

La maladie de Crohn

Introduction

La maladie de Crohn (MC) est la principale maladie inflammatoire chronique de l'intestin de cause à ce jour inconnue. Elle est, en France, un problème de santé publique parce que :

- a) c'est une maladie fréquente dont la prévalence chez l'adulte et l'incidence chez l'enfant augmentent;
- b) elle atteint des sujets jeunes (pic d'incidence entre 18 et 30 ans) et évolue pendant toute la vie ;
- c) elle peut atteindre tout le tube digestif, de la bouche à l'anus ;
- d) 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 ;
- e) les traitements même s'ils sont efficaces dans l'immédiat, ne sont que suspensifs ;
- f) son coût, déjà élevé, va croissant avec les nouveaux médicaments « biologiques », utilisés dans les formes résistantes à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs.

Epidémiologie descriptive

La prévalence de la MC augmente régulièrement dans les pays occidentaux : en France, elle est estimée en 2000, à 110 pour 100.000 h, ce qui indique qu'un français a, au cours de sa vie, un risque sur 1000 d'être atteint; la prévalence, estimée pour 2005 en région Nord-Pas-de-Calais, est de 200 pour 100 000 h (8000 cas pour 4 millions d'habitants et pour l'ensemble de la France de 120.000 cas). La France se caractérise, par une incidence plus élevée de MC - 5,6 pour 100.000 h - que de rectocolite hémorragique - 3,5 pour 100.000 h - (registre EPIMAD du Nord-Ouest de la France). Elle prédomine chez la femme.

Les MC pédiatriques, notamment les formes survenant avant l'âge de 5 ans, et les formes fistulisantes augmentent en incidence. Le nombre de cas de MC de l'enfant représente en France 20 à 30 % de l'ensemble des cas.

Des foyers de MC ont été décrits à l'échelle d'une région, d'une ville ou d'un village.

Facteurs de risque

Un seul a été clairement identifié : 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 MC.

Les facteurs d'environnement jouent un rôle probablement essentiel, comme l'indique le doublement d'incidence de la maladie en 10 ans, au Royaume-Uni, 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 %. Pour un parent du premier degré, le risque relatif d'être atteint de MC est de 10, le risque absolu étant de l'ordre de 1 pour 100. L'étude de familles de MC a permis de localiser des loci de susceptibilité notamment sur le chromosome 16 et plus récemment de mettre en évidence des mutations sur le gène NOD2. La fonctionnalité de ces mutations n'est pas encore établie.

Prise en charge sociale

La MC est prise en charge à 100 % dans le cadre des Affections de Longue Durée (ALD). Le chiffre de malades bénéficiant d'une ALD 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 ALD. La proportion de patients atteints de MC capables d'exercer complètement leur profession initiale est de 75-80 %.

Aspects cliniques

Circonstances de découverte

Manifestations intestinales et générales

Les signes initiaux, les symptômes et les complications révélateurs de la maladie sont fonction de la

topographie des lésions (Tableau I). 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 (6-10/j ou plus), souvent nocturnes, liquides ou molles. Les douleurs peuvent être de type « inflammatoire » (permanente renforcées par l'émission des selles) ou « mécaniques » post prandiales, à type de colique, avec une sensation de blocage cédant dans une débâcle bruyante. L'altération de l'état général est dominée par la fatigue et l'amaigrissement progressif souvent favorisé par l'anorexie et des régimes alimentaires autant draconiens qu'inadaptés

Manifestations extra-intestinales

Elles précèdent, accompagnent ou apparaissent indépendamment des symptômes intestinaux. Il s'agit de signes articulaires (arthralgies, arthrites inflammatoires), 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).

Diagnostic

Des examens invasifs ou non, mais coûteux, sont indispensables au diagnostic et au suivi : (a) examens invasifs : oeso-gastroscopie et coloiéoscopie avec biopsies ; (b) examens non invasifs ou moins invasifs : transit baryté du grêle, lavement opaque, échographie, tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique.

Endoscopie

L'iléocoloscopie permet de visualiser les lésions et de pratiquer des biopsies (Figure 1). La prévalence des lésions rencontrées est la suivante : 93 % d'ulcérations superficielles, 74 % d'ulcérations creusantes, 49 % d'oedème, 44 % d'érythème, 41 % de pseudopolypes, 41 % d'ulcérations aphtoïdes. 10 % de sténose ulcérée et 2 % de sténose cicatricielle. Cet examen 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 1 fois sur 8 à 12 000 examens) et de leur prise en charge. Son coût variable

inclut outre l'acte lui-même (K80), l'anesthésie générale et l'hospitalisation de jour. Il varie de 2000 à 4000 F.

L'endoscopie digestive haute n'est indiquée qu'en cas de douleurs épigastriques, vomissements ou douleurs thoraciques compatibles avec une atteinte digestive haute. Radiologie

Le transit du grêle est le plus utile, permettant de mettre en évidence des ulcérations, des sténoses, des fistules caractéristiques de la maladie. Le transit baryté est plus facile à réaliser que l'entéroclyse (baryte introduite en post-pylorique par une sonde gastrique fine) et est très largement préféré des malades !

La tomodensitométrie abdominale est moins utilisée pour le diagnostic que pour la détection des complications telles abcès et fistules qui peuvent révéler la MC.

Examens biologiques

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 C-réactive protéine, 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, hypocholestérolémie et de carence en folates, en vitamine A et B12. Le diagnostic de MC est généralement facile à condition de faire réaliser les examens nécessaires devant une diarrhée chronique, apparu rapidement chez un malade plutôt jeune avec des signes « d'alarme » : amaigrissement, douleurs abdominales, aphtes, fièvre, arthralgies, oeil rouge, signes anopérinéaux, en particulier.

Evolution, complications

Chez l'adulte, les risques de la MC sont la rechute, les poussées graves, les poussées fréquentes (20 ans après le diagnostic, 25 % des malades conservent une maladie active), la résistance aux traitements de la poussée (forme chronique active), la résistance aux traitements de fond et la corticodépendance, l'extension de la maladie à une grande surface d'intestin grêle, la nécessité d'interventions itératives (plus de 60 % des malades doivent un jour être opérés dans les 10 ans suivant le

diagnostic), les fistules et les sténoses digestives, les lésions anopérinéales parfois délabrantes (leur risque de survenue est, à terme, de 50 %), la perte de fonction du sphincter anal et les stomies définitives (risque de 25 % chez les patients ayant des lésions proctologiques), l'insuffisance intestinale par extension de la maladie et/ou résections itératives, la nutrition parentérale à domicile prolongée ou définitive (elle concerne, en 2000, une centaine d'adultes en France, i.e. 20 % de l'ensemble des indications à la nutrition parentérale à domicile) ; l'ostéopénie, les accidents thrombo-emboliques, le cancer du colon (risque inférieur à celui de la rectocolite hémorragique). Chez l'enfant le retard staturo-pondéral et pubertaire survient dans 40 à 50 % des cas. L'indication à une assistance nutritionnelle prolongée, en général entérale ou plus rarement parentérale, est plus fréquente que chez l'adulte : ceci a d'évidentes conséquences sur la qualité de vie. Grossesse.

Le risque de transmission d'une MICI d'une mère à son enfant est de 1,5 à 3,5 %, quand seul l'un des deux parents est atteint. Le risque de malformation foetale n'est pas augmenté. L'activité de la maladie, lors de la conception, influence le risque de poussée de MC pendant la grossesse (il passe de 25 % - si la maladie est inactive - à 50-65 % si elle est active à la conception) ; 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 oestro-progestative.

Ostéopénie.

Son risque est accru au cours de la MC, du fait 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 1400 FF).

Prévention, dépistage ; information et éducation du public

Prévention. Il n'y a actuellement pas de prévention primaire de la MC. La prévention de la rechute est basée sur des traitements médicamenteux : aminosalicylés, azathioprine ou 6-mercaptopurine, methotrexate (justifiant une surveillance attentive) - et sur l'arrêt du tabagisme. Dépistage.

La faible fréquence de la MC 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 était mis au point ou si une mutation génétique était identifiée.

Information et éducation du public.

Parce que la MC n'est pas bien connue du grand public, le mot même de « Crohn » fait peur.

Heureusement, les malades et leurs familles sont informés, par des associations, en particulier l'Association François Aupetit (AFA), qui joue un rôle important de soutien à la recherche et d'information du public dans cette affection.

Actualité thérapeutique (Tableau II)

Le traitement des poussées relève des anti inflammatoires, des dérivés salicylés dans les poussées légères à modérée, et des corticoïdes dans les poussées plus sévères. Ceux-ci peuvent être donnés sous forme classique dérivés de la prednisolone ou sous forme de corticoïde topique à délitement intestinal retardé (Budésoude). La mésalazine est plus efficace par voie topique que per os dans les localisations recto-coliques gauches ou rectales pures qui peuvent aussi être traitées par corticoïdes

topiques. Lorsqu'un traitement d'entretien est institué, les dérivés salicylés sont utilisés en première intention dans les poussées légères à modérées ; l'azathioprine dans les formes plus sévères. Le méthotrexate est réservé aux formes résistantes ou intolérantes à l'azathioprine. Pour la prévention des récurrences post-opératoire, la mésalazine est efficace à la dose de 3 g/j. L'efficacité de l'azathioprine dans cette indication est probable mais il faut attendre les résultats d'essais contrôlés pour le confirmer. L'anticorps anti-TNF monoclonal entraîne des taux de rémission à 4 semaines après une seule perfusion intraveineuse sur deux heures (5 mg/kg) de 60 % chez des malades atteints de MC réfractaires aux autres traitements contre 9 % avec le placebo après une seule injection. Des perfusions répétées 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 semble donc efficace dans le maintien en rémission de la MC. 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 (13.000 francs l'injection environ).

Surveillance des traitements

Corticoïdes

Les précautions à prendre lors d'une corticothérapie sont indiquées dans le tableau III. La plupart des complications sont décelées par la simple surveillance clinique. Si la corticothérapie est prolongée, il faut vérifier régulièrement l'absence d'anomalie de la pression intra-oculaire et d'opacités souscapsulaires postérieures du cristallin, notamment chez l'enfant. L'ostéopénie cortisonique doit être prévenue par l'administration de calcium (1 g/24h) et de vitamine D (400-800 UI/24h) ; les bisphosphonates (etidronate, 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

Ces médicaments sont dans l'ensemble très bien tolérés. La néphropathie, du fait de son caractère insidieux et du danger d'insuffisance rénale irréversible (1-3 cas pour 1000) doit être détectée par un dosage de créatininémie lors de l'instauration du traitement, puis tous les 3 mois durant la première année, puis tous les 6 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.

Azathioprine (IMUREL)

Outre les accidents d'intolérance précoces (5 à 15 % des cas) qui surviennent presque toujours dans le premier mois, la surveillance comporte des tests hépatiques tous les 3 mois et un hémogramme tous les 7 à 10 jours les trois premiers mois puis toutes les 6 à 8 semaines.

Methotrexate

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 toxicité hépatique est un problème lorsque le traitement est prolongé. Plus qu'une biopsie hépatique systématique après une dose cumulée de 1,5-2 g, c'est la persistance d'anomalies des tests hépatiques réalisés tous les 1-2 mois sur deux ou trois dosages successifs qui doit conduire à réaliser la biopsie : dans la plupart des cas, celle-ci révélera une simple

stéatose. Les risques d'hépatotoxicité sont accrus en cas de consommation excessive d'alcool, d'obésité, de diabète ou de maladie hépatique préexistante. Il est conseillé de prescrire de l'acide folique pour améliorer la tolérance au traitement.

Tabac, diététique et régimes alimentaires

Tabac

Le tabac joue un rôle nocif dans la MC : chez les fumeurs, la maladie est plus fréquente et plus difficile à contrôler, on utilise plus souvent des immuno-suppresseurs et le taux d'intervention chirurgicale est plus élevé (en particulier chez les femmes). Enfin, le risque de récurrence de la maladie après une

intervention chirurgicale est accru. L'arrêt du tabac occupe 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 la maladie.

Régimes

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, les seules exceptions étant représentées par

les poussées comportant une diarrhée importante ; pour le confort, on peut conseiller de 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 alors être évités ;

les patients menacés de lithiase rénale oxalique après une résection étendue du grêle, le colon étant en continuité. Ce risque peut être évalué par la mesure de l'oxalurie et prévenue par un régime pauvre en oxalates associée à la prise orale de calcium. A l'opposé, on observe chez certains malades une dénutrition due au manque d'appétit, à la crainte de voir apparaître des symptômes après les repas, plus rarement à une malabsorption, parfois à des régimes trop restrictifs. Des suppléments caloriques et protéiques par voie orale sont alors utiles, mais difficiles à maintenir de façon prolongée. Un apport de fer est indispensable en cas d'anémie. En cas de résection iléale dépassant 30 cm, il est utile de réaliser un test de Schilling ou de surveiller l'apparition d'une macrocytose (qui peut être aussi la conséquence d'un traitement par azathioprine) pour prescrire des injections de vitamine B12.

Tableau I : Circonstances de découverte de la MC en fonction de la topographie des lésions.

Topographie des lésions	Fréquence	Signes initiaux et symptômes	Complications
Carrefour iléo-caecal	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
Colon	25%	Selles sanglantes, diarrhée, amaigrissement, fièvre	Anémie, fistule, occlusion, lésions ano-périnéales
Autre	5 %	Diarrhée, douleurs abdominales, amaigrissement, arthralgies, aphtes buccaux	Lésions buccales, cutanées, articulaires, oculaires, hépatiques

Tableau II : traitements médicaux de la MC

	Poussées légères à modérées	Poussées moyennes	Poussées sévères
Traitement de la poussée	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mésalazine (Pentasa-Rowasa) ■ Budésonide (Entocort) ■ 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"> ■ Mesalazine ■ Budésonide ? 	<ul style="list-style-type: none"> • Azathioprine ■ Méthotrexate ■ Mycophenolate mofetil ? 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Azathioprine (Imurel) ■ Méthotrexate ■ Anfi-TNF IV tous les 2 mois ? ■ Thalidomide

cL)

Tableau III : Précautions à prendre sous corticothérapie dans la MC

Précautions	Attitude pratique
Régime sans sel	Non (aggrave l'anorexie)
Supplémentation en potassium	Non, sauf diarrhée importante
Restriction en hydrates de carbone	Non, sauf si diabète, obésité ou parent du degré diabétique
Prévenir la prise excessive de poids	Oui
Dépistage de l'insuffisance surrénale	Oui, si cure de plus de 3 mois
Dépistage de la cataracte	Oui, si traitement prolongé
Dépistage d'une anguillulose	Oui, si éosinophilie ou malade originaire d'une aire d'endémie
Dépistage d'une tuberculose (et traitement si antécédent non traité)	Oui