

Maîtriser la maladie de Crohn

Pr Antoine Cortot *, Dr Anne-Sophie Wurtz ** (avec la participation du Dr Marc Kreuter)

La maladie de Crohn touche un individu sur mille. Son diagnostic n'est pas difficile, mais nécessite des examens coûteux. L'anticorps anti-TNF est un nouveau traitement prometteur. Certains patients sont gravement handicapés par cette maladie dont l'origine reste inconnue, mais une prise en charge concertée avec le gastro-entérologue permet à la majorité des patients de mener une vie proche de la normale.

La maladie de Crohn est la principale maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Sa cause reste encore un mystère. Elle est, en France, un problème de santé publique parce que :

- c'est une maladie fréquente dont la prévalence chez l'adulte et l'incidence chez l'enfant augmentent ;

- elle atteint des sujets jeunes (pic d'incidence entre 18 et 30 ans) et évolue pendant toute la vie ;

- elle peut toucher tout le tube digestif, de la bouche à l'anus ;

- elle a une morbidité élevée en raison de la fréquence des poussées, du recours à la chirurgie, de son caractère chronique et de ses complications ;

- les traitements, même s'ils sont efficaces dans l'immédiat, ne sont que suspensifs ;

- son coût, déjà élevé, va croissant avec les nouveaux médicaments « biologiques » utilisés dans les formes résistant à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs.

Un pour mille, et ça monte

La prévalence de la maladie de Crohn augmente régulièrement dans les pays occidentaux ; en France, elle est estimée, en 2000, à 110 pour 100 000 habitants, ce qui indique qu'un Français a, au cours de sa vie, un risque sur 1 000 d'être atteint. La France se caractérise par une incidence plus élevée de maladie de Crohn (5,6 pour 100 000 habitants) que de rectocolite hémorragique (3,5 pour 100 000 habitants, chiffres du registre Epimad du nord-ouest de la France). On peut ainsi estimer qu'en 2005 la prévalence serait de 200 pour 100 000 habitants en région Nord-Pas-de-Calais, soit 8 000 cas pour quatre millions d'habitants. Extrapolés à l'ensemble du territoire, ces calculs laissent prévoir environ 120 000 cas de maladie de Crohn en France, en 2005. La maladie de Crohn prédomine chez la femme : 130 femmes sont atteintes quand 100 hommes le sont.



Maladie de Crohn colique : ulcérations creusantes avec aspect inflammatoire de la muqueuse.



Entre 1988 et 1999, l'incidence de la maladie de Crohn a augmenté dans le nord-ouest de la France ; toutes les tranches d'âge sont concernées. Le nombre de cas de maladie de Crohn de l'enfant représente, en France, 20 à 30 % de l'ensemble des cas. Des foyers de maladie de Crohn ont été décrits à l'échelle d'une région, d'une ville ou d'un village. Mais il est impossible de trancher entre facteurs d'environnement et génétiques ; jamais aucun facteur infectieux en particulier n'a pu être impliqué avec certitude.

Le tabac et le terrain génétique

Le seul facteur de risque qui ait été clairement identifié est le **tabac** qui augmente le risque et la gravité de la maladie, surtout chez la femme. Aucun élément étiologique ni physiopathologique, hormonal, alimentaire ou neuropsychiatrique ne peut être actuellement retenu. De très nombreux agents infectieux (mycobactéries, virus de la rougeole, *listeria* en particulier) ont été incriminés ; aucun n'a, à ce jour, été reconnu comme la cause de la maladie de Crohn. Ces agents infectieux ainsi que le rôle des bactéries de la flore intestinale, en particulier certains *Escherichia coli*, continuent à faire l'objet de recherches actives. Les **facteurs d'environnement** jouent un rôle probablement essentiel, comme l'indique le doublement d'incidence au Royaume-Uni de la maladie en dix ans dans des populations migrantes asiatiques ; leur nature est inconnue. Ces facteurs agissent sur un terrain génétiquement susceptible. La fréquence des formes familiales varie de 8 à 40 %. Le risque en population générale (risque absolu) de maladie de Crohn est de l'ordre de 1 ‰ (chiffre calculé à partir de la prévalence de 110/100 000). Pour un parent du premier degré (parents-enfant, frère-sœur) d'un malade atteint de maladie de Crohn, le risque est de

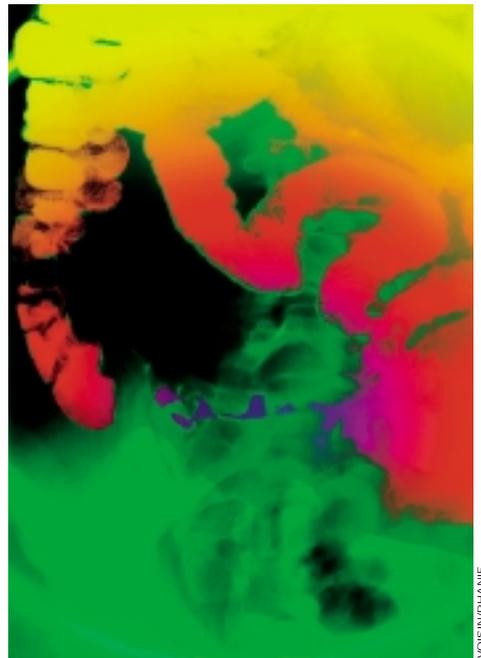
dix à quinze fois plus élevé, c'est-à-dire de 1 ‰.

L'étude de familles de maladie de Crohn a permis, en 1996, de localiser des *loci* de susceptibilité notamment sur le **chromosome 16** et plus récemment, en 2001, de mettre en évidence des mutations sur le **gène Card 15**. La fonctionnalité de ces mutations n'est pas encore établie. La maladie de Crohn est prise en charge à 100 % dans le cadre des affections de longue durée (**ALD**). Le chiffre de malades bénéficiant d'une affection de longue durée n'est pas connu. Il sous-évalue probablement la prévalence de la maladie, certains patients étant déjà pris en charge pour d'autres raisons et d'autres (5 à 20 % de l'ensemble) ne souhaitant pas que leur maladie soit déclarée en affection de longue durée. La proportion de patients atteints de maladie de Crohn capables d'exercer complètement leur profession initiale est de 75 à 80 %.

Diarrhée, coliques et signes extradiigestifs

Les signes initiaux, les symptômes et les complications révélateurs de la maladie de Crohn dépendent de la topographie des lésions [voir tableau page 3].

• **Les symptômes digestifs sont dominés par la diarrhée**, les douleurs abdominales et l'amaigrissement. La diarrhée est le symptôme d'alarme : parfois glairo-sanglante en cas d'atteinte colique étendue, le plus souvent faite de selles fréquentes (six à dix par jour ou plus), souvent nocturnes, liquides ou molles. Les douleurs peuvent être de type « inflammatoire » (permanentes, renforcées par l'émission des selles) ou « mécanique » postprandiales, à type de colique, avec une sensation de blocage cédant dans une débâcle bruyante.



VOISIN/PHANIE

• L'altération de l'état général est dominée par la **fatigue et l'amaigrissement progressif**, parfois rapide, dû à l'anorexie et aggravé par des régimes alimentaires autant draconiens que inadaptes !

• Les **manifestations extradiigestives** précèdent, accompagnent ou apparaissent indépendamment des symptômes intestinaux. Il s'agit de signes :

- articulaires (polyarthralgies le plus souvent, polyarthrites inflammatoires, spondylarthrite, sacro-iléite) ;
- cutanés (érythème noueux, *pyoderma gangrenosum*) ;
- oculaires (uvéïte, iritis) ;
- muqueux (aphtose buccale) ;
- généraux (fièvre) ;
- les symptômes ano-périnéaux ont une grande valeur diagnostique (fissures, fistules ou abcès de la marge anale).

Ces manifestations extradiigestives surviennent parallèlement aux poussées de la maladie et régressent avec le traitement de celles-ci le plus souvent. Parfois elles continuent à évoluer pour leur propre compte, en par-

ticulier les arthrites qui peuvent devenir des arthrites inflammatoires chroniques. A l'inverse, il faut rechercher systématiquement une maladie de Crohn en cas d'association de l'une de ces manifestations à de la diarrhée ou à un amaigrissement.

Un diagnostic facile, mais cher

Des examens, invasifs ou non, mais coûteux, sont indispensables au diagnostic et au suivi :

- œso-gastroscolopie et iléo-coloscopie avec biopsies ;
- transit baryté du grêle ;
- lavement opaque ;
- échographie ;
- tomодensitométrie ;
- imagerie par résonance magnétique.

• **Liléo-coloscopie** est le premier examen à faire lorsqu'on suspecte une maladie de Crohn. Elle permet de visualiser les lésions et de pratiquer des biopsies. Les lésions siègent avec prédilection sur l'iléon, le côlon et l'anus. Elles se répartissent entre 25 % d'iléites pures, 50 % d'iléocolites et 25 % de colites pures. Au sein d'un segment atteint, les lésions sont hétérogènes avec des intervalles de muqueuse saine ; au fil du tube digestif, les lésions sont segmentaires,

discontinues, intercalées de zones saines (par exemple, atteinte iléocolique droite et sigmoïdienne). L'atteinte est transmurale avec un épaississement pariétal important et une sclérolipomatose.

Les lésions endoscopiques au cours de la maladie de Crohn sont :

- l'érythème ;
- les ulcérations de formes et de tailles variables ;
- les sténoses plus ou moins ulcérées ;
- les fistules se prolongeant dans le mésentère, la paroi intestinale ou un viscère voisin.

Liléo-coloscopie se pratique sous anesthésie générale, après une préparation colique la veille et le jour de l'examen. Le patient doit être informé de ses risques (perforation colique une fois sur trois mille à cinq mille examens) et de sa prise en charge. Son coût, variable, inclut, outre l'acte lui-même (K 80), l'anesthésie générale et l'hospitalisation de jour. Il varie de 2 000 à 4 000 F

• **L'endoscopie digestive haute** n'est indiquée qu'en cas de douleurs épigastriques, vomissements ou douleurs thoraciques compatibles avec une atteinte digestive haute (K 50 avec biopsies soit 630 F).

L'analyse histologique des biopsies montre un infiltrat inflammatoire à proximité des ulcérations, qui s'étend également en profondeur, parfois associé à des fissures ou à une sclérose. Des follicules lymphoïdes néoformés se retrouvent dans toutes les couches de la paroi. Le **granulome tuberculoïde** est un amas de cellules épithélioïdes et géantes sans nécrose, que l'on retrouve dans seulement 30 % des maladies de Crohn au niveau de la paroi ou des ganglions. Il constitue un puissant argument diagnostique, bien qu'il puisse se voir dans d'autres affections rares (tuberculose, yersiniose, maladie de Behçet).

• **Le transit du grêle** est le plus utile des examens radiologiques ; il met en évidence des ulcérations, des sténoses, des fistules caractéristiques de la maladie. Le transit baryté, plus facile à réaliser que l'entéroclyse (baryte introduite en postpylorique par une sonde gastrique fine), est très largement préféré des malades (Z 90 soit 954 F) !

• **La tomодensitométrie abdominale** est moins utilisée pour le diagnostic que pour la détection des complications, comme les abcès et fistules qui peuvent révéler la maladie de Crohn (FTR [forfait radiologique

La maladie de Crohn selon la topographie de ses lésions

Topographie des lésions	Fréquence	Signes initiaux et associations de symptômes	Complications
Carrefour iléo-cæcal	40 %	Douleurs abdominales, diarrhée, fièvre, masse abdominale, fistules	Occlusion du grêle, fistule, masse inflammatoire
Grêle	30 %	Douleurs abdominales, diarrhée, fièvre, stéatorrhée, masse abdominale, amaigrissement	Occlusion du grêle sur sténose, fistule, masse inflammatoire, malabsorption, retard de croissance
Côlon	25 %	Selles sanglantes, diarrhée, amaigrissement, fièvre	Anémie, fistule, occlusion, lésions ano-périnéales
Autres	5 %	Diarrhée, douleurs abdominales, amaigrissement, arthralgies, aphtes buccaux	Lésions buccales, cutanées, articulaires, oculaires, hépatiques

technique] : 410 F + Z 19 soit 750 F + produit de contraste).

• **Une inflammation biologique** est présente dans les formes inflammatoires de la maladie : polynucléose neutrophile, augmentation de la vitesse de sédimentation et plus spécifiquement de la protéine C réactive, thrombocytémie. Une anémie est fréquente, à la fois ferriprive et liée à l'inflammation chronique. Le retentissement nutritionnel est apprécié sur l'existence d'une hypoalbuminémie, d'une hypocholestérolémie et de carence en folates, en vitamines A et B12.

Puzzle terminé, diagnostic affirmé

Le diagnostic de maladie de Crohn est généralement facile, à condition de faire réaliser les examens nécessaires devant une diarrhée chronique, apparue rapidement chez un malade plutôt jeune, avec des signes « d'alarme » : amaigrissement, douleurs abdominales, aphtes, fièvre, arthralgies, œil rouge, signes ano-périnéaux, en particulier. C'est un faisceau d'arguments, cliniques, épidémiologiques (formes familiales, tabagisme, sexe féminin), endoscopiques, radiologiques, sérologiques (anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* positifs [ASCA] dans 60 % des maladies de Crohn), anatomopathologiques, qui permet de poser le diagnostic.

La maladie est considérée comme certaine si au moins un granulome tuberculoïde est retrouvé à l'histologie, mais ce cas ne se présente qu'une fois sur trois et le diagnostic de maladie de Crohn est le plus souvent porté sur les autres critères.

Maladie chronique, compliquée, résistante

Chez l'adulte, l'évolution individuelle est **imprévisible** et très **variable** d'un patient à l'autre. Certains malades ne font que deux à trois

poussées dans leur vie, voire une seule poussée inaugurale. Cependant, qu'il s'agisse de rechutes, de poussées graves, de poussées fréquentes, vingt-cinq ans après le diagnostic, 30 à 50 % des malades conservent une maladie active. Le profil évolutif ultérieur de la maladie est assez bien corrélé au nombre de poussées pendant les deux à trois premières années d'évolution. La résistance aux traitements des poussées et aux traitements de fond, ainsi que la cortico-dépendance participent à la chronicisation de la maladie.

Des complications rendent la vie quotidienne des malades pénible et parfois insupportable : fistules, abcès, sténoses digestives, lésions ano-périnéales parfois délabrantes (leur risque de survenue est, à terme, de 50 %), perte de fonction du sphincter anal et stomies définitives (risque compris entre 5 et 15 % après vingt ans d'évolution, en particulier chez les patients ayant des lésions proctologiques).

Le taux d'intervention chirurgicale, élevé au cours des deux premières années suivant le diagnostic, puisqu'elles atteignent près de 45 %, se stabilise ensuite à environ 5 % par an. Le taux de réintervention est aussi d'environ 5 % par an. Les principales indications de la chirurgie sont :

- les sténoses iléo-coliques et coliques ;
- les abcès ;
- les fistules internes résistantes au traitement médical ;
- les formes limitées réfractaires ;
- les colites sévères.

La chirurgie traite essentiellement les complications de la maladie de Crohn, mais, même si elle induit une rémission souvent de longue durée, en particulier dans les formes iléo-coliques, ne la guérit pas.

L'extension de la maladie de Crohn à une grande surface d'intestin grêle peut entraîner une insuffisance in-

testinale, parfois aggravée par des résections itératives. La nutrition parentérale à domicile, prolongée ou définitive, devient parfois indispensable ; elle concerne, en 2000, une centaine d'adultes en France (c'est-à-dire 20 % de l'ensemble des indications à la nutrition parentérale à domicile).

Surmortalité

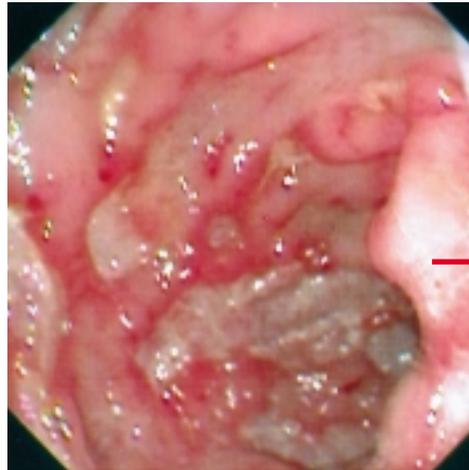
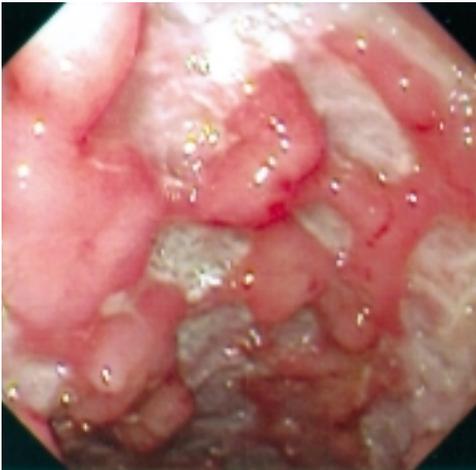
Les études les plus récentes ont révélé une surmortalité liée au **cancer colo-rectal**, aux **maladies hépatobiliaires** (cholange sclérosante primitive) et aux interventions chirurgicales. Le risque de cancer colo-rectal est moins bien connu qu'au cours de la rectocolite hémorragique (RCH), mais probablement identique, soit 7 à 25 % après vingt-cinq ans d'évolution de la maladie.

Maximal lors des maladies de Crohn qui atteignent tout le côlon, ce risque est corrélé à la durée d'évolution de la maladie. Les malades avec des atteintes segmentaires limitées iléales et/ou coliques, n'ont probablement pas de surrisque de cancer colo-rectal.

Le risque d'**ostéopénie** est accru au cours de la maladie de Crohn, à cause de la corticothérapie, du processus inflammatoire et de la malabsorption intestinale. La densitométrie osseuse est un moyen de diagnostic précoce, mais elle n'est actuellement pas remboursée (coût : de 400 à 1 400 F).

Retard staturo-pondéral chez l'enfant, problème de la femme enceinte

Chez l'enfant, la maladie de Crohn peut débuter **à partir de 5 ans**, le pronostic ne dépendant pas de l'âge de survenue de la première poussée. Un retard staturo-pondéral et pubertaire existe dans 40 à 50 % des cas. L'indication d'une assistance nutritionnelle prolongée, en général enté-



Colite aiguë grave avec ulcérations en puits et mise à nu de la sous-muqueuse.

A. C.

rale ou plus rarement parentérale, est plus fréquente que chez l'adulte : cela a d'évidentes conséquences sur la qualité de vie.

Le risque de transmission d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin d'une mère à son enfant est de 1,5 à 3,5 %, quand seul l'un des deux parents est atteint. La réduction du nombre de grossesses au cours de la maladie de Crohn est due aux craintes de la malade ou du médecin, alors que la fécondité des patientes est normale. Lorsque la maladie est active lors de la conception, son contrôle semble plus difficile. Lorsqu'elle est en rémission, le risque et la gravité des poussées ne sont pas augmentés.

Il faut donc **éviter toute conception pendant les poussées** de la maladie d'autant que celle-ci ne constitue pas une contre-indication à une contraception estroprogestative. Il n'y a pas de surrisque de malformation congénitale, d'enfants mort-nés et d'hypotrophie. Seul un risque de prématurité pendant le troisième trimestre a été rapporté dans certaines études.

Les études de qualité de vie réalisées en France auprès de malades atteints de maladie de Crohn ont révélé que les principales craintes des patients étaient le caractère impré-

sible de la maladie de Crohn, la peur d'être moins en forme, d'être opéré et d'avoir une stomie.

La réussite sociale est identique ou meilleure que celle de la population générale. La majorité des malades (75 à 90 %) conserve une activité professionnelle à plein temps.

Ces données rassurantes montrent que la majorité des malades atteints de maladie de Crohn mène une vie proche de la normale, même si une petite fraction touchée par des formes plus invalidantes est très handicapée par la maladie.

Ni prévention primaire, ni dépistage, mais information et prévention des rechutes

Il n'y a actuellement pas de prévention primaire de la maladie de Crohn. La prévention de la rechute est fondée :

- sur des traitements médicamenteux : aminosalicylés, azathioprine ou 6-mercaptopurine, méthotrexate (justifiant une surveillance attentive) ;
- sur l'arrêt du tabagisme.

La faible fréquence de la maladie de Crohn ne justifie pas de dépistage systématique, même dans les familles à risque, d'autant que les moyens

diagnostiques actuels sont invasifs (endoscopies) et coûteux. Cette attitude pourrait changer si un test sérologique de dépistage préclinique, utilisant la mutation récemment décrite sur le gène Card 15, était mis au point. Parce que la maladie de Crohn n'est pas bien connue du grand public, le mot même de Crohn fait peur. L'anxiété engendrée par ce diagnostic doit trouver une réponse auprès du médecin. Depuis une quinzaine d'années, les malades et leurs familles peuvent également s'informer auprès de l'Association Française Aupetit (AFA**), qui joue un rôle important de soutien à la recherche et d'information du public dans cette affection.

Nouveau, l'anticorps anti-TNF monoclonal

• **Le traitement des poussées** [voir tableau « Les traitements médicaux de la maladie de Crohn » page 6] relève des anti-inflammatoires :

- des dérivés salicylés (5-ASA ou mésalazine, portion active de la sulfasalazine libérée dans le côlon sous l'action de la flore bactérienne) dans les poussées légères à modérées ;
- des corticoïdes dans les poussées plus sévères.

La mésalazine est donnée sous forme de comprimés ou de granulés

de Pentasa®, de comprimés de Rowasa® ou Fivasa® (3 à 4 grammes par jour). Lolsalazine (Dipentum®) est constituée de deux molécules de 5-ASA reliées par un pont disulfure et libérées dans le côlon. Son utilisation est limitée par la diarrhée fréquente induite aux doses thérapeutiques. Les corticoïdes peuvent être donnés sous forme classique de dérivés de la prednisolone (un milligramme par kilo et par jour) ou sous forme de corticoïde topique à délitement intestinal retardé (budésonide [Entocort®], 9 mg par jour). Un tiers environ des malades deviennent corticodépendants, c'est-à-dire que leurs symptômes sont contrôlés tant qu'ils sont sous 20 à 25 mg de prednisolone et réapparaissent dès que les doses sont abaissées.

• **Les traitements locaux** sont réservés aux atteintes rectales ou recto-sigmoïdiennes prédominantes ou exclusives, ce qui est beaucoup moins fréquent dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite hémorragique. Il peut s'agir de :

- 5-ASA (ou mésalazine) sous forme de suppositoires (Pentasa® : 1 gramme par suppositoire; Rowasa® : 500 mg par suppositoire), lavements (Pentasa® suspension rectale : 1 gramme par flacon) ;
- 4-ASA (Quadrassa® solution rectale : 2 grammes par flacon) ;
- corticoïdes locaux, administrés sous forme de lavements (Bet-

nesol® solution rectale : 5 mg par flacon; Rectovalone® : 250 mg de tixocortol par flacon) ou mousses (Procortocort® : 90 mg d'hydrocortisone par dose; Colofoam® : 100 mg d'hydrocortisone par dose).

Ces traitements locaux peuvent être associés à des traitements de même classe thérapeutique par voie générale.

• **En traitement d'entretien** :
— les dérivés salicylés (2 à 3 grammes par jour) sont utilisés en première intention lorsque le malade a présenté des poussées légères à modérées ;

— pour la prévention des récives postopératoires, la mésalazine est efficace à la dose de 3 grammes par jour ;

— les immunosuppresseurs (azathioprine : 2 mg par kilo et par jour) sont utilisés dans les formes plus sévères : formes corticodépendantes, atteintes grêliques ou coliques étendues d'emblée, formes proctologiques sévères et après résection étendue du grêle ;

— le méthotrexate (25 mg en intramusculaire une fois par semaine) est réservé aux formes résistantes ou intolérantes à l'azathioprine.

• **L'anticorps anti-TNF** (Tumor Necrosis Factor) monoclonal (Remicade®) entraîne des taux de réponse et de rémission de respectivement

60 % et 30 % à quatre semaines, après une seule perfusion intraveineuse sur deux heures (5 mg par kilo) chez des malades atteints de maladie de Crohn réfractaires aux autres traitements, contre 9 % avec le placebo.

Des perfusions répétées tous les deux mois en traitement d'entretien pendant l'année qui suit la mise en rémission permettent de maintenir les malades à l'abri de rechute. Ce traitement pourrait donc être efficace dans le maintien en rémission de la maladie de Crohn. Sa place dans la stratégie thérapeutique n'est pas encore complètement précisée et ses effets secondaires à long terme encore mal connus. Son prix en limite actuellement l'utilisation (1 981,84 euros l'injection environ).

Traitements prolongés, surveillance programmée

Tous les traitements utilisés dans la maladie de Crohn sont appelés à être répétés ou prolongés et requièrent une surveillance.

• Les précautions à prendre lors d'une **corticothérapie** sont indiquées dans le tableau « Précautions à prendre sous corticothérapie dans la maladie de Crohn » page 7. La plupart des complications sont décelées par la simple surveillance clinique. Si la corticothérapie est prolongée, il

Les traitements médicaux de la maladie de Crohn

	Poussées légères à modérées	Poussées moyennes	Poussées sévères
Traitement de la poussée	<ul style="list-style-type: none"> • Mésalazine • Budésonide • Antibiotiques (ciprofloxacine, métronidazole) 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoïdes classiques • Budésonide 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoïdes IV • Ciclosporine IV • Nutrition parentérale • Anti-TNF IV ?
Traitement d'entretien	<ul style="list-style-type: none"> • Mésalazine • Budésonide ? (à l'étude) 	<ul style="list-style-type: none"> • Azathioprine • Méthotrexate • Mycophénolate mofétile ? (à l'étude) 	<ul style="list-style-type: none"> • Azathioprine • Méthotrexate • Anti-TNF IV tous les deux mois ? • Thalidomide

Précautions à prendre sous corticothérapie dans la maladie de Crohn

Attitude théorique	Attitude pratique
Régime sans sel	Non (aggrave l'anorexie)
Supplémentation en potassium	Non, sauf diarrhée importante
Restriction en hydrate de carbone	Non, sauf si diabète, obésité ou parent du premier degré diabétique
Prévenir la prise excessive de poids	Oui
Dépistage de l'insuffisance surrénale	Oui, si cure de plus de trois mois
Dépistage de la cataracte	Oui, si traitement prolongé
Dépistage d'une anguillulose	Oui, si éosinophilie ou si malade originaire d'une aire d'endémie
Dépistage d'une tuberculose (et traitement si antécédent non traité)	Oui

faut vérifier régulièrement l'absence d'anomalie de la pression intra-oculaire et d'opacités sous-capsulaires postérieures du cristallin tous les six mois, notamment chez l'enfant.

Lostéopénie cortisonique doit être prévenue par l'administration de calcium (1 gramme par vingt-quatre heures) et de vitamine D (400 à 800 UI par vingt-quatre heures) ; les bisphosphonates (étidronate, alendronate) semblent plus efficaces et doivent être utilisés s'il existe d'autres facteurs de risque associés (âge, ménopause, faible activité physique, tabac) ou si une ostéopénie avérée est décelée par densitométrie osseuse.

• **Les dérivés 5-aminosalicylés** sont dans l'ensemble très bien tolérés. La néphropathie, en raison de son caractère insidieux et du danger d'insuffisance rénale irréversible (un à trois cas pour mille), doit être détectée par un dosage de créatininémie lors de l'instauration du traitement, puis tous les trois mois durant la première année, puis tous les six mois. En cas d'élévation de son taux de plus de 25 % (même si ce taux reste inférieur à la limite de la normale), le diagnostic doit être suspecté.

• La prise **d'azathioprine** est associée à un risque d'accidents d'intolérance précoces (5 à 15 % des cas), en particulier la pancréatite aiguë, qui surviennent presque toujours durant le premier mois. La surveillance du traitement comporte un hémogramme tous les sept à dix jours durant les trois premiers mois, puis toutes les six à huit semaines, avec une fois sur deux, le dosage des transaminases hépatiques.

• Le risque de cytopénie est plus faible avec le **méthotrexate**, mais justifie une surveillance identique. L'apparition d'une toux et d'une dyspnée, parfois associées à une fièvre, doit

faire suspecter une pneumopathie d'hypersensibilité et interrompre le traitement. La persistance d'anomalies des tests hépatiques, qu'on aura réalisés tous les un à deux mois, sur deux ou trois dosages successifs doit conduire à réaliser une biopsie hépatique, qui, dans la plupart des cas, ne révélera que des lésions histologiques très modérées. Les risques d'hépatotoxicité sont accrus en cas d'alcoolisme, d'obésité, de diabète ou de maladie hépatique préexistante. Il est conseillé de prescrire de l'acide folique pour améliorer la tolérance au traitement.

Lutte antitabac et parfois régimes alimentaires

Le tabac joue un rôle nocif dans la maladie de Crohn : les fumeurs ont une probabilité deux fois plus élevée de développer la maladie que les non-fumeurs. L'exposition à un **tabagisme passif à la naissance** multiplie par cinq le risque de développer une maladie de Crohn, ce risque étant corrélé à la dose à laquelle l'enfant a été exposé. Les femmes qui fument ont quatre fois plus de risque de rechuter de leur maladie de Crohn que les non-fumeurs. Le recours aux immunosuppresseurs et le taux d'intervention ou de réintervention chirurgicale (marqueurs de sévérité de la maladie) sont plus élevés chez les femmes atteintes de maladie de Crohn qui fument. L'arrêt du tabac oc-

> LES QUESTIONS DU GÉNÉRALISTE

Petit cas clinique

Le Généraliste. — *Après une première poussée de maladie de Crohn, un homme jeune aurait perdu dix kilos en trois semaines et aurait retrouvé son poids initial en quelques jours grâce à un traitement par Remicade® (anti TNF) en Australie (Brisbane). Est-ce possible ?*

Antoine Cortot. — C'est tout à fait possible car Remicade® agit comme un immunosuppresseur puissant et rapide : on peut imaginer une réponse très spectaculaire de ce type au cours d'une poussée très inflammatoire de la maladie. En cas d'amaigrissement dû à des sténoses cicatricielles et de mécanisme plus « obstructif », l'effet serait moins spectaculaire.



cupe donc une place à part entière dans le traitement de cette maladie, mais il reste souvent difficile à obtenir (moins de 10 % des cas). Il est aujourd'hui démontré qu'il a un impact positif sur l'évolution de la maladie. Les arguments en faveur des régimes d'exclusion sont peu convaincants. On ne connaît pas d'aliment responsable du déclenchement de la maladie ou des poussées inflammatoires. Aucun régime n'est par conséquent en mesure de prévenir leur survenue. L'alimentation doit donc être aussi proche que possible de la normale, variée, n'ayant comme seule limite que la tolérance du malade.

Il faut éviter les régimes fantaisistes qui n'ont souvent comme seul résultat que d'aggraver l'amaigrissement. Les seules exceptions sont :

— les poussées comportant une diarrhée importante au cours desquelles, pour le confort, on peut réduire temporairement la quantité de fibres alimentaires ;

— les patients porteurs de sténoses intestinales symptomatiques : les aliments végétaux filandreux, qui risquent de faire bouchon dans l'intestin, doivent être évités ;

— chez certains malades dénutris, des suppléments caloriques et protéiques par voie orale peuvent être utiles, mais sont souvent difficiles à maintenir de façon prolongée ; le recours à une assistance nutritionnelle par voie entérale à domicile (ou plus rarement parentérale) peut être nécessaire ;

— un apport de fer est indiqué s'il existe une anémie, sous forme parentérale quand l'anémie est sévère ; en cas de résection iléale de plus de trente centimètres, il est utile de faire des injections de vitamine B12.

Un soutien psychologique, voire psychiatrique, est parfois très utile, surtout chez la petite frange de malades qui doit faire face aux formes chroniques actives de la maladie. Cependant, le gastro-entérologue (avec

le médecin traitant) a un rôle très important dans ce soutien : il doit donner une information aussi complète que possible sur la maladie, en un langage accessible, et rassurer en tordant le cou aux idées fausses. Il doit être attentif dans ses choix thérapeutiques au retentissement de la maladie sur la vie professionnelle, sociale (activités associatives, sportives) et familiale (retentissement sur les relations avec le conjoint et les enfants). ■

Références

J.-C. Rambaud, *Les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*, collection « Pathologie Science », éditions John Libbey Eurotext, Paris, 1998.

* CHRU, hôpital Claude Huriez, 59037 Lille Cedex

** Service des maladies de l'appareil digestif, centre hospitalier universitaire, 97159 Pointe-à-Pitre /Abymes.

*** AFA : hôpital Rothschild, 33, bd de Picpus, Paris Cedex 12 (Internet : info-accueil@afa.asso.fr ; www.afa.asso.fr).