

*République algérienne démocratique et populaire*

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid  
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

# **Mémoire de fin de stage interné pour l'obtention du diplôme de doctorat en médecine**

**La maladie de crohn et les antis TNF alfa**

**Réalisé par : Dr. BENLADGHEM SOUMIA**

**Supervisé par :**

**Dr.DIB FADEL MAITRE ASSISTANT EN HEPATO  
GASTRO ENTEROLOGIE**

**Période de stage : 01 /08/ 2014 au 31/10/2014**

**Année universitaire : 2014 - 2015**

# *Remerciement*

En terminant ma mémoire de fin d'études de médecine générale j'adresse mes vifs remerciements à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à élaborer ce modeste ouvrage.

Je remercie en particulier mon encadreur monsieur Dib Fadel maitre assistant en hépato gastro entérologie dans le centre hospitalo-universitaire Dr.Tedjani Dameradji.

## Plan de la question :

### **I. partie théorie :**

#### **A. la maladie de Crohn :**

1. *Introduction sur les maladies inflammatoires intestinales chroniques*
2. *Définition et historique de la maladie de Crohn*
3. *La répartition de cette maladie dans le monde et en Algérie*
4. *Physiopathologie*
5. *La clinique*
6. *Le diagnostic positif*
7. *Le diagnostic différentiel*
8. *Histoire naturelle de la maladie*
9. *Les complications*
10. *Le traitement*
  - objectifs du traitement*
  - les molécules utilisées*
  - la place de la chirurgie*
  - Entretien psychologique, vivre avec la maladie*
  - la prévention de la maladie*
11. *Actualités sur la maladie de Crohn*

#### **B. Les anti TNF $\alpha$ :**

1. *Introduction sur la biothérapie*
2. *Définition et historique*
3. *Les contre indications*
4. *Les principaux médicaments*
5. *Les effets secondaires*

### **II. Partie pratique :**

1. *Introduction*
2. *Matériels et méthodes*
3. *Analyse et résultat*
4. *Discussions+conclusion*

### **III. Conclusion finale**

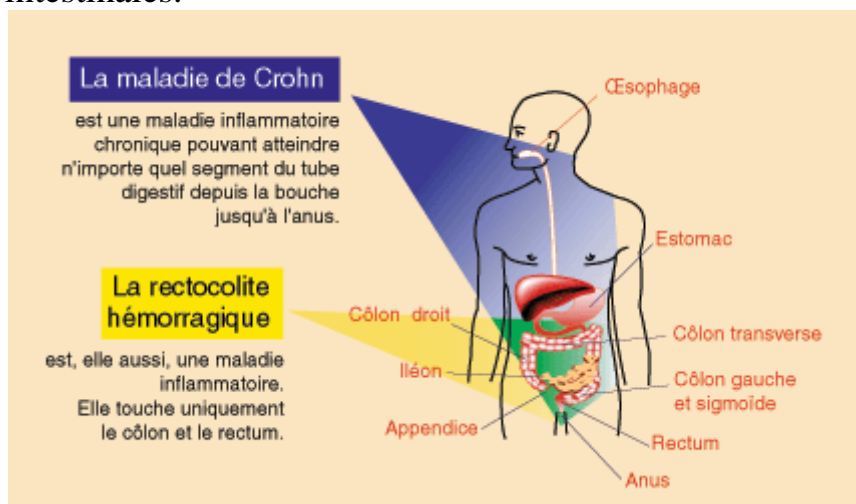
# La partie théorie

# *La maladie de Crohn*

## **I. Introduction**

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) représentent un groupe de maladies idiopathiques caractérisées par une inflammation chronique de l'intestin. Ce groupe correspond à deux grandes affections : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ces deux affections comportent des caractéristiques cliniques et pathologiques distinctes mais il existe également un certain chevauchement.

La pathogénèse des MICI n'est que partiellement connue à ce jour. Des facteurs génétiques et environnementaux tels qu'une modification de la flore bactérienne intra-luminale et une perméabilité intestinale accrue jouent un rôle dans la dérégulation de l'immunité intestinale, avec pour effet des lésions gastro-intestinales.



le segment atteint selon les MICI.

### **Incidence globale et différences Est-Ouest**

- **Incidence de la rectocolite hémorragique (RCH):**

L'incidence de la RCH a augmenté à l'Ouest depuis la deuxième guerre mondiale; elle a tendance à se stabiliser. Elle a augmenté dans les zones qui avaient autrefois une faible incidence (en Europe de l'Est, en Asie et dans les pays en voie de développement).

- **Incidence de la maladie de Crohn (MC):**

Inferieur à 1 par 100,000 (mais probablement en augmentation) en Asie et en Amérique du Sud

Entre 1–3 par 100,000 dans le sud de l'Europe et en Afrique du Sud

16 par 100,000 en Nouvelle Zélande et en Australie, 14 par 100,000 au Canada

7 par 100,000 aux Etats-Unis (basé uniquement sur des données provenant du Comté d'Olmstead dans le Minnesota)

La prévalence de la MC paraît être plus élevée dans les régions urbaines que dans les régions rurales et dans les classes socio-économiques plus privilégiées. La plupart des études montrent que, lorsque l'incidence commence à augmenter c'est la classe sociale la plus élevée qui est concernée mais qu'avec le temps la maladie a tendance à toucher tout le monde.

En cas de migration dans un pays développé avant l'adolescence, les individus venant de zones à faible incidence auront une incidence plus importante de MICI. Ceci est particulièrement vrai pour la première génération née dans une zone à haute incidence.

Une des hypothèses émises pour expliquer la différence d'incidence entre les pays développés et en voie de développement est « l'hypothèse de l'hygiène ». Selon cette hypothèse les personnes qui ont été moins exposées à des infections dans l'enfance ou à des conditions sanitaires insalubres ont tendance à perdre les organismes potentiellement « bienveillants » ou qui favorisent le développement des cellules T régulatrices ; ou bien leur système immunitaire ne développe pas une réponse immune suffisamment étendue faute d'avoir été exposés à des Organismes nocifs. De telles personnes ont une incidence plus élevée de maladies immunitaires chroniques, y compris les MICI.

Dans les pays développés, la RCH a été la première à se manifester, suivie par la MC. Dans les dernières 20 années, l'incidence de la MC a rattrapé celle de la RCH. Dans les pays en voie de développement dans lesquels les MICI sont en train de faire leur apparition, la RCH est plus fréquente que la MC. Par exemple, en Inde, il a été constaté que le rapport RCH/MC est de 8 /1 (anciennement 10/1).

L'incidence de MC connaît un pic dans la troisième décennie et va en diminuant avec l'âge. L'incidence de la RCH est stable, entre les troisième et septième décennies.

Il existe une tendance ininterrompue vers une augmentation de l'incidence et de la prévalence des MICI en Asie (particulièrement dans l'Asie de l'Est). Cette tendance est également observée au Japon, un pays développé du point de vue socio-économique.

Alors que chez les jeunes enfants, la MC se rencontre plus fréquemment chez les filles que chez les garçons, l'incidence de la MC a été plus élevée chez les garçons que chez les filles ces 10 dernières années. Il est possible qu'avec le temps nous allons voir une égalisation entre les deux sexes. Le sexe ratio est déjà de 1/1 pour la RCH.

La MC se distingue de la RCH par sa localisation au côlon proximal, par son atteinte périnéale, par ses fistules, par des granulomes à l'histologie et par une atteinte de toute la paroi intestinale alors que dans la RCH l'atteinte est limitée à la muqueuse. Dans la MC, 50% des patients présentent des granulomes et 25% ont des fistules. Il faut noter que les modes de présentation de la MC et de la RCH sont tout à fait semblables dans des régions aussi différentes que

l'Amérique du Nord, l'Amérique du Sud, l'Europe, l'Australie et la Nouvelle Zélande.

Il existe cependant aussi des différences. Au Pakistan, par exemple, beaucoup moins de manifestations extra-intestinales ont été rapportées pour la MC et la RCH qu'en Occident (où, si on y inclut les arthralgies, 25% de patients présentent des manifestations extra-intestinales). Au Pakistan peu de patients présentent des lésions péri-anales ou des fistules.

En Inde, par exemple, la MC se présente dix ans plus tard qu'en Occident, l'atteinte colique est plus fréquente, alors que les fistules semblent être moins fréquentes.

Il n'existe pas de traitement curatif des MICI, mais les médicaments actuels permettent toutefois un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante.

Comme toute maladie inflammatoire chronique, la prise en charge repose sur un traitement de fond et un traitement de crise. Le premier est destiné à prévenir l'apparition des poussées et prolonger les phases de rémission. Le second permet d'écourter la durée des poussées inflammatoires et de limiter les symptômes.

Lors des poussées les 5 amino salicylés (5\_asa) sont les antinflammatoires prescrits chez la majorité des patients en raison de leur bonne tolérance **Les corticoïdes** arrivent en deuxième intention en cas d'inefficacité des 5-ASA ou de poussées sévères de la maladie. Ils sont plus efficaces mais présentent un certain nombre d'effets secondaires.

En traitement de fond les immunomodulateurs sont utilisée pour réguler l'immunité des patients et réduire l'inflammation à long terme.il existe plusieurs molécules : azathioprine, mercaptopurine, et methotrexate.les biothérapies arrivent en1990 ont amélioré la prise en charge elle bloque spécifiquement le tnf alfa facteur d'inflammation présent de la maladie. Deux molécules sont indiquées à ce jour pour la maladie de Crohn (infliximab, l'adalimumab) et une dans la rectocolite hémorragique (infliximab) ces traitements sont réservés aux formes sévères et résistantes aux autres traitements.

Par ailleurs, la fréquence et l'importance des diarrhées peuvent entraîner une carence nutritionnelle. Une supplémentation en fer, acide folique, zinc, magnésium, vitamines, etc. peut être nécessaire par voie orale ou intraveineuse et chez l'enfant, le recours à la nutrition entérale, exclusive ou en complément, est parfois nécessaire.

Enfin, **un traitement chirurgical est réservé aux malades résistants à un traitement bien suivi** ou encore suite à l'apparition de complications.



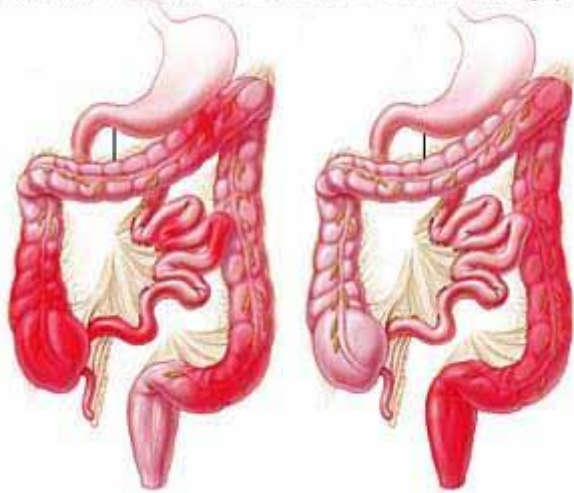
Après 10 ans d'évolution, plus d'un malade sur deux a subi une intervention chirurgicale permettant d'enlever le segment le plus atteint du tube digestif.

## II. Définition de La maladie de crhon :

La **maladie de Crohn** est une **maladie inflammatoire chronique** du système digestif, qui évolue par poussées (ou crises) et phases de rémission. Elle se caractérise principalement par des crises de **douleurs abdominales** et de **diarrhée**, qui peuvent durer plusieurs semaines ou plusieurs mois. Fatigue, perte de poids et même dénutrition peuvent survenir si aucun traitement n'est entrepris. Dans certains cas, des **symptômes non digestifs**, qui touchent la peau, les articulations ou les yeux peuvent être associés à la maladie.

En cas de **maladie de Crohn**, l'inflammation peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif, de la bouche à l'anus. Mais le plus souvent, elle s'installe à la jonction de l'**intestin grêle** et du **côlon** (gros intestin) (voir schéma).

Maladie de Crohn    Recto-colite-ulcéro-hémorragique



La maladie a été décrite précisément en 1932 aux États-Unis par le D<sup>r</sup> Burrill Bernard Crohn (1884-1983), chirurgien digestif au *Mount Sinai Hospital* de New York.

En 1993 est décrite une souris présentant une mutation sur le gène de l'interleukine 2 et qui a des manifestations digestives proches de la maladie de Crohn, en faisant le premier modèle animal de la maladie.

### **III. La répartition de cette maladie dans le monde et en Algérie :**

- incidence : la maladie de Crohn est une maladie rare, avec environ 6 cas par an et pour 100 000 personnes ; environ 1,4 million de personnes en souffrent aux États-Unis et 2,2 millions de personnes en Europe.
- prévalence : elle est d'environ 140 pour 100 000. On estime à 200 000 le nombre de patients touchés en France en 2011, et à 80 000 au Canada en 2006.

Selon les zones géographiques et les époques, les autorités sanitaires affichent des chiffres très variables : Ainsi des épidémiologistes jugeaient que la prévalence de la maladie était comparable en Norvège (vers 1995) à celle de la maladie aux États-Unis quelques années plus tôt (vers 1985) ; soit 6 à 7,1:100000, mais la fondation *Crohn's and Colitis Foundation of America* évoque un taux d'environ 149:100000 pour le Canada alors que le NIH évoque une fourchette bien plus large de 28 à 199 pour 100 000 à la fin des années 1980. On note qu'en Europe la maladie de Crohn est non seulement plus fréquente dans les pays nordiques (comme en Amérique), mais qu'elle est aussi plus élevée dans les zones les plus septentrionales de ces pays. Il a aussi été noté que l'incidence de la maladie est plus élevée chez les Juifs ashkénazes de même que chez les fumeurs.

#### **Distribution selon l'âge**

---

La distribution selon l'âge est bimodale. La maladie, très rarement diagnostiquée durant la petite enfance, tend à frapper plus souvent le groupe des adolescents et des jeunes adultes (20-30 ans) puis des personnes âgées (50-70 ans). Une sous-estimation du nombre de malades pourrait exister en raison d'un risque de confusion de maladie de Crohn avec un syndrome du côlon irritable.

#### **Influence du genre**

---

La maladie de Crohn affecte habituellement plus sévèrement les jeunes filles que les jeunes hommes, le taux de femmes atteintes par la maladie est à peine plus grand que celui des hommes touchés.

#### **Incidence en Algérie :**

En Algérie, sa prévalence et son incidence ne cessent d'augmenter, depuis les années 70, au détriment de la tuberculose intestinale. Les statistiques hospitalières font état d'une progression croissante de la MC, plus fréquemment rencontrée, actuellement, que la colite ulcéreuse.

L'incidence, évaluée sur la période 2003–2006, a été estimée, en moyenne, à 1,49.105/an et une prévalence de 22,35.105 dans la région d'Alger. Ces résultats traduisent une incidence et une prévalence faibles.

#### **IV. La physiopathologie :**

Les causes de la maladie sont encore inconnues même si certains facteurs sont privilégiés :

Facteurs immunologiques, génétiques, environnementaux.

Un terrain génétiquement prédisposé. Il a été récemment mis en évidence sur les chromosomes 12 et 16, un gène de prédisposition aux MICI.

De manière récente, la présence d'anticorps de type ASCA a été mise en évidence dans 50 à 70% des maladies de Crohn alors que ce marqueur est absent au cours de la RCH (la signification reste à préciser).

Il semble de plus en plus clair que l'inflammation est de nature **auto-immune** (c'est-à-dire un dysfonctionnement du système immunitaire qui ne reconnaît plus certaines cellules appartenant pourtant à l'organisme). Il est de plus en plus probable qu'une telle réaction soit déclenchée par un agent infectieux.

Il existe des facteurs génétiques de prédisposition à la maladie. Ces facteurs génétiques sont généralement associés à d'autres facteurs de risque pouvant déclencher la maladie. Le risque de transmettre la maladie à son enfant est multiplié par 10 à 15 si un parent est affecté (toutefois, il s'agit d'un risque relatif par rapport à une population non atteinte, le risque absolu reste limité). Les dernières hypothèses (en 2007) évoquent qu'il existe au moins 32 facteurs de risque génétique (plusieurs gènes potentiellement responsables ont été identifiés notamment NOD2 (CARD15)). En 2011, selon l'INSERM, les variations de près de 70 gènes pourraient être en cause et notamment certains par effet indirect ; les mutations du gène IRGM seraient responsables d'une augmentation du nombre des bactéries intestinales qui induirait une inflammation chronique.

Le microbiote intestinal de patients atteints de la maladie de Crohn montre une modification du rapport Firmicutes/Bacteroidetes, avec un rapport qui s'échelonne de 1/1 à 3/1 au lieu de 10/1 chez le sujet sain. On constate un déficit marqué du groupe Firmicutes, à la fois en nombre d'espèces et en proportion. La bactérie *Faecalibacterium prausnitzii* serait absente ou en très faible quantité dans le microbiote intestinal des malades de Crohn.

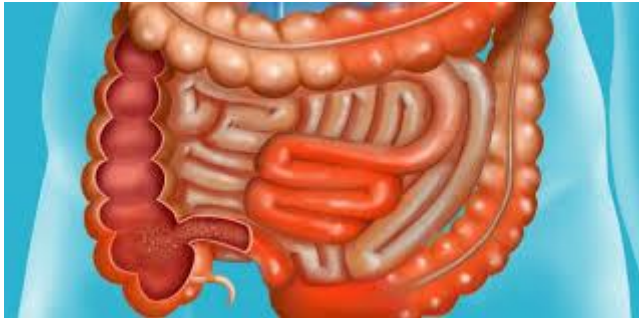
Les facteurs environnementaux peuvent accroître le risque de développer la maladie. Le mode de vie occidental des pays industrialisés est associé au risque de développer la maladie. Le tabagisme actif double le risque d'apparition de la maladie surtout chez les femmes. L'arrêt est très fortement conseillé lorsque la maladie est détectée.

Il s'agit d'une maladie multifactorielle au même titre que la rectocolite hémorragique ou la polyarthrite rhumatoïde,.....

L'hypothèse que son déclenchement pourrait être lié à un état de stress important ou à un choc émotif est avancée.

## V. La clinique :

Les atteintes iléo-coliques de la maladie sont les plus fréquentes (50 % des cas). L'iléon est atteint isolément dans 30 % et le colon dans 20 % des cas. Par ailleurs, 10 % des patient sont une localisation ano-périnéale spécifique associée



Dans la localisation iléale, la maladie débute en général par des douleurs abdominales situées dans la fosse iliaque droite. Il s'y associe une diarrhée en général modérée, pouvant même alterner avec des périodes de constipation. Les selles sont aqueuses en général non hémorragiques.

Les signes généraux sont discrets : amaigrissement, fébricule, retard staturo-pondéral chez l'enfant.

A l'examen clinique, la palpation de la fosse iliaque droite est douloureuse. Il est possible de percevoir une anse intestinale boudinée.

L'expression clinique de l'atteinte du colon ne diffère pas de celle du grêle en dehors de symptômes parfois plus marqués et de rectorragies. Par ailleurs, si le rectum est atteint, il existe un ténesme et des épreintes. L'atteinte anale ne se manifeste pas des fissures, des ulcérations profondes, indolentes ou des fistules multiples secondaires à un abcès de la région anale. Les lésions gastroduodénales sont beaucoup plus rares, elles se traduisent par des érosions ou des ulcérations.

La cavité buccale et l'œsophage peuvent également être le siège d'ulcérations de la muqueuse.

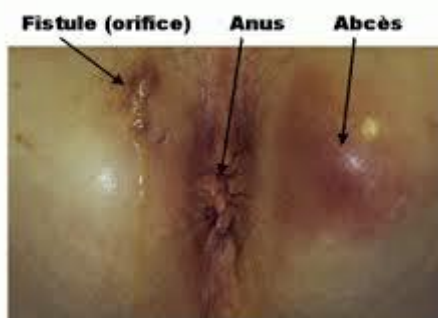
Des manifestations associées aux MICI s'observent dans environ 20 % des cas. Elles touchent différents organes : la peau, les articulations, les os, les vaisseaux, le foie. Certaines d'entre elles coïncident avec les poussées évolutives de la maladie intestinale, surtout lorsqu'il y a une atteinte du colon. D'autres évoluent indépendamment des lésions digestives.

Principales manifestations :

- **cutanées**: érythème noueux, hippocratisme digital, plus rarement ulcérations cutanées profondes de la région périnéale. Le Pyoderma gangrenosum retrouvé dans la RCH est par contre exceptionnel dans la maladie de Crohn.
- **articulaires**: mono-arthrite ou polyarthrite migratrice; pelvispondyllite rhumatismale chez les sujets porteurs de l'HLA B27. Plus rarement, on peut observer des polyarthrites rhumatoïdes séronégatives. L'atteinte articulaire peut précéder la maladie intestinale.
- **oculaires**: conjonctivite, kératite, uvéite antérieure.
- **vasculaires**: thromboses veineuses.
- **hépatobiliaires**: cholangite sclérosante, moins fréquentes que dans la RCH.



**Maladie de Crohn avec lésions péri-anales**





## **VI. Diagnostic positif :**

Aucun test biologique ou radiologique n'est spécifique du diagnostic de la maladie de Crohn. Le diagnostic de la Maladie de Crohn s'effectue sur l'accumulation de plusieurs éléments : L'interrogatoire et l'historique de la maladie, l'examen clinique, les tests sanguins, les examens radiologiques et anapathologiques.

### **Anamnèse clinique**

- \* Rechercher les symptômes diarrhées (sang, mucus), douleurs abdominales, vomissements, perte de poids, manifestations extra-intestinales, fistules, maladie périanale, fièvre.
- \* Demander au patient si un ou plusieurs des symptômes actuels se sont présentés dans le passé (il n'est pas rare que des poussées de la maladie se sont déjà produites mais n'ont pas été diagnostiquées dans le passé).
- \* Durée des plaintes actuelles, réveils nocturnes, congés maladie ou perturbation des activités sociales habituelles.
- \* Interroger le patient au sujet de possibles manifestations extra-intestinales parmi lesquelles les arthrites, les inflammations oculaires, les maladies de la peau, l'ostéoporose et les fractures, la maladie veineuse thromboembolique.
- \* Identifier d'éventuels troubles de l'humeur.
- \* Problèmes de santé récents ou dans le passé infections intestinales.
- \* Anamnèse de tuberculose (TBC) et contacts connus avec des patients souffrant de TBC.
- \* Voyages.
- \* Traitement médicamenteux antibiotiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- \* Antécédents familiaux (MICI, maladie cœliaque, cancer colorectal).
- \* Tabagisme.

### **Examen clinique**

#### a) **Général:**

- Aspect général
- Pâleur
- Cachexie
- Ongles en verre de montre
- Etat de nutrition
- Fréquence cardiaque et tension artérielle
- Température corporelle
- Poids et grandeur

b) **Abdomen :**

- Présence d'une masse
- Distension abdominale
- Sensibilité, douleur à la détente, défense
- Bruits intestinaux (obstruction)
- Hépatomégalie
- Cicatrices opératoires

c) **Région péri anale :**

- Marisques
- Fissures
- Fistules
- Abscesses
- Toucher rectal (recherche d'une éventuelle sténose anale, d'une masse rectale)

d) **Examen de la bouche, des yeux, de la peau et des articulations**

- Aphtes
- Arthrite
- Uvéite, épisclérite
- Erythème noueux
- Pyoderma gangrenosum
- Syndrome de Sweet (dermatite neutrophile aiguë)
- Cholangite sclérosante primitive (manifestation de la maladie hépatique chronique)
- Maladie osseuse métabolique

**Examens de laboratoire**

• Examen des selles :

- Examens de routine des selles et cultures afin d'éliminer une origine bactérienne, virale ou parasitaire des diarrhées.
- Recherche de *Clostridium difficile* (même sans prise d'antibiotique antérieure)
- Recherche de sang ou de leucocytes dans les selles. Chez un patient sans antécédent de sang dans les selles, la présence de sang occulte peut renforcer l'indication à une endoscopie digestive basse. Ces examens ne sont que rarement indiqués lorsque la coloscopie est facilement accessible.
- Recherche de cytomégalovirus (CMV) chez les patients sous immunosuppresseurs ou sous traitement chronique de stéroïdes
- Calprotectine, lactoferrine,

\* *NB*: Ces examens ne s'utilisent que peu dans les pays en voie de développement, mais davantage dans les pays développés avec un accès limité à la coloscopie; les examens peuvent être utilisés efficacement pour distinguer les patients qui ont un faible risque d'avoir une inflammation intestinale. Ils peuvent

également être utilisés dans le suivi de patients chez lesquels on a diagnostiqué une MICI pour identifier les signes de reprise de l'activité inflammatoire. Ils sont mentionnés ici en raison de leur capacité d'exclure une inflammation intestinale, plutôt qu'en raison de leur utilisation potentielle comme outil de diagnostic.

- Examens sanguins :

- Formule sanguine complète (FSC)

- Vitesse de sédimentation, protéine C-réactive et orosomucoïde ; il n'existe qu'une corrélation imparfaite avec l'inflammation et le degré d'activité de la maladie.

- Electrolytes et albumine, Ferritine (marqueur potentiel de problèmes d'absorption ou de spoliation), calcium, magnésium, vitamine B12.

- Ferritine sanguine : peut être élevée dans les MICI actives mais peut être dans les normes même en présence d'une carence sévère de fer. La saturation de la transferrine peut également être déterminée dans le cadre de l'évaluation d'une anémie. Le dosage du récepteur soluble de la transferrine (si disponible) représente le meilleur test mais il est coûteux.

- Cobalamine sanguine abaissée (peut être un marqueur d'une malabsorption).

- Enzymes et fonction hépatiques (INR), bilirubine, albumine.

- Sérologie pour VIH.

- Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires et anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) dans des cas de MICI non classifiables.

- Un antigène p-ANCA positif et des tests ASCA négatifs peuvent évoquer une RCH.

- Un antigène p-ANCA négatif et des tests ASCA positifs peuvent évoquer une MC.

- Ces tests ne sont pas nécessaires comme tests de dépistage, en particulier si une endoscopie ou une imagerie radiologique sont prévues pour mieux préciser le diagnostic. L'antigène p-ANCA peut s'avérer positif dans une colite de Crohn et n'est donc pas utile pour distinguer entre une MC d'une RCH en présence d'une colite non classifiable. Les ASCA sont plus spécifiques de la MC.

- Une sérologie pour maladie cœliaque devrait être pratiquée sauf si le tableau clinique comprend des caractéristiques cliniques atypiques pour une maladie cœliaque, telles fistules, maladie périanale et sang dans les selles.
- Pour exclure une tuberculose intestinale (dans les régions de haute probabilité pré-test)

- Test à la tuberculine (Mantoux) (dans certains pays tels le Brésil, le Mantoux est considéré comme positif en présence d'une induration de >10 mm ; tandis qu'aux Etats-Unis il est considéré comme positif pour une valeur de >5 mm.

- Détermination des taux sériques anti-PPD.

— Test de détection de la production de Gamma-interféron (Quantifierons-TB, T-spot-TB) dépistent la présence de lymphocytes T- sensibilisés à des antigènes spécifiques de la TB.

## Imagerie et endoscopie



- Radiographie de l'abdomen sans préparation
  - Peut permettre de détecter une colite et dans certains cas, juger de son extension
  - A utiliser quand il existe une suspicion d'obstruction ou de perforation
  - Peut permettre d'exclure un mégacôlon toxique
    - Lavement baryté à double contraste/transit baryté du grêle
      - Pas recommandés dans les cas sévères
      - Le transit baryté du grêle est toujours largement utilisé pour évaluer le grêle distal
      - Le lavement baryté peut être utile dans les régions sans accès à l'endoscopie, ou lorsque la coloscopie a été incomplète, ou encore pour juger de la longueur d'une sténose
        - Sigmoidoscopie, coloscopie :
          - Recherche d'ulcères, d'inflammation, de saignement, de sténose
          - Biopsies multiples du côlon et de l'iléon terminal
          - Dans les cas de colites fulminantes ou sévères la coloscopie peut être limitée en raison d'un risque accru de perforation
- En cas de non-réponse au traitement conventionnel ; ces examens peuvent être utilisés pour exclure une infection à CMV si le patient est sous un traitement immunosuppresseur chronique, ou une infection à *C. difficile* si l'examen des selles est douteux
- Recherche de dysplasie par coloscopie après 8 ans d'évolution dans la RCH ou dans la colite de Crohn

- Endoscopie digestive haute :
  - En présence de symptômes digestifs hauts (nausées, vomissements, douleurs épigastriques). Presque de routine chez les enfants où une atteinte digestive haute est plus fréquente dans la MC
  - Scanner, ultrasonographie, résonance magnétique, y compris entéro-scanner, entéro-IRM
  - Peuvent être utiles pour déterminer l'étendue et la sévérité de la maladie et pour rechercher une perforation dans la MC. L'ultrasonographie et l'IRM sont préférées au scanner, étant donné que les patients sont souvent jeunes et auront très probablement besoin d'examen répétés dans le temps.
  - Capsule endoscopique: peut être utile chez les patients avec une suspicion de MC et chez lesquels les premières investigations ont été négatives.
  - Entéroscopie « poussée », entéroscopie à double ballonnet
  - Pour évaluer une affection du grêle si celle-ci est hautement suspecte et dans le cas où tous les autres examens sont négatifs
  - Peut être utile pour atteindre des sténoses du grêle afin de permettre une dilatation par ballon.
  - Cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CPRM) ou Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) s'il existe une suspicion de cholestase
  - Densitométrie osseuse (ostéodensitométrie, absorptiométrie bi photonique (DEXA) pour évaluer la densité osseuse dans des cas sélectionnés
  - Radiographie pulmonaire afin d'exclure une tuberculose pulmonaire et afin de rechercher de l'air libre sous les coupes diaphragmatiques en cas de perforation.

### **Anapathologie :**

**A l'examen macroscopique,** les lésions intestinales des maladies de Crohn sont segmentaires, avec intervalles de muqueuse saine. Il existe différents types de lésion:

- ulcérations aphthoïdes
- ulcérations profondes, serpiginieuses étendues
- sténoses dues à l'épaississement de la paroi.

Ces différentes lésions peuvent être le point de départ d'abcès ou de fistules dans les organes de voisinage.

**A l'examen microscopique**, les lésions sont polymorphes souvent focales avec alternance de plages lésées et de plages saines. Cette hétérogénéité justifie des biopsies multiples et étagées. Le critère pathognomonique de la maladie de Crohn est la présence de granulomes tuberculoïdes sans nécrose caséuse dont la présence est cependant inconstante. Ceux-ci sont formés de cellules épithélioïdes, de lymphocytes et de cellules géantes. Les lésions sont souvent transmuraux touchant toute la paroi intestinale de la muqueuse à la séreuse.

### **Examen proctologique**

Un examen proctologique, permet de repérer des lésions caractéristiques de maladie de Crohn comme des fissures, des fistules, ou des ulcérations.



Lésions périanales

### **Entéroscopie par vidéocapsule à usage unique**

Un examen par vidéocapsule permet, lorsque les autres examens ne sont pas positifs, de confirmer le diagnostic de maladie de Crohn dont le siège est situé sur l'intestin grêle

## **VII. Diagnostic différentiel**

Il est nécessaire d'éliminer les autres étiologies de colite aiguë en se basant sur l'interrogatoire (voyage récent à l'étranger, prise médicamenteuse, terrain immunodéprimé), l'examen clinique digestif, extra-digestif et proctologique, les prélèvements de selles pour examen bactériologique, parasitologique et recherche de toxine de Clostridium difficile, et enfin l'endoscopie avec réalisation de biopsies multiples.

### 1. Les colites infectieuses :

Ce sont les causes les plus fréquentes d'iléo-colite aiguë :

- salmonelle, shigelle, campylo-bacter jejuni, yersinia enterocolitica, escherichia coli, amibes pathogènes,
- cytomégalovirus chez le sujet immunodéprimé,
- Clostridium difficile et klebsielle oxytoca chez les patients traités par antibiotiques.

### 2. Les colites non infectieuses :

- les colites aux AINS de diagnostic souvent difficile,
  - les colites ischémiques chez les sujets âgés aux antécédents cardio-vasculaires,
  - les colites radiques (antécédents de radiothérapie abdomino-pelvienne)
- la maladie de Behcet chez les patients méditerranéens présentant des aphtes de localisation bipolaire

### 3. La Recto colite hémorragique :

La principale difficulté est de différencier la maladie de Crohn de la rectocolite hémorragique : il existe en effet 20 % de colites inflammatoires pour lesquelles le diagnostic différentiel est impossible.

Il existe toutefois un certain nombre d'arguments cliniques ou histologiques permettant d'orienter le diagnostic.

### 4. La tuberculose intestinale

### 5. Colite ischémique,

### 6. colite microscopique,

### 7. colite post-actinique,

### 8. colite de diversion,

### 9. diverticulite chronique,

### 10. entérite à éosinophiles, la maladie cœliaque.

### 11. lymphome intestinal,

### 12. cancer colorectal

### 13. Syndrome de l'intestin irritable (SII )

## ***VIII. Histoire naturelle de la maladie :***

### **Séméiologie des poussées**

La maladie de Crohn acquiert une expression clinique si les lésions muqueuses sont étendues ou distales (diarrhée, syndrome dysentérique, douleurs abdominales), s'associent à une réaction inflammatoire systémique (fièvre, asthénie, amaigrissement, manifestations extra-digestives), ou se compliquent de sténose ou de perforation. Avant la survenue de complications, l'évolution se fait le plus souvent par poussées entrecoupées de phases de rémission, plus rarement sur un mode continu, chronique actif. L'expression clinique des poussées dépend du siège des lésions (les formes coliques sont souvent bruyantes alors que l'atteinte isolée du grêle peut ne donner aucun symptôme pendant des années) et de l'intensité de la réponse inflammatoire.

### **L'extinction de la maladie au fil du temps**

Une question extrêmement importante pour les malades et encore mal répondue est le maintien ou non de l'évolutivité de la maladie au cours des années. L'impression est souvent à l'optimisme, à l'instar de certaines formes de rectocolite hémorragique : une maladie très active au départ pourrait ensuite se calmer et devenir bénigne. En réalité, ce type d'évolution n'est souvent observé qu'au prix d'interventions mutilantes. Le suivi de l'activité de la maladie année par année tel qu'il a été réalisé dans la cohorte danoise, cohorte particulièrement précieuse car non biaisée et sans perdus de vue, montre un pourcentage constant de malades en rémission, 55 %, pourcentage qui ne tend pas à augmenter avec l'ancienneté de la maladie. Il existe une petite tendance pour une plus forte probabilité de passage de l'activité à la rémission que de la rémission à l'activité après 15 ans d'évolution. En fait, les auteurs notent surtout que la maladie tend à évoluer par phases successives de durée variable selon les patients, mais de l'ordre de 3 à 7 ans, tantôt d'activité, tantôt de rémission. Mais il faut relever dans cette série, l'emploi très parcimonieux des immunosuppresseurs.



## **Le risque de chirurgie**

La progressivité des lésions anatomiques finit tôt ou tard par conduire au développement de complications qui ne sont pas accessibles au traitement médical et doivent être opérées. Il arrive aussi, quoique plus rarement, que la maladie échappe au traitement médical même agressif. Dans la cohorte danoise, le risque cumulé de chirurgie d'exérèse intestinale est de 82 % à 20 ans. Des chiffres encore plus élevés ont été rapportés par d'autres études.

## **Évolution chez les malades non opérés**

L'évolution naturelle de la maladie de Crohn non opérée semble très proche de celle du modèle de la récurrence post-chirurgicale. La localisation initiale des lésions est déterminante des localisations ultérieures et des complications (l'atteinte iléale isolée restera iléale ; inversement dans une forme colique pure, l'iléon est rarement touché secondairement). Mais il n'est pas exceptionnel aussi de constater une atteinte initiale diffuse marquée par un semis d'ulcérations aphthoïdes sur l'œsophage, le duodénum, l'iléon et tout le côlon, puis ces lésions superficielles régressent et la maladie choisit son siège.

L'observation à long terme des lésions buccales et des lésions anopérinéales montre que des lésions anatomiques même sévères sont toujours susceptibles de régresser, laissant derrière elles des cicatrices fibreuses inactives. Une sténose éteinte, i.e. indemne de lésions inflammatoires actives, peut rester intacte et silencieuse des années. Une fistule peut se fermer. On peut voir d'énormes pseudo-condylomes péri-anaux involuer, puis disparaître.

## **IX. Complications :**

### **Complications digestives**

Les complications digestives de la maladie de Crohn sont les suivantes :

- Ballonnements et constipation.
- Obstruction intestinale ou occlusion.
- Fistules et fissures anales.
- Abscesses intra-abdominaux.
- Symptômes ano-périnéaux invalidants.
- Péritonite localisée ou généralisée,
- Appendicite aiguë.
- Hémorragie digestive.
- Perforation, colectasie,
- Abscesses.
- Symptômes hépatobiliaires.

### **Dénutrition, malabsorption**

On peut parfois observer une dénutrition due à une malabsorption au niveau des lésions inflammatoires. La perte de protéine entraîne une diminution des facteurs de coagulation circulants et donc augmente le risque thromboembolique. La chronicité des symptômes, les nombreuses hospitalisations et, plus globalement, le retentissement de la maladie sur la qualité de vie peuvent entraîner des épisodes dépressifs. Enfin le traitement de la maladie est invasif et présente des effets secondaires intrinsèques.

Au cours des crises, les personnes atteintes de la maladie ont tendance à avoir une perte d'appétit et une dénutrition.

### **Les complications hématologiques**

Une anémie, le plus souvent par carences (parfois associées, fer, folates, vitamine B12), ou inflammatoire, accompagnée d'une thrombocytose

Avortement spontané

La maladie de Crohn, augmente le risque d'avortement spontané chez les femmes enceintes qui en sont atteintes.

## **Cancer**

Il existe, après dix ans d'évolution, une majoration du risque de cancer colorectal. Ce risque est surtout important en cas d'atteinte étendue et nécessite un dépistage par coloscopie totale tous les 2 ans, au-delà de 10 ans d'évolution de la maladie

- transformation néoplasique,
- adénocarcinome de l'intestin grêle.
- cholangiocarcinome.
- Cancer du côlon.

Les personnes atteintes de la maladie de Crohn présentent un risque augmenté d'être victimes d'un cancer du côlon, lorsque la maladie est ancienne et étendue.

## **Autres complications**

Arthrite, affections de la peau, inflammation des yeux, calculs rénaux...peuvent compliquer la maladie de Crohn.

## **X. Traitement :**



---

### ***Les objectifs du traitement sont:***

- D'améliorer et de conserver le bien-être général du patient (avec optimisation de la qualité de vie subjective)
  - De traiter la maladie aiguë
- En éliminant les symptômes et en réduisant au minimum les effets secondaires et les effets négatifs à long terme.
- En réduisant l'inflammation intestinale et en obtenant, si possible, une guérison de la muqueuse
- De maintenir des rémissions sans utilisation de stéroïdes (en diminuant la fréquence et la sévérité des rechutes et la dépendance aux stéroïdes)
  - De prévenir les complications, les hospitalisations et le recours à la chirurgie
  - De maintenir un bon état nutritionnel

## Quels sont les traitements de la maladie de Crohn ?

Le traitement médical de la maladie de Crohn comporte plusieurs thérapeutiques :

- ❖ **Les dérivés salicylés** : Pentasa®, Rowasa® et Fivasa®.
- ❖ **Les corticoïdes à action systémique** : Prednisone (Cortancyl®), Prednisolone (Hydrocortancyl®, Solupred®), Méthylprednisolone (Médrol®, Solumédrol®) et à action topique : budésonide (Entocort®).
- ❖ **Les immunosuppresseurs** : L'azathioprine (Imurel®) et la 6-mercaptopurine (Purinethol®) et plus récemment les Anti-TNF : l'infliximab (Rémicade®) et l'adalimumab (Humira®).

### Les dérivés salicylés :

Les dérivés salicylés sont les plus anciens médicaments utilisés dans les MICI. La sulfapyridine (Salazopirine®) est le premier médicament de cette famille qui a connu depuis de nombreux dérivés. Le principe actif de tous ces produits est l'acide 5 aminosalicylique ou 5-ASA (mésalazine). L'action du 5-ASA est une action locale (topique) qui ne passe pas par la voie systémique (le sang).

Les produits agissant aussi bien au niveau du grêle que du côlon sont les plus fréquemment utilisés : Pentasa®, Rowasa® et Fivasa®.

- Le Pentasa® est composé de microgranules enrobées d'une pellicule d'éthylcellulose. Il est à délitement chrono-dépendant et indifférent au pH, au temps de transit intestinal et à la flore colique. La libération du 5-ASA se fait à 80% dans l'intestin grêle et le reste dans le côlon. Ce produit peut être administré sous forme de comprimés ou de sachets de granulés à délitement prolongé.

- Le Rowasa® est composé de comprimés à enrobage d'eudragit, à délitement pH-dépendant.

- Le Fivasa® est enrobé d'eudragit et de copolymère d'acide métacrylique et métacrylate de méthyle, le rendant gastro-résistant et permettant un délitement essentiellement dans l'iléon distal et le côlon.

Dans la maladie de Crohn, la place des 5-ASA est moins importante que dans la Rectocolite Hémorragique. Ils peuvent être utilisés dans les formes modérées mais entraînent moins de rémissions cliniques que la corticothérapie. Ils semblent en revanche efficaces dans la prévention des rechutes postopératoires.

### Les corticoïdes à action systémique et à action topique :

Les corticoïdes à action systémique sont la Prednisone (Cortancyl®), la Prednisolone (Hydrocortancyl®, Solupred®), la Méthylprednisolone (Médrol®, Solumédrol®) et à action topique le budésonide (Entocort®, Rafton®).

Ils sont efficaces dans les poussées modérées à sévères de la maladie de Crohn avec des taux de rémission plus élevés à la posologie de 1 mg/kg/jour. C'est cette posologie qui est préconisée en France pour le traitement d'induction de la rémission des poussées modérées à sévères de la maladie de Crohn.

Dans les formes modérées de la maladie de Crohn de localisation iléale terminale ou iléo colique droite, un traitement initial par budésonide (Entocort®, AstraZeneca ou Rafton®, Ferring) peut être proposé aux malades. La posologie optimale étant de 9 mg/j.

Ce traitement est plus efficace que la mésalazine et un peu moins efficace que la corticothérapie classique mais apparaît mieux toléré.



Le budésonide peut-être prescrit aussi en prolongation de la rémission de la maladie de Crohn iléale terminale ou iléo colique après un traitement d'attaque à la dose de 6 mg/j et en traitement d'entretien pour une durée maximale de 9 mois à la dose de 6 mg/j dans les mêmes formes dans l'attente de l'efficacité d'un traitement immunosuppresseur, en substitution des corticoïdes à action systémique chez les patients corticodépendants à des doses inférieures ou égales à 30 mg/kg/j d'équivalent-Prednisone.

### Il peut exister une corticorésistance et/ou une corticodépendance :

Dans certains cas peut apparaître une corticorésistance, les malades ne répondant pas aux corticoïdes. La corticodépendance est défini par une rechute de la maladie lorsque les doses de corticoïdes diminuent ou qui rechutent dans les 30 jours suivant l'arrêt des corticoïdes. Il n'y a pas vraiment de dose pour définir cette corticorésistance mais elle apparaît le plus souvent pour des doses de 15 à 20 mg/jour.

### Les immunosuppresseurs :

Les immunosuppresseurs occupent aujourd'hui une place importante dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). On estime à près à 56% le nombre de patient traité actuellement par ces molécules.

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine constituent un des traitements les plus efficaces pour prévenir les rechutes dans la maladie de Crohn.

L'azathioprine (Imurel®) est prescrit à la posologie de 2 à 2,5 mg/kg/24h. La 6-mercaptopurine (Purinethol®) son métabolite (c'est à dire que l'azathioprine se dégrade dans l'organisme en 6-mercaptopurine) est utilisé à une posologie moindre (1-1,5 mg/kg/24h).

Il s'agit de molécules qui vont mettre beaucoup de temps à agir et avant de conclure à l'échec de ce type de traitement, votre médecin s'assurera que le traitement a été pris régulièrement, à une posologie adaptée et pendant au moins 3 mois.



Le méthotrexate peut être efficace chez des patients résistants à l'azathioprine. La posologie utilisée est de 25 mg par semaine, par voie intramusculaire.

Il est classiquement admis qu'il n'est pas justifié d'utiliser un immunosuppresseur après une première poussée de MICI, dans la mesure où celle-ci répond favorablement au traitement habituel.

Cette règle n'est pas obligatoire et il existe une tendance actuellement à proposer ce traitement après une poussée qui a justifié une corticothérapie.

Ce traitement immunosuppresseur peut être envisagé en revanche, dès la première poussée, si celle-ci a été sévère et a nécessité un traitement par anti-TNF ou lorsque les malades présentent une contre-indication sérieuse à la corticothérapie (psychose maniaco-dépressive, glaucome...).

Les anti-TNF (anti tumour-necrosis factor) :

Le tumour-necrosis factor (TNF) est une cytokine pro-inflammatoire qui joue un rôle clé dans la pathogénie de la maladie de Crohn.

Au début des années 1990, le développement des biothérapies (ou thérapies biologiques ciblées) a révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) qui ont résisté au traitement médical standard (corticoïdes, immunosuppresseurs). Il a depuis été démontré que les anti-TNF diminuaient le recours à la chirurgie, réduisaient le nombre d'hospitalisations, permettaient un sevrage des corticoïdes et une cicatrisation muqueuse endoscopique et amélioraient la qualité de vie des malades, en plus d'entraîner une mise en rémission de la maladie qui persiste chez environ un tiers des malades après un an de traitement. Deux anti-TNF se sont révélés efficaces dans la maladie de Crohn

L'infliximab (Remicade®) est un anticorps monoclonal chimérique (chimère) c'est-à-dire qu'il est produit selon la technologie des ADN recombinants, composés d'une chaîne constante humaine (75 % de la molécule) et de régions variables murines (25 % de la molécule). Il est utilisé à une dose de 3 mg/kg. Après une perfusion, la molécule reste présente dans l'organisme pendant 2 à 3 mois c'est la raison pour laquelle une perfusion toutes les 8 semaines est réalisée en traitement d'entretien. Il est administré par voie intraveineuse.

Le schéma d'administration est un traitement d'induction par perfusion de 5mg/kg tous les 15 jours pendant 6 semaines (soit 3 injections) puis un traitement d'entretien par perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines.





L'adalimumab (Humira®) est un anticorps monoclonal 100 % humain recombinant de type IgG1. Cette immunoglobuline a été produite par la technologie d'expression des phages « phage display », ce qui a permis d'insérer des régions variables complètement humaines dans les chaînes lourdes et légères de l'IgG1. La demi-vie moyenne est de 2 semaines ce qui explique le schéma d'administration avec une injection sous-cutanée toutes les 2 semaines. Le schéma posologique d'induction recommandé est de 80 mg suivis de 40 mg, 15 jours après. Un schéma plus important peut-être utilisé dans certains cas avec une dose de 160 mg (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs) puis 80 mg 15 jours après. Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les 2 semaines.



L'infliximab et l'adalimumab sont indiqués dans la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

L'infliximab a aussi une indication dans la maladie de Crohn active fistulisée n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage chirurgicale et immunosuppresseurs).

### Qu'elle est la place de la chirurgie dans la maladie de Crohn ? :

70–75% des patients souffrant de la MC auront besoin d'une intervention chirurgicale à un moment ou à un autre, afin de soulager les symptômes si le traitement médicamenteux a échoué ou afin de traiter les complications

--La chirurgie ne guérit que rarement la MC ; les rechutes sont fréquentes après une intervention chirurgicale

-- La chirurgie peut cependant amener une rémission de longue durée chez certains patients souffrant de MC

Les différentes interventions comprennent :

- Le drainage d'abcès
- La résection segmentaire
- La stricturoplastie qui épargne le grêle
- La confection d'une anastomose iléo rectale ou iléo colique
- Une iléostomie ou une colostomie temporaire dans les cas de fistules péri-anales sévères.

La chirurgie ne peut pas guérir définitivement la maladie de Crohn par une exérèse étendue des lésions. Enlever les lésions de la maladie peut entraîner un intervalle libre de symptômes mais ne guérit pas la maladie, qui récidive quasi-inéluctablement : moins de 5% des patients opérés sont indemnes de lésions endoscopiques 10 ans après la chirurgie.

La chirurgie n'intervient donc que comme un traitement électif sur les sténoses fibreuses (stricturoplastie) ne pouvant pas répondre à un traitement médical.

- **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.

- **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.

- **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.

## *Entretien psychologique et comment Vivre avec la maladie de Crohn :*

Mieux vivre avec la maladie de Crohn : l'éducation thérapeutique et l'adaptation du mode de vie

### **\_ Pourquoi une éducation thérapeutique ?**

L'éducation thérapeutique vous permet de mieux vivre avec la maladie, car elle vous donne les moyens de participer activement à votre prise en charge.

Elle comprend une information sur la maladie, ses conséquences et ses traitements, sur la façon de faire face aux poussées et sur l'hygiène de vie et l'organisation de la vie quotidienne.

Elle améliore votre qualité de vie en vous aidant à prendre conscience des bénéfices de votre traitement et en vous apprenant à décrire à votre médecin l'évolution de votre maladie et à reconnaître d'éventuels effets indésirables des traitements.

Le plus souvent, le médecin traitant coordonne l'éducation thérapeutique : il fait appel aux professionnels de santé et aux associations de malades concernés.

L'éducation thérapeutique doit être continue et avec votre accord, peut aussi impliquer vos proches qui sauront ainsi mieux vous accompagner.

### **La prise en charge de la maladie de Crohn :**

#### **À quoi sert le bilan initial ?**

\_ À évaluer la sévérité de la poussée initiale de la maladie.

\_ À établir un état initial des lésions le plus complet et précis possible.

\_ À rechercher des complications éventuelles.

\_ À rechercher d'autres maladies et tenir compte de leurs traitements qui pourraient compliquer votre prise en charge.

\_ À planifier, avec vous, le suivi au long cours de votre maladie.

Il consiste en une ou plusieurs consultations médicales, des prises de sang, une iléo-coloscopie et une endoscopie oeso-gastro-duodénale et des examens complémentaires.

### **\_ Quels sont les professionnels impliqués ?**

Votre médecin traitant coordonne votre bilan initial avec un médecin hépatogastroentérologue.

La prise en charge globale de la maladie de Crohn peut faire intervenir divers soignants, notamment médecins, infirmiers, diététiciens, etc. Selon les circonstances, d'autres professionnels de santé peuvent intervenir : médecin scolaire, médecin du travail, psychologue, psychiatre, etc. En cas de poussée aiguë, une hospitalisation peut être nécessaire pour ajuster le traitement dans les meilleures conditions.

### **\_ Les intervenants sociaux et les associations de malades**

Si votre maladie vous occasionne des difficultés quotidiennes (études, travail, etc.), vous pouvez vous informer auprès des assistants sociaux ou de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Les associations de malades peuvent vous aider par l'écoute, l'information et l'échange d'expérience avec d'autres personnes atteintes de MICI.

### **Conseils diététiques et hygiène de vie**

L'alimentation ne déclenche pas l'inflammation de l'intestin, ni ne l'aggrave. Cependant, elle peut transitoirement accentuer les symptômes. En période de poussée, un régime sans fibres (sans fruits, ni légumes ni crudités) peut être nécessaire afin de limiter les symptômes digestifs (diarrhée, douleurs, ballonnement) puis, quand la rémission s'installe, il est préférable de revenir très progressivement à une alimentation équilibrée. En rémission, il n'y a pas lieu de faire un régime particulier. Il est même important d'avoir une alimentation la plus diversifiée et équilibrée possible, afin de ne pas avoir de carence (manque de vitamines, etc.) .Le tabac aggrave la maladie de Crohn. Il est donc conseillé d'arrêter de fumer. Des consultations de tabacologie et des traitements pour le sevrage tabagique sont possibles : votre médecin peut vous informer et vous orienter.

## *Prévention de la maladie de Crohn*

Aucun moyen de prévenir la maladie de Crohn n'est connu.

Suivre le traitement à la lettre. Certaines personnes parviennent à réduire la fréquence des phases aiguës de la maladie en suivant bien leur traitement.

Cesser de fumer. Plus on fume de cigarettes, depuis longtemps, plus le risque de récurrences et d'interventions chirurgicales est élevé.

Éviter les médicaments anti-inflammatoires en vente libre ou sur ordonnance. Ceux-ci sont contre-indiqués, car ils peuvent déclencher une crise aiguë de la maladie. Comme analgésique, privilégier l'acétaminophène. Aux doses recommandées, l'acétaminophène (Tylenol®) est sans danger pour l'intestin.

### Remarque

Plusieurs études se sont penchées sur des changements dans l'alimentation. Certaines ont testé l'effet d'un apport réduit en sucres raffinés et accru en oméga-3. D'autres ont testé l'exclusion de certains aliments. Ces expériences n'ont toutefois pas permis de déceler un type de diète qui permettrait de prolonger la durée des périodes de rémissions.

Durant les phases de rémission, on recommande donc une diète équilibrée, sans restriction. Les personnes intolérantes au lactose veilleront bien à exclure le lait et les produits laitiers de leur alimentation ou à prendre un comprimé d'enzymes qui dégradent le lactose avant d'en consommer. Certaines personnes intolérantes au lactose tolèrent tout de même les produits laitiers fermentés (yogourt, fromage).

## **XI. Actualité sur la maladie de crohn**

### ➤ **MICI : où en est la recherche ?**

Des chercheurs français de l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) pourraient avoir trouvé l'une des causes de la **maladie de Crohn** grâce à des rongeurs. "*Nous utilisons des souris pour lesquelles on a enlevé l'un des gènes reconnu comme impliqué dans la maladie de Crohn*", explique le Dr Harry Sokol, gastro-entérologue à l'INRA.

Chez les personnes atteintes par cette inflammation, le **gène CARD9** est défectueux et donc inopérant. En prélevant un peu de selles produites par les souris et en analysant la composition, les chercheurs ont constaté que la flore intestinale était altérée. Le microbiote qui vit dans notre intestin est un subtil équilibre de milliards de micro-organismes tels que des levures et des bactéries. Mais chez les souris comme chez les personnes souffrant de **maladies inflammatoires de l'intestin**, l'équilibre est rompu. Les populations de levures sont en très nette augmentation.

"*Notre hypothèse est donc que cette augmentation des levures pourrait jouer un rôle au moins partiel dans l'augmentation de la sévérité de l'inflammation*", confie le Dr Sokol. Pour valider cette hypothèse, les chercheurs ont transféré cette **flore déséquilibrée** dans l'intestin de souris saines. C'est ce que l'on appelle la **transplantation de flore**. Résultat de l'expérience : les souris qui ont hérité d'une flore déséquilibrée ont souffert d'une inflammation décuplée.

La composition de la flore intestinale semble donc bien jouer un rôle prépondérant dans ces maladies de l'intestin. Une découverte majeure qui pourrait un jour déboucher sur une nouvelle approche thérapeutique de la maladie de Crohn.

### ➤ **La grossesse et l'accouchement ont-ils un impact sur la maladie de Crohn ?**

Les réponses avec le Pr Laurent Peyrin-Biroulet, hépato-gastro-entérologue :

"La bonne nouvelle c'est qu'en général, au cours de la grossesse, la situation est meilleure. Souvent les patientes vont mieux. Il faut encourager les grossesses car pendant trop longtemps, on a dit de faire attention... Souvent la maladie de Crohn s'améliore. La deuxième règle à respecter : il faut que la maladie soit un peu contrôlée, le mieux contrôlée possible avant la grossesse. Il faut donc encourager les grossesses, il n'y a aucun problème.

"Pour l'atteinte du périnée, il n'y a aucun problème pour l'accouchement mais en cas d'atteinte du périnée complexe, on va plus aller à la césarienne. Mais sinon il n'y a aucun problème."

### ➤ **Un nouvel examen**

Pour déterminer le taux d'inflammation d'une personne en général, le moyen universel est de procéder au dosage, dans le sang, d'une protéine, la CRP. Dans la maladie de Crohn, il est important de mesurer très précisément l'inflammation et sa localisation. La calprotectine est une protéine sécrétée par les cellules inflammatoires de la paroi intestinale. En la dosant dans les selles, on a un reflet fiable de l'état inflammatoire des lésions. Cet examen novateur est toujours en attente de remboursement par les autorités de santé.

### ➤ **Côté médicaments : deux approches novatrices**

Dans la maladie de Crohn, l'inflammation se situe principalement au niveau de l'intestin. On a longtemps pensé qu'elle était en grande partie aussi d'origine génétique. On sait aujourd'hui, qu'elle est bactérienne et environnementale et est une réponse immunitaire inappropriée. Cette inflammation va donc déclencher l'arrivée en masse de cellules de défense : polynucléaires, lymphocytes (globules blancs)..., médiateurs comme l'interleukine. Le vedolizumab bloque la migration des lymphocytes (globules blancs), responsable de l'inflammation. L'ustekinumab, déjà utilisé en dermatologie dans le psoriasis, stoppe les interleukines 12 et 23. Ce dernier devrait être disponible d'ici deux ans dans cette indication.

### ➤ **L'approche probiotique**

Il a été démontré que dans la maladie de Crohn, la composition de flore intestinale était altérée. Certaines bactéries étaient déficientes et d'autres en excès. On parle de dysbiose. On ne sait pas si elle est une conséquence de la maladie ou était présente au moment où la flore s'est constituée. Des essais sont en cours pour rétablir l'équilibre de flore, avec des probiotiques. « Le bémol est que vous n'apportez qu'une ou deux voire trois souches. Et elles ne sont efficaces que pendant la prise. Ensuite, la flore retourne à son état initial » explique le Pr Beaugerie.

### ➤ **La transplantation de la flore intestinale**

Elle consiste à changer totalement la flore intestinale. Comment ? Attention, la méthode est un peu ragoûtante et un peu barbare ! Le malade est, tout d'abord, purgé afin de chasser les bactéries existantes. Les selles sont nettoyées et leurs impuretés filtrées. Puis, elles sont réadministrées par lavement ou par



coloscopie. « On recolonise ainsi l'intestin avec la flore d'un donneur sain. Je pense que d'ici quelques années, nous aurons des approches plus « élégantes » avec des flores artificielles dans des grosses gélules par exemple. Le premier essai dans la maladie de Crohn vient de débiter dans notre service.

L'intérêt de cette technique est qu'elle pourra peut-être s'adresser à beaucoup d'autres maladies comme certains types de dépression, d'obésité, de démences. A suivre donc.

*Anti TNF $\alpha$*

## **L'anti TNFa**

### **1. Introduction : sur la biothérapie**

Depuis quelques années, une nouvelle famille de produits est apparue : les biothérapies. Cette dénomination vient du fait qu'ils sont **créés grâce à la biologie**. Les **biothérapies** recouvrent les thérapies géniques ou génothérapies (transfert de gènes, intervention sur les gènes), les thérapies cellulaires ou cytothérapies substitutives (manipulation de cellules souches ou différenciées), les thérapies tissulaires (différentes greffes de tissus vivant), les différents types d'immunothérapie, certaines pharmacothérapies innovantes (les médicaments biologiques issus de substances du corps humain), l'utilisation des biomatériaux, l'utilisation de virus (phagothérapie), etc. D'autre part, le terme de biothérapie sert aussi à désigner un groupe de médicaments issus de molécules biologiques naturelles, composées de substances similaires aux protéines produites par l'organisme humain lors de son bon fonctionnement.

Les biothérapies s'attaquent aux maladies du système immunitaire comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la spondylarthrite ankylosante ou encore le psoriasis.

Schématiquement, les outils biologiques développés dans les maladies inflammatoires peuvent avoir comme objectifs :

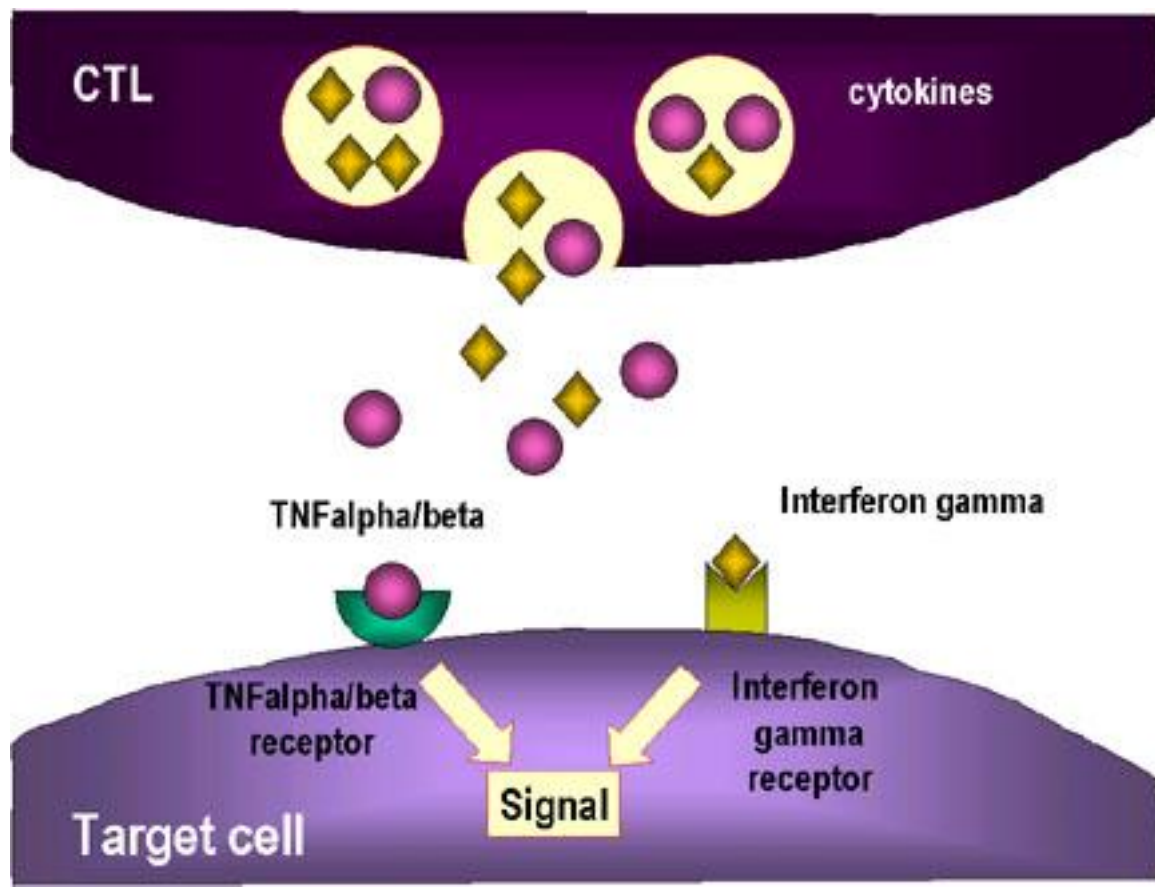
- 1) de bloquer une cytokine pro-inflammatoire (le TNF-alpha ou l'interleukine-1) en utilisant soit un anticorps monoclonal, inhibiteur « artificiel », soit un récepteur soluble, inhibiteur « physiologique ». A titre d'exemple, les inhibiteurs du TNFalpha sont des anticorps monoclonaux (adalimumab et infliximab) ou des récepteurs solubles (étanercept) qui ont démontré leur efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les spondylarthropathies (SP).
- 2) d'utiliser un inhibiteur capable de neutraliser une cellule. A titre d'exemple, le rituximab est un anticorps monoclonal capable d'éliminer des lymphocytes B malins (lymphomes), mais aussi des LB autoréactifs dans différentes maladies auto-immunes (PR, lupus).
- 3) de neutraliser l'activité d'une cellule, en inhibant ses capacités de coopération. A titre d'exemple, l'abatacept est une protéine de fusion qui est capable de bloquer les lymphocytes T, en particulier dans les maladies auto-immunes (PR, lupus...).
- 4) d'utiliser une protéine recombinante ayant des pouvoirs anti-inflammatoires ou immunomodulateurs. A titre d'exemple l'interleukine-10 humaine recombinante a été utilisée dans la PR, sans démontrer toutefois une efficacité clinique suffisante.

5) de bloquer un mécanisme important de l'inflammation, comme le recrutement des cellules pro inflammatoires (inhibiteurs des chémokines, inhibiteurs des protéines d'adhésion) ou l'angiogenèse (inhibiteurs de l'angiogenèse). Cette stratégie est en cours de développement dans de nombreuses maladies inflammatoires.

6) de favoriser un mécanisme régulateur, comme l'apoptose des cellules lymphocytaires anormalement activées. Pour l'instant, cette option thérapeutique est en cours d'exploration.

7) d'induire une réaction immunitaire régulatrice ou inhibitrice par l'injection d'un antigène à la manière d'une vaccination. Cependant, cette possibilité thérapeutique, très élégante, n'en est qu'à ses balbutiements.

## 2. Definition de anti TNF $\alpha$ :



D'abord C'est quoi le TNF alpha?

Le **facteur de nécrose tumorale** (TNF de l'anglais : *tumor necrosis factor*, aussi appelé **cachexine** ou **cachectine**) est une importante cytokine impliquée dans l'inflammation systémique et dans la réaction de phase aiguë.

Le TNF $\alpha$  a été isolé en 1975 par Carswell *et al.* Sous forme d'un facteur soluble libéré par les cellules de l'hôte ayant provoqué la nécrose d'une tumeur transplantée, le « sarcome Meth A »<sup>1</sup>.

Le TNF $\alpha$  fait partie d'un groupe de plusieurs cytokines qui stimulent toute la phase de réaction aiguë. C'est une glycoprotéine de 185 acides aminés, obtenue par clivage d'un précurseur de 212 acides aminés se trouvant à la surface de macrophages ou de fibroblastes. Certaines cellules sécrètent des isoformes plus ou moins longs. Génétiquement, le TNF provient du chromosome 6p21 chez les humains.

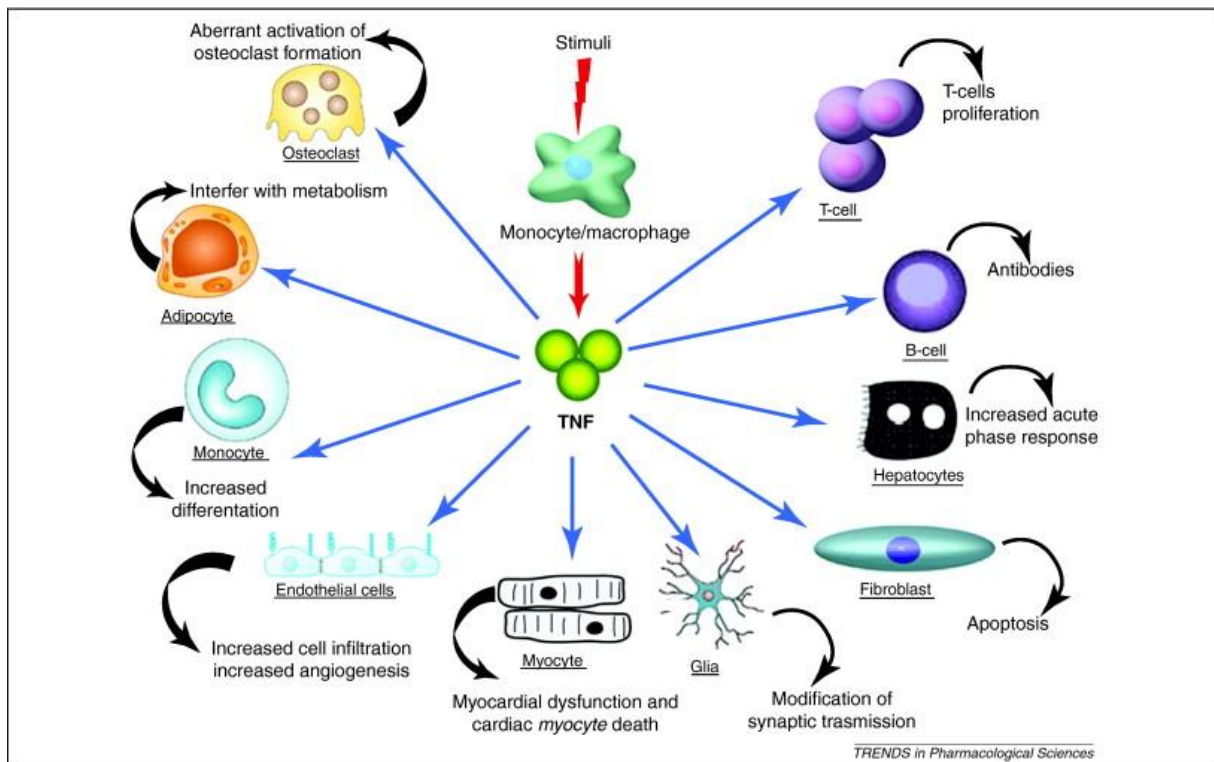
La structure globale du TNF $\alpha$  est décrite comme un sandwich formé de deux feuillets beta antiparallèles, eux-mêmes constitués de 8 brins antiparallèles. Des

ponts disulfures lient les monomères afin de stabiliser la structure, mais ils ne sont pas nécessaires à l'activité biologique.

L'extrémité C-terminale est à l'intérieur du sandwich alors que l'autre (N-terminale) est libre à l'extérieur.

On dénombre donc deux formes de  $TNF\alpha$  : une soluble et une liée à la membrane. Ces deux formes sont actives mais ont des affinités différentes pour les récepteurs de la TNF (TNFR-1 et TNFR-2).

Le  $TNF\alpha$  est libéré par les leucocytes, l'endothélium et d'autres tissus généralement en réponse à un dommage, par exemple une infection. Sa libération est stimulée par plusieurs autres médiateurs, comme l'interleukine 1 ou l'endotoxine bactérienne. Il possède plusieurs actions sur divers organes et systèmes, généralement en coopérations avec les interleukines 1 et 6.



### L'ANTI TNF ALPHA (l'inhibiteur de $TNF\alpha$ ) :

Les anti-TNF alpha sont des médicaments produits pour bloquer l'action inflammatoire des cytokines TNF alpha, présentes en très grand nombre au cours des MICI, notamment en cas de poussée.

Ils permettent de lutter contre les réactions inflammatoires, notamment au cours de la maladie de Crohn.

### **3. Les contre indications :**

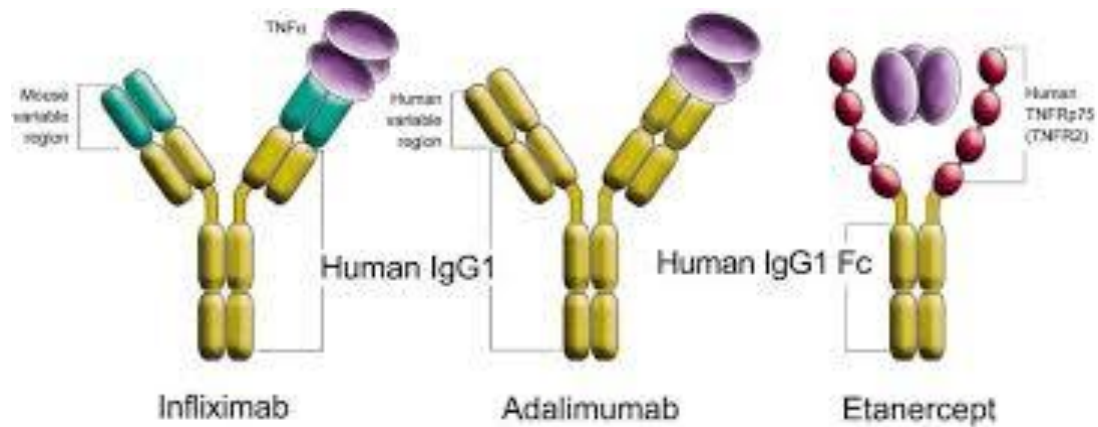
Absolues :

- Tuberculose
- Infection sévère, abcès
- Insuffisance cardiaque congestive (NIHA III/IV)
- Pathologie démyélinisante (SEP)
- Néoplasie récente (inferieur à5ans)
- Allergie à ces molécules
- Vaccination en cours (vaccin vivant)

Relatives :

- Sténoses symptomatiques
- Patients âges avec Co-morbidité
- Grossesse et allaitement

#### 4. Les principaux médicaments



On dispose aujourd'hui de trois antis TNF alfa ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM)

**L'infliximab(Remicade)** est anticorps monoclonal anti TNF $\alpha$ .

Il s'agit d'une molécule chimérique dont les régions hypervariables sont en partie d'origine murine. Cela peut expliquer certaines réactions d'intolérance observé avec ce médicament et justifie la prescription simultanée d'un immunosuppresseur le plus souvent le methotrexate ou l'azathioprine quand on veut l'utiliser au long cours. Le médicament se donne par voie intraveineuse en perfusion de deux heures à la dose de 3à5 mg selon les indications le traitement d'attaque consiste en la réalisation d'une première perfusion les deux suivantes ont lieu deux semaines et six semaines après. La demi-vie du produit est d'environ 14 jours. Dans la plupart des indications un traitement d'entretien tous les huit semaines est nécessaire.

**L'adalimumab(Humira)** est un nouvel anticorps anti TNF il présente l'avantage d'être complètement humanisé et donc potentiellement de diminuer la fréquence des réactions d'intolérance .de plus le mode d'administration est simple : une injection sous cutané de 50mg toute les deux semaines.la demi de vie est d'environ huit jours

**L'étanercept(Enbrel)** est une molécule hybride composé du récepteur de basse affinité au TNF (TNF-R2) couplé au fragment Fc d'une IgG humaine. Le TNF-R2 va piéger le TNF circulant et l'empêcher d'atteindre ces récepteurs membranaires. Le couplage à ce fragment constant d'IgG humaine a pour seul but d'augmenter la durée de vie de la molécule qui atteint environ 5 jours. Cette molécule hybride purement humaine s'administre par voie sous cutané à une posologie de 25mg deux fois par semaine.des réactions cutanés s'observent dans 20à40 pour cent des cas sur les lieux d'injection en début du traitement mais disparaissent progressivement



### **5. Les indications du traitement anti TNFalpha :**

Généralement les principales indications de l'anti TNF alfa sont :

1. La polyarthrite rhumatoïde
2. Le psoriasis
3. Le rhumatisme psoriasique
4. La spondylarthrite ankylosante
5. La maladie de Crohn
6. La rectocolite hémorragique

## **6. EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DU TNF $\alpha$**

### **1. Réactions à l'injection**

Des réactions cutanées sont toujours bénignes, et le plus souvent sont présentes uniquement au début du traitement, sont le plus souvent mineures : éruption cutanée, fièvre.

Les réactions graves : érythrodermie, œdème laryngé, bronchospasme, hypotension.

### **2. Infections**

#### **INFECTIONS BACTÉRIENNES**

Des infections bactériennes graves et inhabituelles ont été cependant signalées, notamment des épisodes de fasciites nécrosantes.

#### **TUBERCULOSE**

Il s'agit actuellement du principal effet secondaire de l'infliximab. Depuis l'article du *New England Journal of Medicine* de septembre 2001 qui décrivait 70 cas il est établi qu'il existe une augmentation de l'incidence de la tuberculose chez les patients traités par infliximab. Cela souligne la nécessité absolue d'un suivi très étroit après la commercialisation de ces nouveaux médicaments pour déceler des effets secondaires rares.

Le risque de tuberculose apparaît aussi augmenté avec l'autre anticorps monoclonal anti-TNF récemment disponible, l'adalimumab selon des études américaine et européennes.

#### **AUTRES INFECTIONS OPPORTUNISTES**

D'autres infections opportunistes : pneumocystose, histoplasmosse, aspergillose, listériose ont été décrites de façon exceptionnelle avec l'infliximab.

### **3. Apparition d'auto-anticorps et d'autres maladies auto-immunes**

Une surprise a été de constater, dans l'essai « ATTRACT » évaluant l'infliximab dans la PR, l'apparition d'anticorps antinucléaires chez environ 60 p. 100 des malades et d'anticorps anti-ADN double brin chez 15 p. 100 d'entre eux. Les anticorps anti-ADN double brin apparaissent aussi chez des malades traités pour d'autres pathologies : 12 p. 100 dans ACCENT I (maladie de Crohn) et environ 20 p. 100 chez des patients traités pour spondylarthropathies. L'apparition d'anticorps anti-ADN a également été rapportée chez 5 p. 100 des patients traités par étanercept.

Quelques cas de syndromes lupiques toujours réversibles à l'arrêt du traitement ont été décrits : 5 avec l'infliximab pendant les études cliniques, 6 avec l'étanercept.

### **4. Épisodes de démyélinisation**

Avec l'infliximab, quelques cas d'exacerbation de sclérose en plaques (une dizaine) ont été décrits. Une méningite aseptique a également été rapportée

Les observations de démyélinisation semblent plus fréquentes avec l'étanercept

17 cas rapportés. Aujourd'hui, on considère qu'un antécédent de sclérose en plaques ou de maladie démyélinisante du système nerveux central est une contre-indication à l'utilisation des anti-TNF.

### **5. Cancer et lymphome**

À ce jour, il n'y a aucune augmentation de l'incidence des cancers, et en particulier des lymphomes, dans les études cliniques évaluant l'infliximab ou l'étanercept. Il faut cependant rester très vigilant car le recul de ces études n'est, pour l'instant, qu'au maximum de quatre à cinq ans. Une publication récente collige 26 cas de lymphomes survenus chez des patients traités par anti-TNF; mais il est aujourd'hui impossible de dire si l'incidence est ou non augmentée.

### ***ce qu'il faut faire avant de commencer le traitement par l'anti TNFalfa ?***

Au niveau du service d'hépatogastroentérologie tout patient qui sera bénéficier d'un anti TNF $\alpha$  doit en premier lieu remplir une liste appelée Check List et elle est présentée comme suit :

# La partie pratique

## **I. Introduction :**

La maladie du Crohn se caractérise par une inflammation de la paroi du tube digestif est une affection émergente dans notre pays et plus particulièrement dans la région de Tlemcen et elle demeure potentiellement grave par les complications qu'elles peuvent provoquer à type de perforation d'occlusion intestinale et de fistules complexes nécessitant souvent des interventions chirurgicales lourdes et mutilantes donc il s'agit d'un véritable problème de santé publique avec une grande morbidité moi je suis médecin interne dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU de Tlemcen, j'ai pris ce thème comme une mémoire de fin d'étude de médecine générale à fin de participer au minimum à la planification sanitaire et la lutte contre les maladies qui change le mode de vie des personnes et concernant ceci je vais analyser l'évolution de l'état de santé des malades étiquetés comme Crohn et qui sont sous l'anti tnf alfa alors quel est l'impact de cette molécule sur la maladie de Crohn ?.

Donc A partir de cette étude on va essayer de répondre à plusieurs questions et atteindre plusieurs objectifs :

1. Répartition de la population selon plusieurs variables (selon la date de diagnostic, selon la topographie de la lésion, selon les lésions associées, selon le phénotype, selon l'évolution de la poussée, selon le bilan pré thérapeutique, aussi selon la molécule utilisée ,selon la réponse au traitement et selon les effets secondaires, selon les complications).
2. Connaître les effets secondaires ou les réactions d'intolérances chez cette population.
3. Définir le cas où il faut arrêter le traitement.

## **II. Matériels et méthodes :**

### **Le type de l'étude :**

C'est une étude cohorte rétrospective observationnelle analytique.

Le lieu :

Cette étude est faite au niveau du service d'hépatogastroentérologie du centre hospitalier universitaire de la wilaya de Tlemcen qui renferme 32 lits d'observation 16 lits coté femmes et 16 coté hommes.

### **La période :**

Cette étude est faite sur une durée de 2ans et 4 mois puisque le premier malade qui a bénéficié de son traitement anti TNF a fait sa première injection au 24/06/2012 et la date de fin de cette étude correspond à la date de fin de mon stage au niveau du service de gastrologie donc le 31/10/2014.

### **La population étudiée :**

Il s'agit d'une population cohorte de neuf (9) personnes répondant **aux critères d'inclusion suivants :**

- a) Sujet adulte homme et femme âgés de plus de 26 ans.
- b) Ayant un diagnostic de Maladie de Crohn luminale établi sur des critères cliniques, endoscopiques et histologiques.
- c) Associées ou non à des lésions ano périnéales.
- d) Associées ou non à des manifestations extra digestives
- e) Et qui sont sous l'anti TNF $\alpha$
- f) Qui sont pris en charge par le service de gastrologie du CHU de Tlemcen.

### **Les critères de non inclusion :**

- a) Les sujets adultes hommes et femme âgés entre 18ans et 26ans.
- b) La population pédiatrique donc qui est âgés de moins de 18ans.
- c) Les patients non Crohn
- d) Les patients Crohn mais qui ne sont pas sous anti tnf alfa
- e) Les patients Crohn sous anti tnf qui ne sont pas pris en charge par le service de gastrologie de Tlemcen.

**La méthode d'enquête :**

- ❖ Le recueil des dossiers au niveau du service de gastrologie du CHU de Tlemcen
- ❖ l'analyse des données sur les dossiers des patients
- ❖ un questionnaire des malades sur leur évolution après avoir les appeler parce que la plupart des malades ne sont pas hospitalisés.
- ❖ logiciels utilisés : Microsoft Word pour le traitement du texte, Microsoft Excel pour le traitement des statistiques.

# La fiche d'exploitation :

Ma fiche d'exploitation renferme 4pages dont :

- La 1ere contient l'état civil du patient candidat au traitement par l'anti TNF $\alpha$  et l'indication pour laquelle le traitement est retenu.
- La 2eme c'est l'évaluation de la poussée (avant l'administration du traitement)
- La 3eme renferme le bilan pré thérapeutique
- La 4eme concerne l'évaluation de la maladie après l'administration du traitement (effets secondaires/complications) et la réponse au traitement

Les 4 fiches sont représentées dans la partie annexe



### III. Analyse et Résultat :

Donc d'après la fiche d'exploitation et d'après le nombre de cas traités dans cette étude on a le tableau suivant :

Le malade	<b>Berrouiguet Nesserddine 57ans</b>	<b>Sekkine Lakhder 54ans</b>	<b>Belarbi Mohamed 34ans</b>
Antécédents	Tabac+drainage d'un abcès péri anal	(-)	(-)
Les signes cliniques	Amaigrissement	Les diarrhées	Diarrhée + amaigrissement
Les signes biologiques	(-)	(+)	(+)
La topographie des lésions	colique	colique	Iléo colique
La gravité des lésions	modérée	sévère	modérée
MED	(-)	(-)	(-)
Molécule	adalimumab	adalimumab	adalimumab
Nombre d'injections	21 injections	29 injections	09 injections
Nombre de poussées	03	02	05
fistules	(+)	(+)	(+)

Les malades	<b>Aissi Toufik 29 ans</b>	<b>Malki Latéfa 45ans</b>	<b>Fardhad Anissa 68ans</b>
Antécédents	Tabac+entérectomie iléale terminale avec double iléostomie FID	Antécédents chirurgicaux chargés	Cardiopathie+ résection colique et sigmoïdienne
Signes cliniques	Syndrome de Koenig	Masse abdominale	Diarrhée +syndrome de Koenig
Signes biologiques	(+)	(+)	(+)
Topographie des lésions	Iléo caecale	Grèlique et colique	colique
Gravité des lésions		sévère	sévère
MED	(-)	(-)	(-)
Molécule	Adalimumab	Adalimumab	infliximab
Nombre d'injections	38 injections	24 injections d'Humira et 02 injections de rémicade	08 injections
Nombre de poussée	plusieurs	plusieurs	plusieurs
Fistule	(-)	(+)	(-)

Les malades	<b>Djelti Oum kaltoum 39ans</b>	<b>Houari Amina 27ans</b>	<b>Hellel Zineb 32ans</b>
Antécédents	(-)	Résection iléo colique	(-)
Signes cliniques	Diarrhée	Syndrome de Koenig	Diarrhée +masse abdominale +rectorragie
Signes biologiques	(+)	(-)	(+)
Topographie des lésions	Grèlique et colique	Iléo colique	pan colique
Gravité des lésions	Modérée	Modérée	sévère
MED	Neuropathie sensitive	(-)	(-)
molécule	Infliximab	Infliximab	adalimumab
Nombre d'injections	05 injections	06 injections	10injections d'adalimumab et 02injections d- infliximab
Nombre de poussée	04	02	03
Fistule	(-)	(-)	(+)

**Analyse de la population avant  
L'administration de l'anti TNF**

### ***III. Analyse de la population :***

Répartition des malades selon la date de diagnostic :

La date	1994	1995	2008	2009	2010	2011	2013
Le nombre des malades	1	1	1	1	3	1	1

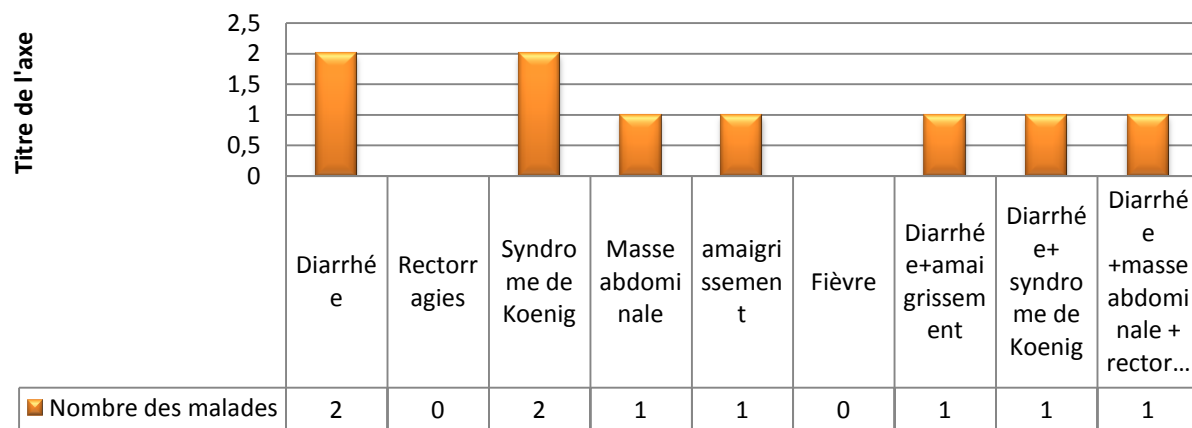
L'année 2010 on a diagnostiqué un nombre élevé de malades Crohn qui vont être mis sous la biothérapie par rapport aux autres années qu'on a.

Répartition de la population selon :

**A. Selon les signes cliniques :**

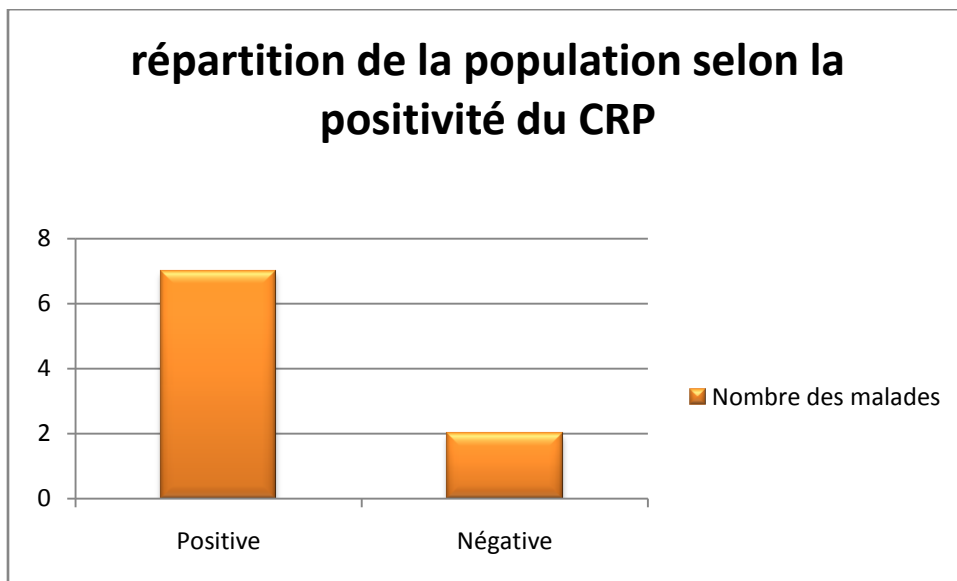
<b>Les signes cliniques</b>	<b>Nombre des malades</b>
<b>Diarrhée</b>	2
<b>Rectorragies</b>	0
<b>Syndrome de Koenig</b>	2
<b>Masse abdominale</b>	1
<b>amaigrissement</b>	1
<b>Fièvre</b>	0
<b>Diarrhée+amaigrissement</b>	1
<b>Diarrhée+ syndrome de Koenig</b>	1
<b>Diarrhée +masse abdominale + rectorragies +amaigrissement</b>	1

## répartition de la population selon les signes cliniques



## B. Selon les signes biologiques :

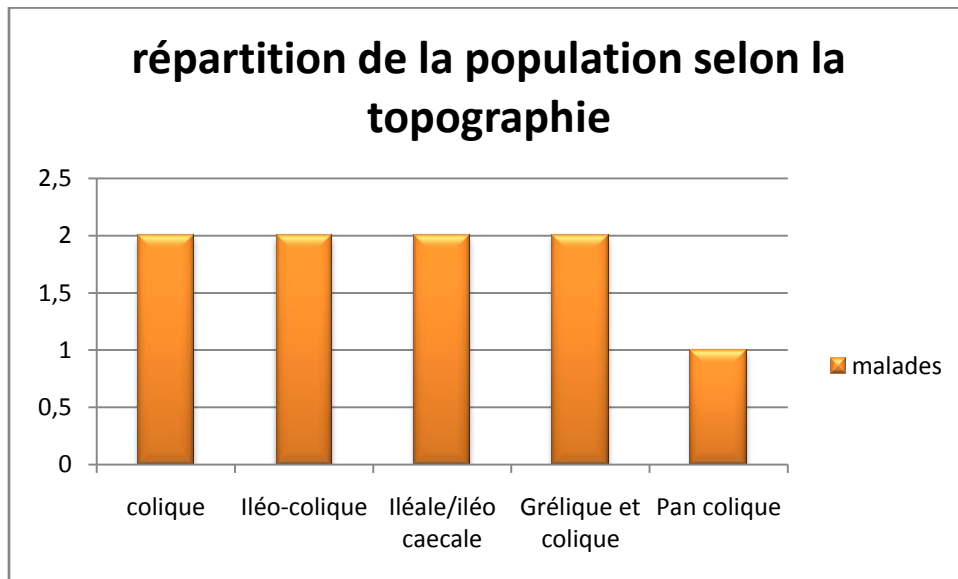
CRP	Nombre des malades
Positive	7
Négative	2





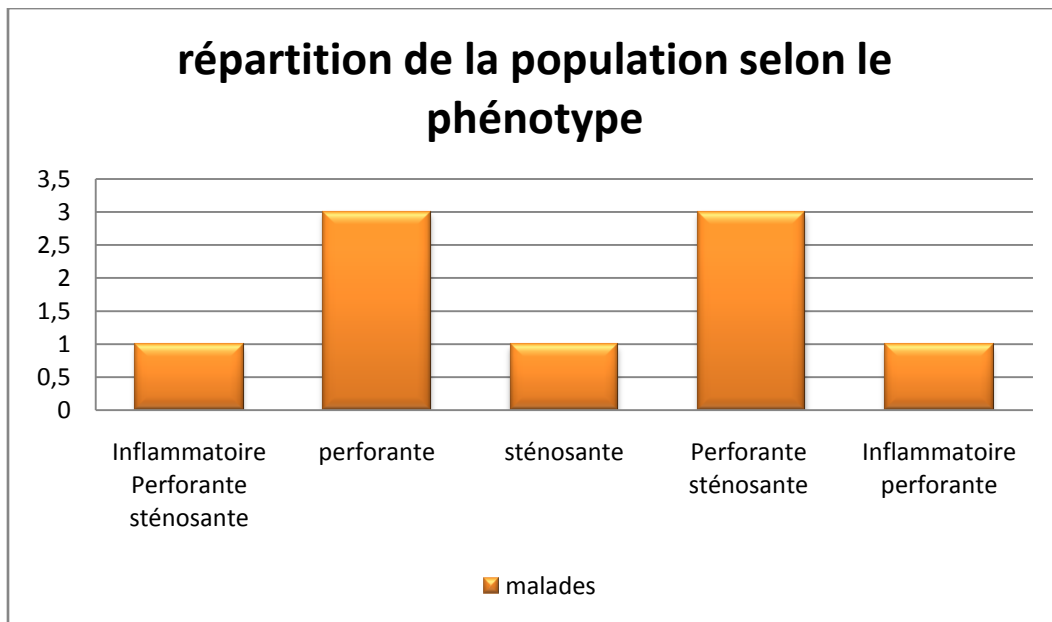
### C. selon la topographie des lésions :

topographie	colique	Iléo-colique	Iléale/iléo caecale	Grélique et colique	Pan colique
malades	2	2	2	2	1



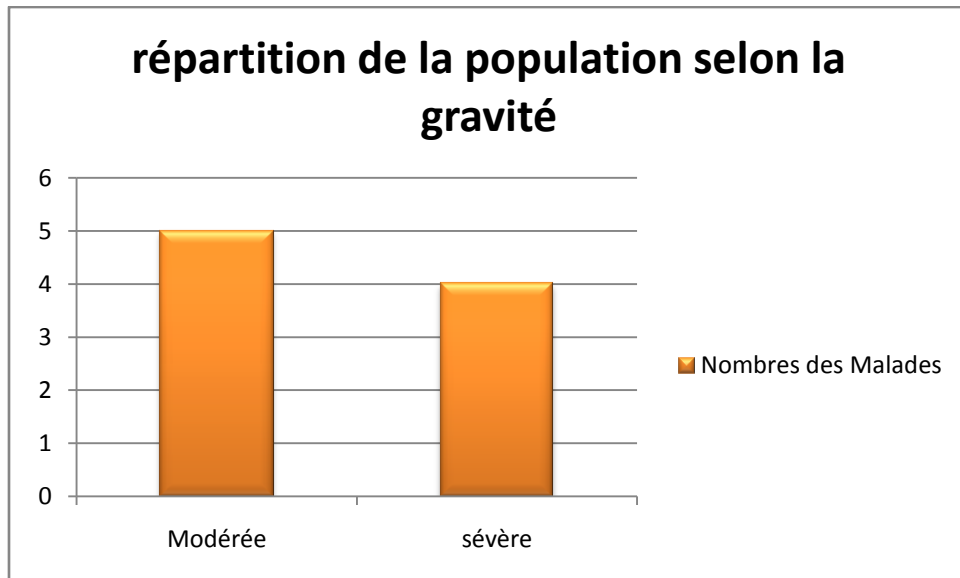
**D. selon le phénotype :**

phénotype	Inflammatoire Perforante sténosante	perforante	sténosante	Perforante sténosante	Inflammatoire perforante
malades	1	3	1	3	1



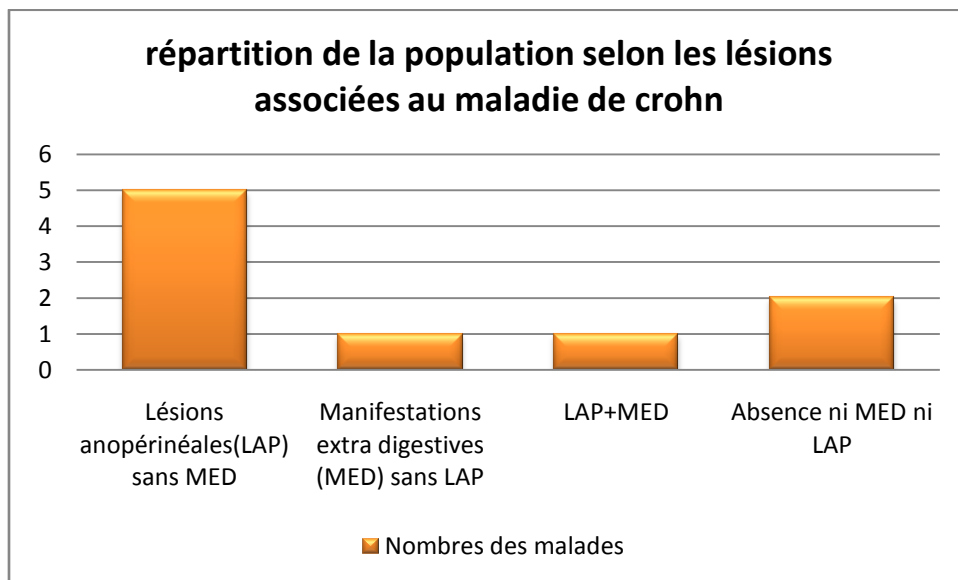
**E. selon la gravité des lésions :**

<b>Gravité</b>	<b>Modérée</b>	<b>sévère</b>
<b>Nombres des Malades</b>	5	4



## F. selon les lésions associées :

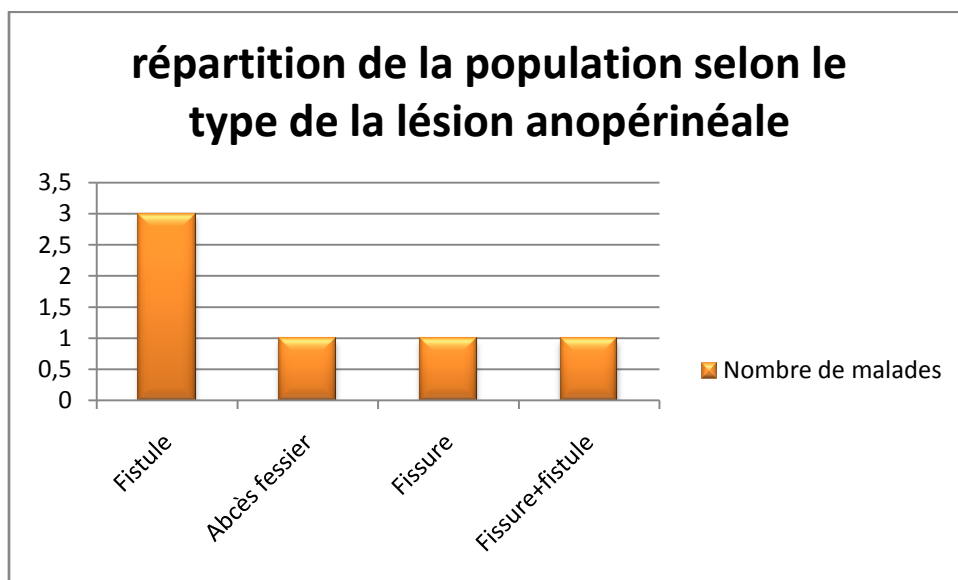
Lésions associées	Nombres des malades
Lésions anopérinéales(LAP) sans MED	5
Manifestations extra digestives (MED) sans LAP	1
LAP+MED	1
Absence ni MED ni LAP	2



### G. selon le type de la lésion anopérinéale :

Dans notre population on a 6 malades qui présentent des lésions anopérinéales dont 1 malade sa lésion anopérinéale est associé à une neuropathie sensitive donc on :

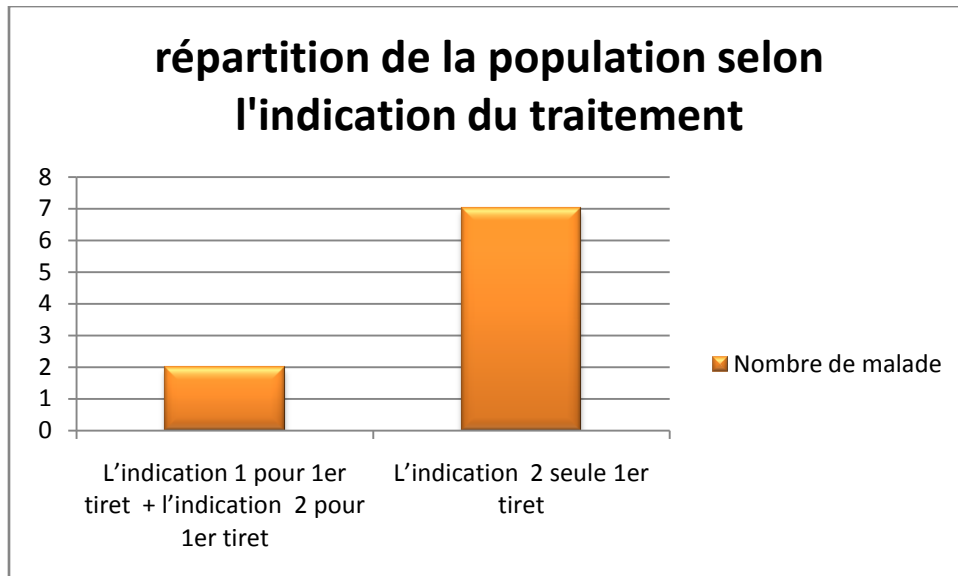
<b>Le type</b>	<b>Nombre de malades</b>
Fistule	3
Abcès fessier	1
Fissure	1
Fissure+fistule	1



# L'administration de l'anti TNF

- Répartition de la population selon l'indication du traitement :

L'indication	Nombre de malade
L'indication 1 et 2	2
L'indication 2 seule	7



**\*\*Indication retenue du traitement anti TNF alpha :**

**1. poussée de la maladie de Crohn :**

\*poussée non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes ou d'un immunosuppresseur.

\*ou chez lesquels les traitements sont mal tolérés ou contre indiqués.

**2. Fistule compliquant la maladie de Crohn :**

\*lorsque les traitements habituels (antibiotiques, drainage chirurgical, immunosuppresseurs.) ne sont pas suffisants.

\* ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre indiqués.

**3. Poussée modérée ou sévère de rectocolite hémorragique :**

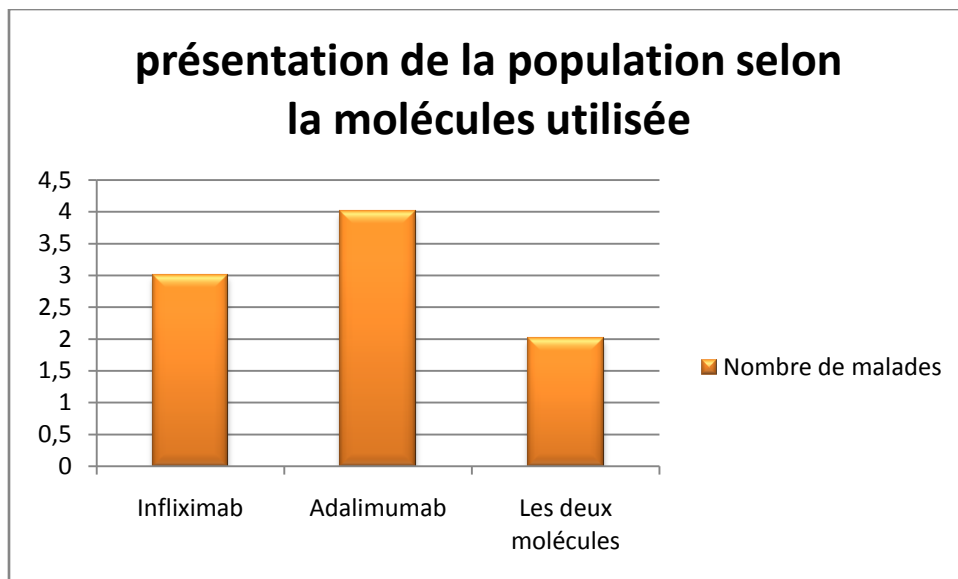
\*en dépit d'un traitement par corticoïdes et par immunosuppresseurs

\*ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre indiqués.

**4. A préciser les manifestations extra digestives (MED)**

- Répartition de la population selon la molécule utilisée :

<b>La molécule utilisée</b>	<b>Nombre de malades</b>
Infliximab	3
Adalimumab	4
Les deux molécules	2

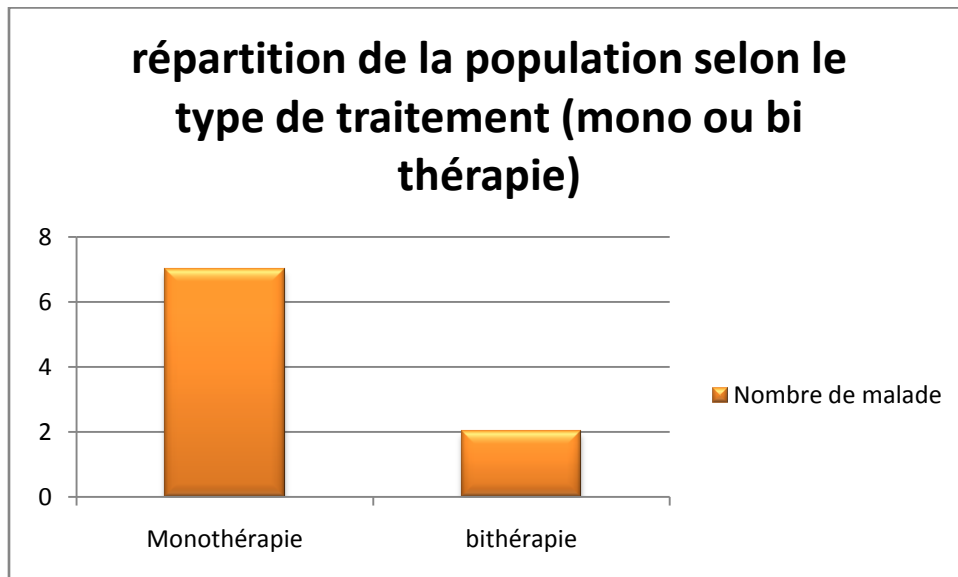




- Répartition de la population selon le type du traitement :

Type de traitement	Nombre de malade
Monothérapie	7
bithérapie	2

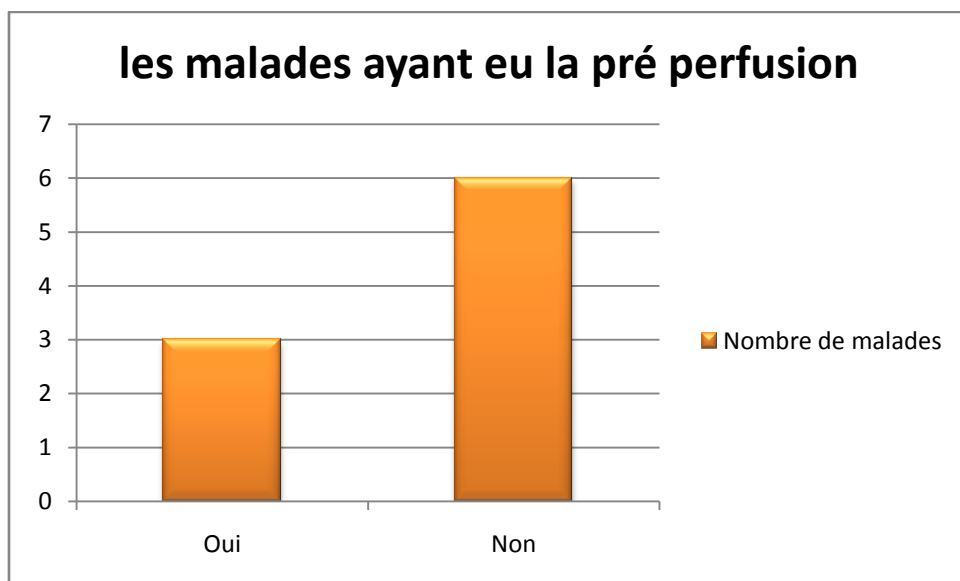
Deux patients sous la bithérapie (l'anti TNF $\alpha$  et l'azathioprine) sont : le malade SEKKINE LAKHDAR et BELARBI MOHAMMED.



- Répartition de la population selon la pré perfusion d'un traitement anti allergique :

Pré perfusion	Nombre de malades
Oui	3
Non	6

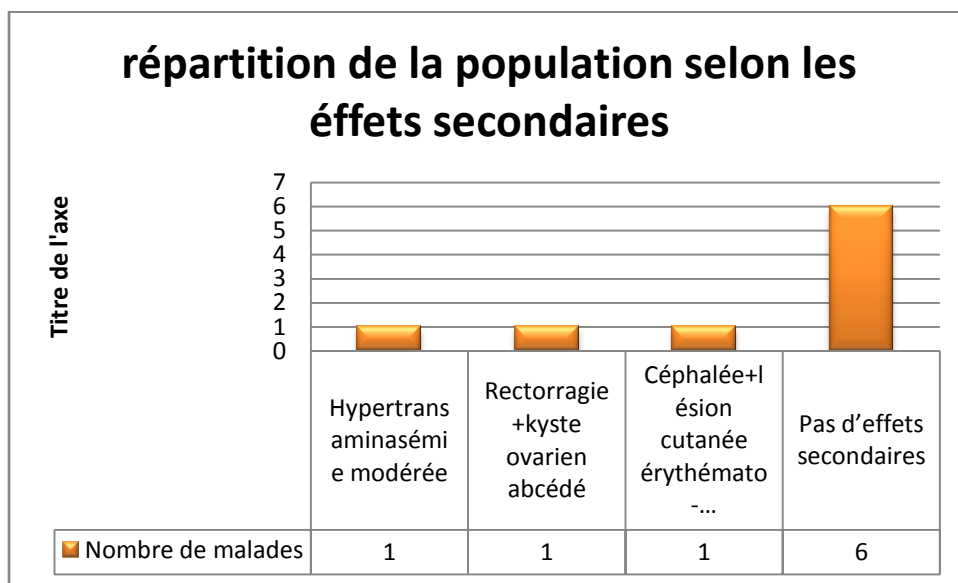
Ces 3 malades HOUARI AMINA, DJELTI OUMKALTOUM, FARDHAB ANISSA ont eu une pré perfusion de l'hémisuccinate d'hydrocortisone(HHC)



**Analyse de la population après  
L'administration de l'anti TNF**

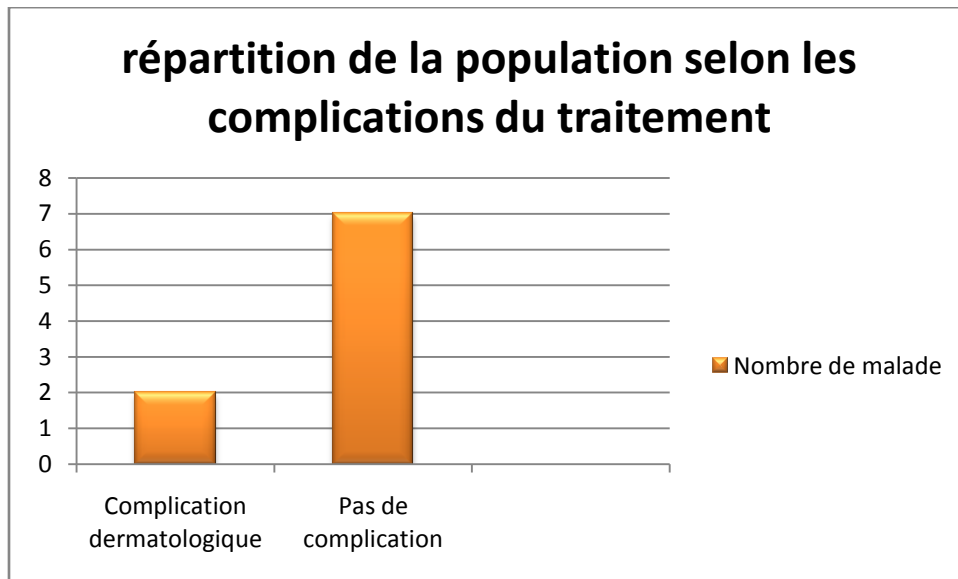
❖ Répartition de la population selon les effets secondaires :

L'effet secondaire	Nombre de malades
Hypertransaminasémie modérée	1
Rectorragie +kyste ovarien abcédé	1
Céphalée+lésion cutanée érythémato-squameuse	1
Pas d'effets secondaires	6



❖ Répartition de la population selon les complications du traitement :

<b>complications</b>	<b>Nombre de malade</b>
Complication dermatologique	2
Pas de complication	7

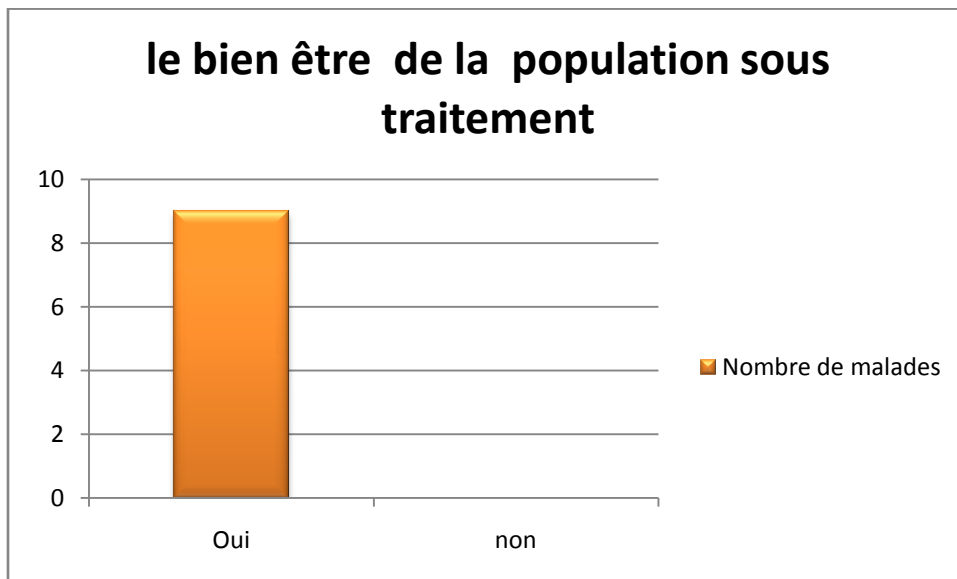


Les critères de réponse au traitement anti TNF chez les malades atteints de Crohn :

- 1) le bien être :(qualité de vie, grossesse....)
- 2) la disparition de la douleur.
- 3) La disparition de la diarrhée.
- 4) Les manifestations anopérinéales
- 5) Les atteintes intestinales surtout les fistules
- 6) Les complications

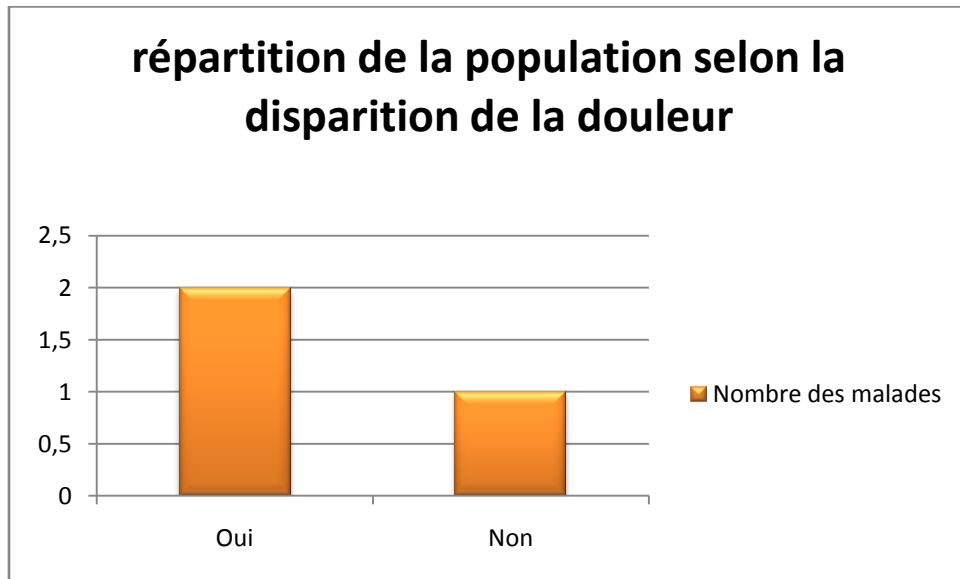
❖ Répartition de la population selon le bien être :

<b>Le bien être</b>	<b>Nombre de malades</b>
Oui	9
non	0



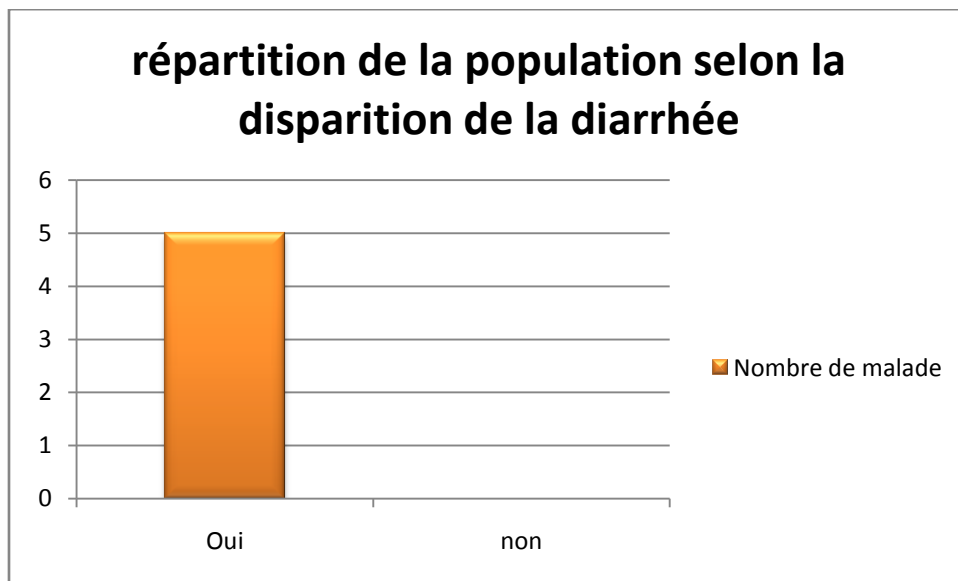
- ❖ Répartition de la population selon la disparition de la douleur sachant qu'on a 3 malades présentant des douleurs au cours de la maladie :

<b>Disparition de la douleur</b>	<b>Nombre des malades</b>
Oui	2
Non	1



- ❖ Répartition de la population selon la disparition de la diarrhée sachant qu'on a 5 malades qui y'ont présenté la diarrhée au cours de leurs poussées :

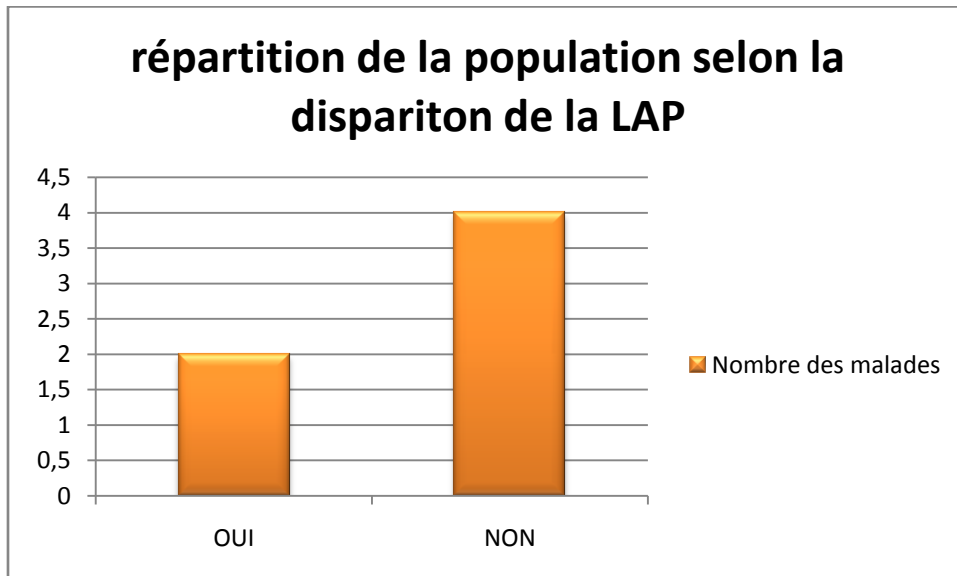
<b>Disparition de la diarrhée</b>	<b>Nombre de malade</b>
Oui	5
non	0





- ❖ Répartition de la population selon la disparition des lésions anopérinéales sachant qu'on a 6 malades présentant ces lésions au début de leur maladie :

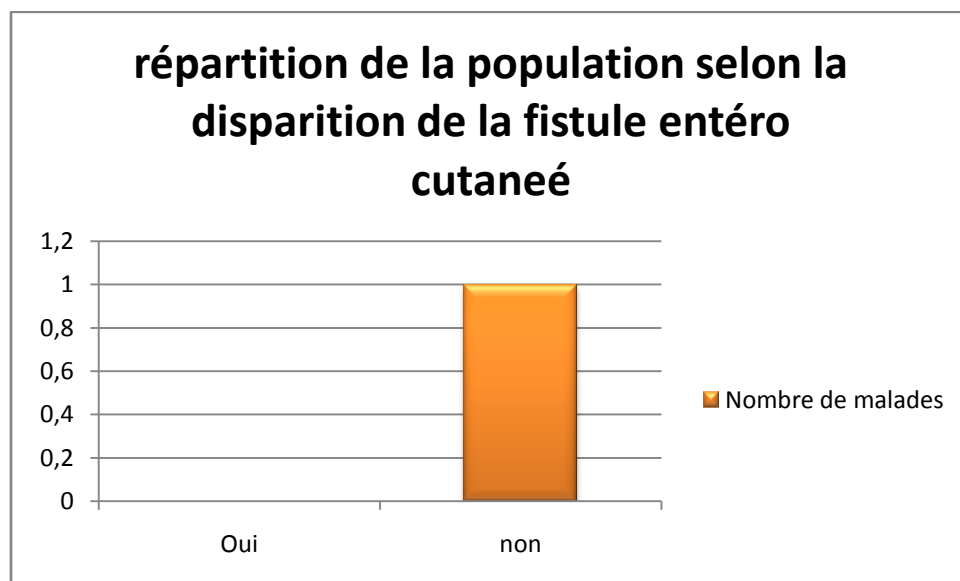
<b>Disparition de la LAP</b>	<b>Nombre des malades</b>
OUI	2
NON	4



LAP : lésion ano périnéale

- ❖ Répartition de la population selon la disparition de la fistule intestinale sachant qu'on a une malade qui présente une fistule au niveau de l'ombilic :

Disparition de la fistule	Nombre de malades
Oui	0
non	1



#### **IV. Résultats +discussion+ conclusions :**

##### **1) D'après l'analyse de la population avant l'administration de la biothérapie notamment l'anti TNF $\alpha$ on a :**

**\*\*** 22.22% de la population qui ont présenté des diarrhées avec 22.22% de la population qui ont présenté un syndrome de Koenig.

11.11% de la population sont présentés de masse abdominale et 11.11% d'amaigrissement

11.11% de syndrome de Koenig+diarrhée

11.11% de Diarrhée +masse abdominale + rectorragie +amaigrissement

**\*\*** 77.77% des patients qui ont une CRP positive et 22.22% des patients qui ont une CRP négative

**\*\*** 22.22% qui ont une topographie colique aussi 22.22% ont une topographie iléo colique et de même 22.22% des patients ont une topographie iléale et iléo-caecale et 22.22% grélique et colique et 11.11% de la population ont une topographie pancolique.

**\*\*** 11.11% des patients ont une maladie de Crohn perforante sténosante et inflammatoire aussi 11.11% qui ont un phénotype sténosant et aussi le même pourcentage pour le phénotype inflammatoire, un pourcentage de 33.33% présente les malades qui ont un phénotype perforant et aussi on a 33.33% de malades qu'ils ont le phénotype perforant et sténosant à la fois.

**\*\*** on a 44.44% des patients qui ont un caractère modéré de la maladie et 33.33% des patients qui ont un caractère sévère.

**\*\*** selon les lésions associées on a plus de la moitié de la population qui ont une manifestation anopérinéale mais sans manifestation extradigestive dont le taux c'est de 55.55% et 22.22% des malades n'ont ni manifestation extradigestive ni lésions anopérinéales, on a aussi 11.11% des malades qui ont une lésion ano périnéale plus manifestation extradigestive qui est la neuropathie sensitive et 11.11% ont une MED sans LAP.

**\*\*** parmi les malades qui ont une lésion anopérinéale qui sont au nombre de 6 malades on a:

1. Fistule : 50 % de la population de 6 malades
2. Abscess fessier : 16.66%
3. Fissure : 16.66%
4. Fissure+ fistule : 16.66 %

**1ere Conclusion :**

Dans notre population de 9 malades on a tous les types de signes cliniques de la maladie de Crohn dont la diarrhée et le syndrome de Koenig sont majoritaires avec un syndrome inflammatoire positif chez 7 malades et on a tous les topographies de tube digestif qui peuvent être atteintes par la maladie de Crohn dont la topographie colique et grélique sont majoritaires et concernant le phénotype de la maladie on a le phénotype perforant et sténosant qui sont majoritaires avec la lésion anopérinéale (fistule) prédominante dans la population.

**2) D'après l'analyse de la population après l'administration de l'anti TNF $\alpha$  on a :**

\*\*77.77% de la population ayant bénéficié de l'anti TNF $\alpha$  pour une fistule compliquant la maladie de Crohn et lorsque les traitements habituels (antibiotiques, drainage chirurgical, immunosuppresseurs.) ne sont pas suffisants. et 22.22% des malades pour poussée de la maladie de Crohn non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes ou d'un immunosuppresseur + une fistule compliquant la maladie de Crohn et lorsque les traitements habituels (antibiotiques, drainage chirurgical, immunosuppresseurs.) ne sont pas suffisants.

\*\*on a 44.44% de la population qui sont sous l'adalimumab et 33.33% de la population qui sont sous l'infliximab et 22.22% qui sont sous les deux molécules à la fois.

\*\*77.77% de la population sont sous l'anti TNF $\alpha$  seul et 22.22% sous la bithérapie dont la 2eme molécule est l'immunosuppresseur.

\*\* dans notre population on a 33.33% des malades qui ont été mis sous un anti allergique c'est le HHC.

\*\*dans notre population on a 1 malade (11.11%) présentant une Hypertransaminasémie modérée et 1 malade (11.11%) présentant une Rectorragie +kyste ovarien abcédé et 1 malade (11.11%) présentant une Céphalée+lésion cutanée érythémato-squameuse donc on a 66.66% de la population qui sont sans effets secondaires.

\*\*on a 77.77% de la population qui ne présentent aucune complication du traitement anti TNF $\alpha$  et 22.22% qui présentent des complications dermatologiques.

\*\* tous les malades dont 100% de population ont une qualité de vie bonne (bien être) avec une adaptation à leurs travaux tels que l'agriculture l'avocat ..... sous l'anti TNF $\alpha$  à noter aussi que la patiente HOUARI AMINA est enceinte et elle va bientôt accoucher.

\*\*disparition de la douleur chez tous les malades présentant la douleur au début  
Ainsi que les diarrhées

\*\* a noter que tous les patients qui y'ont une bonne évolution clinique et biologique sous anti tnf alfa ont aussi bénéficié d'un autre traitement de la maladie de Crohn c'est l'immunosuppresseur

**2eme conclusion :**

Dans notre population de 9 malades on a une très bonne évolution de l'état de santé quelque soit organique ou psychique et presque pour les 9 malades.

Conclusion finale

## **CONCLUSION FINALE :**

Cette étude confirme l'efficacité de l'infliximab et l'adalimumab dans la maladie de Crohn sévère et réfractaire et/ou fistulisante, ainsi que sa bonne tolérance à court terme. L'infliximab favorise le sevrage en corticoïdes. Le traitement immunosuppresseur associé au traitement a pour but de diminuer la fréquence des rechutes. La tolérance à court terme est bonne, mais la sécurité à long terme demeure à établir puisque la population est encore sous anti tnf alfa.



**ANNEXE**

## Fiche anti TNF $\alpha$

**Hôpital :** **médecin traitant :**  
**Numéro de dossier :**  
**Nom :** **prénom :**  
**Date de naissance :**  
**Adresse**  
**Téléphone :** **email :**

**La MICI :**

Maladie de Crohn : RCUH : colite inflammatoire :

**Date de diagnostic :**

**Topographie :**

**Phénotype :** inflammatoire : perforante : sténosante :

**LAP :**

**MED :**

**Indication retenue du traitement anti TNF alpha :**

1. poussée de la maladie de Crohn :
  - Non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes ou d'un immunosuppresseur.
  - ou chez lesquels les traitements sont mal tolérés ou contre indiqués.
2. Fistule compliquant la maladie de Crohn :
  - lorsque les traitements habituels (antibiotiques, drainage chirurgical, immunosuppresseurs.) ne sont pas suffisants.
  - ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre indiqués.
3. Poussée modérée ou sévère de rectocolite hémorragique :
  - en dépit d'un traitement par corticoïdes et par immunosuppresseurs
  - ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre indiqués.
4. A préciser les manifestations extra digestives (MED)

**Evaluation de la poussée avant administration du traitement :**

**Les signes cliniques :**

Diarrhée :  rectorragies :  syndrome de Koenig :

Masse abdominale :  amaigrissement :  fièvre :

**La biologie :**

CRP: GB: Gama GT:  
HB: ALAT: Créatinémie:  
ASAT: Urée: albumine:  
PA : Ferritinémie : plaquettes :

**Endoscopie :**

- Topographie des lésions :
- Gravité des lésions :-modérée :  sévère :

**Imagerie :**

TDM abdominale :  résultats : signes inflammatoires :

Entéro TDM :  fistules :

Entéro IRM :  sténoses :

IRM abdomino-pelvien :  abcès :

**Topographie :**

**Gravité/forme :**

**Score de best :**

**Traitement en cours :**

CTC IV: CTC PO:  
IS: AZT: 6MP: MTX: dose:

Autres :

**Antécédents :**

Tabac : oui : non :

Cardiopathie : neuropathie : cancers :

Chirurgie digestive : date : type :

Forme familiale : oui : non :

**Bilan pré thérapeutique :**

**Vaccination** TBC

B (sérologie complète+PCR)

Sérologie varicelle suivie d'une vaccination si(-) :

**Bilan d'auto-immunité :**

ANA : anticorps anti DNA double brin :  AC anti histone :

PSA (homme sup à 50 ans)

TDM thoraco-abdominale-pelvien (âge sup à 50 ans) :

Examen dermatologique :

Examen gynécologique +FCV :

**Tuberculose :**

Vaccination : oui : non : date :

ATCD personnel de la maladie : primo-infection :

TBC en cours :

Traitement pris : traitement en cours :

Guérison vérifiée :

Contage actuel :

IDR :(préciser si traitement ou situations anérgisante) : -≤5mm

-Entre 6\_14mm

-≥15mm

Quantifieurs/TS pot :(préciser si IS)

Radio pulmonaire :

**Traitement prophylactique anti TBC :**

Date de début :

Durée du traitement :

Drogues et posologie :

Tolérance :

**Traitement anti TNFa :**

**Date de début du traitement :**

**Date d'arrêt du traitement :**

**Molécule :** infliximab       adalimumab

**Dose :**

Monothérapie :       bithérapie :       azathioprine :   
6MP :   
Méthotrexate :

**Si infliximab : pré perfusion :** oui       non

Zyrtec

HHC

Autres

**Effets secondaires/incidents :**

Date de survenue (semaines :      )

Mineurs : type :

Majeurs : type :      traitement :

**Complications :**(préciser)

-infectieuses :       TBC :       autres :

-Dermatologique :

-Articulaires :

-Néoplasiques :

Autres :

**Traitement des complications :**

**La réponse au traitement d'induction de la maladie luminale :**

**Réponse** : clinique : oui  non :

Biologique : oui :  non

CRP

**Endoscopie** :(semaines : ) oui :  non :

Si oui :(préciser) :

Amélioration des lésions :

Aucun changement :

Aggravation :

**En cas de non réponse :**

-arrêt du traitement :

-Optimisation : -dose :

-Réduction d'intervalle :

-Les deux :

-changer d'anti TNF :

-chirurgie :

**Résultat :**

Réponse au traitement d'entretien :

Maintien de la réponse (semaines.....)

Perte de réponse (semaines.....)

En cas de perte de réponse : arrêt du traitement   
Optimisation   
Changer l'anti tnf   
Associer avec un immunosuppresseur   
Chirurgie

**Résultats : si LAP (+)**

Isolées :  associées a une atteinte intestinale :

**Type :**    Abcès       oui        non   
              Ulcération oui        non   
              Fistules       oui        non   
              Sténose anale oui        non

**IRM (avant le traitement) :** oui                    non

**Echo endoscopie :**                   oui                    non

**Classification de Cardiff :**

**Traitement spécifique :** Antibiotique (type posologie durée)

                                  Immunosuppresseur

                                  Drainage d'un abcès (sétons)

                                  Dilatation anale

**Réponse au traitement anti tnf :**

**Clinique :** oui                    non

**IRM :**    oui                    non

**Résultats :**           cicatrisation complète :

                                  Cicatrisation + de 50% :

                                  Absence de cicatrisation :

**Si non réponse :**    arrêt du traitement :

Optimisation :

Chirurgie :



## Les références :

1. World gastro enterology organisation 2009
2. <file:///C:/medecine/docs/DCEM2/module8/item118/texteI1.htm>  
10/11/2004 11:38:53
3. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI)
4. Juillet 2012 Santé-MAG
5. Regueiro M et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136: 441–50
6. [fr.wikipedia.org/wiki/maladie de Crohn](http://fr.wikipedia.org/wiki/maladie_de_Crohn)
7. [santé\\_médecine.comment ca marche.net/3961\\_maladie de Crohn\\_ symptômes](http://santé_médecine.comment_ca_marche.net/3961_maladie_de_Crohn_symptômes)
8. [www.passeportsanté.net](http://www.passeportsanté.net) maladie du système immunitaire
9. [www.ameli\\_santé.fr/maladie](http://www.ameli_santé.fr/maladie) de Crohn
10. [www.inserm.fr/maladie](http://www.inserm.fr/maladie) inflammatoires chroniques de l'intestin\_mici\_
11. [www.worldgastroenterology.org/inflammatory\\_bowel\\_disease.fr](http://www.worldgastroenterology.org/inflammatory_bowel_disease.fr)
12. [www.fmcgastro.org](http://www.fmcgastro.org)
13. [www.em\\_consulte.com/](http://www.em_consulte.com/) traitement de la maladie de Crohn par anticorps monoclonal
14. Hepatoweb.com
15. [Fr.wikipedia.org/wiki/inhibiteur du TNF](http://Fr.wikipedia.org/wiki/inhibiteur_du_TNF)
16. Santé médecine. [Comment ca marche.net/4486](http://Comment_ca_marche.net/4486) biothérapie
17. [www.docteur\\_clic.com /biothérapie.espx](http://www.docteur_clic.com/biothérapie.espx)
18. [Biothérapie.confort\\_domicile.com/biothérapie](http://Biothérapie.confort_domicile.com/biothérapie)
19. Association française de formation médicale continue en hépato gastro entérologie POST'U2014 PARIS
20. [WWW.em\\_consulte.com](http://WWW.em_consulte.com) d'U M Boubermelle 2008
21. [www.fmc.gastro.org](http://www.fmc.gastro.org) POST'U2014 paris
22. FMC.HGE POST'U2002\_NANTES