique rare (1 % des cas) se manifeste le plus souvent par une cytolyse hépatique et/ou une cholestase. Elle nécessite, cependant, un suivi régulier de la fonction hépatique.

Enfin, il semble y avoir un risque d'apparition de cancer et notamment un risque faiblement accru de lymphomes chez les personnes traitées au long cours par les thiopurines [115,116].

Tableau IV : Caractéristiques des immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la MC [112]

DCI	Nom commercial	Forme galénique
Azathioprine	IMUREL	Comprimé
6-mercaptopurine	PURINETHOL	Comprimé

2-2- Le méthotrexate :

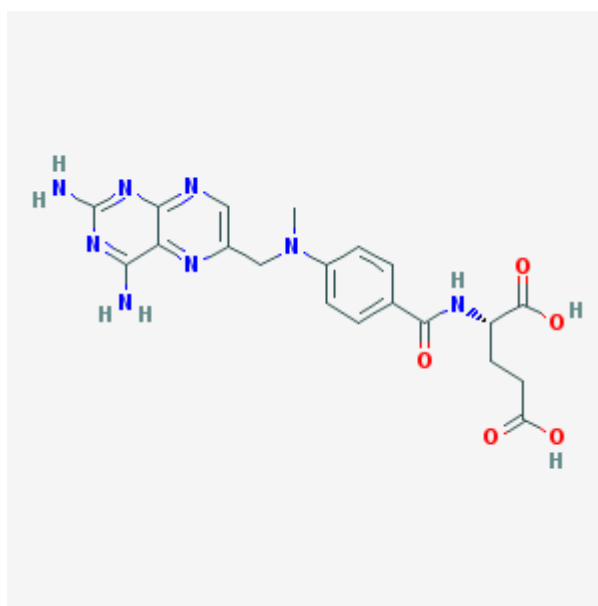


Figure 12 : Structure chimique du methotrexate [118].

Le MTX ne possède pas d'AMM dans la MC. Il est, cependant, utilisé comme IS de deuxième intention en cas d'échec ou de complications aux analogues des purines à des dosages comparables à ceux utilisés dans d'autres maladies inflammatoires telles que le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde [119,120,121].

a) Mode d'action et propriétés :

Le MTX appartient à la famille des antimétabolites.

C'est un analogue de l'acide folique inhibant compétitivement la dihydrofolate réductase, bloquant ainsi la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

A forte dose, il est utilisé en chimiothérapie anticancéreuse de par son activité antiproliférative.

Dans la MC, il est utilisé à des doses plus faibles, pour ses effets anti-inflammatoires par accumulation d'adénosine (inhibition de l'AICAR transformylase) entraînant une lymphotoxicité, une diminution de la synthèse d'immunoglobulines et une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires.

De plus, le MTX serait doté d'une activité pro-apoptotique sur les lymphocytes T activés [119,120,121].

b) Indications :

D'après le consensus européen, dans la MC, le MTX est indiqué en deuxième intention, en cas d'échec ou de complications aux thiopurines, dans :

- les situations de cortico-résistance ou cortico-dépendance,
- les rechutes précoces après corticothérapie[119,120,121].

c) Modalité d'utilisation :

Le MTX est utilisé sous forme injectable, administré par voie intra-musculaire ou sous-cutanée (Methotrexate®, Ledertrexate® ou Metoject®) au rythme d'une injection

par semaine, à une dose habituelle de 25 mg qui peut être abaissée à 20 ou à 15 mg par semaine.

Les formes orales semblent moins efficaces du fait de la mauvaise absorption. Elles ne sont donc pas ou très peu utilisées.

Une coprescription hebdomadaire d'acide folique (5 à 10 mg) doit être réalisée le lendemain ou le surlendemain de l'injection.

A l'image des thiopurines, le MTX possède un délai d'action d'en moyenne 2 mois et le traitement sera poursuivi tant qu'il sera bien toléré [119,120,121].

d) Précautions d'emploi et contre-indications :

Avant l'initiation d'un traitement par MTX, des bilans hématologiques, hépatiques, rénaux et respiratoires doivent être effectués à la recherche de contre-indications ou de précautions d'emploi.

Le MTX ne doit pas être utilisé en cas d'hépatopathie chronique fibrosante sous-jacente. Les hépatopathies doivent donc être recherchées, notamment chez les sujets à risques (obèses et alcooliques). De même, les insuffisances rénale et respiratoire constituent également des contre-indications à rechercher.

Le MTX, tératogène, expose le fœtus à la survenue de malformations. La grossesse est donc formellement contre-indiquée et une contraception sans faille est indispensable pendant toute la durée du traitement et jusqu'à trois mois après son arrêt. Chez l'homme, il est recommandé de s'abstenir de procréer pendant et jusqu'à cinq mois après l'arrêt du traitement.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués ainsi que certains médicaments antifoliques (Bactrim®), ceux ayant un effet sur l'élimination rénale (AINS, salicylés, ciclosporine...) et l'azathioprine [120,121].

e) Effets indésirables :

Les effets indésirables du MTX, essentiellement dose-dépendants, sont beaucoup plus rares et moins graves que dans les indications cancérologiques.

Des effets secondaires mineurs sont fréquents (10 à 40 % des cas). Ils apparaissent quelques heures après l'injection. On parle de syndrome post-injection qui associe fatigue, malaises, céphalées, vertiges et nausées et des ulcérations buccales. Il peut conduire certains malades à préférer une injection le week-end et à utiliser une prémédication (dompéridone et paracétamol).

La toxicité sévère et aiguë est rare (inférieure à 5 %). Le MTX peut être myélotoxique tout au long de son utilisation. Des pneumopathies interstitielles immuno-allergiques peuvent survenir avec, pour signes d'appel, toux, fièvre et dyspnée qui nécessitent l'arrêt du traitement. La toxicité hépatique est annoncée par une cytolysé hépatique qui peut aboutir à une fibrose voire une cirrhose si le traitement est poursuivi.

Les fonctions hépatiques et rénales ainsi que la NFS doivent donc être surveillées pendant toute la durée du traitement [119,120,121].

2-3- La ciclosporine :

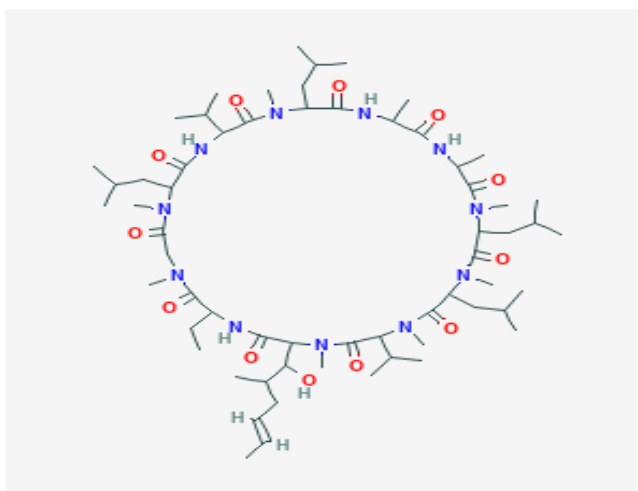


Figure 13 : Structure chimique de la ciclosporine [122].

La ciclosporine est un immunosuppresseur largement utilisé dans les traitements anti-rejets chez les personnes ayant subi une transplantation d'organe. Dans la MC, elle peut être utilisée hors AMM, dans de très rares occasions, chez des malades réfractaires aux traitements conventionnels [123].

a) Mode d'action et propriétés :

La ciclosporine est un polypeptide d'origine fongique. Elle inhibe de façon sélective la production, par les lymphocytes T amplificateurs, de cytokines telles que l'IL-2 et l'IFN- γ , aboutissant à une inhibition de la réaction à médiation cellulaire mais aussi de la réaction à médiation humorale T dépendante [124].

b) Indications :

L'absence d'études à grande échelle, la difficulté de mise en place du traitement ainsi que de graves effets indésirables potentiels cantonnent l'utilisation de la ciclosporine à un très petit nombre de personnes.

Les indications sont donc marginales et réservées à des situations d'impasse thérapeutique, dans :

- les poussées sévères ne répondant pas à la corticothérapie intraveineuse, où l'on obtient en une à deux semaines une rémission dans 40 à 80 % des cas.

L'effet n'étant que suspensif, le traitement est en général relayé par l'azathioprine.

- les lésions ano-périnéales complexes, où l'on obtient, dans la majorité des cas, une amélioration voire une fermeture des fistules. Mais, là encore, l'effet n'est que suspensif. [123,124].

c) Modalités d'utilisation :

Le traitement par ciclosporine est initié en milieu hospitalier par perfusion intraveineuse continue (Sandimmun® injectable) à la dose de 3 à 4 mg/kg/jour

pendant quelques jours. Par la suite, il est relayé par la voie orale (Néoral® ou Sandimmun® capsules) pendant deux à six mois. L'effet de la ciclosporine étant que suspensif, une fois la réponse au traitement obtenue, le médecin associe un autre immunosuppresseur, en général l'azathioprine afin de maintenir la rémission. [123,124].

d) Précautions d'emploi et contre-indications :

Avant la mise en place du traitement, des bilans hépatiques et rénaux doivent être réalisés. En effet, les insuffisances hépatique et rénale constituent une contre - indication.

L'allaitement est contre-indiqué. En revanche, si les autres traitements ont échoué, la ciclosporine peut être utilisée en cas de grossesse et sous surveillance stricte.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués.

La ciclosporine est contre-indiquée avec les inducteurs enzymatiques tels que le millepertuis, l'orlistat et le tacrolimus.

L'érythromycine, l'amiodarone, les antagonistes calciques, la pristamycine, les statines, certains dérivés azolés, certaines anti-protéases... doivent être évitées car ils augmentent les concentrations de ciclosporine et donc la toxicité potentielle.

Les sels de potassium et les diurétiques épargneurs de potassium doivent être évités car ils peuvent, surtout en cas d'insuffisance rénale, provoquer une hyperkaliémie potentiellement grave [123,124].

e) Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus fréquents (50 % des cas) sont l'hypertension artérielle et des paresthésies au niveau des mains et des pieds. Les tremblements, une

hypertrichose, un épaissement des gencives et un syndrome oedémateux de la face sont également souvent retrouvés.

L'insuffisance rénale dose-dépendante est la toxicité organique la plus fréquente et la plus grave. Elle impose un dosage très régulier de la créatininémie, au préalable puis pendant le traitement et la ciclosporinémie doit être maintenue dans la zone non toxique (< 300 ng/mL).

L'existence d'une hypomagnésémie et/ou d'une hypocholestérolémie en début de traitement expose à un risque de convulsions. Il est nécessaire de rechercher et de corriger ces troubles avant d'initier le traitement.

Une perturbation du bilan hépatique (augmentation de la bilirubinémie, des phosphatases alcalines, des gamma-GT et des transaminases) ainsi qu'une hyperuricémie, responsable d'une crise de goutte, sont possibles.

Les infections, en particulier opportunistes, telles que les pneumocystoses, sont à craindre et à surveiller, notamment en période d'association à d'autres IS. Un traitement prophylactique peut être mis en place.

Actuellement, les anti-TNF α représentent une meilleure alternative thérapeutique dans le cadre des poussées sévères et des lésions péri-anales complexes de la MC [123,124].

3) Les anti-TNF α :

L'utilisation des anti-TNF α , à partir de la toute fin des années 90, a révolutionné le traitement des MC réfractaires actives. Aujourd'hui, trois anti-TNF α ont une efficacité démontrée dans la MC et leur utilisation a permis d'améliorer significativement la qualité de vie des patients. Cependant, cette classe thérapeutique doit être utilisée à bon escient afin de prévenir les risques liés au traitement ainsi qu'une éventuelle perte d'efficacité dans le temps [125] [126].

3-1- Mode d'action et propriétés :

Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire possédant un rôle clef dans la MC. Sa production permet d'entretenir de nombreux mécanismes responsables de l'installation d'une inflammation chronique.

Les anti-TNF α sont des anticorps monoclonaux produits grâce à la biotechnologie dirigés contre le TNF α . On parle de biothérapies. Leur action anti-inflammatoire repose sur la neutralisation du TNF α soluble extracellulaire et du TNF α transmembranaire ainsi que sur la lyse de certaines cellules exprimant à leur surface cette cytokine. [125] [126].

3-2- Spécialités :

Trois anti-TNF α de structures différentes sont utilisés dans la MC. Le premier à avoir obtenu l'AMM est l'infliximab (Remicade®) suivi par l'adalimumab (Humira®)[125] [126].

a) L'infliximab (Remicade®) :

L'infliximab est un anticorps monoclonal (IgG1) chimérique humain/murin. Il est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 6 ans présentant une poussée sévère de la MC n'ayant pas répondu à un traitement bien conduit par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs ainsi que chez les malades présentant une fistule, compliquant la MC, n'ayant pas répondu aux traitements conventionnels (antibiotiques, drainage chirurgical, immunosuppresseur).

Le Remicade®, réservé à l'usage hospitalier, se présente sous forme de flacon de 100 mg à reconstituer puis à diluer dans un soluté salé isotonique. Les perfusions en intraveineuse durent une à deux heures et elles sont réalisées lors d'une courte hospitalisation, selon un schéma initial dit d'induction comprenant trois perfusions aux semaines 0, 2 et 6. En cas de bonne réponse, le traitement d'entretien est ensuite mis

en place par des perfusions toutes les huit semaines car l'infliximab reste présent 2 à 3 mois dans l'organisme avant d'être détruit.

L'Humira® possède l'AMM dans la MC depuis 2007. Il est disponible en pharmacie de ville. Il se présente sous deux formes, stylo ou seringue pré-remplie, pour injection sous-cutanée. Il est également administré selon un schéma d'induction comprenant une injection aux semaines 0 et 2, avec deux possibilités, soit une dose de 160 mg au début puis 80 mg après deux semaines, soit une dose initiale de 80 mg suivie d'une dose à 40 mg. En cas de bonne réponse, le traitement d'entretien est mis en place à raison d'une injection de 40 mg toutes les deux semaines pouvant être rapprochées toutes les semaines si le médecin le juge nécessaire.

Le traitement peut être administré à domicile par une infirmière ou par le malade lui-même ou un de ses proches après une formation technique[125] [126].

3-3- Précautions d'emploi et contre-indications :

Avant de débiter un traitement par anti-TNF α , le médecin doit s'assurer de l'absence de contre-indication ou de situation qui nécessite des précautions particulières. Il faut donc s'assurer de l'absence :

- d'infections : tuberculose, hépatite B, SIDA...,
- d'abcès, notamment dans le traitement des fistules,
- de maladies cardiaques,
- de maladies neurologiques.

Comme avec tous les médicaments immunodépresseurs, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués.

Des réactions d'hypersensibilité systémiques ou locales sont assez fréquemment observées. Elles s'expliquent par la formation d'anticorps dirigés contre les anti-TNF α . On parle d'immunisation. Ce risque est plus important avec l'infliximab du fait

de sa nature chimérique et il justifie l'hospitalisation et la surveillance pendant et après la perfusion [125] [126].

4) La stratégie thérapeutique de la maladie de crohn :

Le profil clinique d'un malade atteint d'une MC n'est pas univoque et il existe plusieurs situations qui nécessitent des approches thérapeutiques adaptées à chaque profil patient. Les différentes stratégies thérapeutiques de la MC sont intimement liées à la maladie elle-même, à son évolution et à l'objectif thérapeutique recherché [128] .

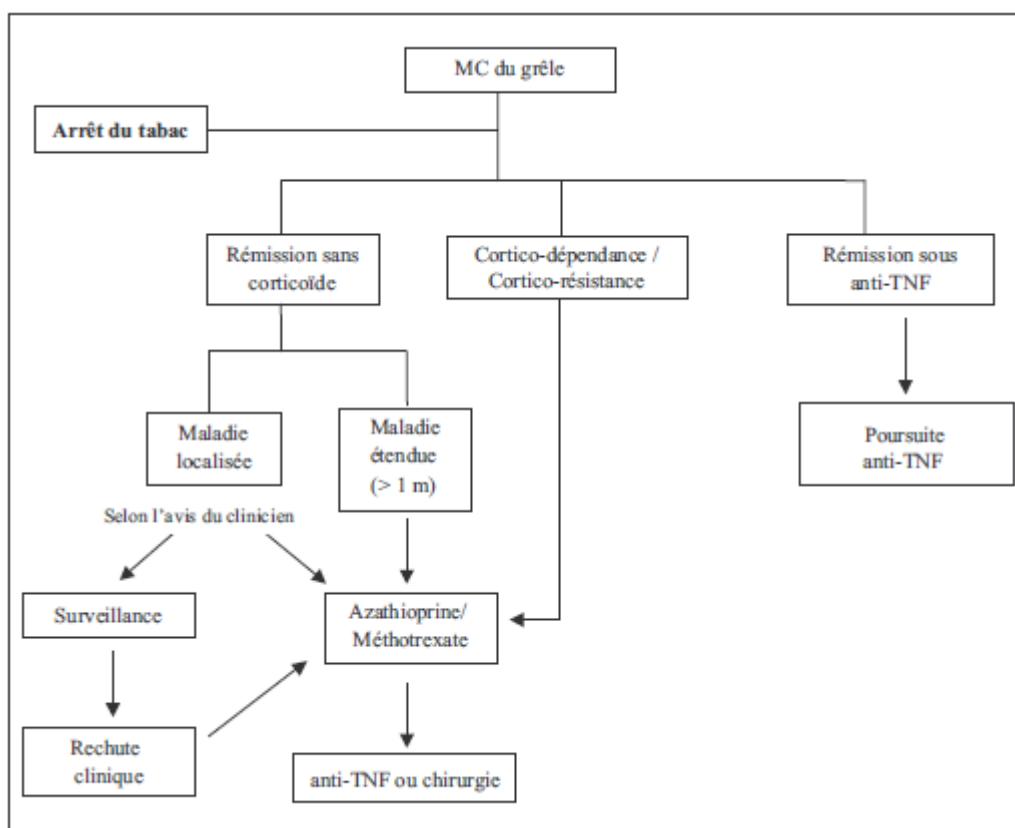


Figure 14 : Traitement d'entretien dans la maladie de crohn du grele [128]

L'arrêt du tabac doit être fortement encouragé pour aider au maintien de la rémission chez les patients atteints de MC. En effet, il a été montré que la poursuite du tabac augmentait le risque de récurrence, de recours à la corticothérapie et à la chirurgie.

Inversement, l'arrêt du tabac améliore significativement l'histoire naturelle de la maladie. Les traitements médicaux non ou peu efficaces pour maintenir la rémission en cas de MC de l'intestin grêle sont aujourd'hui bien identifiés. Les corticoïdes, ne sont pas recommandés pour le maintien de la rémission à moyen et à long terme. Les résultats inconstants rapportés dans plusieurs métaanalyses sur l'efficacité des 5-ASA pour le maintien de la rémission ne permettent pas de conclure à l'efficacité de ces traitements, sauf peut-être dans la situation particulière de la prévention postopératoire. Les traitements dont l'efficacité est bien établie pour le maintien de la rémission incluent l'azathioprine à la posologie de 2-2,5 mg/kg/jour et son équivalent la 6-mercaptopurine (1-1,5 mg/kg/jour), le méthotrexate par voie intramusculaire ou sous-cutanée (15 ou 25 mg par semaine) et les anti-TNF (infliximab et adalimumab) chez les patients ayant obtenu une réponse clinique en traitement d'induction.

Après avoir obtenu une rémission par corticoïdes systémiques dans le cas d'une première poussée de la maladie, plusieurs facteurs doivent être pris en compte dans la décision d'initier un traitement d'entretien.

L'étendue de la maladie :

- en cas de MC étendue de l'intestin grêle (> 1 mètre), un traitement par azathioprine est indiqué ;
- en cas de MC localisée, l'introduction d'un traitement d'entretien peut être envisagée.

Le profil évolutif et la réponse au traitement de la maladie :

- en cas de rechute, l'introduction d'un traitement par azathioprine est indiquée ;

- en cas de corticodépendance, un traitement par azathioprine ou méthotrexate doit être initié, seul ou en association aux anti- TNF ;
- en cas de rechute sous immunosuppresseurs, l’augmentation de la dose du traitement ou l’introduction d’un anti-TNF doivent être considérés ;
- chez les patients mis en rémission par les anti-TNF, un traitement d’entretien par anti-TNF seul ou associé à un immunosuppresseur est recommandé.

Point important, en cas de forme localisée à l’intestin grêle, la chirurgie doit toujours être considérée comme une alternative thérapeutique lors de l’introduction ou de la modification du traitement de la maladie. La durée du traitement d’entretien reste à l’heure actuelle débattue. Chez les patients en rémission traités par azathioprine, l’arrêt du traitement ne doit se discuter qu’après une période d’au moins 4 ans de rémission, avec la mise en balance au cas par cas des risques et des bénéfices de l’arrêt ou de la poursuite du traitement, d’autant plus qu’il a été montré que le traitement par thiopurine était associé à un risque élevé de développer un lymphome non-Hodgkinien, en particulier chez les patients âgés, de sexe masculin et atteints de MC ancienne.

Chez certains patients sous traitement combiné anti-TNF et immunosuppresseur en rémission « profonde », c’est-à-dire sans aucun signe clinique, biologique, endoscopique et biochimique d’activité, l’arrêt de l’anti-TNF peut être discuté **[128]**.

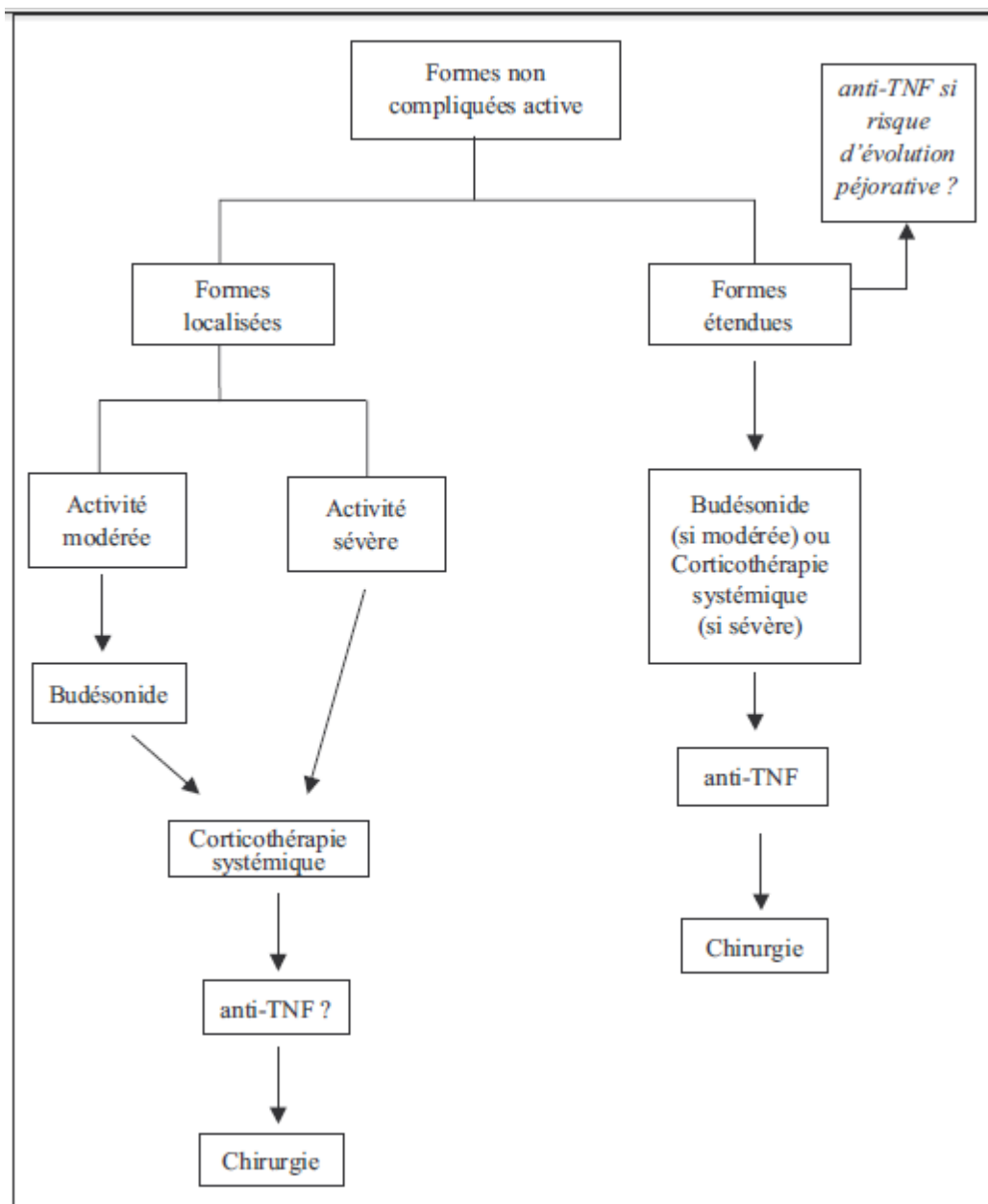


Figure 15 : Algorithme thérapeutique devant une maladie de crohn du grele nn compliquée en poussée [128]

Le traitement des formes inflammatoires non compliquées dépend de l'étendue et de la sévérité de la maladie. Chez les patients ayant une atteinte iléo-caecale localisée avec une activité modérée, le traitement de choix est la corticothérapie systémique par voie orale ou intraveineuse doit être proposée. Chez les patients ne répondant pas aux corticoïdes, l'utilisation des anti-TNF est préconisée [24]. En cas de maladie sévère, la corticothérapie systémique par voie orale ou intraveineuse est recommandée en première intention. Les anti-TNF restent la meilleure option thérapeutique chez les patients ne répondant pas aux corticoïdes [24]. Néanmoins, certains préfèrent la résection chirurgicale (d'autant plus que les lésions sont peu étendues) à l'utilisation des anti-TNF chez les malades ayant une forme sévère réfractaire aux corticoïdes. En cas de maladie de Crohn étendue de l'intestin grêle (> 1 mètre), une corticothérapie systémique, associé en à l'introduction précoce d'un traitement immunosuppresseur, est recommandée [24]. Chez les patients à risque d'évolution péjorative (patient jeune, nécessité d'une corticothérapie ou présence de lésions ano-périnéales dès le diagnostic...), l'introduction précoce des anti-TNF doit être envisagée, ce d'autant que la majorité des études ont montré une efficacité d'autant plus importante des anti-TNF qu'ils étaient introduits plus tôt dans l'histoire de la maladie. *[128]*

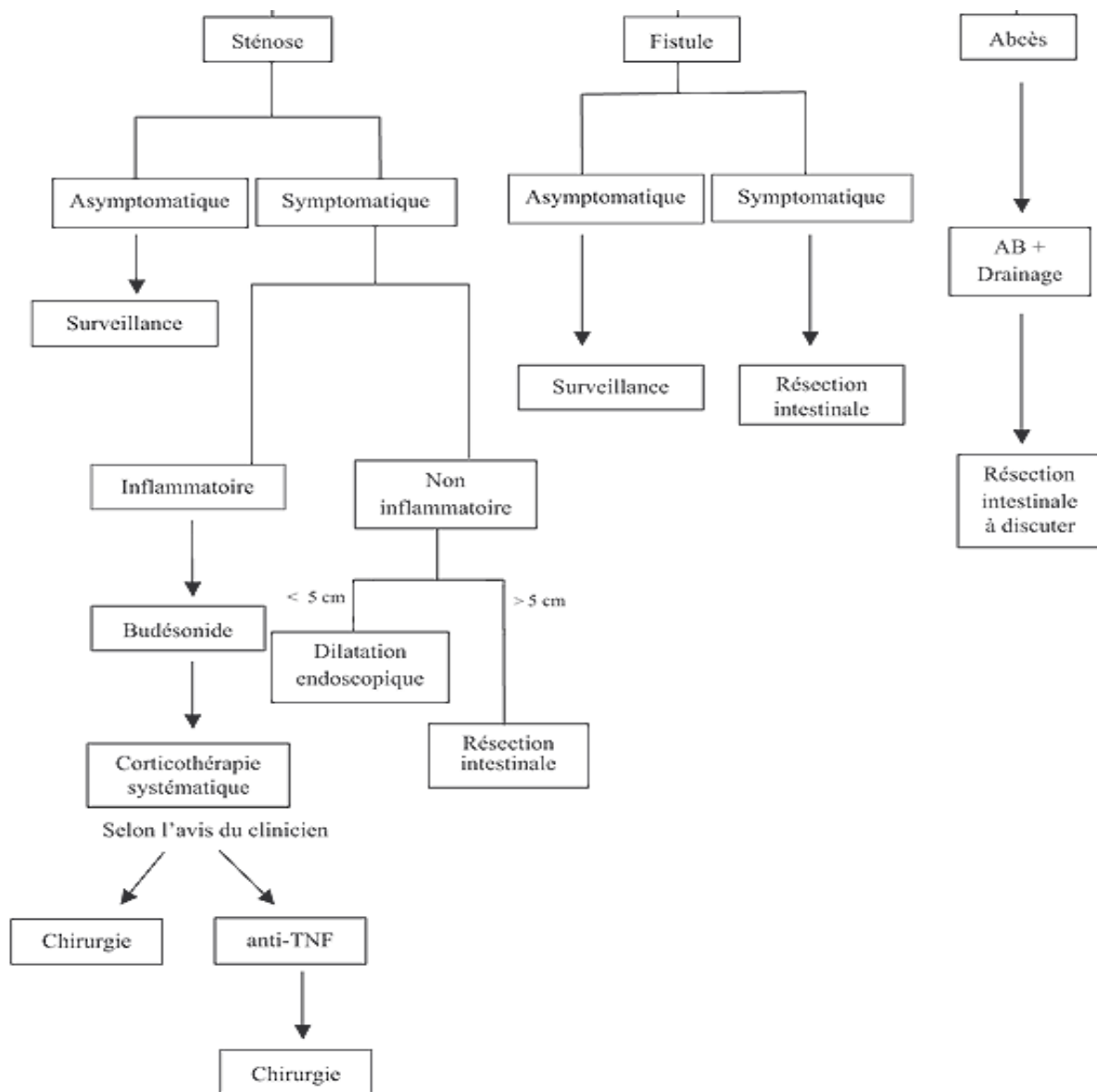


Figure 16 : Algorithme thérapeutique devant une maladie de crohn du grêle compliqué [128]

En cas de sténose inflammatoire (évaluée par des données cliniques et iconographiques), le traitement est identique à celui des formes non compliquées (corticothérapie systémique). La place des anti-TNF dans la prise en charge des sténoses intestinales reste débattue : si certains travaux réalisés chez des patients atteints de MC active avec sténose symptomatique ont rapporté un risque élevé de syndrome occlusif chirurgical, d'autres plus récents, n'ont pas confirmé de risque particulier en cas de sténose intestinale], voire rapporté une efficacité des anti-TNF sur les symptômes obstructifs. Pour mieux définir la place des anti-TNF dans cette situation, une étude prospective du GETAID (CREOLE) est actuellement menée à la recherche de facteurs prédictifs en entéroIRM (et en échographie de contraste) d'échec d'un traitement par anti-TNF (adalimumab) en cas de sténose symptomatique de MC du grêle. [128]

Le traitement des sténoses non inflammatoires symptomatiques fait appel le plus souvent aux techniques endoscopiques (dilatations hydrostatiques) ou à la chirurgie. Le traitement endoscopique s'adresse aux sténoses symptomatiques accessibles par iléocoloscopie, de longueur inférieure à 5 cm, la sténose anastomotique étant l'indication de choix car souvent courte et centrée [128].

Dans une étude récente, 237 dilatations étaient réalisées chez 138 patients ayant une sténose symptomatique. Le taux de succès immédiat en cas de première dilatation était de 97 % avec un taux de complications (perforation et hémorragie) de 5 %. • 5 ans, la récurrence des symptômes nécessitait une nouvelle dilatation endoscopique et une chirurgie dans respectivement 46 % et 24 % des cas. Schématiquement, le traitement endoscopique permet d'éviter la chirurgie dans près de 50 % des cas. La place des prothèses extractibles reste débattue, et est en cours d'étude avec un nouveau prototype, la principale limite actuelle étant le taux élevé de migrations spontanées précoces des prothèses. Malgré l'apparition de nouveaux traitements médicamenteux

et les progrès de l'endoscopie interventionnelle, la chirurgie reste le traitement de choix des sténoses courtes réfractaires aux corticoïdes [128].

Traitement des formes fistulisantes de la MC du grêle :

A l'heure actuelle, le traitement des fistules intestinales reste chirurgical dans plus de 95 % des cas. En cas de fistule asymptomatique, aucun traitement n'est nécessaire. Le traitement chirurgical est indiqué en cas de fistule symptomatique, notamment en cas de diarrhée et/ou malabsorption dues au court-circuit anatomique créé par la fistule ou en cas de survenue d'un abcès. En cas de fistule iléo-vésicale ou iléo-gynécologique, la résection du segment intestinal pathologique reste la meilleure option thérapeutique, sauf s'il existe un risque de grêle court ou de stomie définitive. Dans le cas des fistules entérocutanée, le traitement chirurgical était la règle jusque récemment. Un travail réalisé par le GETAID a évalué l'efficacité des anti-TNF chez 51 patients atteints de maladie de Crohn sur les fistules entérocutanées traitées par anti-TNF (Setakhr *et al.* JFHOD 2010). Une fermeture complète de la fistule était obtenue chez un tiers des patients avec une réponse soutenue (suivi médical 36 mois) observée chez la moitié d'entre eux, permettant d'envisager un traitement par anti-TNF dans cette situation jusque récemment éminemment chirurgicale [128].

Traitement d'un abcès intra-abdominal compliquant une MC du grêle :

La prise en charge initiale consiste à traiter l'infection au moyen d'anti-biotiques à large spectre par voie intraveineuse associés à un drainage de la collection abcédée.

L'antibiothérapie généralement recommandée en première ligne est une céphalosporine de 3^{em} génération (cefotaxime, ceftriaxone...) associée au métronidazole, pour une durée de 2 semaines si l'abcès est correctement drainé, et peut-être de 3 semaines en l'absence de drainage. Le drainage radioguidé par voie percutanée a démontré son efficacité et sa moindre morbidité par rapport au drainage chirurgical, et doit toujours être envisagé, notamment si la collection dépasse 30 à 40

mm de grand axe et est accessible radiologiquement. Dans les autres cas, soit l'antibiothérapie seule est efficace et on en reste là, soit ce n'est pas le cas ou la collection est volumineuse et un drainage chirurgical doit être envisagé. En l'absence d'efficacité de ces mesures, une chirurgie de dérivation doit être envisagée en urgence, principalement afin de contrôler le sepsis. Lorsque l'évolution de cette première phase est favorable sous antibiothérapie plus ou moins drainage, la plupart des auteurs recommandent un contrôle de la résolution complète de l'abcès par imagerie avec retrait du drain dans les quinze premiers jours. Si cette prise en charge initiale est consensuelle, la suite à donner à cette complication reste controversée, et la proposition d'une résection chirurgicale « systématique » de l'intestin malade à distance n'est proposée que « si nécessaire » dans le dernier consensus ECCQ, traduisant subtilement l'absence de consensus dans cette situation (grade C). Ainsi, après la résolution de l'abcès, l'exérèse du segment intestinal perforé associée à une anastomose iléocolique 6 semaines après l'épisode initial est recommandée par des experts, notamment en présence de signes obstructifs. En revanche, chez certains patients, en particulier ceux à risque de résection étendue du grêle du fait des caractéristiques de leur affection, un traitement médical peut être envisagé après prise en charge initiale de l'abcès par antibiothérapie et drainage. Cette possibilité de traitement non chirurgical chez les patients atteints d'iléite de Crohn compliquée d'abcès a été évaluée dans plusieurs études rétrospectives, comportant généralement des séries de malades hétérogènes avec des effectifs limités, mais ils montrent que, quasiment avant l'ère des anti-TNF, 46 % (3 %-72 %) des patients pouvaient éviter la chirurgie après la survenue d'un abcès, avec un recul allant de 6 mois à plus de 7 ans. Une étude du GETAID (« *MICA study* ») devrait prochainement débiter et aura pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par anti- TNF débuté immédiatement au décours d'un traitement par antibiotique et drainage radiologique en cas d'abcès abdominal compliquant une MC [128].

II- Les plantes médicinales :

La phytothérapie désigne l'usage que l'on peut faire des plantes sous différentes formes :

– infusions, décoctions, cataplasmes, et macérations , dans un but thérapeutique préventif ou curatif et également esthétique.

L'utilisation La phytothérapie dans maladie de Crohn peut contribuer à se sentir mieux. Mais les soins médicaux restent primordiaux [129].

1) Camomille :



Figure 17 : Fleurs de camomille romaine [130]

Noms : camomille, matricaire.

Nom botanique : *Matricaria recutita*

Famille : des astéracées

-Cette plante est souvent désigné comme «la mère de l'intestin » et est un remède très populaire pour les problèmes digestifs et surtout intestinales [131].

1-1- Propriétés pharmacologiques :

Un certain nombre d'activités de la matricaire camomille ont été mises en évidence par des études in vitro et in vivo :

*Anti-inflammatoire : cette propriété peut être attribuée au chamazulène, à son précurseur la matricine, au α -bisabolol et à son oxyde. Une bonne activité anti-inflammatoire a été clairement établie sur l'œdème induit de la patte du rat, l'arthrite induite et l'érythème radio induit.

Le α -bisabolol s'oppose à l'ulcération gastrique induite par différents agents (éthanol, stress, indométacine, chez le rat, par voie orale).

-La camomille favorise l'épithélialisation avec un meilleur pourcentage de fibres de collagène.

*Spasmolytique : l'extrait hydro-alcoolique des fleurs est spasmolytique.

Cette activité pourrait être due à l'apigénol qui est plus actif que la papavérine sur l'iléon de Cobaye isolé.

*Antibactérien, antifongique : l'huile essentielle de la matricaire camomille est faiblement antibactérienne et antifongique

*Sédatif : des observations chez l'homme ont fait état d'une action sédatrice de la matricaire camomille [131,132].

1-2- Parties utilisées :

Ce sont généralement les capitules floraux qui sont utilisés. Dans certaines préparations, c'est de toute la plante qu'on a besoin. Les fleurs jaunes et blanches sont récoltées en été, en pleine floraison, de préférence lorsqu'elles viennent de s'ouvrir car c'est à ce moment que les principes actifs sont les plus concentrés. Les fleurs peuvent être employées fraîches, congelées ou séchées. Les huiles volatiles se perdent rapidement au séchage. [131,132].

1-3- Les principes actifs :

Constituants polyphénoliques : acides-phénols, flavonoïdes, chamazulène ,
dérivés polyacétyléniques, coumarines, composés phénoliques,

Huile essentielle, sesquiterpènes (parthénolide), à saveur amère. [131,132].

1-4- Utilisation et posologie de la camomille :

La camomille est utilisée sous forme de teinture mère, à partir de la plante entière, d'extrait fluide, d'extrait sec et d'huile essentielle de capitules.

Des préparations faites maison sont possibles.

- Pour lutter contre les troubles digestifs, tels que les indigestions, les nausées, les brûlures d'estomac, ou les règles douloureuses et l'anxiété, il est conseillé de prendre une infusion de camomille romaine, avant les repas. Pour préparer l'infusion, il faudra laisser infuser 5 à 10 capitules, pendant dix minutes, dans une tasse d'eau bouillante ; Prendre de trois à quatre fois par jour.

- L'infusion concentrée de camomille romaine permet le traitement des aphtes et des ulcérations de la bouche. [131,132].

1-5- Contre-indications :

La camomille romaine est déconseillée aux personnes asthmatiques, allergiques aux pollens et aux femmes enceinte. [132].

1-6- Interactions avec des plantes médicinales ou des compléments :

Des réactions croisées ont pu être observées lors de l'association de la camomille romaine avec l'achillée millefeuille , avec la matricaire, avec la laitue vireuse et avec le chrysanthème [132].

1-7- Interactions médicamenteuses :

La camomille romaine ne doit pas être associée aux médicaments anticoagulants, en raison de la présence de coumarine dans la plante [132].

2) Absinthe :



Figure 18 : Inflorescence d'*Artemisia Absinthium*[134]

Nom commun: absinthe

Nom botanique : *Artemisia absinthium*

Famille : des Astéracées

-il existe différentes plantes à vertus médicinales qui sont recommandés par de nombreux médecins afin de traiter la maladie de crohn. L'absinthe est l'une des plus connues. Cette plante se caractérise par ces composants qui sont considérés comme efficace contre les crampes abdominales et la diarrhée. [133]

2-1- Parties utilisées :

Cueillette des sommités fleuries en ajoutant les feuilles lors de la pleine floraison. [133]

2-2- Propriété pharmacologique :

L'absinthe fait l'objet d'un regain d'intérêt depuis plusieurs années. Notamment dans le traitement de la maladie de Crohn pour laquelle elle a montré, au cours de deux essais cliniques, une efficacité supérieure à celles des traitements médicamenteux classiques.

Son usage comme antiparasitaire est lui aussi validé par des recherches récentes sur l'animal.

De surcroît, l'absinthe a montré une forte capacité d'inhibition d'un facteur de croissance très impliqué dans les mécanismes inflammatoires.

-Un extrait d'absinthe à montrer une capacité importante à inhiber la prolifération de certaines bactéries [133,134].

2-3- Les principes actifs :

- L'absinthe n'est pas seulement une plante aromatique mais aussi une plante médicinale dont les vertus font l'objet d'un regain d'intérêt ces dernières années. A l'échelle cellulaire, l'absinthe a la capacité d'inhiber la production d'une molécule essentielle dans le déclenchement du processus inflammatoire appelée TNF-alpha.

L'absinthe contient : Deux principes actifs amers qui sont absinthine et anabsinthine, substances tanniques, résineuses, acide malique et succinique et la thuyone [133,134].

2-4- Mode de préparation :

-Les infusions d'absinthe se font avec un gramme de plante séchée dans une tasse d'eau bouillante, pendant dix minutes. La dose conseillée est de deux à trois tasses par jour, une demi-heure avant le repas (on cas de perte d'appétit) ou juste après (on cas digestion difficile) [133].

2-5- Contre-indications :

-L'absinthe est contre-indiquée chez les personnes qui souffrent d'obstruction des voies biliaires (calculs), d'inflammation de la vésicule biliaire ou de maladie du foie. Elle est également contre-indiquée chez les personnes souffrant d'ulcère de l'estomac ou du duodénum, de reflux gastro-œsophagien, ainsi que chez les personnes épileptiques [133,134].

2-6- Les effets indésirables et surdosage de l'absinthe :

Les effets indésirables de l'absinthe sont surtout liés à la présence de thuyone qui, au-delà de 3 mg par jour, peut provoquer des vomissements, de la diarrhée, des vertiges et des convulsions. L'emballage des produits contenant de l'absinthe doit indiquer leur teneur en thuyone.

L'huile essentielle d'absinthe, qui peut contenir jusqu'à 50 % de thuyone, ne doit jamais être utilisée.

Par son éventuel effet sur la vigilance, l'absinthe peut se révéler dangereuse pour les personnes qui conduisent des véhicules ou qui pilotent des machines-outils [133,134].

2-7- Interactions de l'absinthe avec d'autres substances :

-Du fait de son action éventuelle sur le système nerveux et de la présence de thuyone, l'absinthe pourrait interagir avec les médicaments de l'anxiété et des troubles du sommeil (benzodiazépines), ainsi que ceux de l'épilepsie et des troubles psychiques sévères (neuroleptiques). Les personnes qui prennent ces médicaments devraient s'abstenir d'utiliser l'absinthe.

De plus, les tanins présents dans l'absinthe peuvent bloquer l'absorption intestinale des suppléments de fer : ils doivent être pris une ou deux heures avant ou après l'absinthe [133,134].

2-8- Absinthe, grossesse et allaitement :

-Selon l'Agence européenne du médicament, il est préférable de ne pas prendre d'absinthe pendant la grossesse et pendant l'allaitement [133,134].

2-9- L'absinthe chez les enfants :

-L'usage de l'absinthe chez les personnes de moins de dix-huit ans est déconseillé par l'Agence européenne du médicament [133,134].

3) Curcuma :



Figure 19 : Rhizome, tranches et poudre de curcuma [135].

Nom commun : curcuma

Noms botaniques : Curcuma longa.

Famille : des Zingibéracées [136].

3-1- La partie utilisée :

Rhizome .

3-2- Propriété pharmacologique :

- Dans une autre étude avec des patients atteints de colite ulcéreuse, la curcumine à raison de 1 g 2 fois par jour, en plus du traitement habituel (sulfasalazine ou

méزالamine), a limité le nombre de crises aiguës de la maladie pendant les 6 mois qu'a duré le traitement.

Les manifestations cliniques ont également régressé. Ces résultats confirment ceux obtenus au cours d'un essai préliminaire qui avait également montré des effets de la curcumine sur la maladie de Crohn.

Dans les maladies inflammatoires intestinales, en combinaison avec les traitements standards. Il apparaît que cette combinaison curcuma-traitement standard réduit significativement les symptômes et les marqueurs de l'inflammation (par exemple la protéine C-réactive). Cependant, les effets du curcuma seul ne sont pas connus et le nombre limité de participants ne permet pas de tirer des conclusions définitives.

-Les études in vitro et sur des animaux indiquent que le curcuma a des effets protecteurs sur la muqueuse gastrique et qu'il peut détruire ou inhiber la bactérie *Helicobacter pylori*, responsable de la plupart des ulcères gastriques et duodénaux [135].

3-3- Les principes actifs :

Les composants principaux du rhizome de *Curcuma longa* sont :

Des curcuminoïdes, qui donnent la coloration jaune et qui sont les principes actifs principaux :

*Curcumine, desméthoxycurcumine, bidesméthoxycurcumine, dihydrocurcumine.

Les sesquiterpènes:

*alpha et gamma alantones, bisabolène, bisacumol, bisacurone (molécule étudiée pour ses propriétés anti-inflammatoires), caryophyllène (molécule qui contribue à la nature épicée du curcuma et possédant des propriétés anti-inflammatoires), curcumène

et curcuménone des stéroïdes : cholestérol, campesterol (posséderait des propriétés anti-inflammatoires), et stigmasterol [135].

3-4- Mode de préparation :

Un extrait normalisé de curcuma a été utilisé avec succès chez des personnes souffrant du syndrome de l'intestin irritable. Les 2 doses testées, équivalentes à 72 mg et 144 mg de curcumine par jour, ont permis de réduire les symptômes et d'améliorer le confort des malades.

Infuser de 1 g à 1,5 g de poudre de rhizome dans 150 ml d'eau bouillante durant 10 à 15 minutes. Boire 2 tasses par jour [135]

3-5- Effets indésirables :

-Aucun connu aux doses habituellement utilisées [135].

3-6- Contre-indications :

-Obstructions et calculs biliaires. Si une lésion ou un calcul obstrue les voies biliaires, il est impératif de consulter un médecin avant d'entreprendre un traitement au curcuma.

3-7- Interactions avec des plantes ou des suppléments :

Les effets du curcuma et de la curcumine peuvent s'ajouter à ceux d'autres plantes ou produits naturels ayant un effet anti-inflammatoire.

3-8- Interactions avec des médicaments :

Théoriquement, les effets du curcuma et de la curcumine peuvent s'ajouter à ceux de médicaments ayant un effet anti-inflammatoire [135].

4) Le Boswellia :



Figure 20 : Plante de boswellia serrata [136]

Nom commun : Boswellia

Noms botaniques : Boswellia serrata.

Famille : des Burseraceae

4-1- La partie utilisée :

La résine qui exsude du tronc, aussi appelée encens [136].

4-2-Propriété pharmacologique :

Des études cliniques menées sur des patients souffrant de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn ont démontré l'efficacité du boswellia, dont l'action était comparable, sinon supérieure, aux remèdes de synthèse classiques.

On a également observé dans d'autres études, que le boswellia faisait régresser des œdèmes dans le cas de tumeurs cérébrales et améliorait les symptômes neurologiques.

- Il Réduire également les symptômes de l'arthrite.
- Il agit directement sur l'inflammation qui est la cause directe de la douleur
- Il réduit le gonflement des articulations et la raideur matinale

-Il accroît la mobilité en bloquant la synthèse des leucotriènes (qui sont impliqués dans de nombreuses maladies inflammatoires) par la voie de l'enzyme 5-lipoxygenase.

L'extrait de Boswellia s'est montré aussi efficace, voire dans certains cas plus efficace, que la phénylbutazone, un médicament standard anti-inflammatoire.

On a montré qu'à la différence des AINS, comme l'aspirine ou l'ibuprofène, contrairement à la plupart des médicaments de cette classe, l'extrait de Boswellia ne provoque ni gastrite ni le développement d'ulcères [136].

4-3-Les principes actifs :

Les principaux principes actifs du boswellia sont les acides boswelliques, un groupe de triterpènes pentacycliques qui aurait la propriété de bloquer la synthèse des leucotriènes. Ces dernières sont impliquées dans la manifestation du phénomène de l'inflammation.

Les acides boswelliques inhibent de manière très ciblée une enzyme déterminante dans le processus inflammatoire.

De plus les acides boswelliques améliorent la circulation sanguine les autres tissus touchés par l'inflammation [136].

4-4-Mode de préparation :

Le boswellia, devrait être standardisé à 70% d'acides organiques (contenant l'acide boswellique), on doit prendre deux ou trois capsules par jour de 300mg. Ou sous forme d'ampoules buvables, en association avec d'autres plantes. Les meilleures associations sont : Boswellia-curcuma pour les effets anti-inflammatoires [136] .

4-5-Précautions :

Le boswellia ne présente aucune toxicité et peut être pris en toute confiance. Cependant son utilisation est déconseillée aux femmes enceintes ou celles qui allaite. Il n'y a aucune interaction connue avec les médicaments [136].

III- Le traitement chirurgical :

1) Les indications de la chirurgie :

La chirurgie est une solution de recours en cas d'échec, d'inefficacité ou de contre-indication de toutes les thérapeutiques médicales. Elle a pour but d'améliorer la qualité de vie des malades et de permettre le plus possible de leur éviter des hospitalisations répétées pour des poussées mal contrôlées par les médicaments [138].

Elle doit permettre un contrôle satisfaisant des lésions, tout en réalisant une résection intestinale la plus économique possible afin de maintenir le plus longtemps possible le schéma corporel du malade, c'est-à-dire d'éviter un maximum la réalisation de stomies.

De ce fait, certaines indications semblent évidentes. C'est le cas de certaines formes sévères et compliquées, sténosantes ou perforantes, résistantes aux thérapeutiques [138].

2) Les types d'intervention chirurgicale :

2-1- Proctocolectomie :

Certaines personnes qui ont la maladie de Crohn doivent avoir une proctocolectomie, une procédure qui est effectuée par un chirurgien spécialisé. La proctocolectomie est une intervention chirurgicale qui a pour objet d'enlever le rectum et toute ou partie du côlon. Les patients vont recevoir une sédation et une anesthésie

générale. La plupart des patients devront rester à l'hôpital pendant 1 à 2 semaines et le rétablissement complet peut prendre 4 à 6 semaines [138].

2-2- Iléostomie :

Pendant la proctocolectomie, le chirurgien effectue également une iléostomie, une opération qui fixe l'iléon à une ouverture pratiquée dans l'abdomen, appelée stomie. Une poche de stomie sera ensuite portée par le patient, à l'extérieur du corps, afin de recevoir les selles. La poche doit être vidée plusieurs fois par jour. Une infirmière spécialement formée, apprendra au patient comment nettoyer, soigner et changer la poche de stomie, ainsi qu'à protéger la peau autour de la stomie. La majorité des personnes ayant une poche de stomie sont capables de vivre une vie normale et active [138,139].

2-3- Chirurgie de résection intestinale :

Parfois, seule la partie malade de l'intestin est enlevée et une iléostomie n'est pas nécessaire. L'intestin est coupé au-dessus et au-dessous de la zone malade et les extrémités des tronçons sains sont reconnectés, ce que l'on appelle résection intestinale. Cette chirurgie nécessite une sédation et une anesthésie générale. La plupart des interventions nécessitent un séjour à l'hôpital de plusieurs jours, et la guérison complète peut prendre 3 à 4 semaines.

Parce que la maladie de Crohn revient souvent malgré la chirurgie, il est nécessaire de peser soigneusement les avantages et les risques par rapport à d'autres traitements.

Les personnes qui doivent prendre cette décision doivent obtenir des informations auprès de spécialistes gastro-intestinaux (GI) et, si possible, avec d'autres personnes ayant eu recours à une chirurgie intestinale. Des organisations de défense des patients peuvent suggérer des groupes de soutien et autres ressources d'information [138,139].

IV- Conseils diététiques :

Malgré la multiplication des études à ce sujet, aucune à ce jour n'a pu apporter la preuve que tel ou tel aliment pouvait provoquer ou aggraver la MC. L'alimentation n'influe donc pas sur le cours de la maladie [140].

Il est donc inutile d'imposer aux malades un régime particulier, la règle générale étant de manger de tout, mais de manière équilibrée et en quantité suffisante afin d'assurer un apport nutritif adéquat [140].

Cependant, à certains stades de l'histoire naturelle de la MC, un régime strict peut permettre d'améliorer les symptômes de la maladie ou de prévenir d'éventuels effets indésirables médicamenteux. Le régime sera alors adapté à chaque individu, tenant compte de l'activité de la maladie (poussée, rémission), de sa localisation, de l'état général du malade et, bien sûr, de sa tolérance et de ses goûts. [140 ,141].

1) Pendant les périodes de rémission :

Dans les situations où tout va bien, les conseils diététiques sont les mêmes que pour la population générale. Rien n'est interdit aux malades, à la condition d'avoir un apport diététique bien équilibré, de manger calmement et de préférer plusieurs petites collations dans la journée à un ou deux repas trop copieux.

Le seul bémol à apporter concerne les cas de sténoses symptomatiques du grêle qui nécessitent l'éviction des aliments susceptibles de constituer un obstacle de type mécanique au niveau du rétrécissement pouvant entraîner des douleurs d'obstruction : les fruits à noyaux (cerises, abricots, prunes...), les fruits secs (amandes, noix, cacahuètes...) et les fruits et légumes à fibres longues et/ou dures (poireaux, céleri, noix de coco, champignons...) [140,141].

2) Pendant les périodes de poussées :

Dans les périodes de poussées de la MC, il est d'usage de prescrire un régime sans résidu, sans amidon et sans lait afin de réduire les risques de diarrhées, de douleurs et d'occlusions. Les fibres alimentaires sont contenues dans les fruits, les légumes et l'enveloppe des céréales. L'amidon est retrouvé dans le riz, les pommes de terre, le pain et le tapioca... A cela, on ajoute en général les légumes secs, les artichauts et les champignons contenant des glucides difficiles à digérer. En parallèle, il est usuel de conseiller un apport normal en autres produits laitiers tels que les yaourts et les fromages afin de maintenir une consommation de calcium suffisante [140,141].

Ces régimes très restrictifs, s'ils sont suivis à la lettre, ont une durée, adaptée aux symptômes et aux lésions, habituellement assez courte, de trois à quatre semaines.

Dès que les signes cliniques s'améliorent ou disparaissent et qu'en pratique les selles redeviennent normales ou presque, le malade peut élargir progressivement son régime en réintroduisant, en premier, les aliments les mieux tolérés, à savoir les fibres les plus tendres (salades, légumes cuits) et le riz dont l'amidon est mieux digéré, jusqu'à retrouver petit à petit une alimentation aussi normale que possible [140,141].

3) Pendant la corticothérapie :

3-1- Les corticothérapies :

Chaque fois qu'une corticothérapie est envisagée au long cours, des mesures hygiéno-diététiques doivent être prises avant le début du traitement [140,141].

Le régime alimentaire recommandé aux malades est fastidieux et il représente une vraie contrainte mais il est primordial afin de prévenir l'apparition des effets secondaires et il est, de manière générale, relativement bien compris et respecté par les malades [140,141].

Cependant, ce régime peut être assoupli sur avis médical, en fonction des doses, de la durée du traitement et de la tolérance du malade.

La corticothérapie favorise la rétention hydro sodée, pouvant être à l'origine d'œdèmes et d'HTA. Il est donc nécessaire de limiter les apports en sodium par quelques gestes simples tels que :

- cuisiner sans sel et ne pas resaler à table,
- vérifier l'étiquetage des produits alimentaires,
- éviter les aliments riches en sel (charcuterie, fromages, produits de boulangerie, plats cuisinés du commerce, conserves, coquillages et crustacés, « amuse-gueules », condiments, certaines eaux minérales notamment gazeuses...),
- utiliser du sel de régime (Bouillet® ou Xal®) disponible en pharmacie.

Enfin, malgré les contraintes, il est important de changer ces habitudes et de varier l'alimentation afin d'agrémenter le régime qui peut paraître fade et sans saveur. Pour cela, le malade peut utiliser les épices (poivre, paprika, curry...) les aromates (herbes de provence, ail, oignons...) et fréquenter les magasins ou les rayons spécialisés dans les produits de régime dans lesquels il peut trouver condiments, bouillons, potages, conserves et fromages sans sel [140,141].

3-2- Corticothérapie et prise de poids :

La corticothérapie entraîne une stimulation de l'appétit et une accumulation et une redistribution des graisses, réversibles à l'arrêt du traitement et non influencées par un régime sans sel.

Ce phénomène peut être à l'origine d'une simple prise de poids, mais également d'une hyperlipidémie, d'une lipodystrophie et d'un diabète chez les sujets prédisposés.

Il est donc important de surveiller régulièrement le poids des malades et d'adapter leur consommation en glucides et en lipides en conséquence.

Il sera souvent nécessaire de limiter la consommation en sucres dits « rapides » (saccharose, miel, confiserie, pâtisseries, biscuits...) et en matières grasses (beurre, crème fraîche, mayonnaise, frites...) afin de limiter la survenue de ces effets indésirables[140,141].

3-3- Corticothérapie et déminéralisation osseuse :

La déminéralisation osseuse favorisée par la MC. Elle est accentuée par les effets des corticoïdes sur le métabolisme phosphocalcique.

L'ostéoporose cortisonique est quasiment constante pour un traitement au long cours et la première mesure à mettre en œuvre est d'assurer un apport alimentaire riche en calcium (lait demi-écrémé, yaourts), complété d'une boisson naturellement riche en calcium et d'une activité physique régulière adaptée aux malades.

Il est souvent nécessaire de prescrire aux malades un traitement substitutif en calcium et en vitamine D associé ou non à un traitement par biphosphonates [140,141].

4) Régimes après une chirurgie :

Dans les suites immédiates d'une intervention chirurgicale, dès lors qu'elle comporte une résection d'un segment d'intestin, le malade reste initialement à jeun puis il est nourri de manière très légère jusqu'à la reprise d'un transit intestinal stable.

Par la suite, le régime prescrit dans la période post-opératoire est en général sans résidu. On parle de régime d'épargne digestive afin de limiter les risques de survenue de diarrhée et de douleurs abdominales par fermentation excessive.

Le résultat sera variable d'un malade à un autre et, en général, le régime pourra être petit à petit élargi après quelques jours à quelques semaines[140,141].

V- Prise en charge des carences et de la dénutrition dans la Maladie de Crohn :

1) Causes des carences et de la dénutrition dans la maladie de Crohn :

La dénutrition est fréquente au cours de la MC active.

Elle peut associer une malnutrition protéino-énergétique (à l'origine d'une diminution de l'IMC, de la masse grasse et de la masse maigre, de la force musculaire et du contenu minéral total) et des carences en vitamines et oligo-éléments. On considère globalement que 75 % des malades hospitalisés pour une MC sont dénutris et que un tiers des personnes porteuses d'une MC ont un indice de masse corporelle inférieur à 20.

Les carences et la dénutrition au cours de la MC peuvent avoir plusieurs origines.

La diminution des apports alimentaires est de loin la principale cause de dénutrition au cours de la MC. D'une part, lors des poussées, une anorexie ou peur alimentaire s'installe. Elle est liée à une augmentation des symptômes (troubles dyspeptiques, douleurs abdominales) en période post-prandiale. De plus, les sténoses, les régimes abusifs ainsi que les hospitalisations répétées peuvent être responsables d'une diminution conséquente des ingesta [140,141].

La malabsorption énergétique joue également un rôle dans la dénutrition, essentiellement en cas d'atteintes étendues de l'intestin grêle ou de résections intestinales étendues. Elle est également responsable d'une partie des carences vitaminiques.

L'entéropathie exsudative, en cas d'atteintes sévères, étendues et prolongées, est à l'origine de carences protéiques parfois très importantes.

Un saignement chronique au niveau des ulcérations intestinales et/ou un syndrome inflammatoire peuvent être à l'origine d'une carence martiale.

Cette dénutrition peut être favorisée par l'apparition d'anomalies métaboliques associant une augmentation de la dépense énergétique de repos, traduisant le désordre métabolique induit par l'inflammation chronique, et une augmentation de l'oxydation des substrats énergétiques, notamment des graisses, à l'origine d'une balance lipidique négative et donc d'une perte de poids et de masse grasse [140,141].

Enfin, certains médicaments ont un effet néfaste sur le plan nutritionnel.

L'azathioprine et le MTX inhibent la déhydrofolate réductase, ce qui entraîne une diminution de l'acide folique. L'utilisation de colestyramine peut entraîner une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles. Mais, c'est surtout la corticothérapie qui est responsable des conséquences métaboliques et nutritionnelles les plus importantes, majoritairement dues à l'augmentation du catabolisme protéique et osseux [141].

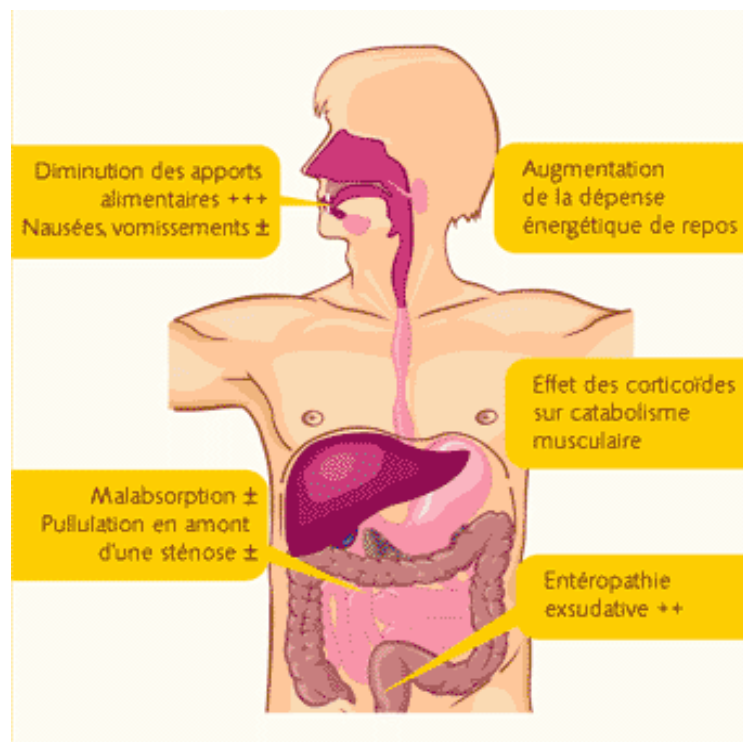


Figure 21 : Principaux facteurs étiologiques de la dénutrition au cours de la maladie de Crohn [142]

2) Prise en charge des carences en vitamines et micronutriments :

De nombreux déficits, notamment vitaminiques et calciques, peuvent être observés chez les personnes porteuses d'une MC [142].

Ces déficits peuvent être la conséquence de carence d'apport, d'une éventuelle malabsorption, d'une hyperconsommation ou de la prescription de certains médicaments. Si les conseils diététiques spécifiques ne suffisent pas, il est alors nécessaire de mettre en place une supplémentation [142].

2-1- Les déficits vitaminiques :

D'après les études, on estime à 40 % le risque de développer une carence en vitamines dans la MC.

Les déficits les plus souvent rapportés le sont pour la riboflavine (vitamine B2), la biotine, les folates et les vitamines A, B1 C et le β -carotène.

Une supplémentation en folinate de calcium (Lederfoline® à 5 mg/j) est nécessaire, soit systématiquement, soit devant l'apparition d'une macrocytose chez un malade traité par azathioprine ou MTX et, à un moindre degré, par salazopyrine. [142].

Le risque de carence en vitamine B12 est bien connu chez les sujets atteints de MC à localisation iléale avec résection ou non.

Ce risque doit faire l'objet d'un dosage sanguin régulier et d'une prévention ou d'un traitement par injection intra-musculaire d'une ampoule dosée à 1000 μ g de vitamine B12 tous les trois à six mois. [143].

Un traitement au long cours par colestyramine peut justifier une supplémentation en vitamines liposolubles.

Chez les malades dénutris, les spécialistes peuvent prescrire une supplémentation multivitaminique systématique [142, 143].

2-2- Les problèmes osseux:

On considère que 30 à 40 % des porteurs d'une MC présentent des signes d'ostéoporose et d'ostéomalacie. Les facteurs de risques sont la dénutrition, des doses cumulatives de corticoïdes, une atteinte jéjunale et la réalisation d résections intestinales.

La corticothérapie nécessite systématiquement une prévention de ces anomalies osseuses par un traitement associant calcium et vitamine D. Lors des corticothérapies au long cours, où le risque de fracture est proche de 50 %, la prescription de biphosphonates est très souvent nécessaire [142 ,143].

3) Prise en charge de la dénutrition :

La dénutrition se définit par des apports ou des stocks énergétiques et protéiniques insuffisants pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme.

Les conséquences de la dénutrition sont nombreuses : diminution des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie des malades, retard de cicatrisation et augmentation des infections secondaires, de la morbidité et de la mortalité [142 ,143].

Lors de la prise en charge de la dénutrition, la voie orale devra toujours être privilégiée. Ce n'est que lorsque celle-ci sera insuffisante ou impossible qu'une méthode de nutrition artificielle devra être envisagée [142 ,143].

3-1- Diagnostic de la dénutrition :

Dans ce contexte, il est important de diagnostiquer la dénutrition. Pour cela, les médecins ont à leur disposition différentes échelles permettant de mettre en évidence la dénutrition:

*Le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) est un bon moyen diagnostique [142 ,143].

$$IMC = \text{Poids (kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}.$$

> 18,5 : normal - < 18,5 : dénutrition - < 16 : dénutrition sévère

L'indice de Busby, ou Nutritional Risk Index, permet de mettre en évidence une perte de poids récente et une hypoalbuminémie.

$$\text{NRI} = 1,519 \times \text{albumine (g/L)} + 0,417 (\text{poids actuel/poids usuel}) \times 100$$

> 97,5 : normal – 83,5 - 97,5 : modérément dénutri - < 83,5 : dénutrition sévère[142 ,143].

3-2- Les Suppléments Nutritionnels Oraux (SNO) :

Si malgré les mesures diététiques et l'augmentation des apports alimentaires classiques, un malade se retrouve en situation de dénutrition, le traitement fera appel en première intention aux SNO.

Les SNO permettent un apport calorique supplémentaire jusqu'à 600 Kcal/j. Si des apports plus importants sont nécessaires, ils sont rarements suffisants et une nutrition artificielle, entérale ou parentérale, est alors indiquée [144].

3-3- La nutrition entérale (NE) :

La NE est une technique de nutrition artificielle consistant en l'apport de nutriments dans le tube digestif par l'intermédiaire d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie percutanée, court-circuitant ainsi la voie orale [144].

La NE représente la technique de choix lorsque le tube digestif est fonctionnel car elle présente l'avantage de prévenir l'atrophie villositaire et de posséder un effet bénéfique sur la stimulation du système immunitaire et sur la réponse inflammatoire [144].

De plus, elle est dix fois moins coûteuse que la nutrition parentérale et le risque de complications graves est moins important. Forme de repas semi-liquides qui présentent l'inconvénient de ne pas être assez fluides et de boucher facilement les tubulures et les sondes. De ce fait, les préparations industrielles sont plus largement

utilisées. Elles permettent de répondre aux besoins nutritionnels spécifiques des malades. Elles sont dites polymériques lorsqu'elles sont constituées de grosses molécules qui doivent être digérées avant d'être absorbées ou élémentaires ou semi-élémentaires lorsqu'elles sont directement assimilables par l'organisme.

Les contre-indications formelles à la NE sont l'occlusion intestinale, les vomissements répétés et incoercibles ou la présence d'une surface intestinale fonctionnelle insuffisantes [144].

3-4- La nutrition parentérale (NP) :

La NP ou nutrition par voie veineuse corrige ou prévient la dénutrition des patients ayant une insuffisance intestinale aiguë ou chronique.

Une NP exclusive est mise en œuvre en cas de contre-indication à la NE.

Dans les autres cas, elle peut être complémentaire à une nutrition orale ou entérale lorsque celles-ci ne couvrent pas suffisamment les besoins nutritionnels du malade.

La NP se fait par voie veineuse périphérique pour des durées inférieures à trois semaines et par voie centrale si la durée est plus longue.

Elle doit, comme toutes les assistances nutritionnelles, être complétée par une supplémentation vitaminique et en oligo-éléments.

Dans le cadre de la MC, c'est après une résection intestinale étendue qu'une NP est le plus souvent nécessaire dans les suites de la chirurgie car les pertes hydroélectrolytiques et énergétiques sont souvent majeures [144].

VI- Le rôle de pharmacien dans la prise en charge de la maladie de crohn :

Le pharmacien devient un membre actif du réseau des soins de santé, puisque ses interventions se situent en continuité et en complémentarité avec celles des autres professionnels de ce même réseau.

Comprendre les besoins du patient et lui faire comprendre son traitement afin d'améliorer sa santé par l'atteinte de résultats thérapeutiques optimaux. Cette responsabilité du pharmacien a toujours existé, mais elle a évolué au fil des années pour se concentrer d'avantage sur les besoins individuels de la clientèle. Sachant que le patient prend une part active à son traitement et l'obligation du professionnel est alors de lui faciliter au maximum cette prise en charge en recueillant et en lui fournissant toute l'information nécessaire à lui assurer des résultats optimaux et par conséquent, une meilleure qualité de vie [145].

1) L'informations et suivi des patients :

L'information aux patients atteints d'une maladie chronique est recommandée, dès le diagnostic posé. Elle doit être personnalisée et coordonnée par le médecin spécialiste et le médecin traitant qui sont en premier lieu en charge du suivi du patient. Cependant, ils peuvent être épaulés dans cette tâche par les autres professionnels de santé concernés, tels que les pharmaciens [145].

Le but de cette information est de permettre aux patients et à leurs proches de comprendre la MC, que ce soit au moment du diagnostic ou à d'autres moments importants comme lors d'un changement de traitement ou à la veille d'un examen ou d'une hospitalisation.

Elle permet d'apporter une connaissance éclairée et objective sur cette maladie évolutive afin de mieux la surveiller. Elle permet également de répondre de manière

pratique à des questionnements et de fournir des outils pour mieux vivre au quotidien. Enfin, elle représente un soutien dans les moments de doute et de solitude qui entourent parfois la maladie [145].

Le pharmacien d'officine peut participer à la prise en charge pluridisciplinaire de la MC, non seulement au niveau du dépistage des premiers signes de la MC et de l'accès aux soins mais aussi au niveau de la dispensation et du suivi du traitement.

Une partie du suivi des traitements consiste à prévenir et à détecter l'apparition d'éventuels effets secondaires. En contact régulier avec le patient, l'officinal doit signaler toute évolution devant faire intervenir d'autres professionnels de santé.

A l'heure actuelle, le traitement de la MC associe quatre grandes classes de médicaments : les aminosalicylés, les corticoïdes, les immunosuppresseurs et les anti-TNF α . Chacune d'entre-elles est potentiellement à l'origine d'effets indésirables plus ou moins gênants et plus ou moins graves [145].

Cette pharmacothérapie complexe nécessite la vigilance et l'engagement du pharmacien dans le suivi de l'efficacité et de l'innocuité des traitements et dans la gestion de ces effets indésirables [145].

Pour cela, l'officinal doit pouvoir reconnaître les signes d'appels qui lui permettront de mettre en évidence la survenue d'effets indésirables liés aux traitements et d'agir en conséquence [145].

Pour les aminosalicylés :

La mésalazine (Pentasa®) est l'aminosalicylé le plus utilisé dans la MC pour son action adaptée à la localisation des lésions. Elle est le plus souvent très bien tolérée. Cependant, des maux de tête, des nausées et des vomissements apparaissent parfois en début de traitement. Ceux-ci cèdent en général à un traitement symptomatique et disparaissent par la suite [145].

L'apparition d'une diarrhée sera diminuée par la prise du médicament au cours du repas. Enfin, le malade peut se plaindre d'une perte de cheveux plus importante qu'à l'habitude mais jamais très sérieuse.

La sulfasalazine (Salazopyrine®) est uniquement utilisée dans les atteintes coliques.

Elle possède plus d'effets indésirables qui sont liés à la posologie (perte d'appétit, nausées, vomissements, céphalées, malaises, coloration des urines) ou d'origine allergique. Ainsi, toute éruption cutanée ou de la fièvre devront inciter le malade à contacter le médecin.

Enfin, pour l'ensemble des aminosalicylés, de rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés (moins de 1/500) [145].

Il est donc nécessaire rappeler aux malades l'importance de boire beaucoup d'eau et de faire réaliser, au moins deux fois par an, une surveillance de la fonction rénale.

Pour les corticoïdes :

Les effets secondaires des corticoïdes sont largement connus. Lors d'une corticothérapie au long cours, et ils doivent être largement recherchés par une série de tests et d'examen (ostéo-densitométrie, consultation ophtalmologique, kaliémie, pression artérielle, lipidémie, glycémie...).

Cependant, une étude prospective française a montré que 71 % des patients sous corticoïdes rapportent au moins un effet indésirable et que 66 % rapportent au moins un effet indésirable qualifié de pénible. Par ordre de fréquence décroissante, les effets secondaires jugés pénibles sont les modifications morphologiques et dermatologiques, les manifestations neuropsychiatriques (anxiété, irritabilité, insomnie), les crampes musculaires et les tremblements des extrémités [145].

Les corticoïdes font donc peur et la crainte des effets secondaires est parfois un obstacle à une bonne observance, notamment chez les malades jeunes.

Il est donc primordial pour l'officinal d'informer le malade à chaque instauration d'une corticothérapie au long cours et de lui rappeler, tout au long du traitement, les règles et les précautions à prendre pour éviter la survenue de ces effets indésirables.

Le rôle du pharmacien est également de détecter l'apparition de ces manifestations afin d'orienter le malade vers le médecin traitant ou le spécialiste.

Par son efficacité et sa rapidité d'action, la corticothérapie reste souvent le traitement de première intention des poussées de sévérité moyenne à forte de la MC.

Cependant, l'apparition de nouveaux traitements ciblant des étapes plus spécifiques de la réponse inflammatoire amène à revoir la place des corticoïdes dans l'arsenal thérapeutique de la MC et à les utiliser moins souvent et moins longtemps [145].

Pour les immunosuppresseurs :

Avec les analogues des purines, les nausées et les vomissements sont fréquents, en début de traitement, et sont souvent transitoires. S'ils persistent, il est nécessaire de répartir les prises, matin et soir, ou parfois de réduire les doses [146].

Les réactions allergiques apparaissent dans 5 à 10 % des cas, en général entre la deuxième et la huitième semaine de traitement. Elles se manifestent par des rashes, un syndrome grippal et de la fièvre et elles nécessitent de contacter rapidement le médecin traitant [146].

La toxicité hématologique touchant principalement la lignée des blancs et, dans une moindre mesure, la toxicité hépatique nécessitent une surveillance étroite (tableau 7).

Enfin, toute survenue de fièvre doit être signalée au médecin.

Tableau V : Interpretation des resultats d'une NFS sous thiopurines et éléments d'alerte [146].

Globules blancs (leucocytes) < 3000/mL ou Polynucléaires neutrophiles < 1500/mL ou Lymphocytes < 600/mL ou Plaquettes (thrombocytes) < 100.000/mL ou Hémoglobine < 10 g/Dl	Appelez le médecin pour décider ou non d'un changement de posologie. Si vous ne parvenez pas à le joindre, interrompre l'Imurel® ou le Purinethol® en attendant sa réponse.
Globules blancs (leucocytes) < 1500/mL ou Polynucléaires neutrophiles < 1000/mL ou Lymphocytes < 200/mL ou Plaquettes (thrombocytes) < 70.000/mL ou Hémoglobine < 8 g/Dl	Arrêt immédiat de l'Imurel® ou du Purinethol ®. Appelez impérativement le médecin notamment pour qu'il prescrive une surveillance biologique adaptée avant de reprendre le traitement.

Le MTX possède une toxicité hématopoïétique, rénale et hépatique qui nécessite un bilan en amont et une surveillance biologique tout au long du traitement.

Le pharmacien doit veiller à ce que la prise d'acide folique soit bien réalisée le lendemain et le surlendemain de l'injection afin de compenser l'action anti-folique du

MTX. Chez la femme, il veille également à ce qu'une contraception rigoureuse soit poursuivie tout au long du traitement et pendant trois mois après l'arrêt du traitement.

La survenue d'une toux sous MTX constitue un signe d'appel pour le pharmacien [146].

Elle peut témoigner d'une intolérance pulmonaire (pneumopathie interstitielle ou réaction immuno-allergique) ou encore d'une infection. Le malade doit être alors orienté au plus vite vers le médecin.

L'apparition d'aphtes ou d'une stomatite doit également être signalée au médecin car elle peut témoigner d'un dosage trop important [146].

Enfin, une sensibilité inhabituelle au soleil est possible. Conseiller une protection contre le soleil est donc nécessaire afin d'éviter tout phénomène de photosensibilisation.

La ciclosporine est rarement utilisée dans la MC, toujours dans des situations d'impasse thérapeutique. Le traitement est initié en milieu hospitalier par perfusion intraveineuse et relayé par la suite par la voie orale (Neoral® et Sandimmun®) [146].

La gélule doit être avalée ou mâchée avec de l'eau. La solution buvable doit être diluée dans un grand verre d'eau ou de boisson froide (lait, chocolat, soda, jus de fruit, à l'exception du jus de pamplemousse). La ciclosporine doit être prise de manière très régulière à heure fixe (8 h et 20 h en général) [146].

La brièveté du traitement (environ trois mois) fait qu'il n'est pas rapporté d'effets secondaires tardifs. Cependant, des effets secondaires assez fréquents nécessitent un suivi biologique et des consultations médicales tout au long du traitement. Pour la pratique officinale, les effets indésirables à retenir sont l'hyperkaliémie, l'hypertension artérielle, les paresthésies, l'hypertrophie gingivale, l'hypertrichose, l'œdème du visage et l'insuffisance rénale [146].

Pour les anti TNF- α :

Les anti-TNF α sont très souvent à l'origine d'effets indésirables plus ou moins graves. Ces effets secondaires peuvent persister quatre mois après la dernière injection

et ils sont d'autant plus fréquents que la dose utilisée est importante et que les injections sont rapprochées. [147].

On note très fréquemment (chez plus d'un patient sur dix) des réactions au point d'injection (douleurs, tuméfactions, rougeurs, démangeaisons), des infections des voies respiratoires, des maux de tête, des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements, des rashes et des douleurs musculo-squelettiques. Moins fréquemment, on peut observer l'apparition d'infections et d'infestations en tous genres, de tumeurs bénignes ou malignes, d'affections hématologiques ou neurologiques, de troubles psychiatriques... Le patient doit prendre contact avec le médecin face à tout événement suspect [146].

Certains signes devront particulièrement mettre « la puce à l'oreille » du pharmacien.

Le médecin devra être immédiatement contacté s'il est constaté :

- une éruption cutanée sévère, de l'urticaire ou d'autres signes de réactions allergiques ;
- un gonflement de la face, des pieds, des mains ;
- une gêne respiratoire, une gêne en avalant ;
- un essoufflement à l'effort ou en position allongée ;
- des signes évocateurs de troubles sanguins, tels que de la fièvre persistante, des contusions, des saignements, une pâleur ;
- des signes d'infection tels que de la fièvre, des sensations de nausées ou de malaise ; des plaies ou des problèmes dentaires, des brûlures en urinant ;
- une sensation de faiblesse ou de fatigue ;
- une toux ;

- des fourmillements ;
- un engourdissement ;
- une vision double ;
- une faiblesse des bras ou des jambes ;
- un « bouton » ou une plaie ouverte qui ne cicatrise pas [147].

Outre la surveillance de l'efficacité, de la tolérance et de l'observance du traitement, le pharmacien pouvoir détecter une aggravation ou une complication de la MC. Pour ce faire, il doit connaître son histoire naturelle sans oublier que la MC n'est pas une maladie purement digestive et que les symptômes classiques peuvent être associés à des manifestations générales et extra-digestives [147].

Le pharmacien doit aussi informer le patient sur l'importance de l'observance dans la maladie de crohn car une bonne observance permet de mieux contrôler la maladie et donc d'engendrer moins d'épisodes de poussées, moins d'hospitalisations, moins d'interventions chirurgicales et donc d'améliorer la qualité de vie des malades. Elle est la clef, d'une part pour la prévention des rechutes et des complications et d'autre part pour l'obtention d'une rémission.

La non ou la mauvaise observance thérapeutique est un problème général de santé publique, particulièrement fréquent dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales telles que la MC et la RCH. Dans ces pathologies, l'observance comporte 3 composantes :

- l'observance thérapeutique, c'est-à-dire le respect du nombre de prises médicamenteuses, des doses, des horaires et des diverses recommandations.
- l'observance des règles hygiéno-diététiques.
- l'observance du suivi médical et du respect du rythme des consultations et des bilans complémentaires.

Pour améliorer l'observance, il faut bien structurer la prise en charge non seulement autour de la maladie, mais aussi du vécu psychologique du patient et de son environnement social [147].

2) Conseils avant les examens endoscopiques :

Le patient doit suivre un régime sans résidu durant les 2-3 jours précédant l'examen. Ce régime permet d'éviter qu'il persiste des résidus alimentaires lors de l'examen [148].

Tableau VI : Régime sans résidu, aliments défendus et aliments autorisés [149]

Aliments défendus 🙄	Aliments autorisés 😊
-Fruits	-Pain blanc, pain au chocolat, croissant
- crudités	-Biscottes blanches
-légumes	-pâtes blanches
-pain complet	-pommes de terre
- céréales	-charcuterie, fromage, œufs
-pâtes complètes	-viandes, volaille, poisson
-riz complet	-crustacés (moules, huîtres, crevette)
-Boissons alcoolisées, jus de prune, jus de pomme	-eaux minérales, jus de fruits sans pulpe

Il ne faut pas prendre d'anti-inflammatoire ou d'aspirine la semaine précédant la coloscopie sauf s'il s'agit d'un traitement utilisé régulièrement et que le médecin demande de ne le pas arrêter.

- Avec l'accord du médecin traitant, le patient doit arrêter certains médicaments qui modifient la coagulation du sang comme les anticoagulants avant l'examen, et discuter avec celui-ci, de la nécessité de leur remplacement par un autre médicament.

- Il doit également arrêter de prendre du fer ou de charbon avant l'examen.

- Les médicaments anti-diarrhéiques (de type lopéramide) sont contre-indiqués car ils peuvent augmenter le risque de mégacôlon toxique.

La préparation pour l'examen est astreignante mais elle est indispensable pour un examen de qualité. Le côlon doit être parfaitement propre, pour permettre un examen précis et réaliser les gestes thérapeutiques utiles [149].

La veille au soir de l'examen, le patient doit prendre un repas léger (bouillon, assiette de pâtes ou de riz blanc) puis rester à jeun jusqu'à l'examen. Il ne doit plus fumer après minuit [149] .

3) Conseils sur la gestion du stress à l'officine :

Le stress peut avoir un rôle majeur dans la pathologie et plus particulièrement dans la survenue des poussées. Les patients en proie à ce syndrome peuvent être aidés. Dans ce cadre, les pharmaciens ont un rôle majeur. En effet, ils sont à même de proposer des thérapeutiques simples mais efficaces afin d'améliorer les conditions de vie de ces personnes atteintes de la MC.

Il est possible de délivrer à l'officine afin de gérer au mieux les crises anxio-dépressives. Le pharmacien est muni d'un arsenal thérapeutique très large en passant par les plantes, l'homéopathie, l'oligothérapie et les compléments alimentaires enrichis en minéraux, acides aminés, ou omégas 3. Il est également à même de conseiller le patient sur les interactions éventuelles de ces thérapeutiques avec son traitement, ou encore sur les modes d'emploi et les posologies [150].

4) La nécessité du sevrage tabagique :

Plusieurs explications sont avancées pour expliquer le rôle exact du tabac dans l'apparition de la maladie de Crohn (MC). Tout d'abord, le tabagisme modifie les capacités immunitaires de la muqueuse intestinale et augmente son risque inflammatoire. La nicotine augmente la production de mucine, un mucus produit par le côlon. L'effet coagulant du tabac provoque aussi de petites thromboses de certains vaisseaux de l'intestin et altère le flux sanguin. Enfin, le tabac diminue la motilité et la perméabilité intestinales. Or les modifications induites par le tabagisme sont nocives et aggravent les symptômes de la maladie de crohn [151].

Le sevrage tabagique doit être une priorité thérapeutique, Les personnes atteintes de la maladie de Crohn doivent comprendre que l'arrêt du tabac fait partie de leur traitement.

Le taux de recours à la chirurgie baisse sensiblement chez les anciens fumeurs et reste stable chez les fumeurs persistants. Les malades ayant arrêté de fumer ont également moins de poussées, des besoins moindres en corticoïdes, en immunosuppresseurs et moins de complications générales (abcès, fistules) [151].

D'une manière générale, les effets bénéfiques du sevrage se font sentir au bout d'un an, les malades anciens fumeurs présentent une évolution comparable aux patients n'ayant jamais fumé et moins sévère que celle des fumeurs [151]

Tableau VII : Evolution et complication chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs [151]

Poussée		
Complications		
Besoins thérapeutiques	 corticoides et IS	 Corticoides
Pouchite		
Cancer		
Récidives Post-chirurgicales	 sauf patient sous IS	

Chez les fumeurs atteints de MC, l'évolution de la maladie est aggravée à plusieurs niveaux par rapport aux non-fumeurs (tableau 9). Il existe un risque augmenté de poussées ainsi qu'un risque augmenté de développer des complications perforantes (abcès, fistules).

On note un recours à une corticothérapie systémique et aux immunosuppresseurs plus fréquent. On observe également une augmentation du risque de récidives post-chirurgicales à la fois sur le plan clinique (taux de récidives à cinq ans 75 vs 40%) et endoscopique (à un an 70 vs 35%). Cependant, cette augmentation n'est pas observée chez les patients traités par immunosuppresseurs [151] .

Tableau VIII : Evolution et complications chez les anciens fumeurs par rapport aux nn fumeurs [151]

Poussée	 -65%	
Besoins thérapeutiques	 corticoides et IS	 Corticoides
Récidives Post-chirurgicales		
Chirurgie		

Les bénéfices du sevrage tabagique s’observent déjà après une année d’abstinence, tant au niveau des poussées aiguës que des besoins thérapeutiques. En effet, après un an d’arrêt du tabagisme, il a été observé que les sujets sevrés avaient un risque de poussées diminué de 65% par rapport aux patients qui continuaient à fumer et avaient moins recours aux traitements par corticoïdes ou immunosuppresseurs.

Il n’y avait cependant pas d’effet sur le taux d’interventions chirurgicales, possiblement dû au suivi court (moyenne de 29 mois). Concernant le taux de récurrences post-chirurgicales (clinique et endoscopique) chez les anciens fumeurs, il rejoint celui des non-fumeurs après une année de sevrage [151].

Chez les anciens fumeurs, le risque de développer une MC redevient similaire à celui de quelqu’un qui n’a jamais fumé après quatre années de sevrage en passant par un risque transitoirement augmenté.

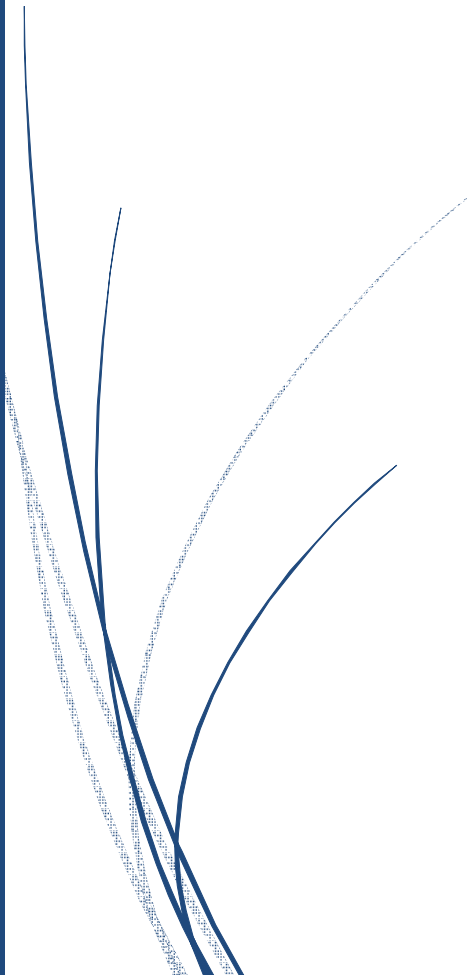
Chez les personnes souffrant de MC, une relation dose-effet a pu être mise en évidence, les gros fumeurs présentant une maladie plus active et un important risque de rechute. Cependant, un tabagisme à moins de dix cigarettes/jour représente aussi un risque augmenté par rapport aux non-fumeurs en termes d'activité de la maladie et de besoins thérapeutiques [151].

Les femmes jeunes semblent être plus sensibles à l'effet délétère du tabac avec une maladie plus sévère (pancolite significativement plus fréquente) et survenant à un âge plus précoce. Le tabac semble également avoir un effet sur la localisation des lésions, avec une prévalence plus forte de la maladie iléale, et moindre de l'atteinte colique, chez les fumeurs. Dans l'ensemble, la consommation de tabac est associée à une moins bonne qualité de vie des patients atteints de MC [151].

Le tabagisme étant un facteur important et réversible de complications dans la MC, encourager les patients fumeurs, même «légers», à arrêter de fumer constitue un des premiers pas dans le contrôle de la maladie.

A decorative graphic on the left side of the page. It consists of a thick, dark blue vertical bar. A horizontal blue arrow, pointing to the right, overlaps the right side of the vertical bar. The word "CONCLUSION" is written in white, italicized, serif capital letters inside the arrow.

CONCLUSION



Malgré les nombreuses recherches effectuées dans le domaine, à l'heure actuelle, on ne connaît pas les causes exactes de la MC et il est donc impossible d'assurer aux malades une guérison complète.

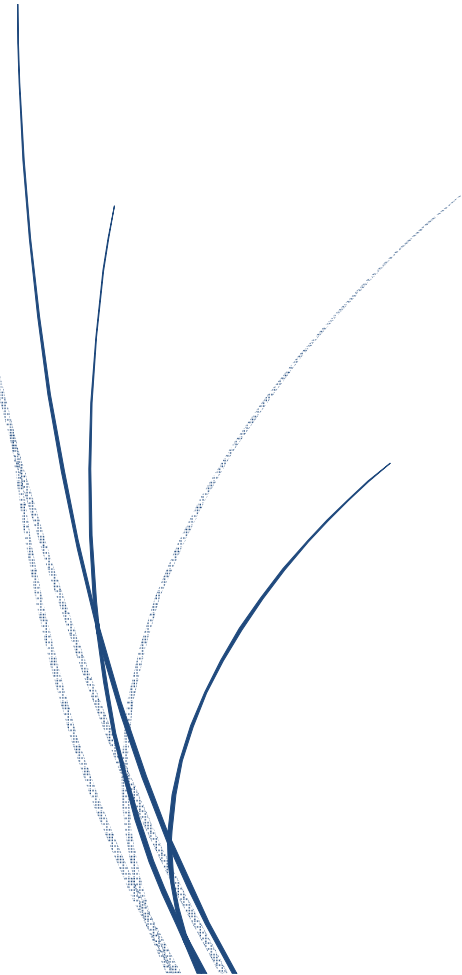
Cependant, les choses ont considérablement évolué ces dernières années. En effet, les progrès thérapeutiques, notamment avec l'utilisation plus large des anti-TNF α , ont permis de mieux maîtriser les poussées, de mieux prévenir les récurrences et de mieux traiter les complications de la MC.

L'objectif final de la prise en charge est donc d'assurer la meilleure qualité de vie possible aux malades. Mais, l'amélioration de ces conditions de vie a souvent un prix. En effet, pour y parvenir, les médecins auront souvent recours à l'utilisation de thérapeutiques lourdes, responsables d'importants effets indésirables, et à des interventions chirurgicales qui pourront aboutir à la réalisation de stomies ou à l'apparition d'un syndrome du grêle court.

Aux côtés des autres professionnels de santé, le pharmacien prend part à la prise en charge de la MC à travers la dispensation, la délivrance des traitements et des appareillages et la gestion des effets indésirables. De plus, pour assurer une prise en charge officinale optimale, celui-ci doit avoir une vision globale de la MC afin de devenir un interlocuteur de choix, auprès des malades, capable de les renseigner et de les soutenir au mieux face à cette pathologie évolutive et destructrice.



RESUME



RESUME

- Titre** : Les traitements médicamenteux de la maladie de crohn.
- Auteur** : DRIOUICH Imane
- Mots-clés** : Maladie de crohn, Prise en charge, Traitements médicamenteux, Plantes médicinales.

La maladie de crhon est une maladie inflammatoire chronique du système digestif, caractérisée par un polymorphisme clinique et une évolution chronique par poussées entrecoupées de rémissions. Son diagnostic repose sur un ensemble d'éléments cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques.

La prise en charge fait intervenir, en premier lieu, des traitements médicamenteux (aminosalicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs et anti-TNF α), potentiellement à l'origine d'effets indésirables, mais qui permettent le plus souvent de maintenir une qualité de vie satisfaisante. L'utilisation La phytothérapie peut contribuer à se sentir mieux. Mais les soins médicaux restent primordiaux. Si le traitement médicamenteux se révèle insuffisant, l'intervention d'un chirurgien est parfois nécessaire reste nécessaire chez certains malades. En parallèle, la prise en charge diététique et nutritionnelle a pour but d'améliorer les symptômes et de prévenir l'altération de l'état nutritionnel chez les malades.

Le pharmacien d'officine prend part à la prise en charge de la maladie de Crohn à travers la dispensation et la délivrance des traitements. Il doit insister sur l'importance fondamentale de l'observance thérapeutique, La détection des manifestations indésirables liées aux traitements ou à la maladie et du sevrage tabagique. Il peut aussi informer et soutenir les malades face aux épreuves physiques et psychologiques que réserve la maladie de Crohn.

SUMMARY

Title : Medical treatments for Crohn's disease.

Author : DRIOUICH Imane

Key-words : Crohn's disease, Medical care, Medical treatments, Medicinal plants.

Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease (IBD) characterized by a clinical polymorphism and a chronic evolution by thrusts interrupted by remission. Its diagnosis is based on a set of clinical, endoscopic, radiological and histological elements.

The medical care involves, first of all, medical treatments (aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressants and anti-TNF) potentially causing adverse events, but which most often allow to maintain a satisfactory quality of life. The usage of phytotherapy can help feel better. But medical care remains high priority. If the drug treatment proves to be insufficient, the intervention of a surgeon is sometimes remains necessary for certain patients. In parallel, dietary and nutritional medical care aims to improve the symptoms and prevent the alteration of nutritional patient's status.

The pharmacist takes part in the medical care of Crohn's disease through the dispensing and the delivery of treatments. It must emphasize the fundamental importance of adherence, the detection of adverse events related to treatment or illness and cessation of smoking. It can also inform and support patients against the physical and psychological tests of Crohn's disease.

ملخص

العنوان : العلاجات الدوائية لمرض كرون

الكاتب : الدريوش إيمان

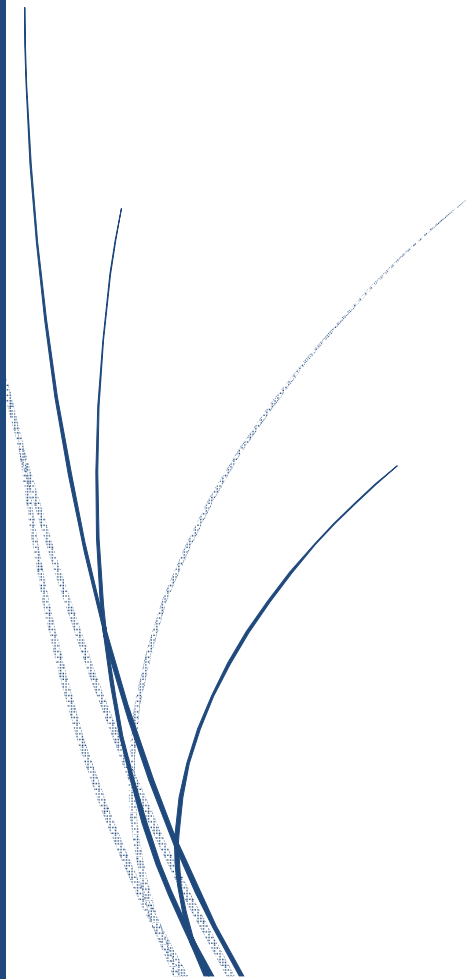
المصطلحات الأساسية : مرض كرون، الإدارة، العلاجات الدوائية ، النباتات الطبية.

مرض كرون هو مرض التهابي مزمن في الجهاز الهضمي، يتميز بتعدد الأشكال السريرية والتطور المزمن عن طريق الانتكاسات المتقطعة من عمليات الإقلاع. ويستند تشخيصه على مجموعة من العناصر السريرية، بالمنظار، الإشعاعية والنسجية.

وتتضمن الإدارة، في المقام الأول، العلاجات الدوائية (أمينوساليسيلات، الكورتيزون، مثبطات المناعة، ومكافحة مثبطات عامل النخر الورمي)، مما يحتمل أن تسبب آثار غير مرغوب فيها، ولكن في معظم الأحيان تسمح في الحفاظ على نوعية مرضية الحياة. استخدام الأدوية العشبية يمكن أن يساعدك في الشعور على نحو أفضل . لكن الرعاية الطبية لا تزال بالغة الأهمية. إذا ثبت أن العلاج الدوائي غير كاف، و ان تدخل الجراح في بعض الأحيان لا يزال ضروريا لبعض المرضى. في موازاة ذلك، تهدف الإدارة الغذائية والتغذوية إلى تحسين الأعراض ومنع تغيير الحالة التغذوية لدى المرضى.

الصيدلي يشارك في إدارة مرض كرون من خلال صرف وتقديم العلاجات. و يجب أن يؤكد على الأهمية الأساسية للالتزام والكشف عن الأحداث السلبية المتعلقة بالعلاج أو بالمرض ووقف التدخين. ويمكنه أيضا إبلاغ ودعم المرضى في مواجهة المحنة الجسدية والنفسية لمرض كرون.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE



- [1] Haute Autorité de Santé. Guide affection longue durée : la maladie de Crohn [en ligne]. Saint-Denis La Plaine : Haute Autorité de Santé ; 2008. 23 p. [consulté le 06/12/2013] Disponible:http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200806/guide_medecin_crohn_web.pdf
- [2] Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2011 ; 140(6) : 1785-94.
- [3] ZAKIA, E., *LES ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DES MICI DANS UNE POPULATION MAROCAINE (A propos de 300 cas) EXPERIENCE D'UN SERVICE D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE DU CHU IBN-SINA DE RABAT "CLINIQUE MEDICALE B"*. Thèse N° 134/12, 2012.
- [4] Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(1): 91-9.
- [5] Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G et al. Clustering in time of familial IBD separates ulcerative colitis from Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 1867-74.
- [6] Franke A, McGovern D, Barrett J. Meta-Analysis Increases to 71 the Tally of Confirmed Crohn's Disease Susceptibility Loci. *Nat Genet*. 2010; 42(12) : 1118-1125.
- [7] Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, et al. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet*. 2006; 367 : 1271-84.

- [8] Esmaily H, Vaziri-Bami A, Miroliaee AE et al. The correlation between NF- κ B inhibition and disease activity by coadministration of silibinin and ursodeoxycholic acid in experimental colitis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011; 25(6): 723-33.
- [9] Petnicki Ocwieja T, Hrnecir T, Liu YJ et al. NOD2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 15813-8.
- [10] Farmer RG, Michener WM. Association of inflammatory bowel disease in families. *Front Gastrointest Res*. 1986; 11: 17-26.
- [11] International HapMap Project Database of genes associated with human disease and response to pharmaceuticals.[en ligne]. [Consulté le 05/05/2014]. Disponible sur <<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>>.
- [12] P. Henderson, J Satsangi. Genes in inflammatory bowel disease: lessons from complex diseases. *Clin Med*. 2011; 11(1): 8-10.
- [13] Rivas MA, Beaudoin M, Gardet A, et al. Deep resencing of GWAS loci identifies independent rare variants associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2011; 43 (11): 1066-73.
- [14] Henckaerts L, Cleynen I, Brinar M, et al. Genetic variation in the autophagy gene ULK1 and risk of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17:1392–1397.
- [15] Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet*. 2007 ; 39:830–832.

- [16] Cadwell K, Patel KK, Maloney NS, et al. Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene Atg16L1 phenotypes in intestine. *Cell*. 2010; 141:1135–45.
- [17] Wallace LK, Zheng BL, Kanasawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(1): 6-21.
- [18] Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol*. 2005; 174: 4453-4460.
- [19] Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL, et al. Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Gastroenterology*. 2003; 124: 140-146.
- [20] Abraham C, Cho JH. Functional consequences of NOD2 (CARD15) mutations. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12: 641-650.
- [21] Sartor RB and Hoentjen F. Proinflammatory cytokines and signaling pathways in intestinal innate immune cells. *Mucosal Immunology*. 2005; 2: 681–701.
- [22] Jones SC, Banks RE, Haidar A et al. Adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995; 36: 724-730.
- [23] Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y et al. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(1): 6-21.
- [24] Baklien K, Brandtzaeg P. Comparative mapping of the local distribution of immunoglobulin-containing cells in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*. 1975; 22:197–209.

- [25] Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007; 448:427–34.
- [26] Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F, et al. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J Pathol*. 1997; 150:823–32.
- [27] Berrebi D, Besnard M, Fromont-Hankard G, et al. Interleukin-12 expression is focally enhanced in the gastric mucosa of pediatric patients with Crohn's disease. *Am J Pathol*. 1998; 152:667–72.
- [28] Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006; 314:1461–3.
- [29] Brand S. Crohn's Disease : Th1, Th17 or both ? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*. 2009; 58(8) : 1152-67.
- [30] Zhang Z, Zheng M, Bindas J, et al. Critical role of IL-17 receptor signaling in acute TNBSinduced Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:382–8.
- [31] Scaldaferri F, Sans M, Vetrano S et al. Crucila role of protein C pathway in governing microvascular inflammation in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*. 2007; 117 : 1951-60.
- [32] Danese S, de la Motte C, Sturm A, et al. Platelets triggers a CD40-dependent inflammatory response in the microvasculature of inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003 ; 124 : 1249- 64.

- [33] Pooley N, Ghosh L, Sharon P. Up regulation of E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 differs between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 1995; 40(1): 219-25.
- [34] Schurmann GM, Bishop AE, Facer P et al. Increase expression of cell adhesion molecule P selectin in active inflammatory bowel disease. *Gut.* 1995 ; 36 : 411-18.
- [35] Berlin C., Bargatze R.F., Campbell, J.J. et al. $\alpha 4$ integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow. *Cell.* 1995; 80: 413-22.
- [36] Salmi M, Jalkanen S. Lymphocytes homing to the gut: attraction, adhesion and commitment. *Immunol Rev.* 2005; 206 : 100-103.
- [37] Williams IR. Chemokine receptors and leukocyte trafficking in the mucosal immune system. *Immunol Res.* 2004; 29: 283–292.
- [38] Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, and et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *AmJ Pathol.* 1997; 151: 97–110.
- [39] Souza HS, Elia CC, Spencer J, MacDonald TT. Expression of lymphocyte endothelial receptor-ligand pairs, $\alpha 4 \beta 7$ /MAdCAM-1 and OX40/OX40 ligand in the colon and jejunum of patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 1999; 45: 856–863.
- [40] Marteau P, Lepage P, Mangin I, et al. Gut flora and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20:18–23.

- [41] Sokol H, Seksik P, Rigottier-Gois L, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12 : 106–111.
- [42] Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. Highthroughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*. 2008; 57:1605–1615.
- [43] Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004; 127(2): 412-21.
- [44] Martinez-Medina M, Aldeguer X, Lopez-Siles M, et al. Molecular diversity of *Escherichia coli* in the human gut: new ecological evidence supporting the role of adherent-invasive *E. coli* (AIEC) in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 872–882.
- [45] Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL, et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest*. 2007 ; 117:1566–74.
- [46] Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*. 2003;52:237–242.
- [47] Swidsinski A, Loening-Baucke V, Herber A. Mucosal flora in Crohn's disease and ulcerative colitis – an overview. *J Physiol Pharmacol*. 2009 Dec; 60 Suppl 6 : 61-71.

- [48] Gradel KO, Nielsen HL, Schonheyder HC, et al. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2009 ; 137:495–501.
- [49] Lapaquette P, Brest P, Hofman P et al. Etiology of Crohn's disease : many roads lead to autophagy. *J Mol Med (Berl)*. 2012; 90(9): 987-96.
- [50] Jantchou P, Monnet E, Carbonnel F. Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). *Gastroentérol Clin Biol*. 2006 ;30(6–7) : 859-67.
- [51] Carbonnel F, Jantchou P, Monnet E, Cosnes J. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis : an update. *Gastroentérol Clin Biol*. 2009 ; 33 (Suppl. 3) : 145-57.
- [52] Cosnes J, Seksik P. Facteurs environnementaux dans la maladie de Crohn. *Acta Endosc*. 2006 ;36(5) : 679-88.
- [53] J. Cosnes *Tobacco and IBD : Relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004.
- [54] CN Bernstein JH Krabshuis Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. 2009.
- [55] ME Sher S Bank R Greenberg The influence of cigarette smoking on cytokine levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999.
- [56] IA Finnie BJ Campbell BA Taylor Stimulation of colonic mucin synthesis by corticosteroids and nicotine. *Clin Sci (Lond)* 1996.

- [57] D Savici PA. Campbell Phagocytosis and killing of *Listeria monocytogenes* by alveolar macrophages : Smokers versus nonsmokers. *J Infect Dis* 1988.
- [58] Cortot A. Pineton de Chambrun G., Vernier-Massouille G. (2009) Implication physiopathologique. In : *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement?* Paris : Elsevier Masson SAS, p. 688. [en ligne]. (Consulté le 23 septembre 2011). Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399832009002462>
- [59] Cosnes J., Seksik P. (2006) Facteurs environnementaux dans la maladie de Crohn. In : *Acta Endoscopia*. Vol. 36. N°5. France : Springer. p. 679-688. [en ligne] (Consulté le 04 octobre 2011). Disponible sur: http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/6980/actaend_20065_679-688.pdf?sequence=1
- [60] Bardou M. (2007) Appendicectomies et maladie de Crohn, la fin d'un mythe ? In : *JIM.fr, journal international de médecine*. [en ligne]. (Consulté le 06 octobre 2011). Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/Interne/rvps/710JimAp.pdf>
- [61] Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset : a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007 ; 102(1) : 122-31.
- [62] Cosnes J, Seksik P. Facteurs environnementaux dans la maladie de Crohn. *Acta Endosc*. 2006 ;36(5) : 679-88.

- [63] Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995 ; 37(5) : 668-73.
- [64] Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol*. 1994 ; 140(3) : 268-78.
- [65] Cortot A, Pineton de Chambrun G, Vernier-Massouille G, Vigneron B, Gower Rousseau C. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? *Gastroentérol Clin Biol*. 2009 ; 33(8-9) : 681-91.
- [66] Lerebours E., Michel P. (1995) La maladie de Crohn. In : Bouvenot G., Devulder B., Guillevin L., Queneau P., Schaeffer A. *Pathologie médicale, Gastro-Entérologie, Hépatologie, Hématologie*. Vol.4. Paris : Masson, p. 137. ISBN 2-225-84844-0 Disponible sur : http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/7269/actaend_1999_3_175-188.pdf?sequence=1
- [67] Modigliani R., Galian A. (2001) Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. In : *Hépto-Gastro-Entérologie*. 2nd ed. Paris : Ellipses, p. 275. ISBN 2-7298-0443-9
- [68] Geboes K., Jouret A. (1999) Aspects macroscopiques et microscopiques des maladies inflammatoires chroniques idiopathiques (MICI). In : *Acta Endoscopia*. Vol. 29. N°3. France : Springer. p. 176-177. [en ligne]. (Consulté le 06 octobre 2011).

- [69] Geboes K., Desreumaux P., Jouret A. et al. (1999) Diagnostic histopathologique de l'activité des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol. 23. Paris : Masson. p. 1062-1064. [en ligne]. (Consulté le 07 octobre 2011). Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98102/index.pdf>
- [70] snfge : société nationale française de gastroentérologie. (2009) Maladie de Crohn. In : Item 118 :Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. p.3. [en ligne]. (Consulté le 07 octobre 2011). Disponible sur : <http://www.snfge.org/05-Interne-Chercheurs/0B-interneetudiants/abrege/PDF/CDU>
- [71] Heresbach D. Heresbach-Le Berre N. Ramée M.P. et al. (1999) Fréquence et valeur pronostique du granulome épithélioïde au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol. 23. Paris : Masson. p. 1376-1387. [en ligne]. (Consulté le 07 octobre 2011). Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98156/index.pdf>
- [72] snfge : société nationale française de gastroentérologie. (2009) Maladie de Crohn. In : Item 118 :Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. p.3. [en ligne]. (Consulté le 07 octobre 2011). Disponible sur : <http://www.snfge.org/05-Interne-Chercheurs/0B-internesetudiants/abrege/PDF/CDU>
- [73] Heresbach D. Heresbach-Le Berre N. Ramée M.P. et al. (1999) Fréquence et valeur pronostique du granulome épithélioïde au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol. 23. Paris : Masson. p. 1376-1387. [en ligne]. (Consulté le 07 octobre 2011). Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98156/index.pdf>

- [74] HAS, Haute Autorité de Santé : (2008) *guide ALD 24 « Maladie de Crohn »* [en ligne]. p. 4. (Consulté le 21 septembre 2011). Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_671094/ald-n-24-maladie-de-crohn
- [75] Lerebours E., Michel P. (1995) La maladie de Crohn. In : Bouvenot G., Devulder B., Guillevin L., Queneau P., Schaeffer A. *Pathologie médicale, Gastro-Entérologie, Hépatologie, Hématologie*. Vol.4.Paris : Masson, p. 137. ISBN 2-225-84844-0
- [76] Heresbach D. Heresbach-Le Berre N. Ramée M.P. et al. (1999) Fréquence et valeur pronostique du granulome épithélioïde au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol. 23. Paris : Masson. p. 1376-1387. [en ligne]. (Consulté le 07 octobre 2011). Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/98156/index.pdf>
- [77] Modigliani R., Galian A. (2001) Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. In : *Hépto-Gastro-Entérologie*. 2nd ed. Paris : Ellipses, p. 278-279. ISBN 2-7298-0443-9
- [78] Barbier J.P., Cellier C., Landi B. (1997) Maladie de Crohn, signes cliniques et examens complémentaires. In : *Maladies de l'appareil digestif*. Paris : Masson. p. 178-179. ISBN 2-225-85495-5
- [79] Vahedi K, Pautrat K, Boudiaf M., Poupenev S., et al. (2008) Prise en charge des sténoses au cours de la maladie de Crohn. In : *Hépto-Gastro et Oncologie Digestive*. Vol. 15. N° spécial. Montrouge : John Libbey Eurotext LTD. p. 32-34. [en ligne] (Consulté le 11 octobre 2011). Disponible sur : http://www.jle.com/e-docs/00/04/3E/18/vers_alt/VersionPDF.pdf

- [80] Gay G., Granel F., Regent D. (1999) Manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). In : *Acta Endoscopia*. Vol. 29. N°3. France : Springer. p.263-281. [en ligne]. (Consulté le 25 octobre 2011). Disponible sur : http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/7275/actaend_1999_3_263282.pdf?sequence=1
- [81] Ephgrave K. (2007) Extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. In : *Surgical Clinics of North America*. Vol. 87. p. 673-680. [en ligne]. (Consulté le 25 octobre 2011). Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560419>
- [82] Ardizzone S., Sarzi Puttini P., Cassinoti A. et al. (2008) Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In : *Digestive and Liver Disease*. Vol. 40. Italie : Gastroenterologica italiana. p. 253-259. [en ligne]. (Consulté le 3 novembre 2011). Disponible sur : <http://gastro.ucsd.edu/fellowship/materials/Documents/Extraintestinal%20Manifestations%20of%20IBD/DigLivDis%20ExtraIntestinal%20manifestation%20of%20IBD.pdf>
- [83] Delaporte X. (2001) Manifestations cutanéomuqueuses des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : *Lettre de l'AFA n°18*. [en ligne]. (Consulté le 03 Novembre 2011). Disponible sur : http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/13afa_cu.htm
- [84] Chaoui Z., Bernoussi A., Belmekhi M. et al. (2003) Uvéïtes et maladie inflammatoire chronique de l'intestin : à propos de 3 cas. In : *Journal Français d'Ophtalmologie*. Vol.28. Paris : Masson. p. 854-856.[en ligne]. (Consulté le 5 novembre 2011). Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/showarticlefile/113067/index.pdf>

- [85] Rabhi S., Tahiri L., Baybay H. et al. (2011) Manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. In : *Esprence Médicale*. Tome 18. N°176. p. 165-170. [en ligne]. (Consulté le 3 Novembre 2011). Disponible sur : http://pharmacies.ma/mail1/e_m_manifestations_extra-digestives.pdf
- [86] Evans E., Pardi D. (2007) Manifestations extra-intestinales de la MII : manifestations oculaires. In : *Medscape General Medicine*. [en ligne]. (Consulté le 3 novembre 2011). Disponible sur : http://www.medscape.com/viewarticle/550723_4
- [87] Bouhnik Y. (2011) Manifestations extra-intestinales des MICI (hors complications ostéoarticulaires et tendineuses). In : *Crohn-RCH*. N°24. [en ligne]. (Consulté le 6 novembre 2011). Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/610mcrXI.htm>
- [88] Gaujoux S., Couchard A.C, Al Youssef J., Paquet J.C. (2007) Obstruction urétérale et maladie de Crohn. In : *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Vol. 28. Paris : Masson. p. 611-613. [en ligne].(Consulté le 06 novembre 2011). Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/Interne/rvps/706gcbOU.pdf>
- [89] HAS, Haute Autorité de Santé : (2008) *guide ALD 24 « Maladie de Crohn »*. p. 5-6. [en ligne]. (Consulté le 15 novembre 2011). Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_671094/ald-n-24-maladie-de-crohn
- [90] Gendre J.P. (2006) Place des examens biologiques dans les MICI. In : *Lettre de l'afa n°26*. [en ligne]. (Consulté le 15 novembre 2011). Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/601afaEx.htm>

- [91] Bernstein CN., Fried M., Krabshuis JH et al. (2009) Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. In : *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. p. 7-8. [en ligne]. (Consulté le 15 novembre 2011). Disponible sur : <http://www.worldgastroenterology.org/inflammatory-bowel-disease.html>
- [92] Roblin X. (janvier 2006) Intérêt des marqueurs sérologiques au cours des MICI. In : *Hépatogastro et Oncologie Digestive*. N°1. Montrouge : John Libbey Eurotext LTD. p. 33-37. [en ligne]. (Consulté le 15 Novembre 2011). Disponible sur : http://www.jle.com/e-docs/00/04/14/D6/vers_alt/VersionPDF.pdf
- [93] Beau P., Gay G., Arpurt J.P., Boustière C. et al. (2004) Place de l'endoscopie dans le bilan de la maladie de Crohn. In : *Recommandation de la Société Française d'Endoscopie Digestive*. [en ligne]. (Consulté le 17 novembre 2011). Disponible sur : http://www.sfed.org/documents_sfed/files/recommandations/Endoscopie_Crohn.pdf
- [94] Bernstein CN., Fried M., Krabshuis JH et al. (2009) Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. In : *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. p. 8-9. [en ligne]. (Consulté le 17 novembre 2011). Disponible sur : <http://www.worldgastroenterology.org/inflammatory-bowel-disease.html>
- [95] Beau P., Gay G., Arpurt J.P., Boustière C. et al. (2004) Place de l'endoscopie dans le bilan de la maladie de Crohn. In : *Recommandation de la Société Française d'Endoscopie Digestive*. [en ligne]. (Consulté le 17 novembre 2011). Disponible sur : http://www.sfed.org/documents_sfed/files/recommandations/Endoscopie_Crohn.pdf

- [96] De Singly B, Camus M. Hépatogastro-entérologie. 1ère édition. Paris : Maloine ; 2010.
- [97] Modigliani R., Galian A. (2001) Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. In : *Hépatogastro-Entérologie*. 2nd ed. Paris : Ellipses, p. 278-279. ISBN 2-7298-0443-9
- [98] Barbier J.P., Cellier C., Landi B. (1997) Maladie de Crohn, signes cliniques et examens complémentaires. In : *Maladies de l'appareil digestif*. Paris : Masson. p. 178-179. ISBN 2-225-85495-5
- [99] Cadiot G, Galmiche JP, Matuchansky C, Mignon M. Gastro-entérologie. Nouvelle éd. Paris : Ellipse ; 2005. Maladie de Crohn ; p. 522-532.
- [100] Coelho J, Soyer P, Pautrat K, Boudiaf M, Vahedi K, Reignier S, et al. Prise en charge des sténoses iléales de maladie de Crohn. Gastroentérol. Clin Biol. 2009 ; 33(10–11, Suppl) : 75-81.
- [101] Boucher C. Les manifestations orales de la maladie de Crohn chez les enfants et les adolescents. 2010. Th D. : université de montréal : 2010 : 107
- [102] Boudiaf M, Soyer Ph, Terem C, Pelage JP, Kardache M, Dufresne AC, et al. Complications abdominales de la maladie de Crohn : aspect TDM. J. radiol. 2000 ; 81(1) : 11-8.
- [103] Pittock S, Drumm B, Fleming P, McDermott M, Imrie C, Flint S, et al. The oral cavity in Crohn's disease. J Pediatr. 2001 ; 138(5) : 767-71.
- [104] Hussey S, Fleming P, Rowland M, Harty S, Chan L, Broderick A, et al. Disease outcome for children who present with oral manifestations of Crohn's disease. Eur Arch Paediatr Dent. 2011 ; 12(3) : 167-9.

- [105] Haute Autorité de Santé. Guide affection longue durée : la maladie de Crohn [en ligne]. Saint-Denis La Plaine : Haute Autorité de Santé ; 2008. 23 p. [consulté le 06/12/2013] Disponible : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200806/guide_medecin_crohn_web.pdf
- [106] Louis E., Belaiche J., Reenaers C. (2010) Nouveautés dans la stratégie thérapeutique des MICI. In : *Post'U*. France : Springer. p. 181-188. [en ligne]. (Consulté le 08 avril 2012). Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/579.pdf>
- [106] : https://en.wikipedia.org/wiki/4-Aminosalicylic_acid
- [108] Desreumaux P. (2008) Les données fondamentales utiles au clinicien en 2007. In : *Crohn-RCH*. N°27. [en ligne]. (Consulté le 21 novembre 2011). Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/presse/801mcrFo.htm>
- [109] GETAID, Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Fiches médicaments : Les dérivés aminosalicylés*. [en ligne]. (Consulté le 21 novembre 2011). Disponible sur : <http://www.getaid.org/03-fiches/documents/aminosalicyles.pdf>
- [110] Kowo M., Laharie D. (2008) Les salicylés : quoi de neuf en 2008 ? In : *Hépatogastro. Minirevue*. Vol. 15. N°6. France : John Libbey Eurotext. p. 464-468. [en ligne]. (Consulté le 21 novembre 2011). Disponible sur : http://www.jle.com/e-docs/00/04/42/41/vers_alt/VersionPDF.pdf
- [111] Dictionnaire du VIDAL. Monographies de SALAZOPYRINE 500 mg cp. Septembre 2013.
- [112] en ligne : <http://medicament.ma/?s=Sulfasalazine&choice=dc&keyword=starts>

- [113] Bonaz B., Baudrant M. Astier A. (2008) Traitement de la recto-colite ulcéro-hémorragique de la maladie de Crohn. In : Calop J., Limat S. Fernandez C. *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*. 3ème Ed.Paris : Elsevier Masson. p. 253-259. ISBN 978-2-294-0624-6.
- [114] GETAID, Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Fiches médicaments : Les corticoïdes*. [en ligne]. (Consulté le 22 novembre 2011). Disponible sur : <http://www.getaid.org/03-fiches/documents/corticoides.pdf>
- [115] Perlemuter G. (2010) Maladie de Crohn. In : *Guide de Thérapeutique*. 6èmeEd. Paris : Elsevier Masson. p. 566-576. ISBN : 978-2-294-70821-3.
- [116] Marteau P., Jian R. (2010) Immunosuppresseurs et MICI : quand et comment les débiter ? In : *Post'U*. France : Springer. p. 49-52. [en ligne]. (Consulté le 01 décembre 2011). Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/349.pdf>
- [117] <http://wavepersonalityknp.tk/gefe/6-mercaptopurine-byt.php>
- [118] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methotrexate>
- [119] Beaugerie L. (2010) MICI : Quelle place pour les traitements conventionnels ? In : *Post'U*. France : Springer. p. 25-32. [en ligne]. (Consulté le 21 novembre 2011). Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/483.pdf>
- [120] Tréton X., Tanassa C., Bouhnik Y. (2007) Immunosuppresseurs et MICI. In : *Hépatogastro, la mini-revue*. Vol.14. N°spécial. France : John Libbey eurotext. p.14-23. [en ligne]. (Consulté le 02 décembre 2011). Disponible sur : http://www.jle.com/e-docs/00/04/2A/16/vers_alt/VersionPDF.pdf

- [121] Dorosz Philippe. (2008) Antifoliques (I) Méthotrexate. In : *Dorosz* 2007. 27ème Ed. Paris : Maloine. p. 1622-1623. ISBN 978-2-224-02967-8.
- [122] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Ciclosporine>
- [123] GETAID, Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Fiches médicaments : La Ciclosporine*. [en ligne]. (Consulté le 06 décembre 2011). Disponible sur : <http://www.getaid.org/03-fiches/documents/ciclosporine.pdf>
- [124] Marteau P. (2003) Ciclosporine. In : *Dialogue ville-hôpital, prise en charge des MICI*. Montrouge : John Libbey Eurotext. p. 36-38. ISBN 2-470-0442-2
- [125] Bonaz B., Baudrant M. Astier A. (2008) Traitement de la recto-colite ulcéro-hémorragique de la maladie de Crohn. In : Calop J., Limat S. Fernandez C. *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*. 3ème Ed. Paris : Elsevier Masson. p. 253-259. ISBN 978-2-294-0624-6.
- [126] GETAID, Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. *Fiches médicaments : Infliximab*. [en ligne]. (Consulté le 17 décembre 2011). Disponible sur : http://www.getaid.org/03-fiches/documents/Infliximab_2009.pdf
- [127] Van Assche G., Dignass A., Panes J. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4:7-27.
- [128] <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/maladie-de-crohn-du-grele/>
- [129] <https://doctoblog.fr/plantes-utiliser-maladie-crohn/>

- [130] <https://fr.aliexpress.com/item/200-Seeds-Home-Garden-Plant-Roman-Chamomile-Camamilla-Manzanilla-Chamaemelum-Nobile-Roomse-Kamille-Flower-Seeds-Free/32370783832.html>
- [131] <http://www.doctissimo.fr/html/sante/phytotherapie/plante-medicinale/grande-camomille.htm>
- [132] https://fr.wikipedia.org/wiki/Camomille_romaine
- [133] <http://www.medsource.fr/absinthe>
- [134] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Absinthe_\(spiritueux\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Absinthe_(spiritueux))
- [135] https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=curcuma_ps
- [136] <https://santeauquotidien.wordpress.com/tag/boswellie/>
- [137] https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=boswellie_ps
- [138] Manceau G., Panis Y. (2011) Traitements chirurgicaux de la maladie de Crohn. In : *Post'U*. France : Springer. p. 125-131. [en ligne]. (Consulté le 11 avril 2012). Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2011/traitement-chirurgical-delamaladie-de-crohn.pdf>
- [139] Nion-Larmurier I. (2009) Chirurgie/Stomie. [en ligne]. (Consulté le 11 avril 2012). Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/les-mici/chirurgie-stomie.html>

- [140] AFA : Association François Aupetit, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.(juin 2008) *Régime alimentaire*. [en ligne] (Consulté le 23 avril 2012). Disponible sur : <http://www.afa.asso.fr/les-mici/regime-alimentaire.html>
- [141] Marteau P. (2003) Alimentation et nutrition au cours des MICI. In : *Dialogue ville-hôpital, prise en charge des MICI*. Montrouge : John Libbey Eurotext. p. 53-59. ISBN 2-470-0442-2.
- [142] Hebuterne X., Al-Jaouni R. (2005) Conséquences nutritionnelles des MICI. In : *Hépatogastro, lamini-revue*. Vol.12. N°2. p.123-13. [en ligne]. (Consulté le 01 mai 2012). Disponible sur : http://www.jle.com/e-docs/00/04/0E/0F/vers_alt/VersionPDF.pdf
- [143] Cosnes J. (2010) *Aspects nutritionnels de la MC*. [en ligne]. (Consulté le 01 mai 2012). Disponible sur : <http://www.institutdanone.org/objectif-nutrition/aspect-nutritionnels-de-la-maladie-decrohn/dossier-aspects-nutritionnels-de-la-maladie-de-crohn/>
- [144] Layec S., Stefanescu C., Corcos O., et al. (2011) Les vraies indications de la nutrition parentérale. In : *Post'U*. France : Springer. p. 25-30. [en ligne]. (Consulté le 01 mai 2012). Disponible sur : http://www.jle.com/e-docs/00/04/0E/0F/vers_alt/VersionPDF.pdf
- [145] UTIP formation pharmaceutique continu. (2010) Prise en charge thérapeutique. In : *La maladie de Crohn*.
- [146] UTIP formation pharmaceutique continu. (2010) Prise en charge thérapeutique. In : *La maladie de Crohn*.

- [147] HAS, commission de transparence. (2010) Humira 40mg, solution injectable en seringue préremplie.[en ligne]. (Consulté le 06 septembre 2012). Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_-_ct7304.pdf
- [148] Beau P., Gay G., Arpurt J.P., Boustière C. et al. (2004) Place de l'endoscopie dans le bilan de la maladie de Crohn. In : *Recommandation de la Société Française d'Endoscopie Digestive*. [en ligne].(Consulté le 17 novembre 2011). Disponible sur :http://www.sfed.org/documents_sfed/files/recommandations/Endoscopie_Crohn.pdf
- [149] en ligne <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00667010/document>
- [150] en ligne <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00667010/document>
- [151] <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-478/Tabagisme-et-systeme-digestif-une-relation-complexe.-Partie-1-maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-et-consommation-de-tabac>

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
الحمد لله العظم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفيع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 145

سنة : 2017

العلاجات الدوائية لمرض كرون

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 26 دجنبر 2017

من طرف

السيد: إيمان الدريوش

المزودة في 05 أكتوبر 1989 بالقصر الكبير

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مرض كرون – الإدارة – العلاجات الدوائية – النباتات الطبية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

مشرف

السيد: جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

أعضاء

{

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: رشيد النجاري

أستاذ في علم الصيدلة النباتية