

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2017

THESE 2017 / TOU3 / 2053

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

MARTY Mélanie

**LES MICI : ENQUETE AUPRES DES PATIENTS SUR L'UTILISATION DES
THERAPIES COMPLEMENTAIRES**

Le 25 Septembre 2017

Directeur de thèse : VANSTEELANDT Marieke

JURY

Président : SALLERIN Brigitte
1er assesseur : VANSTEELANDT Marieke
2ème assesseur : CAUQUIL Stéphanie

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 17 février 2017

Professeurs Émérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BARRE A	Biologie
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. PARINI A	Physiologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
		M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
		Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	Mme BON C.	Biophysique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERA EVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S.	Biochimie
		M. OLICHON A.	Biochimie
		M. PERE D.	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G.	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
Mme FONTAN C.	Biophysique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

SERMENT DE GALIEN

**Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseils de
l'ordre des pharmaciens et de mes condiscip**~~les~~

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art
et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur
enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec
conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur,
mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du
désintéressement.*

**D'en jamais oublier ma responsabilité et de m'abstenir de soigner le
malade si digne d'humanité; en aucun cas, je ne consentirai à
utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et
favoriser des discriminations**

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

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

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

À Madame SALLERIN Brigitte,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Veuillez trouver ici toute ma gratitude.

À Madame VANSTEELANDT Marieke,

Je vous adresse toute ma reconnaissance pour avoir accepté d'être directrice de cette thèse et pour m'avoir accompagné tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité et les nombreux conseils que vous m'avez apporté qui m'ont permis de mener à bien cette thèse.

À Madame CAUQUIL Stéphanie,

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Tu fais partie de ces personnes qui m'ont formé depuis le début, à Brassac dans un premier temps puis au sein de ton officine à Roquecourbe. Je te remercie pour tout cela.

Au service de Gastro-entérologie de Rangueil à Toulouse :

Merci au Docteur Gilletta De Saint-Joseph Cyrielle, de m'avoir permis de distribuer mon questionnaire au sein du service d'hospitalisation de jour et lors de vos consultations. Merci pour votre disponibilité.

Merci à Madame Duhalde Véronique et Madame Cool Charlène, pharmaciens du service de gastro-entérologie de Rangueil, pour votre accompagnement et vos conseils pour la réalisation de mon enquête.

A l'équipe de la Pharmacie Marchand :

Merci à Jean-Luc et Sandrine de m'avoir soutenu et accompagné. Merci à Elisabeth, Christine, Sabine, Armelle, Amandine, pour m'avoir soutenue dans cette dernière ligne droite. Un grand merci à vous tous qui m'avaient formé depuis ces trois dernières années, je suis très heureuse aujourd'hui de faire partie de votre équipe.

À mes proches :

À mes amis de la faculté de pharmacie, Elodie, Christine, Mélanie, Aurore, Charlotte, Mathilde, Anaïs, Pierre, Gwenael, Lucie, Justine, merci pour tous ces bons moments passés ensemble. J'ai passé six belles années avec vous.

À mes amis de Brassac, et surtout vous les filles, Aurore, Marjorie, Aurélie, Camille, Maeva, merci pour votre soutien depuis toutes ces années. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Merci à vous les garçons pour me faire oublier mes soucis.

À Audrey, Anaïs, un grand merci à vous deux qui me soutenaient. Merci à toi Anaïs, tu as toujours été là depuis qu'on est née.

À Magali et Marion, mes plus fidèles amies. Merci à vous deux. Vous m'avez toujours soutenue, sans vous je n'en serai sûrement pas là.

À Aurélie et Claire, merci d'être là pour la soutenance de ma thèse, merci pour votre soutien, merci pour ces moments « rugbystiques » et tous ces bons moments passés ensemble.

À Lionel et Cécile, un grand merci à vous deux. Vous avez été là dans ces derniers moments qui ont été difficiles. C'est grâce à vous que j'ai pu réaliser ce travail. Je ne vous remercierai jamais assez. J'ai des cousins formidables.

À Clément, merci d'avoir été là depuis le début, pour ton soutien dans les moments difficiles. Je te dois beaucoup.

À Lucien, Marie et Marie, merci d'être là pour la soutenance de ma thèse, c'est très important pour moi que vous soyez présents. Merci pour votre soutien et vos encouragements.

Enfin,

À mes parents, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci d'avoir supporté mes angoisses d'avant-examen, d'avoir toujours été là pour moi. C'est en grande partie grâce à vous que j'ai réussi mes études, je vous suis très reconnaissante.

TABLE DES MATIERES

SERMENT DE GALIEN	3
REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES	6
LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTE DES ANNEXES	14
INTRODUCTION	15
<u>I - GENERALITES SUR LES MICI</u>	16
<u>A- Définition</u>	16
<u>B – Epidémiologie</u>	17
<u>C – Physiopathologie</u>	18
1) Facteurs environnementaux	18
2) Facteurs génétiques	19
3) L'inflammation	20
4) Modification du microbiote intestinal	21
5) Anomalies des cellules épithéliales	22
6) Modification de la perméabilité intestinale et implication du système immunitaire	22
<u>D – Diagnostic des MICI</u>	23
1) Examen clinique	23
2) Manifestations extra-digestives	24
3) Examens biologiques.....	25
4) Examens endoscopiques et histologiques.....	26
5) Imagerie	27
6) Evaluation de la gravité de la pathologie.....	28
7) Diagnostics différentiels.....	32
8) Evolution et complications.....	33
<u>E – Prise en charge thérapeutique selon les recommandations</u>	35
1) Stratégies thérapeutiques	35
2) Les différentes classes thérapeutiques utilisées	39
a) Les dérivés aminosalicylés ou 4-ASA (acide 4-aminosalicylique) et 5-ASA (acide 5-aminosalicylique).....	40
b) Les corticoïdes	41
c) Les immunomodulateurs.....	44
d) Les anti-TNF α	50
e) Les anti-intégrines : ENTYVIO® (Védolizumab)	54
f) L'Ustekinumab (STELARA®)	55
3) Recours à la chirurgie.....	56
4) Traitements nutritionnels	57
5) Education thérapeutique	58
<u>II – ENQUÊTE DANS LE SERVICE DE GASTRO-ENTEROLOGIE DE RANGUEIL SUR L'UTILISATION DES THERAPIES COMPLEMENTAIRES</u>	60
<u>III – THERAPIE COMPLEMENTAIRE : LA PHYTOTHERAPIE</u>	66
<u>A– Plantes utilisées à des fins anti-inflammatoires</u>	66
1) La réglisse (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.).....	66
a) Description botanique	67
b) Composition chimique	68
c) Propriétés pharmacologiques	68
d) Indications	70
e) Effets secondaires et toxicité	71

f) Contre-indications et précautions d'emplois	71
g) Interactions médicamenteuses	72
2) Le curcuma (<i>Curcuma longa</i> L.)	72
a) Description botanique	72
b) Composition chimique	73
c) Propriétés pharmacologiques	73
d) Pharmacocinétique	75
e) Indications	75
f) Effets secondaires et toxicité	76
g) Contre-indications et précautions d'emplois	76
h) Interactions médicamenteuses	76
3) Aloès des barbades (<i>Aloe vera</i> L. ou <i>Aloe barbadensis</i> Mill.)	77
a) Description botanique	77
b) Composition chimique	77
c) Propriétés pharmacologiques	78
d) Indications	80
e) Effets secondaires et toxicité	80
f) Contre-indications et précautions d'emplois	81
g) Interactions médicamenteuses	81

B– Plantes utilisées à des fins sédatives ou anxiolytiques

1) Tilleul (<i>Tilia cordata</i> Mill. ou <i>Tilia platyphyllos</i> Scop. ou <i>Tilia x europaea</i> L.)	82
a) Description botanique	82
b) Composition chimique	83
c) Propriétés pharmacologiques	83
d) Indications	84
e) Effets secondaires et toxicité	84
f) Contre-indications et précautions d'emplois	84
2) Verveine odorante (<i>Aloysia citriodora</i> Paláu ou <i>Aloysia triphylla</i> [L'Hér.] Kuntze ou <i>Verbena triphylla</i> L'Hér. ou <i>Lippia citriodora</i> Kunth) et Verveine officinale (<i>Verbena officinalis</i> L.)	85
a) Description botanique	85
b) Composition chimique	86
c) Propriétés pharmacologiques	86
d) Indications	87
3) Valériane (<i>Valeriana officinalis</i> L.)	88
a) Description botanique	88
b) Composition chimique	89
c) Propriétés pharmacologiques	90
d) Indications	90
e) Effets secondaires et toxicité	91
f) Contre-indications et précautions d'emplois	91
g) Interactions médicamenteuses	92

C– Plantes utilisées à des fins antispasmodiques et anti-ballonnements

1) Camomille romaine (<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All.)	93
a) Description botanique	93
b) Composition chimique	94
c) Propriétés pharmacologiques	94
d) Indications	95
e) Effets secondaires et toxicité	96
f) Contre-indications et précautions d'emplois	96
2) Menthe poivrée (<i>Mentha x piperita</i> L.)	96
a) Description botanique	97
b) Composition chimique	97
c) Propriétés pharmacologiques	98

d) Indications	99
e) Effets secondaires et toxicité	100
f) Contre-indications et précautions d'emplois	101
IV – THERAPIE COMPLEMENTAIRE : L'HOMEOPATHIE	102
<u>A- Diarrhées</u>	102
<u>B- Aphtes</u>	103
<u>C- Dyspepsie et Ballonnements</u>	104
<u>D- Fissures anales</u>	106
<u>E- Hémorragies</u>	106
<u>F- Asthénie</u>	107
<u>G- Stress et anxiété</u>	107
<u>H- Troubles du sommeil et insomnie</u>	108
V – THERAPIE COMPLEMENTAIRE : LES PROBIOTIQUES ET LES PREBIOTIQUES ...	111
<u>A- Composition du microbiote intestinal</u>	111
<u>B- Facteurs influant la composition du microbiote intestinal</u>	113
<u>C- La barrière de protection intestinale : corrélation entre le mucus intestinal et le microbiote intestinal</u>	114
<u>D- Implication de la dysbiose dans les MICI</u>	115
<u>E- Les probiotiques</u>	117
VI – THERAPIE COMPLEMENTAIRE : L'AROMATHERAPIE	120
<u>A- Huile essentielle de basilic (<i>Ocimum basilicum</i> L.)</u>	120
1) Description botanique	120
2) Composition chimique	121
3) Propriétés pharmacologiques	121
4) Indications	122
5) Toxicité et effets secondaires	122
6) Contre-indication et précaution d'emploi	122
<u>B- Huile essentielle de lavande vraie (<i>Lavandula angustifolia</i> P.Miller)</u>	123
1) Description botanique	123
2) Composition chimique	123
3) Propriétés pharmacologiques	124
4) Indications	124
5) Toxicité et effets secondaires	125
6) Contre-indication et précaution d'emploi	125
CONCLUSION	127
ANNEXES	128
BIBLIOGRAPHIE	134

LISTE DES ABREVIATIONS

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique

6-MP : 6-Mercaptopurine

6-MMP : 6 MéthylMercaptoPurine

6-TGN : 6-Thioguanine

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFA : Association François Aupetit

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ALAT : Alanine AminoTransférase

AME : Apparent Mineralocorticoïd Excess

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé

ASAT : ASpartate AminoTransférase

ASCA : Anti- *Saccharomyces cerevisiae* Antibodies

AZA : Azathioprine

β-HCG : Beta-Hormone Gonadotrophine Chorionique

CDAI : Crohn Disease Activity Index

CINC-1 : Cytokine-Induced Neutrophil Chemoattractant 1

CMV : *Cytomégalovirus*

COX 1 et 2 : Cyclo-OXygénase 1 et 2

CRP : C-Reactive Protein

CYP : Cytochrome

EBV : *Virus d'Epstein-Barr*

ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines

EMA : European Medicines Agency

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

Gamma-GT : Gamma Glutamyl Transpeptidases

GETAID : Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif

HIV : *Human Immunodeficiency Virus*

HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products

HPV : *Human Papillomavirus*

IAEC : Adherent Invasive *Escherichia Coli*

IFN γ : Interféron gamma

IL-1 β : Interleukine 1 β

IL-4 : Interleukine 4

IL-5 : Interleukine 5

IL-6 : Interleukine 6

IL-8 : Interleukine 8

IL-12 : Interleukine 12

IL-13 : Interleukine 13

IL-17 : Interleukine 17

IL-22 : Interleukine 22

IL-23 : Interleukine 23

IPP : Inhibiteur de Pompe à Proton

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LPS : Lipopolysaccharide

MAM : Microbial Anti-inflammatory Molecule

MC : Maladie de Crohn

MDA : Malondialdéhyde gastrique

MICI : Maladies inflammatoires Chroniques de l'Intestin

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NF κ B : Nuclear Factor kappa B

NFS : Numération de Formule Sanguine

NLR : Nod Like Receptor

NO : Oxyde Nitrique

NOAEL : No Observable Adverse Effect Level

NOD2 ou CARD15 : Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2 ou Caspase Recruitment Domain-containing protein 15)

NYHA : New-York Heart Association

PAM : Peptides Anti-Microbiens

p-ANCA : Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies

RCH : Rectocolite Hémorragique

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

TLR : Toll Like Receptor

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TPMT : ThioPurine Méthyl Transférase

UDP-glucuronosyltransférase : Uridine 5'diphospho-glucuronosyltransférase

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VZV : *Varicella-Zoster Virus*

XO : Xanthine Oxydase

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn (25)	36
Figure 2 : stratégie thérapeutique de la rectocolite hémorragique (26)	37
Figure 3 : Synthèse des traitements utilisés en fonction des différentes formes de MICI (27) ..	38
Figure 4 : Schéma du métabolisme de l'Azathioprine (34)	44
Figure 5 : Parties aérienne de <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.) (51)	66
Figure 6 : structure chimique de la glycyrrhizine (53)	68
Figure 7 : Mesure des différents facteurs de l'inflammation sur des cellules microgliales de souris stimulées par du LPS avant et après traitement par l'acide glycyrrhétique (GA), la liquiritigénine (LG) et la liquiritine (LQ).	70
Figure 8 : Parties aériennes du <i>Curcuma longa</i> L. (59)	72
Figure 9 : Structure chimique de la curcumine ou (1E,6E)-1,7-bis-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène-3,5-dione ou diféruloylméthane (51)	73
Figure 10 : Parties aériennes de l'Aloès des Barbades (51)	76
Figure 11 : Structures chimiques des composés du suc d'aloès : aloïne A (A), aloïne B (B) et aloésine (C) (64)	78
Figure 12 : résultats des dosages des différents marqueurs : TNF- α (pg/ml), CINC-1 (pg/ml), MDA (nmol/mg) et IL-18 exprimé en pourcentage de cellules positives à l'IL-18. (65)	79
Figure 13 : Parties aériennes de <i>Tilia x europaea</i> L. (67)	82
Figure 14 : Parties aériennes de <i>Verbena officinalis</i> L. (A) et d' <i>Aloysia citriodora</i> Paláu (B) (71) (72)	85
Figure 15 : Parties aériennes et organes souterrains de <i>Valeriana officinalis</i> L. (74)	88
Figure 16 : Structures chimiques des composés actifs de la valériane (51)	89
Figure 17 : Parties aériennes de <i>Chamaemelum nobile</i> L. (51)	93
Figure 18 : Structure chimique de la nobiline (51)	94
Figure 19 : Parties aériennes de <i>Mentha x piperita</i> L. (51)	96
Figure 20 : Structures chimique du menthol (A) et de la menthone (B) (51)	98
Figure 21 : Parties aériennes et souterraines d' <i>Ocimum basilicum</i> L. (103)	120
Figure 22 : Structures chimiques du méthyl-eugénol (A), de l'estragole ou méthyl-chavicol (B) et du linalol (C) (105) (106) (107)	121
Figure 23 : Parties aériennes de <i>Lavandula angustifolia</i> P.Miller (109)	123
Figure 24 : Structures chimiques du linalol(A) et de l'acétate de linalyle(B)(106)	124

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Arguments pour et contre un lien de causalité entre la dysbiose et les MICI (5) ..</i>	<i>21</i>
<i>Tableau 2 : Tableau d'évaluation du score de Lichtiger (16,17)</i>	<i>29</i>
<i>Tableau 3 : Tableau d'évaluation du score de Truelove et Witts (18)</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 4 : Tableau d'évaluation de l'indice de Harvey Bradshaw (19) (20)</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 5 : Tableau reliant l'activité de la TPMT selon le rapport 6-MMP/6-TGN et l'efficacité du traitement (34)</i>	<i>45</i>
<i>Tableau 6 : Genres bactériens dominants du microbiote fécal humain selon deux études : Moore (1974) et Finegold (1983) (95)</i>	<i>111</i>
<i>Tableau 7 : Principaux probiotiques commercialisés en Europe et leur composition (95) (100).....</i>	<i>117</i>

LISTE DES ANNEXES

<i>Annexe 1 : fiche de recueil de CDAI (21)</i>	<i>128</i>
<i>Annexe 2 : Fiche d'auto-évaluation du recueil des critères du score CDAI (23)</i>	<i>129</i>
<i>Annexe 3 : Check-list des mesures indispensables à réaliser avant de débiter un traitement par anti-TNF (44)</i>	<i>130</i>
<i>Annexe 4 : Check-list des mesures recommandées à réaliser avant de débiter un traitement par anti-TNF (44)</i>	<i>131</i>
<i>Annexe 5 : Check-list des mesures indispensables à réaliser avant de commencer un traitement par védolizumab (48)</i>	<i>132</i>
<i>Annexe 6 : Check-list des mesures recommandées à réaliser avant de commencer un traitement par védolizumab (48)</i>	<i>133</i>

INTRODUCTION

Les MICI ou Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin regroupent deux pathologies, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ce sont deux pathologies chroniques qui sont responsables d'une inflammation d'une partie de la paroi du tube digestif. Elles peuvent se déclarer dès le plus jeune âge et elles évoluent par poussées avec des phases de rémission. La cause est multifactorielle, en effet, des facteurs génétiques et environnementaux rentrent en jeu mais à ceux-ci s'ajoutent une modification du microbiote intestinal, une hyperactivité du système immunitaire au niveau digestif, une inflammation ainsi que des anomalies des cellules épithéliales intestinales. Les traitements sont lourds, notamment lorsque la prise d'immunosuppresseurs est nécessaire. Ils sont responsables d'effets secondaires et nécessitent un suivi régulier par un gastro-entérologue.

Ces deux pathologies peuvent être très handicapantes au quotidien pour le patient. Il est nécessaire d'accompagner le patient dans sa maladie et le pharmacien a un rôle à jouer dans le suivi du traitement et la prise en charge des effets secondaires ainsi que dans la prise en charge des complications de la pathologie.

Les thérapies complémentaires telles que l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie, l'utilisation de probiotiques, sont très utilisées dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et la demande ne fait que croître. C'est dans l'objectif de répondre à cette demande et proposer des conseils adaptés à ces pathologies que j'ai réalisé ce travail.

La première partie de cette thèse reprend des généralités sur les MICI, la physiopathologie, le diagnostic ainsi que les différents traitements disponibles.

La deuxième partie présente l'enquête que j'ai pu réaliser dans le service de gastro-entérologie du CHU de Rangueil à Toulouse où les patients ont pu répondre à un questionnaire sur l'utilisation des thérapies complémentaires dans les MICI.

A partir des résultats des questionnaires, j'ai développé par la suite les différentes thérapies utilisées et proposé d'autres alternatives selon les symptômes ou les besoins du patient.

I - GENERALITES SUR LES MICI

Les MICI, comprenant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, sont des pathologies partiellement connues. La physiopathologie est encore aujourd'hui à l'étude et les traitements évoluent de plus en plus vers des thérapies ciblées adaptées à chaque patient et à leur pathologie.

A- Définition

Les MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin) regroupent deux pathologies, la MC (Maladie de Crohn) et la RCH (Rectocolite Hémorragique).

La MC a été décrite en 1932 par un médecin américain, le Docteur Burril B Crohn. La RCH a été décrite à la fin du 19^e siècle.

Elles se définissent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif.(1)

(2) Dans la MC, toutes les parties du tube digestif, de la bouche à l'anus peuvent être touchées avec une majorité d'atteintes du gros intestin ou côlon. Au contraire, dans la RCH, l'inflammation ne concerne que le rectum et le côlon.(1)

Ces pathologies évoluent par poussées de fréquence et de durée variable avec des phases de rémission.

L'étiologie de ces pathologies n'est pas clairement établie encore aujourd'hui. Des facteurs génétiques et environnementaux rentrent en jeu avec notamment une modification de la flore bactérienne intestinale, une perméabilité intestinale accrue entraînant une hyperactivité du système immunitaire digestif. (3)

Les MICI sont un problème de santé publique. En effet, elles sont un vrai handicap quotidien pour les patients, elles présentent des complications intestinales et extra-intestinales et potentiellement néoplasiques sur le long terme. Les MICI engendrent des hospitalisations et constituent un coût important.

B – Epidémiologie

Les MICI sont des pathologies des pays développés où l'incidence est la plus forte. En effet elle est plus importante en Europe du nord-ouest et en Amérique du Nord mais également en Nouvelle-Zélande et en Australie. (1) La World Gastroenterology Organisation a détaillé en 2009 l'incidence de la MC dans le monde. Elle est inférieure à 1/100000 en Asie et Amérique du sud, elle est à 1-3/100000 au sud de l'Europe et en Afrique du sud, à 16 pour 100000 habitants en Nouvelle-Zélande et en Australie, à 14/100000 au Canada et à 7/100000 aux Etats-Unis.(3) Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette différence d'incidence. Tout d'abord des facteurs génétiques mais également environnementaux notamment « l'hypothèse de l'hygiène » selon laquelle le système immunitaire des enfants des pays développés serait moins compétant et induirait des réponses immunes insuffisantes car ils sont moins exposés que les enfants des pays en voie de développement aux infections et conditions sanitaires insalubres.(3)

Cependant, depuis la description des MICI, l'incidence a augmenté progressivement en Europe et en Amérique du Nord mais elle semble aujourd'hui se stabiliser alors qu'on observe une augmentation exponentielle du nombre de cas dans les pays en cours d'industrialisation (pays du Maghreb, Asie, Afrique du sud...).(4) (2)

Selon l'AFA (Association François Aupetit), 200000 personnes sont atteintes d'une MICI en France et 2.5 millions en Europe.(1)

La RCH a une prévalence en France de 1/1500 avec une incidence annuelle de 6 à 8 nouveaux cas pour 100000 habitants. Elle peut se déclarer à tout âge mais généralement se déclare entre 15 et 35 ans et touche autant les femmes que les hommes. La MC a une incidence annuelle entre 4 et 5 nouveaux cas pour 100000 habitants. Elle touche également les deux sexes et est découverte entre 15 et 30 ans mais peut se révéler à tout âge. (1)

Les MICI sont donc des pathologies de l'adulte jeune mais les formes chez les jeunes enfants ne sont pas rares et l'incidence dans les pays à forte incidence continuent à augmenter pour les moins de 9 ans. En effet, les enfants de moins de 6 ans représentent environ 15% des cas pédiatriques.(4) Les MICI débutant à l'âge pédiatrique sont des MC à 70%, des RCH à 25% et des colites non classées pour 5% des cas.(4)

C – Physiopathologie

Encore aujourd'hui le mécanisme physiopathologie des MICI n'est que partiellement connu. La MC et la RCH semblent avoir des points communs dans leur mécanisme d'apparition mais quelques points diffèrent.

Plusieurs facteurs sont impliqués, notamment des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques mais également des modifications de fonctions biologiques, une altération de la flore intestinale, une activation lymphocytaire, une perméabilité accrue de la membrane intestinale et une augmentation du stress épithélial.

1) Facteurs environnementaux

Si on s'intéresse à l'épidémiologie, on peut observer que la MC est plus fréquente dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. (5) Ceci permet de suggérer un impact du mode de vie occidental.

Cependant, plusieurs facteurs peuvent être mis en cause tels que la pollution, l'alimentation, les loisirs, ce qui rend impossible la corrélation entre l'apparition d'une MICI à un facteur environnemental précis.

Plusieurs études se sont intéressées à l'impact de l'alimentation de par la localisation des symptômes et de l'inflammation dans les MICI. Ces études se sont plus particulièrement intéressées aux rôles des fibres, des protéines animales et des graisses, des additifs ou des contaminants alimentaires (microparticules, carraghenanes, carboxyméthylcellulose...). Mais aujourd'hui encore, aucun aliment ou façon de cuisiner n'a été imputé au développement des MICI (6).

Quelques études s'intéressent au rôle de la pollution et impactent les microparticules et les métaux lourds comme l'aluminium (6).

Les modifications de la flore intestinale font aujourd'hui le sujet de nombreuses études et plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer ces modifications. Tout d'abord le rôle des antibiotiques qui modifieraient l'équilibre de la flore bactérienne, la survenue de gastro-entérite dans l'enfance mais il semble difficile de corréler la survenue d'infections banales et le développement d'une MICI. L'exposition retardée aux antigènes pendant l'enfance pourrait être une cause également de ce déséquilibre, c'est un mécanisme étudié aussi dans le développement de maladies atopiques ou de maladies auto-immunes. D'autres hypothèses pourraient expliquer ce déséquilibre de la flore intestinale comme la diminution de l'exposition aux parasites intestinaux, le développement de la réfrigération domestique des aliments qui favorise le

développement de certaines bactéries responsables d'inflammation (genre *Yersinia*, *Pseudomonas*...), l'exposition à des antibiotiques par la consommation de viandes industrielles, l'augmentation de la concentration en fer dans les eaux et boissons provoquée par l'urbanisation ce qui serait au détriment de bactéries bénéfiques de la flore intestinale. (5)

Tous ces facteurs ne sont que des hypothèses et il est impossible aujourd'hui d'imputer l'un ou l'autre de ces facteurs au développement d'une MICI.

Un seul facteur environnemental est aujourd'hui un facteur exogène reconnu, il s'agit du tabac (5). En effet c'est un facteur avéré de la MC ayant un effet aggravant dans cette pathologie. Au contraire il aurait un effet « protecteur » dans la RCH (7).

Ce dernier facteur permet d'affirmer que pour au moins certaines voies, la RCH et la MC ont un mécanisme physiopathologique différent.

2) Facteurs génétiques

Deux à quatorze pourcents des individus ayant une MICI ont un apparenté du premier degré malade (7). Ceci permet de dire qu'il existe des gènes de prédisposition aux MICI mais ce n'est pas une pathologie héréditaire (8).

On compte aujourd'hui plus de 150 gènes de prédisposition aux MICI, retrouvés à la fois dans la MC et dans la RCH (6). Cependant, un génotypage est inutile car le risque relatif pour une personne porteuse d'un gène de prédisposition aux MICI par rapport à une personne non porteuse reste faible. Tous ces gènes de prédisposition ont un impact modéré. Les équipes de recherche s'intéressent aujourd'hui aux variations génétiques rares qui ne sont portées que par quelques malades et qui sont associées à de fortes modifications biologiques comme les mutations des gènes de l'interleukine 10 ou de son récepteur, du gène XIAP ou des gènes du complexe NADPH. (5)

Un gène semble avoir un impact plus important, il s'agit de la mutation du gène NOD2-CARD15 qui code normalement pour un récepteur de produits de dégradation ou de renouvellement de la paroi bactérienne. (5) La mutation NOD2 est aujourd'hui bien documentée et est un des facteurs de risque les plus forts de la MC. Elle multiplierait par 40 le risque de développer la MC. (6)

Cependant toutes ces mutations génétiques ne sont que des prédispositions au développement des MICI. De plus, ces mutations sont impliquées également dans d'autres pathologies. On retrouve ainsi des mutations de gènes participant à la

réponse inflammatoire de type th17 dans les MICI mais aussi dans la spondylarthrite ankylosante. De même, la mutation du gène NOD2 connu comme facteur de risque dans la MC est retrouvée dans la mortalité liée au choc septique, aux complications des greffes de moelle osseuse, au risque de rejet de la greffe intestinale dans le syndrome du grêle court. Ceci s'explique car le gène NOD2 participe au bon fonctionnement de la perméabilité intestinale, celle-ci se trouvant altérée en cas de mutations. (5)

3) L'inflammation

C'est la caractéristique principale des MICI. On retrouve une forte augmentation de nombreux marqueurs inflammatoires. Ceux-ci jouent un rôle très important dans le développement de la maladie et ceci est confirmé par l'efficacité de traitements anti-inflammatoires spécifiques.

Auparavant, la MC semblait être une réaction inflammatoire de type Th1 avec la sécrétion de $TNF\alpha$, d'IL1 β et d'IFN γ et la RCH semblait être une réaction inflammatoire de type Th2 avec la sécrétion d'IL4, d'IL5 et d'IL13. Mais ceci est remis en question par de nombreux documents et on s'oriente aujourd'hui vers une réaction inflammatoire de type Th17 des lymphocytes T infiltrant la muqueuse dans les deux différentes MICI. (5) (7) Ces lymphocytes T entraînent la sécrétion de cytokines $TNF\alpha$, IL1 β , IL6, IL8, le recrutement des neutrophiles, la sécrétion de métalloprotéases par les fibroblastes et la synthèse d'IL22. Cette augmentation de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL1 β jouerait un rôle dans l'initiation de l'inflammation dans les MICI mais cela aurait un faible impact par la suite.

Cependant, le $TNF\alpha$ semble jouer un rôle plus important. Il entraîne une angiogenèse, une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, une augmentation de la perméabilité intestinale, une destruction tissulaire et la survie des cellules T activées. Ce rôle important est confirmé par l'utilisation de traitement anti- $TNF\alpha$ qui ont une bonne efficacité.

L'IL12 est une cytokine qui a également un rôle important, notamment dans la MC. Son implication et sa concentration sont d'autant plus augmentées par le déficit en NOD2 dans les cellules dendritiques ce qui augmente le taux d'IL12 et induit une réponse pro-inflammatoire de type TH17 des lymphocytes. Il existe des anticorps anti-IL12 qui ont une certaine efficacité.

Il faut noter également dans la MC, une augmentation des concentrations des cellules lymphoïdes innées produisant de l'IFN γ et de l'IL17. (5)

4) Modification du microbiote intestinal

Les MICI sont caractérisées également par un déséquilibre de la flore intestinale qu'on appelle dysbiose. Celle-ci jouerait un rôle dans l'initiation, le développement ou la sévérité de la pathologie. (6) C'est un domaine de recherche qui reste actuellement mal connu mais qui serait impliqué dans de nombreuses pathologies.

Dans la MC, on dénombre une augmentation de bactéries du phylum des *Bacteroidetes* et une diminution de bactéries du phylum des *Firmicutes*. (5)

Cependant le lien de causalité entre la dysbiose et le développement d'une MICI reste limité. Le tableau 1 regroupe les différents arguments en faveur ou en défaveur de ce lien :

Arguments pour	Arguments contre
Le microbiote des malades et des témoins sains est différent	La maladie peut affecter directement ou non le microbiote intestinal
Les lésions inflammatoires sont le plus souvent situées dans des zones à forte concentration microbienne.	Les lésions infracliniques de la MC sont fréquentes dans l'estomac pourtant stérile.
La dérivation intestinale (stomie) améliore les lésions du segment d'aval.	Une minorité de malades ont une amélioration significative après dérivation.
Les antibiotiques et les probiotiques font partie des options thérapeutiques.	Les antibiotiques et probiotiques sont le plus souvent des adjuvants dans la prise en charge
Les colites animales sont plus rares chez les animaux élevés en conditions stériles.	L'absence de microbiote intestinal est un état non physiologique qui modifie sévèrement le système immunitaire.
Il existe des allo-anticorps dirigés contre des antigènes microbiens dans la MC.	Ces anticorps sont la conséquence d'une altération de la barrière intestinale et du système immunitaire muqueux.
Certains gènes de susceptibilité à la MC participent à la réponse immunitaire innée.	Ces gènes participent à la reconnaissance de produits bactériens intracellulaires suggérant plutôt le rôle de bactéries invasives.
La transplantation de microbiote fécal a une certaine efficacité.	L'efficacité de la transplantation de microbiote fécal reste à valider par des études larges.

Tableau 1 : Arguments pour et contre un lien de causalité entre la dysbiose et les MICI (5)

La diversité de la flore bactérienne dans les MICI a également été étudiée et on constate une augmentation d'*E coli* entéro-adhérents et invasifs (IAEC). En effet, chez 40% des patients on retrouve des IAEC plus adhérentes aux cellules de la paroi intestinale et plus invasives que les souches habituelles (6). Des études affirment également une diminution de *Faecalibacterium prausnitzii* qui est une bactérie bénéfique pour l'intestin. (5)

D'autres équipes de recherche évoquent la participation dans le développement des MICI des microbes de passages. Ceux-ci pourraient initier l'inflammation intestinale chez des patients à risque. Ils évoquent les IAEC, *Yersinia*, *Helicobacter*, norovirus, *Candida* et le plus étudié dans la MC le *Mycobactérium avium paratuberculosis* (5). Toutes ces hypothèses qui ne sont pas encore confirmées aujourd'hui suggèrent des cibles thérapeutiques nouvelles mais des essais cliniques avec des transplantations fécales ou l'utilisation de pré- et probiotiques sont non concluants pour le moment. (6)

5) Anomalies des cellules épithéliales

Il s'agit d'une anomalie recherchée principalement dans la RCH. En effet, une perte de la mucosécrétion est retrouvée dans la RCH et ceci empêche la résolution de l'état inflammatoire. Cette caractéristique s'explique par un défaut de résolution du stress du réticulum endoplasmique des cellules à mucus. Un stress pouvant provenir de facteurs génétiques ou environnementaux.

Dans la MC également, un défaut des cellules de sécrétion est observé notamment des cellules de Paneth qui sécrètent des protéines contrôlant la prolifération microbienne dans les cryptes de l'intestin et le mucus de surface. Cette anomalie engendre une mauvaise réponse au stress du réticulum endoplasmique et on a pu démontrer que cela provoquait une iléite chez l'animal. On peut expliquer ce phénomène par une autophagie des granules de sécrétion dans les cellules de Paneth et cette autophagie a pu être associée à des gènes impliqués dans la MC (ATG16L1, IRGM, LRRK2, NOD2). (5) (7)

6) Modification de la perméabilité intestinale et implication du système immunitaire

Dans la MC, on note une augmentation de la perméabilité épithéliale intestinale due aux mutations du gène NOD2 et à certaines bactéries commensales.

En effet, on a un excès de lymphocyte T CD4 activés qui sécrètent du TNF α et de l'IFN γ . Ceci est lié à la perte d'inhibition de NOD2 sur la voie d'activation TH17 l'état normal. De plus, le TNF α et l'IFN γ sont connus pour augmenter la perméabilité intestinale ce qui laisse passer les antigènes et des bactéries qui activent la réponse immune. (5)

Les MICI sont le résultat d'une interaction entre plusieurs facteurs. D'abord des facteurs génétiques et environnementaux qui vont conditionner un terrain et ceux-ci sont associés à des modifications des fonctions biologiques. Ainsi, la MC associe une activation de la voie Th17, un déficit de l'autophagie et un défaut de la barrière intestinale. La RCH semble plutôt être le résultat d'une activité de la voie Th17 et d'un défaut de la résolution du stress du réticulum endoplasmique par les cellules à mucus.

D – Diagnostic des MICI

Différents examens sont nécessaires pour pouvoir poser le diagnostic d'une MICI. Un examen clinique complet associé à des examens biologiques, endoscopiques, à l'imagerie permettent de confirmer le diagnostic et d'éliminer d'autres pathologies pouvant être responsable de la même symptomatologie. Tous ces examens vont permettre également d'orienter le choix de la thérapeutique utilisée.

1) Examen clinique

Dans les MICI, les symptômes vont varier suivant le segment du tube digestif atteint et leur intensité varie également pendant les phases de poussées de la maladie et peuvent diminuer ou complètement disparaître pendant les phases de rémissions.

La RCH et la MC ont des signes cliniques identiques notamment digestifs. En effet, les MICI sont responsables de diarrhées en général modérées qui sont des selles aqueuses pouvant parfois être hémorragiques, de douleurs à la défécation, de lésions périanales dans la MC, de ténésmes, de crampes et des douleurs abdominales présentent souvent dans le quadrant inférieur droit dans la MC ou autour de l'ombilic et dans le quadrant inférieur gauche dans la RCH (9). Des nausées et des vomissements peuvent également être retrouvés dans les MICI (10) (7).

Dans la MC, selon la région atteinte, on pourra observer des signes cliniques différents. Si le rectum est atteint, la personne souffrira de ténésmes et d'épreintes. Lorsqu'il y a une atteinte anale, il peut se développer des fissures, des ulcérations profondes ou des fistules dans les formes sévères (11). On peut avoir des fistules grêlo-coliques ou entéro-cutanées ou entéro-vésicales ou entéro-génitales (12).

Dans la RCH, on a essentiellement des signes cliniques localisés au niveau du rectum et du côlon avec dans les formes typiques des émissions de sang et de glaires muco-purulentes de fréquence variable entre 5 à 10 par jour en moyenne. (12) Les

selles ont un faible volume. On a également des douleurs abdominales et des ténésmes, des faux-besoins. L'état général dans la RCH est souvent conservé sauf dans les colites graves où on a des émissions glairo-sanglantes incessantes accompagnées de violentes douleurs abdominales et des signes généraux comme la fièvre et un amaigrissement. (11)

Les MICI s'accompagnent donc de signes cliniques digestifs mais également des symptômes généraux qu'on peut retrouver autant dans la RCH que dans la MC (7). Il s'agit de la fièvre, d'une anorexie, d'une perte de poids, d'une asthénie, de sudations nocturnes, d'une aménorrhée primaire, d'une pâleur ou encore de dyspnée. (9) (10)

Chez l'enfant, les MICI peuvent se déclarer très tôt et être responsables d'une cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale, d'un retard pubertaire et d'altérer la minéralisation osseuse (13).

Cette altération de l'état général s'observe principalement lors des poussées de la pathologie avec un manque d'appétit évoluant vers l'anorexie, un amaigrissement, de la fièvre et une forte fatigue (14).

Il est important de noter également que dans 10 à 20 % des cas, la clinique est atypique notamment dans la MC. On peut ainsi retrouver une petite taille isolée ou une anorexie ou une anémie chronique, une fièvre inexplicée ou un syndrome appendiculaire. (7)

2) Manifestations extra-digestives

La symptomatologie des MICI n'est pas seulement au niveau digestif, on retrouve très souvent des manifestations extra-digestives. Celles-ci peuvent se déclarer pendant les phases de poussées de la MICI mais peuvent également être indépendante et se déclarer n'importe quand. Ces complications sont retrouvées dans 25% des cas de MICI.(9)

Fréquemment, on a des atteintes articulaires avec des arthralgies touchant les grosses articulations au niveau des genoux, des poignets et des coudes mais on peut également avoir des arthralgies de localisation axiale et notamment au niveau sacro-iliaque d'autant plus présente s'il y a une atteinte du côlon (7). On a également des spondylarthrites ankylosantes d'évolution chronique (10). Ces atteintes articulaires

peuvent précéder les manifestations digestives de la MICI et ainsi être révélatrice de la pathologie (13) (11).

On peut également retrouver des atteintes cutanées comme les érythèmes noueux, des éruptions pustulonécrotiques, une aphtose, un pyoderma gangrenosum qui est une maladie provoquant des ulcères souvent au niveau des jambes et évoluant vers la nécrose des tissus (12) (9).

On a aussi des atteintes oculaires comme les uvéites, les épisclérites, les ulcérations conjonctivales, des conjonctivites, des kératites. Celles-ci sont présentes dans 10 à 20% des cas dans la MC (11).

Des atteintes hépatiques peuvent aussi être présentes plus fréquemment dans la RCH que dans la MC (7). Il peut y avoir une stéatose hépatique non alcoolique, une cholangite sclérosante qui est une maladie auto-immune des canaux biliaires qui de par l'inflammation vont disparaître au profit d'une fibrose cicatricielle (11) (9).

Des complications thromboemboliques sont également possibles. Elles sont situées essentiellement au niveau des veines caves, fémorales et jugulaires et peuvent évoluer en embolie pulmonaire (12). Des facteurs de risque augmentent la probabilité de développer ces complications notamment en cas d'atteintes coliques diffuses inflammatoires, d'interventions chirurgicales, de colectomie, de la présence d'un cathéter intracave pour nutrition parentérale. Il sera important dans la prise en charge thérapeutique de prévenir ce risque de maladie thromboembolique (10).

Il peut aussi y avoir des complications hématologiques avec le développement d'une anémie principalement par carence en fer ou en folates ou en vitamine B12 (10).

Ces carences peuvent aussi toucher le calcium et la vitamine D et induire une ostéopénie ou une ostéoporose (7).

Enfin, les MICI sont des maladies ayant un impact important sur la vie des patients et peuvent être à l'origine d'anxiété ou de dépression pour la personne. (9)

3) Examens biologiques

Tout d'abord, dans le bilan sanguin, il est toujours demandé un bilan complet comprenant une numération de formule sanguine, les plaquettes, la vitesse de sédimentation, la protéine C réactive, l'albuminémie, un bilan hépatique et le dosage des électrolytes. Le bilan hépatique comprend les ASAT et ALAT, les gamma-GT, et les phosphatases alcalines en cas de suspicion de cholangite sclérosante.

Ce bilan sanguin permet de rechercher un syndrome inflammatoire avec une augmentation de la vitesse de sédimentation, de la CRP, une hyperleucocytose et une

anémie. L'anémie retrouvée est généralement une anémie par carence martiale seule ou associée à une anémie inflammatoire dans les formes graves. On dosera ainsi la ferritinémie et le récepteur soluble de la transferrine (9).

Ce tableau associé à une hypoalbuminémie et à une thrombocytose peut faire suggérer une MICI dans les formes sévères. Il se peut en effet que dans les formes modérées, il n'y ait pas d'anomalies biologiques (7).

Dans ce bilan sanguin, on retrouve aussi deux marqueurs que sont les ASCA et les p-ANCA. ASCA signifie anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies donc des anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae qui est une levure alimentaire et p-ANCA signifie anti-neutrophil cytoplasmic antibodies donc des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (15). Ces deux marqueurs permettent souvent de différencier la MC de la RCH. En effet, l'association p-ANCA positif et ASCA négatif a une sensibilité de 57% et une spécificité de 97% pour la RCH et l'association p-ANCA négatif et ASCA positif a une sensibilité de 47% et une spécificité de 97% pour la MC (6). Cependant ces marqueurs sont peu sensibles car seulement 50% des patients ayant une MICI ont ce marqueur positif (11).

Il est également fait un examen des selles. On recherche tout d'abord la calprotectine fécale qui est une protéine de l'inflammation contenue dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (9). Elle n'est pas spécifique des MICI mais c'est un marqueur puissant de l'inflammation intestinale et permet de différencier les MICI du syndrome du côlon irritable où elle n'est pas présente. C'est un marqueur qui sert au dépistage mais il permet aussi d'évaluer l'efficacité du traitement (7).

Une coproculture est également réalisée afin d'éliminer les causes infectieuses comme les *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* et le *Clostridium difficile*. On recherche également des causes virales et parasitologiques (6) (11).

Enfin, on recherche une carence nutritionnelle notamment en cas de MC où l'absorption est modifiée. On dose pour ceci, le fer, les folates, la vitamine B12, les vitamines A, D, E, K, le calcium, le phosphore, le magnésium, le zinc (7) (10).

4) Examens endoscopiques et histologiques

L'examen de référence est la coloscopie qui permet de confirmer le diagnostic de RCH ou de MC, de faire des biopsies et d'évaluer l'étendue des lésions et la sévérité de celles-ci.

L'iléocoloscopie va permettre de faire des biopsies multiples et de différencier la RCH de la MC (7).

Dans la MC, on observera des atteintes coliques avec des intervalles de muqueuses saines, des érythèmes en bandes ou en plage, des ulcérations aphtoïdes, serpigneuses ou en carte de géographie (10). Des biopsies sont faites en zones pathologiques et en zones saines. Dans les formes sévères, on aura une atteinte transmurale, des ulcérations irrégulières, des fistules, des abcès et un épaissement de la paroi digestive. Ces biopsies permettent aussi de rechercher des granulomes gigantomaculaires ou granulomes épithélioïdes inflammatoires qui sont caractéristiques de la MC mais pas systématiquement présents (11). Ces granulomes sont des amas de cellules épithélioïdes ou de cellules géantes entourées d'une couronne lymphocytaire. Ils sont présents parfois dans la MC mais également en cas de tuberculose intestinale ou de sarcoïdose (12).

Dans la RCH, l'atteinte des muqueuses commence au niveau du rectum et peut se prolonger jusqu'au côlon de façon ascendante et sans intervalles de muqueuses saines, contrairement à la MC (13). Dans les formes légères, on observe un œdème diffus, un érythème et une fragilité de la muqueuse qui saigne au contact. Dans les formes plus sévères, on peut observer des ulcérations plus profondes mais qui restent superficielles et on n'a pas une atteinte transmurale comme dans la MC. Ainsi, dans la RCH, les biopsies n'amènent pas plus d'informations (11).

Dans la MC, il peut y avoir une atteinte du tube digestif haut et dans ce cas, on pratiquera une endoscopie œsogastroduodénale avec la réalisation de biopsies étagées (9). Elle sera faite notamment en présence de symptômes digestifs hauts dont les nausées, les vomissements, les douleurs épigastriques et chez les enfants ayant une MICI où l'atteinte du tube digestif haut est fréquente(7) (10).

La coloscopie est donc l'examen de référence mais elle peut être contre-indiquée dans les formes sévères des MICI où il existe un fort risque de perforations. (9)

5) Imagerie

Différentes techniques d'imagerie sont utilisées selon ce qu'on souhaite voir.

Dans un premier temps, il peut être fait une radiographie de l'abdomen sans préparation qui permet d'évaluer l'extension des lésions, d'exclure un mégacôlon toxique et de vérifier qu'il n'y ait pas de perforation ou d'obstruction (9) (13).

Il peut aussi être fait un transit baryté de l'intestin grêle (10). Cet examen n'est pas recommandé dans les formes sévères. Il permet de compléter la coloscopie ou l'endoscopie où on n'aura pas pu voir l'intestin grêle distal. On pourra voir s'il y a des ulcérations, des œdèmes, un épaissement des muqueuses et ainsi voir s'il y a des sténoses ou des fistules(9) (11).

Une échographie peut également être utilisée. C'est un examen d'orientation et de suivi des lésions. On pourra voir les épaissements des muqueuses digestives et différencier les couches pariétales ainsi que leur hypervascularisation à l'écho-doppler, qui témoignent de l'inflammation présente (7) (10).

Les scanners et IRM sont également utilisés (9). L'IRM est souvent préférée au scanner. Ce sont des examens qui vont pouvoir déterminer l'étendue des lésions et leur sévérité. On va pouvoir évaluer l'état inflammatoire mais également on va pouvoir identifier les complications possibles des MICI comme les fistules et leurs trajets, les abcès, les sténoses ou les perforations (13) (11).

Enfin, il existe aussi la vidéocapsule ou la capsule endoscopique qui peut être utilisée après coloscopie et endoscopie œsogastroduodénale où on n'aura pas observé des lésions (7). La vidéocapsule n'est possible que s'il n'y a pas de sténose digestive. Elle permet d'observer l'intestin grêle et de voir des érosions de muqueuses ou des ulcères. Cependant cet examen ne permet pas de faire des biopsies (10) (9).

6) Evaluation de la gravité de la pathologie

Il existe des scores d'activité des MICI pour évaluer leur sévérité.

Pour la RCH, il s'agit des critères de Truelove et Witts. Ce score d'activité permet d'identifier une forme sévère de RCH avec des complications comme la colite aiguë grave qui est une urgence médicochirurgicale. Il existe également le score de Lichtiger qui identifie une forme sévère lorsque le score est supérieur à 10. Ce score doit être réévalué chaque jour.

Pour la MC, il existe 2 scores utilisés principalement que sont l'indice de Harvey Bradshaw et le score CDAI (Crohn Disease Activity Index). Ces scores sont corrélés pour évaluer l'évolution de l'activité de la pathologie en évaluant le ressenti des patients sur les différents symptômes de la pathologie.

- Score de Lichtiger :

Symptômes		Score
Diarrhée : nombre/24h	0-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-9	3
	10	4
Diarrhée nocturne	Non	0
	Oui	1
Rectorragies visibles : % de nombre de selles	0	0
	< 50%	1
	> 50%	2
	100%	3
Incontinence fécale	Non	0
	Oui	1
Douleurs abdominales	Non	0
	Minimes	1
	Modérées	2
	Sévères	3
Etat général	Parfait	0
	Très bon	1
	Bon	2
	Moyen	3
	Mauvais	4
	Très mauvais	5
Tension abdominale	Non	0
	Minime localisée	1
	Minime à modérée diffuse	2
	Sévère et tendue	3
Traitement anti- diarrhéique	Non	0
	Oui	1
TOTAL		

Tableau 2 : Tableau d'évaluation du score de Lichtiger (16,17)

La poussée est dite sévère si le score de Lichtiger est supérieur ou égal à 10. (16) (17)

- Score de Truelove et Witts :

Sévérité de la poussée	Légère	Modérée	Sévère
Nombre d'évacuations sanglantes par jour	< 4	Entre 4 et 5	> ou égal 6
Température	Absence de fièvre	Fièvre légère et inconstante	> 37.5°C 4j/4 > 37.8°C 2j/4
Fréquence cardiaque	Absence de tachycardie	Entre 60 et 90/min	> 90/min
Hémoglobine	> 11.5 g/dL	> ou égal à 10.5 g/dL	< 10.5 g/dL
Vitesse de sédimentation (mm à la première heure)	< 20mm	Entre 20 et 29 mm	> ou égal à 30mm

Tableau 3 : Tableau d'évaluation du score de Truelove et Witts (18)

Ces critères ont été adaptés en ajoutant le taux d'albumine plasmatique (16). Ainsi, on définit une poussée sévère de RCH lorsqu'il y a au minimum 6 évacuations par 24h associées à au moins un des critères suivants : rectorragies importantes, température supérieure à 37.5°C, un pouls supérieur à 90/min, une VS supérieure à 30mm à la première heure, une hémoglobine inférieure à 10g/dL et une albuminémie inférieure à 35g/L (18) (17).

- Indice de Harvey Bradshaw :

C'est un indice clinique d'évaluation de l'activité de la MC (9). Ce test est réalisé sur les vingt-quatre heures précédant la visite médicale. Il doit être corrélé au résultat du score du CDAI, autre test utilisé dans la MC mais plus difficile à utiliser au quotidien par rapport à l'indice de Harvey Bradshaw (19) (20).

Symptômes	Score
Bien être général	0 : bon 1 : moyen 2 : médiocre 3 : mauvais 4 : très mauvais
Douleur abdominale	0 : aucune 1 : légère 2 : moyenne 3 : sévère
Selles liquides (nombre par jour)	...
Masse abdominale	0 : aucune 1 : douteuse 2 : certaine 3 : certaine et douloureuse avec défense
Signes extradiigestifs (1 point par item présent) : arthralgie, uvéite, kératite, érythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphtes buccaux, fissure anale, fistule, abcès	...
TOTAL	...

Tableau 4 : Tableau d'évaluation de l'indice de Harvey Bradshaw (19) (20)

Résultat : - score < 4 : maladie non active

- score entre 4 et 8 : activité légère de la maladie
- score entre 8 et 12 compris : activité modérée de la maladie
- score supérieur à 12 : activité sévère de la maladie

- Score CDAI (Crohn Disease Activity Index) : (Annexe 1)

C'est un indice clinique d'évaluation de l'activité de la MC calculé sur 7 jours. En effet, les données sont recueillies par le patient pendant les 7 jours précédant la visite et lors de la consultation le médecin calcule le score CDAI à partir de la fiche d'auto-évaluation du patient. Cet indice prend en compte le nombre de selles liquides ou très molles, les douleurs abdominales, le bien être général, les signes extradiigestifs, la prise d'anti-diarrhéiques, la présence de masse abdominale, l'hématocrite, le poids théorique et le poids actuel. (21) (22)

Résultats : - CDAI < 150 : maladie inactive

- 150 < ou égal CDAI < 220 : activité légère de la maladie
- 220 < ou égal CDAI < 450 : activité modérée de la maladie
- CDAI > 450 : activité sévère de la maladie

- Fiche d'auto-évaluation :

Pour permettre aux médecins de calculer ces scores et notamment le CDAI, une fiche d'auto-évaluation peut être distribuée aux patients. (Annexe 2) Celle-ci permet de faire un recueil quotidien des différents critères cliniques du CDAI sur les 7 jours précédant la consultation médicale. Le patient doit retranscrire le nombre de selles liquides ou très molles, la présence de douleurs abdominales et le ressenti du bien-être général ainsi que son poids. La fiche est ensuite conservée dans le dossier du patient pour voir l'évolution. (23) (24)

7) Diagnostics différentiels

Il est nécessaire d'éliminer d'autres étiologies responsables de colites avant de confirmer le diagnostic de MICI. Différents examens sont utilisés pour exclure toutes ces causes dont l'interrogatoire, l'examen clinique, la sérologie, les prélèvements de selles et l'endoscopie avec la réalisation de différentes biopsies.

Pour la MC, il y a différents diagnostics différentiels. La cause la plus fréquente sont les colites aiguës infectieuses pouvant être dues aux *Salmonella*, aux *Shigella*, à *Campylobacter jejuni*, à *Yersinia enterocolitica* donnant une iléite terminale, à *Escherichia coli*, aux amibes, au cytomégalovirus chez les sujets immunodéprimés, à *Clostridium difficile* ou à *Klebsiella oxytoca* chez les patients ayant eu une antibiothérapie (11). Les autres causes de colites aiguës sont les entéropathies médicamenteuses dont les AINS, le syndrome de l'intestin irritable où il n'y a pas de signes inflammatoires, la maladie cœliaque, les colites ischémiques chez les personnes âgées aux antécédents cardiovasculaires, les diverticulites chroniques, le lymphome intestinal, le cancer colorectal, la maladie de Behcet et la RCH. Une autre étiologie doit être éliminée, c'est la tuberculose intestinale. En effet, il existe des hypothèses d'association causale entre *Mycobacterium paratuberculosis* et les MICI mais celles-ci n'ont pas été prouvées (9).

Pour la RCH, il faut éliminer les colites infectieuses à campylobacter en général ou à *Shigella*, à *Salmonella* ou à *Clostridium difficile*, les colites amibiennes, les colites à cytomégalovirus qui sont rares mais sont possibles chez les immunodéprimés notamment en cas d'infections par le VIH. Les autres causes à éliminer sont les vascularites intestinales comme la maladie de Wegener ou la maladie de Behcet, les colites ischémiques chez les sujets âgés, les colites collagènes mais aussi la MC, le

cancer colorectal, le syndrome de l'intestin irritable et les entéropathies aux AINS. (11)
(9)

8) Evolution et complications

La MC et la RCH évoluent de manière différente et les complications possibles sont également différentes. Pour chacune des deux pathologies, il est important de bien localiser les zones atteintes pour définir une thérapie adaptée.

Dans la MC, deux types de complications sont possibles. Tout d'abord, il peut y avoir un tableau subaigu et chronique. En effet, de par l'inflammation atteignant la muqueuse de façon transmurale, des sténoses peuvent se développer et se compliquer en obstructions intestinales (7). Ces sténoses peuvent être de nature inflammatoire qui répondent à un traitement médical ou bien de nature cicatricielle qui nécessite une intervention chirurgicale. Cette inflammation provoque également des ulcérations profondes et ces lésions peuvent évoluer en fistules, en abcès intra-abdominaux ou en perforation intestinale (10). Il peut y avoir des manifestations ano-périnéales comme des fissures souvent multiples, des abcès récidivants occasionnant des douleurs abdominales et une hyperthermie, des fistules complexes. Ces fistules sont une complication fréquente de la MC, elles peuvent être entéro-entérale, entéro-cutanées, entéro-vésicales ou ano-périnéales. La MC est également responsable d'une malabsorption elle-même responsable de dénutrition, d'anémie inflammatoire mais aussi d'anémie carencielle. Ce déficit nutritionnel est aussi aggravé par une diminution volontaire des malades de leurs apports alimentaires pour diminuer les douleurs abdominales (11).

Des pathologies extra-digestives peuvent aussi compliquer la MC comme la cholangite sclérosante, la pelvispondylite rhumatismale, une uvéite et des complications vasculaires comme les thromboses veineuses.

Chez l'enfant, la MC étant responsable d'une malabsorption, elle peut engendrer un retard de croissance et un retard pubertaire (12).

Moins fréquent, la MC peut évoluer vers un tableau plus aigu notamment avec des occlusions dues aux sténoses inflammatoires ou cicatricielles. La péritonite est également possible, elle peut être localisée avec des abcès ou bien généralisée par perforation. Des hémorragies digestives sont aussi possibles et sont parfois sévères. Toutes ces manifestations sont des urgences thérapeutiques (12).

Enfin, dans la MC, le risque de cancer est moindre par rapport à la RCH mais dans le cas d'une MC colique étendue, le risque est supérieur à la population générale après 7 à 10 ans d'évolution de la maladie. Une prévention est requise avec la surveillance par coloscopie. Dans le cas d'atteintes anciennes de l'intestin grêle dans la MC, il y a un risque d'adénocarcinome du grêle (9).

Dans la RCH, il n'y a pas d'intervalle de muqueuses atteintes et de muqueuses saines. L'évolution de l'inflammation se fait de façon ascendante. Cette inflammation peut atteindre tout le côlon, on parle alors de pancolite mais cela ne dépasse pas la valvule iléocœcale (7). Dans ces formes évolutives de la RCH, des manifestations extradigestives sont présentes dans 30 à 40% des patients avec des manifestations articulaires, cutanées et oculaires le plus fréquemment. Des manifestations digestives sont aussi possibles comme dans la MC, de par l'inflammation, des sténoses peuvent apparaître (7). Mais dans la RCH, ces sténoses coliques doivent être considérées comme malignes et des examens complémentaires dont la coloscopie et des biopsies doivent être réalisées pour éliminer les causes tumorales (13).

Dans les formes compliquées, il y a différentes possibilités. Tout d'abord, la colite aiguë grave qui associe un nombre important de selles sanglantes plus de six fois par jour et des signes d'altération de l'état général avec un amaigrissement, de la fièvre et une anémie. C'est une urgence thérapeutique car il y a un risque de colectasie, de perforation colique et d'hémorragie sévère (13).

Une autre complication de la RCH est la colectasie ou le mégacôlon toxique qui est une complication grave où il y a une dilatation colique au niveau du côlon transverse dont le diamètre dépasse les six centimètres. C'est aussi une urgence thérapeutique car il y a un risque de perforation digestive (11).

Plus rarement dans la RCH, il peut y avoir des hémorragies sévères (12).

Enfin, la RCH est une pathologie connue comme facteur de risque de développement de cancers colorectaux (12). Ce risque est multiplié par dix par rapport à la population générale d'autant plus que la maladie évolue depuis plus de dix ans et qu'il y a une pancolite. La localisation du cancer est souvent recto-sigmoïdienne. Ainsi, après dix ans d'évolution d'une RCH, la surveillance par une coloscopie annuelle est requise avec la réalisation de biopsies étagées (9).

E – Prise en charge thérapeutique selon les recommandations

Les objectifs de la prise en charge des MICI sont de limiter l'évolution des lésions, la rémission des signes de la maladie mais aussi de prévenir les rechutes et les complications potentielles. Cette prise en charge va dépendre de la localisation des lésions, de leur sévérité, de leur étendue et s'adapte à chaque patient en fonction de leurs antécédents et doit s'intéresser à tous les domaines touchés par ces pathologies.

1) Stratégies thérapeutiques

La stratégie thérapeutique est définie en fonction du patient. En effet, elle va dépendre des antécédents du patient, de l'histoire de sa pathologie, de l'étendue des lésions, du ressenti du patient par rapport à sa maladie. Cette stratégie est décidée par le spécialiste mais se fait généralement dans un cadre pluridisciplinaire (10). En effet, il peut y avoir une concertation entre l'hépatogastro-entérologue, le chirurgien digestif ou le rhumatologue en cas de complications articulaires notamment (25).

Le patient doit être au cœur de cette décision afin qu'il adhère à cette stratégie. Il n'y a pas de traitement curatif des MICI mais aujourd'hui nous avons des traitements à disposition qui permettent de maintenir la rémission de la pathologie plus longtemps et de permettre au patient d'avoir une qualité de vie satisfaisante.

Cette stratégie thérapeutique se définit en fonction de la phase dans laquelle les MICI se trouvent. Il y a donc deux stratégies différentes : les traitements de la poussée de la maladie et les traitements préventifs de la rechute qui sont les traitements de fond.

Le *Vidal Recos* propose une conduite à tenir dans la MC et dans la RCH : (*figure 1 et 2*)

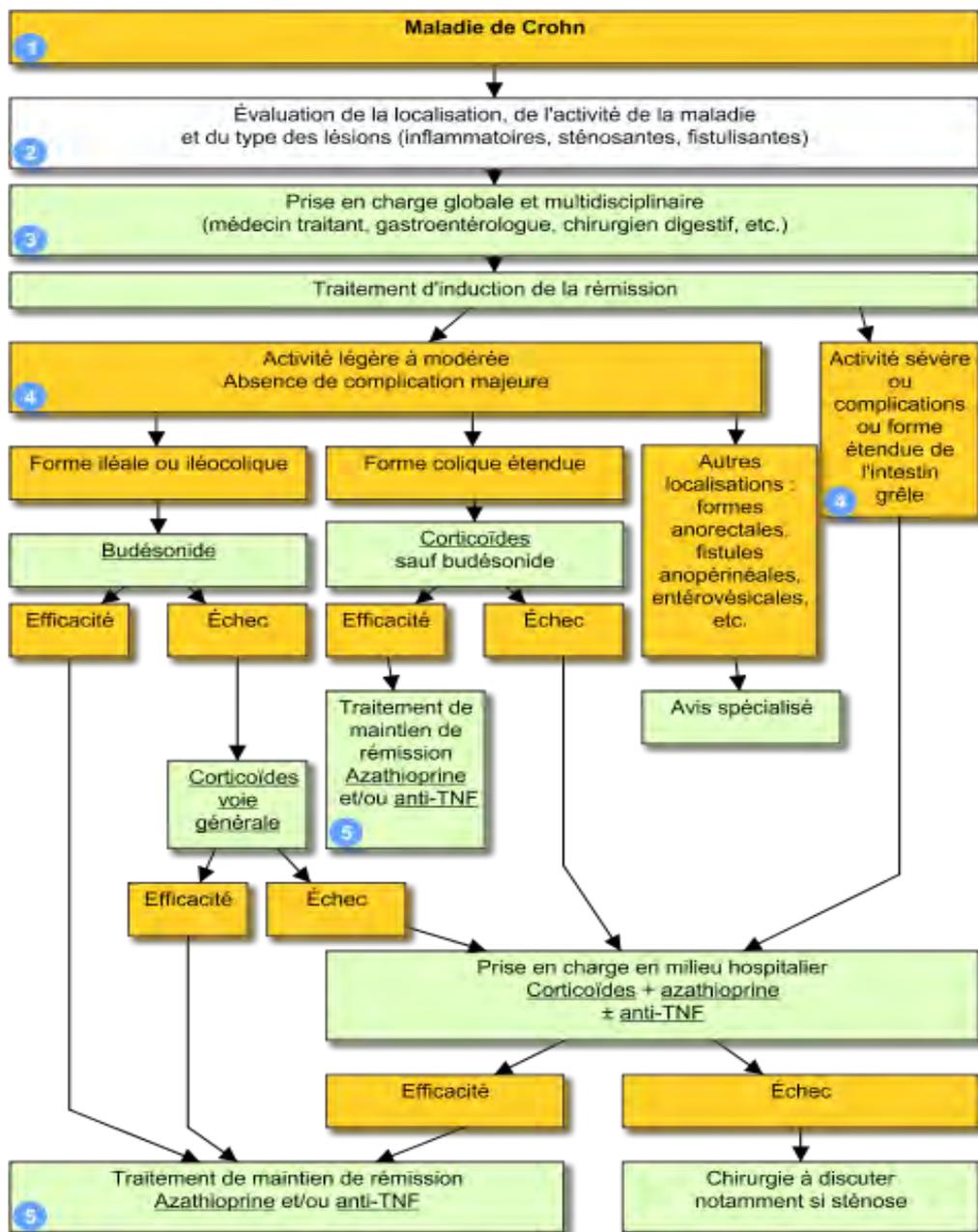


Figure 1 : stratégie thérapeutique de la maladie de Crohn (25)

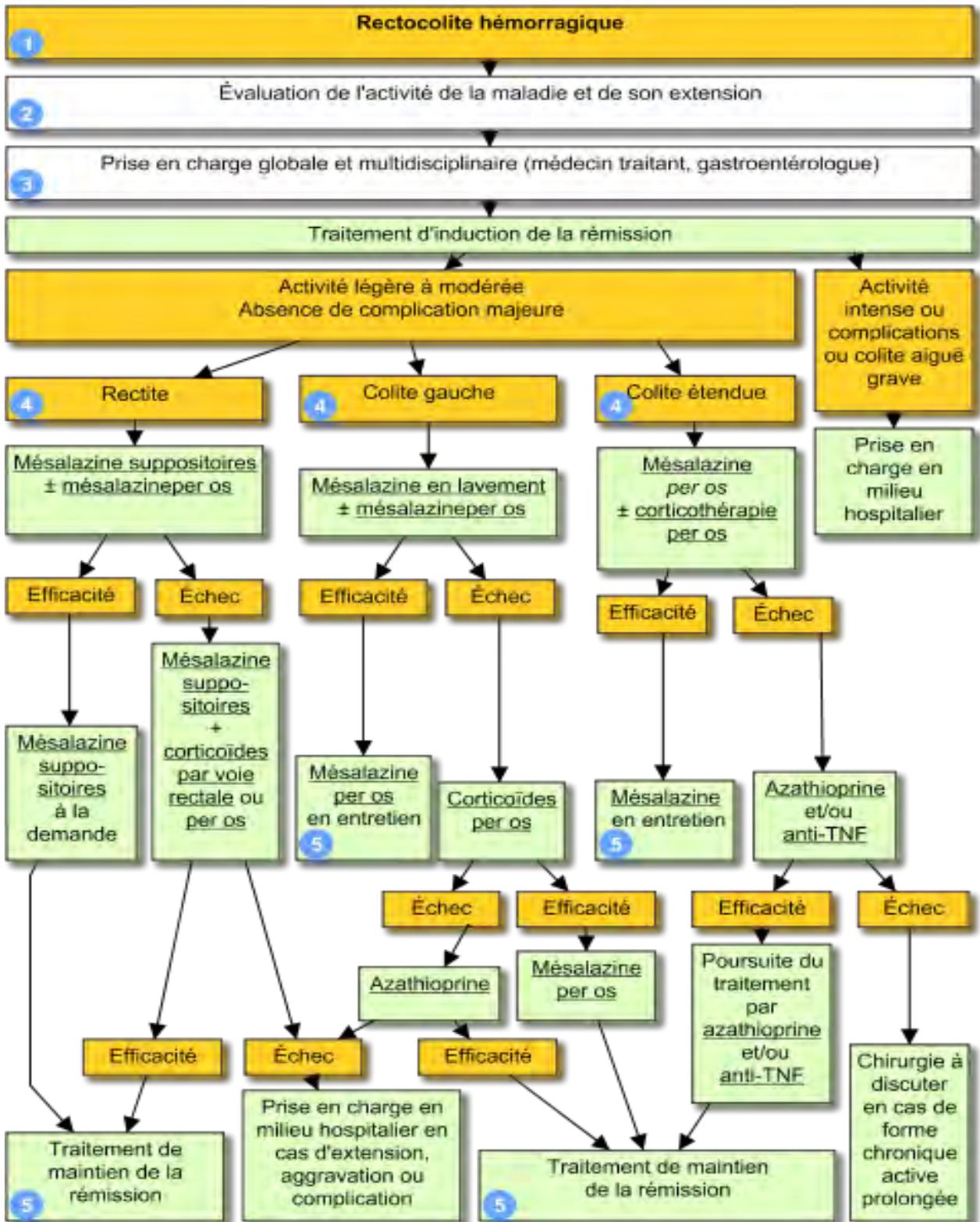


Figure 2 : stratégie thérapeutique de la rectocolite hémorragique (26)

La World Gastroenterology Organization a quant à elle fait une synthèse des traitements utilisés en fonction de l'activité de la maladie. (figure 3)

	CU distale	CU étendue	MC
Légère	5-ASA par voie rectale ou per os Corticostéroïdes par voie rectale	5-ASA topique et per os	Pour atteinte colique seule : sulfasalazine ou autre 5-ASA Métronidazole ou ciprofloxacine pour maladie périnéale BUD pour maladie iléale et/ou côlon droit
Modérée	5-ASA par voie rectale ou per os Corticostéroïdes par voie rectale	Corticostéroïdes per os 5-ASA topique et per os AZA ou 6-MP Anti-TNF	GCS per os AZA ou 6-MP MTX Anti-TNF
Sévère	5-ASA par voie rectale et per os GCS par voie orale ou intraveineuse CS par voie rectale	Corticostéroïdes i.v. CSA i.v. ou Infliximab i.v.	Corticostéroïdes per os ou i.v. MTX s.c. ou i.m. Infliximab i.v. ou Adalimumab s.c. ou Certolizumab s.c.
Réfractaire ou dépendante aux CS	AZA ou 6-MP ou de préférence anti-TNF ou AZA/6-MP + anti-TNF combinés	AZA ou 6-MP ou anti-TNF ou de préférence AZA/6-MP + Anti-TNF combinés Vedolizumab représente une autre alternative pour maladie modérée/sévère	AZA ou 6-MP ou anti-TNF ou de préférence AZA/6-MP + Anti-TNF combinés Vedolizumab représente une autre alternative pour maladie modérée/sévère
Rémission	5-ASA per os ou par voie rectale AZA ou 6-MP per os	5-ASA per os AZA ou 6-MP per os	AZA ou 6-MP ou MTX
Péri-anale		.	Antibiotiques oraux AZA ou 6-MP Infliximab i.v. Adalimumab s.c.

5-ASA, 5-aminosalicylic acid; 6-MP, 6-mercaptopurine; AZA, azathioprine; BUD, budésonide; CSA, cyclosporine A; CS, corticostéroïdes; i.m., intra-musculaire; i.v., intra-veineuse; MTX, méthotrexate; s.c., sous-cutané; TNF, tumor necrosis factor.

Note: budesonide only for mild to moderate ileal and/or proximal colon disease.

Figure 3 : Synthèse des traitements utilisés en fonction des différentes formes de MICI (27)

Quel que soit le traitement utilisé, des index sont utilisés pour juger l'efficacité du traitement utilisé. Dans la MC, le score CDAI, permet d'évaluer l'évolution de l'activité de la maladie. En effet, un CDAI inférieur à 150 définit une MC en rémission, un CDAI compris entre 150 et 220 définit une activité légère de la maladie, un CDAI compris entre 220 et 450 définit une activité modérée de la maladie et un CDAI supérieur à 450 définit une activité sévère de la MC. De plus, lorsqu'il y a une réponse à un traitement, il y a une diminution de 100 points du CDAI (25) (22).

Dans la RCH, on utilise essentiellement le score de Truelove et Witts qui permet d'identifier une activité légère, modérée ou sévère de la RCH (26) (18).

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé se font en fonction de l'activité de la maladie et de ses complications (10).

Pour la MC, les traitements de la poussée sont définis en fonction de la localisation et de la sévérité des lésions (10). On retrouve les 5-ASA, les corticoïdes, les traitements nutritionnels, les antibiotiques et les anti-TNF en dernière intention (28). Dans le traitement préventif de la rechute, ayant pour objectif de diminuer la fréquence des rechutes et de limiter l'extension des lésions, il y a en première intention les immunomodulateurs (Azathioprine ou 6-MP) puis le Méthotrexate ou les anti-TNF (29). Pour la RCH, la stratégie thérapeutique doit être également réfléchie en fonction de la sévérité et de la localisation des lésions. Pour le traitement de la poussée de la RCH, en première ligne, ce sont les dérivés 5-ASA en voie rectale ou orale pour les formes modérées et pour les formes sévères, on utilisera de préférence les corticoïdes ou un immunomodulateur (13). Le traitement préventif de la rechute dans la RCH doit permettre de diminuer la fréquence des rechutes mais également de diminuer le risque de cancérisation connu dans la RCH (28). Pour ceci, on utilise en première intention les 5-ASA en voie orale qui ont un effet connu de diminution du risque de cancérisation, et si échec on utilise l'azathioprine ou la 6-MP et s'il y a encore un échec de cette thérapeutique ou une intolérance, les anti-TNF ou les nouvelles thérapies seront utilisées (29).

Dans les traitements des poussées des MICI, les 5-ASA sont toujours préférés aux corticoïdes car ils ont une bonne tolérance. En revanche, les corticoïdes ont une efficacité supérieure par rapport aux 5-ASA mais ils ont beaucoup d'effets secondaires ainsi qu'un risque de développer une dépendance. C'est pourquoi ils ne doivent pas être utilisés sur une longue période (28).

A côté de ces traitements, des examens et des bilans sanguins doivent être effectués pour surveiller qu'il n'y ait pas de carence nutritionnelle, si une supplémentation est nécessaire en fer, en acide folique ou en vitamines dues aux carences induites par la pathologie ou dues aux traitements notamment les corticoïdes. De même, l'impact psychologique des MICI dans la vie quotidienne des patients doit être pris en compte et doit être évoqué à chaque consultation (28) (29).

2) Les différentes classes thérapeutiques utilisées

Dans la RCH et la MC, ce sont les mêmes moyens thérapeutiques qui sont utilisés. Il y a les dérivés aminosalicylés, les corticoïdes, les immunomodulateurs, les

anticorps monoclonaux anti-TNF, un anticorps anti-intégrine, des antibiotiques et des traitements symptomatiques.

a) Les dérivés aminosalicylés ou 4-ASA (acide 4-aminosalicylique) et 5-ASA (acide 5-aminosalicylique)

Dans ce groupe, il y a 4 molécules : mésalazine, olsalazine, sulfasalazine, para-aminosalicylate de sodium. Plusieurs spécialités existent, avec des voies d'administration différentes et la posologie sera différente en fonction de l'utilisation en traitement d'attaque ou en traitement d'entretien. Elle sera adaptée à chaque patient :

- Mésalazine (FIVASA® en comprimés et suppositoires, PENTASA® en sachet, suppositoire, comprimés et lavement, ROWASA® en comprimés et suppositoires)
 - Voie orale : 2 à 4g par jour en une ou plusieurs prises au cours du repas en traitement d'attaque et 1 à 2g par jour en traitement d'entretien
 - Suppositoire : 1 à 3 par jour
 - Lavement : 1 par jour le soir au coucher
- Olsalazine (DIPENTUM® comprimés)
 - Voie orale : 1 à 2g par jour en 3 à 4 prises en traitement d'attaque et 1 à 2 gélules 2 fois par jour en traitement d'entretien
- Sulfasalazine (SALAZOPYRINE® comprimés)
 - Voie orale : 4 à 6g par jour en 3 à 6 prises en traitement d'attaque et 4 comprimés par jour en 2 prises en traitement d'entretien
- Para-aminosalicylate de sodium (QUADRASA®, poudre pour solution rectale)
 - Voie rectale : 1 flacon par jour le soir au coucher

Les aminosalicylés ont une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses de l'intestin grêle et du côlon (26). Ils sont utilisés en première intention dans les phases de poussées de la RCH et notamment dans les formes légères ou modérées où l'administration intra-rectale permet d'avoir une action rapide (13). Les suppositoires ont une action au niveau du rectum et les lavements permettent d'avoir une action au niveau du rectum mais aussi jusqu'à l'angle colique gauche. Pour les formes plus étendues, la voie orale sera associée (13). Dans le traitement de prévention des rechutes, ces médicaments ont également une action et la fréquence d'administration sera adaptée à chaque patient (30). De plus, ils vont avoir un rôle de prévention des lésions néoplasiques coliques (31).

Dans la MC, l'effet des dérivés aminosalicylés est plus discuté (10). Ils seront utilisés dans les formes iléo-caecale légère ou dans les formes atteignant le côlon droit chez les patients intolérants ou ne supportant pas les corticoïdes. Ils ne seront pas utilisés dans les formes sévères ou étendues de la MC (27).

Ces médicaments sont aussi beaucoup utilisés car ils ont une bonne tolérance. Ils peuvent cependant être responsables d'effets secondaires. Il peut être observé des nausées, des maux de têtes, des vomissements en début de traitement, une diarrhée, des allergies se manifestant par de la fièvre, une pancréatite aiguë, une hépatite, une myocardite, une pneumopathie. Ils peuvent aussi être responsable d'une insuffisance rénale en induisant une néphropathie interstitielle chronique dose et durée-dépendante, ainsi, la fonction rénale doit être surveillée avec le dosage de la créatinémie et de la protéinurie deux fois par an (31). La Salazopyrine® est un cas particulier car elle contient un 5-ASA mais aussi un sulfamide, la sulfapyridine. Elle a donc d'autres effets secondaires comme la perte d'appétit, une coloration brune-orangée des urines, des éruptions cutanées, des pneumopathies, une hépatite, une anémie, la diminution des globules blancs et des plaquettes, la baisse de la fertilité des hommes. Des syndromes d'hypersensibilité et des nécrolyse épidermiques toxiques (syndrome de Lyell et Stevens-Johnson) ont également été observés (31). Concernant les interactions médicamenteuses, il n'y en a pas avec les dérivés aminosalicylés sauf avec la Salazopyrine® qui interagit avec les anticoagulants de type antivitamine K, les sulfamides hypoglycémisants et la digoxine (26).

b) Les corticoïdes

Ces médicaments sont utilisés en voie systémique (voie orale, intraveineuse), mais également en voie locale (voie rectale) selon la localisation et la sévérité de la maladie.

La voie orale est très utilisée avec la prednisone (CORTANCYL®), la prednisolone (SOLUPRED®), la méthylprednisolone (MEDROL®), la betaméthasone (CELESTENE®, BETNESOL®, CELESTAMINE®) et la dexaméthasone (DECTANCYL®). Pour les poussées plus sévères, la forme injectable peut être utilisée avec la méthylprednisolone (SOLUMEDROL®) et la betaméthasone (CELESTENE®). En voie orale, la posologie est calculée en équivalent anti-inflammatoire de prednisone. Ainsi, chez les adultes, la posologie sera de ½ à 1 mg/kg/jour en

prednisone ou équivalent anti-inflammatoire et chez les enfants, 1 à 2 mg/kg/jour avec un maximum de 60mg/jour (25).

Les équivalents anti-inflammatoires pour 5mg de prednisone sont :

- 0.75mg de betamethasone
- 0.75mg de dexamethasone
- 4mg de methylprednisolone
- 5mg de prednisolone

Pour des atteintes au niveau du rectum et du côlon gauche, il peut être utilisé la voie rectale sous forme de mousse (COLOFOAM® hydrocortisone, une fois par jour le soir au coucher) ou de lavements (BETNESOL® betamethasone, un lavement par jour en traitement de poussée et 4 à 6 par mois en traitement d'entretien).

Il existe également des corticoïdes en voie orale ayant une action locale. Il s'agit de l'ENTOCORT® (budesonide) et du MIKICORT® (Budesonide). Ils sont conditionnés dans des gélules composées de granules gastrorésistantes qui sont insolubles dans le milieu gastrique et qui vont libérer le budesonide au niveau de l'iléon et du côlon ascendant. Ils sont indiqués dans le traitement des poussées et dans le traitement d'entretien pour l'ENTOCORT®, de la MC d'intensité légère à modérée avec une atteinte de l'iléon et/ou du côlon ascendant. La posologie est en traitement des poussées de 3 gélules par jour le matin, en 1 ou 3 prises selon le médicament, pendant 8 semaines (la réponse thérapeutique est en 2 ou 4 semaines) et en traitement d'entretien pour l'ENTOCORT® de 2 gélules le matin pendant plusieurs mois si nécessaires (25).

Plus généralement, les corticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens qui sont indiqués dans les poussées des MICI ne répondant pas aux 5-ASA (10). Ils sont très efficaces et soulagent rapidement les symptômes mais ils ont l'inconvénient d'avoir beaucoup d'effets secondaires qui vont en limiter l'utilisation à long terme. De plus, ils peuvent induire une cortico-dépendance, c'est-à-dire que lorsqu'on diminue les doses ou qu'on le fait trop rapidement, certains patients font une rechute (27). Pour ces raisons, les corticoïdes ne doivent être utilisés que s'ils sont indispensables et dans les cas de cortico-dépendance, le budesonide peut être utilisé en relais en attendant que le traitement par immunosuppresseur soit efficace. En prévention ou lorsque la rémission est obtenue avec les corticoïdes, la diminution de la posologie doit être progressive. Elle se fait tous les 7 jours par palier de 10mg jusqu'à demi-dose puis de 5mg jusqu'à l'arrêt total (29,30,32).

Il faut noter également que par la diminution des défenses immunitaires, les corticoïdes ne doivent pas être associés aux vaccins vivants tels que ceux de la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la tuberculose et la varicelle. (32)

Les effets indésirables sont nombreux et relativement fréquents d'autant plus si les corticoïdes sont utilisés sur une longue période et à des doses élevées :

- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de cushing iatrogène, atrophie corticosurrénalienne, diminution de la tolérance au glucose, retard de croissance et de maturation osseuse chez l'enfant, prise de poids
- Troubles musculosquelettiques : faiblesse musculaire, atrophie musculaire avec augmentation du catabolisme protidique, ostéoporose, tassements vertébraux, ostéonécrose des têtes fémorales
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, ulcérations du grêle, hémorragies digestives, pancréatites aiguës
- Troubles cutanés : acné, ecchymoses, purpura, hypertrichose, retard de cicatrisation, fragilisation cutanée
- Troubles neuropsychiques : euphorie, insomnie, excitation, et plus rarement accès manique, confusion, convulsions
- Troubles oculaires : glaucome, cataracte
- Infections dues à la diminution des défenses immunitaires

En prévention de ces effets secondaires, des supplémentations en calcium et en vitamine D sont possibles pour les traitements de longue durée. Une ostéodensitométrie osseuse sera faite si le traitement dure depuis plus de 3 mois. Egalement un examen ophtalmologique sera fait si plus de 6 mois de traitement. Dès le début, une surveillance de la glycémie à jeun, une fois par semaine, et de la pression artérielle devra être fait d'autant plus chez les patients à risque (30). Un diététicien pourra également intervenir en cas de troubles importants et proposer un régime adapté notamment pauvre en sucre d'absorption rapide, réduit en sel et riche en protides (25).

Enfin, une insuffisance surrénalienne peut être induite par le traitement corticoïde, qui se manifeste par une fatigue intense, des douleurs abdominales ou musculaires et survient à l'arrêt du traitement par freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En prévention, le traitement ne doit pas être interrompu brutalement et la diminution de posologie doit être progressive. Un test au SYNACTHENE® peut être fait pour tester

la glande surrénale et s'il y a une anomalie, un traitement par hydrocortisone peut être fait jusqu'à un retour à la normale. (26) (30) (32)

c) Les immunomodulateurs

- o Les thiopurines : Azathioprine (IMUREL®) et 6-mercaptopurine (PURINETHOL®)

Ce sont des immunosuppresseurs utilisés dans les MICI résistantes aux corticoïdes notamment, en traitement d'entretien des formes modérées à sévères sauf en cas d'abcès. Ils sont utilisés plus souvent dans la MC que dans la RCH et seul l'IMUREL® à l'indication dans les MICI, le 6-mercaptopurine est utilisé moins fréquemment et en hors AMM (10). Ils sont également efficaces dans le maintien d'une rémission induite par les corticoïdes mais depuis les années 2000, ils sont plus largement prescrits car ils permettraient de ralentir l'évolution des MICI avec une réponse complète, c'est-à-dire une rémission sans corticoïdes, ou une réponse incomplète, c'est-à-dire une rémission obtenue avec une dose de corticoïdes inférieure à la dose de corticodépendance (27) (33).

La posologie initiale est de 2 à 2.5 mg/kg/jour d'azathioprine ou de 1 à 1.5mg/kg/jour de 6-mercaptopurine. Un ajustement de cette posologie devra être fait en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique (30). De plus, il faut prendre en considération que le délai d'action est d'environ trois mois avant d'avoir une efficacité complète, c'est pourquoi ces médicaments ne peuvent pas être utilisés dans les situations d'urgence (29) (34).

Pour comprendre ensuite le suivi qu'il y a pour ces médicaments, leurs effets secondaires et les complications, il faut connaître les différentes voies de métabolisme de ces médicaments. L'azathioprine est une prodrogue du 6-mercaptopurine et ce dernier va être métabolisé et donner trois métabolites différents : (34)

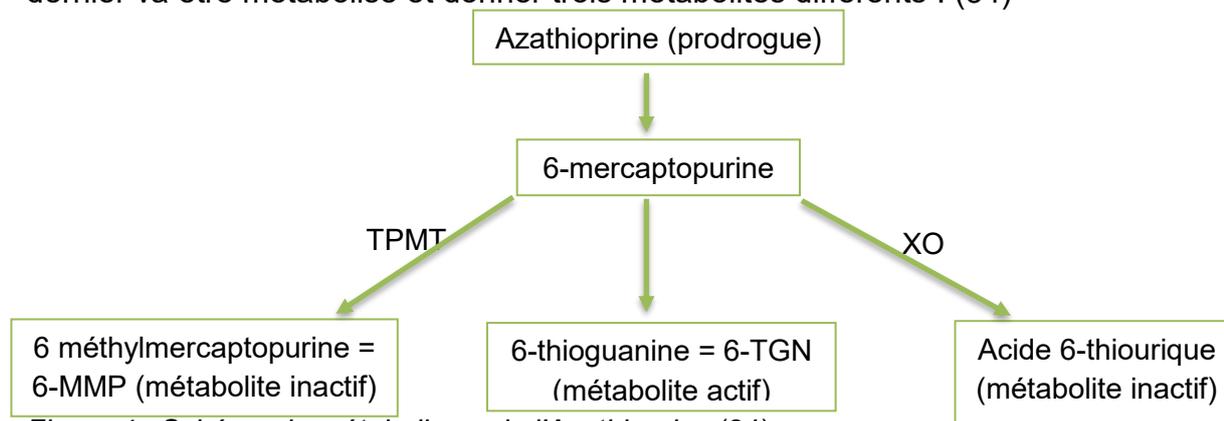


Figure 4 : Schéma du métabolisme de l'Azathioprine (34)

TPMT : Thiopurine Méthyl Transférase

XO : Xanthine Oxydase

Il existe pour la TPMT un polymorphisme génétique. En effet, certaines personnes ont une mutation engendrant un déficit complet en TPMT, ce qui induit une augmentation du taux de 6-TGN responsable de l'efficacité du traitement mais également de toxicité hématologique (leucopénie, myélosuppression et thrombopénie). A l'inverse, une forte activité de la TPMT induit une augmentation du taux de 6-MMP qui est hépatotoxique. Le dosage de l'activité de la TPMT ou le génotypage n'est pas recommandé mais il peut être utile. En effet, le dosage des métabolites peut être utile pour comprendre l'inefficacité du traitement. Ce dosage est effectué après 6 mois de traitement. Un dosage simple peut être fait qui consiste à ne doser que le taux de 6-TGN. Si le taux est bas, cela peut signifier une mauvaise observance ou une activité forte de la TPMT et la posologie peut être augmentée à 3mg/kg/jour. Si le taux est normal ou haut, cela signifie une vraie inefficacité du traitement. Un dosage plus complet peut être fait avec le rapport des taux du 6-MMP et du 6-TGN : (30) (34)

Rapport 6-MMP/6-TGN	Activité TPMT	Efficacité	Toxicité	Adaptation de posologie
< 3	Faible	Elevée	Médullaire	Diminution de posologie
3 - 35	Très bonne	Bonne	/	/
> 35	Elevée	Faible	Hépatique	Augmentation de la posologie à 3mg/kg/jour

Tableau 5 : Tableau reliant l'activité de la TPMT selon le rapport 6-MMP/6-TGN et l'efficacité du traitement (34)

L'augmentation du taux de 6-TGN, et donc de la toxicité hématologique, peut également s'expliquer par des interactions médicamenteuses. Tout d'abord avec l'association aux 5-ASA qui interagissent également avec la TPMT et qui peut donc induire une augmentation du taux de 6-TGN. Ensuite, il existe une interaction avec l'allopurinol qui inhibe la xanthine oxydase et donc favorise la production de 6-TGN. Cette association n'est pas une contre-indication mais il faudra diminuer les doses. (30)

Ces médicaments sont également responsables d'autres effets secondaires : des nausées et des vomissements (fréquents en début de traitement mais transitoires), des réactions immuno-allergiques entre la deuxième et huitième semaine de traitement (rashes, syndrome grippal, fièvre, douleurs articulaires, diarrhée...). Ces

médicaments peuvent aussi induire une pancréatite qui justifie de l'interruption du traitement et de l'éviction définitive de l'utilisation de l'Azathioprine ou du 6-MP(30).

D'autres effets indésirables sont doses-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement : le risque d'infections virales, bactériennes et mycosiques, et l'augmentation du risque de syndrome lymphoprolifératifs et de cancers cutanés (en dehors des mélanomes). (26) (33).

Ces traitements ne sont pas sans risque, ainsi avant chaque instauration de traitement immunosuppresseur, un bilan doit être réalisé. Le prescripteur doit rechercher à l'interrogatoire les antécédents d'infections, le risque de tuberculose latente ou active, le séjour en zone tropicale ou dans les régions d'infections endémiques, une grossesse, s'il existe une néoplasie récente de moins de 5 ans. A l'examen physique, les signes locaux ou généraux d'infections doivent être recherchés et un examen minutieux des foyers infectieux doit être fait (dentaire, urinaire, cutané et ORL). Un bilan biologique complet est prescrit comprenant une NFS, CRP, bilan hépatique, électrophorèse des protéines sériques, créatinine et ionogramme sanguin, sérologie EBV, CMV et VZV si pas de varicelle documentée, sérologie VHB, VHC et HIV, β -HCG si c'est une femme (35). Une coproculture peut être faite s'il y a un risque d'infection parasitaire. Si le patient revient d'une zone endémique, une sérologie de la strongyloïdose doit être faite. Et un ECBU doit être fait s'il existe des antécédents d'infections urinaires à répétition. Une consultation gynécologique (avec un frottis cervical pour éliminer HPV et dysplasie) et un bilan dermatologie (recherche de mélanome ou autre) sont également nécessaires. Enfin, le prescripteur doit vérifier les vaccinations. Les vaccins vivants sont contre-indiqués avec ces médicaments (fièvre jaune, rougeole, rubéole, oreillons, tuberculose et varicelle) (35).

Lorsque le traitement par AZA ou 6-MP est débuté, une surveillance est obligatoire. Tout d'abord, la surveillance biologique comprend un hémogramme (NFS) et plaquettes une fois par semaine le premier mois puis une fois par mois les trois mois suivants puis tous les trois mois. Le dosage de la TPMT n'est pas nécessaire, il sera fait en cas d'accident grave, si le patient a un déficit partiel en TPMT, la posologie sera ajustée en fonction de la tolérance hématologie. En cas de déficit complet, le traitement doit être arrêté. La surveillance biologique comprend également un bilan hépatique (transaminases, gamma GT, bilirubine) tous les mois pendant trois mois puis tous les trois mois car il existe un risque de cytolyse ou de cholestase. Une surveillance clinique doit être également faite avec l'évaluation de la tolérance digestive surtout en début de traitement, des céphalées, des éruptions, de la fièvre, des myalgies et arthralgies,

de la survenue d'une pancréatite aiguë et au long court, il doit être fait un bilan dermatologique et gynécologie annuel. (36)

- Méthotrexate (METHOTREXATE®, NOVATREX®, METOJECT®)

Le méthotrexate est un immunosuppresseur, un agent anti-mitotique, anti-folate inhibant la synthèse de l'ADN (25). Sa biodisponibilité par voie orale est faible, ainsi la voie orale est déconseillée et on utilise la voie injectable en intramusculaire ou en sous-cutanée à 25mg/semaine pour obtenir une rémission initiale puis la posologie peut être diminuée à 15mg/semaine au bout de trois mois de traitement (27). De plus pour améliorer la tolérance du méthotrexate, il est associé un traitement de 5mg d'acide folique pendant un jour généralement différent du jour de l'injection du méthotrexate. (25) (27) (37).

Il est utilisé en hors AMM mais son utilisation est fréquente dans la maladie de Crohn essentiellement (30). Il est cependant utilisé dans les formes les plus évolutives de la maladie après échec des autres traitements, dans les situations de corticorésistance ou de corticodépendance, dans les rechutes précoces après corticothérapie et après échec ou complications des thiopurines. Il faut cependant attendre plusieurs mois avant d'avoir une efficacité complète (37) (38).

Le méthotrexate a beaucoup d'effets secondaires et une surveillance stricte est nécessaire (25). Tout d'abord, il est tératogène, il est donc contre-indiqué pendant la grossesse et une contraception efficace est obligatoire pendant le traitement et doit être maintenu 3 mois après l'arrêt du médicament chez la femme et 5 mois chez l'homme (30). Il peut également être responsable de toxicité hématologique (pouvant survenir à tout moment sur la production médullaire des trois lignées), de toxicité hépatique (aiguë avec une hépatite cytolytique et chronique avec une stéatose, une stéatofibrose et une cirrhose, il est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère), de toxicité pulmonaire (pneumopathie interstitielle pouvant évoluer en fibrose, ainsi un bilan doit être effectué en cas de toux inexplicée), de toxicité rénale (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère), d'allergies et de manifestations digestives (urticaire, œdème de Quincke, lésions cutanées, éruptions bulleuses, ulcérations, nausées, diarrhée), d'alopécie modérée réversibles, de fatigue et de myalgies (30). De plus, le méthotrexate est photosensibilisant, une protection solaire est donc obligatoire. Le méthotrexate interagit avec beaucoup de médicaments qui augmentent sa toxicité hématologique dont les AINS, l'acide acétylsalicylique utilisé à dose antalgique, les sulfamides antibactériens (BACTRIM®), de même il y a une interaction

médicamenteuse avec les IPP qui augmentent la toxicité du méthotrexate en diminuant son élimination. Enfin, la néphrotoxicité du méthotrexate est majorée lorsqu'il est associé à des médicaments néphrotoxique (37) (38).

Face à ces risques majeurs de toxicité et comme pour tous les traitements immunosuppresseurs, un bilan avant la mise en route du traitement est nécessaire. Celui-ci est semblable à celui de l'azathioprine : bilan à l'interrogatoire (antécédents d'infections, le risque de tuberculose latente ou active, les séjours en zone tropicale ou en régions d'infections endémiques, grossesse, antécédent de néoplasie récente de moins de 5 ans), bilan à l'examen physique (recherche de foyers infectieux), bilan biologique (NFS, CRP, bilan hépatique, électrophorèse des protéines sériques, créatinine et ionogramme sanguin, sérologie EBV, CMV, VZV, VHB, VHC, HIV et β -HCG si c'est une femme), consultation gynécologique (frottis cervical pour éliminer l'HPV) et dermatologique (recherche de cancers cutanés). La vaccination doit également être contrôlée et à jour. Les vaccins vivants atténués (rubéole, oreillons, rougeole, varicelle, fièvre jaune, tuberculose) sont contre-indiqués pendant le traitement mais pas les vaccins inactivés comme celui de la grippe. Enfin la balance bénéfice-risque doit être évaluée en cas de consommation excessive d'alcool, d'obésité ou de diabète qui majorent le risque d'hépatotoxicité du méthotrexate. (35)

De même que pour l'azathioprine, une surveillance stricte est nécessaire pendant le traitement sous méthotrexate. Celle-ci est semblable avec celle des thiopurines. La surveillance biologique consiste à une NFS et plaquettes 1 fois par semaine le premier mois puis 1 fois par mois les trois mois suivants puis tous les trois mois, le bilan hépatique (transaminases, gamma GT, bilirubine) doit être fait tous les mois pendant trois mois puis tous les trois mois et celui-ci doit être rigoureusement fait notamment chez les patients à risque (consommation importante d'alcool, obésité, diabète). Enfin un bilan rénal avec le dosage de la créatinine doit être fait, car il y a un fort risque de toxicité en cas d'insuffisance rénale. (36)

- **Ciclosporine (SANDIMMUN®, NEORAL®)**

La ciclosporine est un immunosuppresseur, inhibiteur de la réaction immunitaire à médiation cellulaire, inhibiteur de la calcineurine. Elle inhibe la production d'interleukine 2 qui est impliquée dans l'activation et la prolifération des lymphocytes T et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (39).

Ce traitement est utilisé en hors AMM dans les poussées modérées de RCH corticorésistantes et dans les poussées sévères de RCH n'ayant pas répondu aux

corticoïdes. Dans la MC, elle est peu utilisée ou qu'en cas d'échec des autres traitements (39) (40).

Le traitement est initié à l'hôpital, en intraveineuse continue à la seringue électrique, à la dose de 2mg/kg/jour pendant quelques jours avec un contrôle de la ciclosporinémie après 48 heures de traitement. La valeur doit être comprise entre 150 et 250 mg/mL). Un relais est fait par la suite avec un traitement en voie orale à 5mg/kg/jour et qui sera adapté en fonction de la ciclosporinémie. Les prises devront être à heure fixe, le matin et le soir et une surveillance stricte doit être respectée (26).

Ce traitement à la ciclosporine n'est utilisé que pendant quelques mois pour permettre de contrôler une poussée sévère mais il doit pas être utilisé en prévention des rechutes. Pour cela, un traitement à l'Imurel® est souvent associé qui est à action plus lente et qui est indiqué dans la prévention des rechutes. (39) (40).

La ciclosporine est un médicament qui a beaucoup d'effets secondaires et pour lesquels, un suivi est nécessaire. Elle peut être responsable d'hypertension artérielle qui sera à dépister au bilan avant la mise en route du traitement et à contrôler tous les 15 jours les deux premiers mois puis une fois par mois. Elle peut être également responsable d'insuffisance rénale, ainsi la créatinine devra être dosée au bilan initial puis tous les 15 jours les deux premiers mois puis une fois par mois. La ciclosporine a également des effets indésirables dermatologique (hypertrichose, hirsutisme, acné, folliculite), neurologique (fourmillements, tremblements, crises d'épilepsie en cas de surdosage) digestifs (nausées, vomissements, ulcère gastroduodéal, diarrhées, douleurs abdominales), musculaires (myalgies, crampes musculaires), elle peut être responsable d'hyperplasie gingivale, de céphalées, de fièvre, de fatigue, de bouffées de chaleurs, de leucopénie, d'hypomagnésémie (à doser au bilan initial et à contrôler pendant le traitement), d'infections (notamment si un traitement avec des corticoïdes ou de l'Imurel® est associé, il peut être associé un traitement en prévention des infections notamment pulmonaires avec du Bactrim® ou des aérosols avec du Pentacarinat®), d'hyperlipidémie et d'hyperuricémie (39).

De plus, la ciclosporine est substrat du cytochrome 3A4 et de la glycoprotéine p (40). Il existe donc des interactions médicamenteuses avec toutes les molécules qui interagissent aussi avec ces facteurs et qui vont augmenter le risque de surdosage et donc d'effets secondaires ou au contraire entraîner un sous-dosage de la ciclosporine (40). Une attention particulière doit donc être apportée aux médicaments que prend le patient. De plus, les médicaments susceptibles d'augmenter la toxicité rénale de la ciclosporine sont contre-indiqués (aminosides, AINS...) et comme tous les

immunosuppresseurs, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (varicelle, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, fièvre jaune) (26).

Le bilan initial est le même que pour les thiopurines et le méthotrexate avec la recherche de antécédents d'infections, de voyage en zone tropicale ou en région d'infections endémiques, de grossesse, d'antécédent de néoplasie récente de moins de 5 ans. Un bilan biologique complet doit être fait (NFS, CRP, bilan hépatique, électrophorèse des protéines sériques, créatinine, ionogramme sanguin, sérologie EBV, CMV, VZV, VHB, VHC, HIV, β -HCG si c'est une femme) et pour la ciclosporine, on contrôle également la cholestérolémie et la magnésémie car il y a un risque de surdosage en cas d'hypocholestérolémie et d'hypomagnésémie. Une consultation gynécologique (élimination de l'HPV et dysplasie) et dermatologique (élimination des cancers cutanés) doit également être fait (35).

d) Les anti-TNF α

C'est une classe de médicament très utilisée dans les MICI. Il existe trois molécules : l'infliximab (REMICADE®, INFLECTRA®, REMSIMA®, FLIXABI®) qui est un anticorps monoclonal chimérique, l'adalimumab (HUMIRA®) qui est un anticorps monoclonal humanisé et le golimumab (SIMPONI®) qui est un anticorps monoclonal humanisé (25).

Ils agissent en se fixant sur le TNF α qui est un médiateur de l'inflammation et qui est présent en excès notamment dans la MC. En se fixant au TNF α , les anti-TNF inhibent son interaction avec les récepteurs de surface cellulaire et inhibent la synthèse d'autres cytokines pro-inflammatoires qui ont un rôle dans la migration des leucocytes notamment (41–43).

L'infliximab et l'adalimumab ont l'indication dans les poussées modérées à sévères de la MC et de la RCH chez l'adulte non contrôlées par les corticoïdes ou les immunosuppresseurs ou si ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués (41). Ils sont indiqués également chez les enfants et adolescents avec une poussée sévère de MC ou de RCH non contrôlées par les corticoïdes, les immunosuppresseurs et les traitements nutritionnels (42). L'infliximab est aussi utilisé dans les MC fistulisées où les traitements habituels sont insuffisants (chirurgie, antibiotiques, immunosuppresseur). Le golimumab n'a l'indication que dans la RCH modérée à sévère après échec des traitements conventionnels (corticoïdes, immunosuppresseurs). Il n'y a pas eu d'études dans la MC (41–43).

Aucune étude n'a prouvé la supériorité d'un de ces anti-TNF par rapport aux autres, leur effet par rapport au placebo semble le même mais on a cependant plus de données pour l'infliximab dans la RCH notamment mais ceci peut s'expliquer par le fait que c'est le premier anti-TNF à avoir eu l'AMM dans les MICI. (26) (27)

Les modalités d'utilisation sont différentes pour chaque molécule :

- Infliximab : le traitement d'induction consiste à une perfusion à la semaine 0, semaine 2 et semaine 6 et s'il y a une réponse clinique au traitement, le traitement d'entretien consiste à une perfusion toutes les 8 semaines. La posologie est à 5mg/kg et on peut augmenter à 10mg/kg ou diminuer l'intervalle entre les deux perfusions. Les injections se font en hôpital de jour, en perfusion intraveineuse. Des médicaments sont souvent associés pour améliorer la tolérance et diminuer le risque d'allergie (antihistaminique, corticoïde) et une surveillance est obligatoire pendant 1 ou 2 heures après chaque perfusion.

Il s'agit d'un médicament réservé à l'usage hospitalier (26) (29).

En 2015, le brevet du REMICADE® est tombé dans le domaine public et trois biosimilaires (médicaments similaires à un médicament biologique, c'est-à-dire une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci) ont été mis sur le marché : l'INFLECTRA®, le REMSIMA® et le FLIXABI® (41). Cependant, l'ANSM a émis des recommandations en 2013. En initiation de traitement, le choix est libre entre le princeps ou les biosimilaires. Cependant, par principe de précaution, chez un patient déjà traité par REMICADE®, il est recommandé de poursuivre avec le princeps sans faire de changement (31) (42) (43).

- L'adalimumab : le traitement d'induction consiste à une injection à la semaine 0 et une à la semaine 2. Deux schémas sont possibles, soit 160mg à la semaine 0 et 80mg à la semaine 2, soit 80mg à la semaine 0 et 40mg à la semaine 2. S'il y a une réponse, le traitement d'entretien consiste à une injection de 40mg toutes les 2 semaines. Les injections se font en sous-cutané. Le médicament est conservé au frigo (4°C) et doit être sorti demi-heure à une heure avant l'injection pour diminuer la douleur (31) (42) .

Il s'agit d'un médicament d'exception et soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle et à prescription initiale et renouvellement réservé aux spécialistes dont les gastro-entérologues.

- Le golimumab : le traitement d'induction consiste à une injection sous-cutanée de 200mg à la semaine 0 et de 100mg à la semaine 2. Le traitement d'entretien consiste à une injection toutes les quatre semaines et la dose est en fonction

du poids. Pour les moins de 80kg, ce sera 50mg toutes les quatre semaines et pour les personnes de 80kg et plus, ce sera une injection de 100mg toutes les quatre semaines. Le médicament doit être conservé au frigo (4°C) et sorti une heure avant l'injection (26) (31) (43).

Il s'agit d'un médicament d'exception et soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle et à prescription initiale et renouvellement réservé aux spécialistes dont les gastro-entérologues.

Comme pour tous les traitements immunomodulateurs, un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé afin de limiter les risques infectieux. Il doit être encore plus rigoureux avec les anti-TNF qu'avec les thiopurines, le méthotrexate ou la ciclosporine : (35) (44)

- A l'interrogatoire, rechercher les antécédents d'infections bactériennes, fongiques ou virales, le risque de tuberculose latente (vérifier la vaccination, les contacts avec les patients tuberculeux, les séjours en zone endémique, une intradermoréaction avec le Tubertest® doit être fait, sinon un test à l'interféron gamma avec le Quantiféron® et si un doute subsiste, une radio du thorax est possible), les séjours en zone tropicale ou dans les régions d'infections endémiques, les antécédents de lupus, une grossesse, les antécédents de néoplasie récente de moins de cinq ans, les antécédents de pathologies neurologiques (névrite optique, sclérose en plaque...), les antécédents d'insuffisance cardiaque congestive sévère stade III et IV selon la classification NYHA (35).
- A l'examen physique, il faudra rechercher les foyers infectieux potentiels (35).
- Bilan biologique : NFS, CRP, bilan hépatique (transaminases), électrophorèse des protéines sériques, créatinémie et ionogramme sanguin, sérologie EBV, CMV, VZV si pas de varicelle documentée, VHB, VHC et HIV, β -HCG si c'est une femme. Un dosage des anticorps anti-nucléaires et anti-DNA natifs est nécessaire car il y a un risque de maladie auto-immune notamment de lupus avec les anti-TNF (44).
- Une consultation gynécologique (réalisation d'un frottis cervical pour éliminer HPV et les dysplasies) et un bilan dermatologique (recherche de cancers cutanés si un doute subsiste) sont nécessaires (44).
- Contrôle de la vaccination, les rappels devront être fait si besoin et comme pour tous les traitements immunomodulateurs, les vaccins vivants atténués sont

contre-indiqués avec le traitement (varicelle, tuberculose, rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune) (44).

Le GETAID en collaboration avec la SNFGE, a fait une check-list avant de débuter un traitement anti-TNF qui regroupe tous les critères cités ci-dessus. (*annexes 3 et 4*)

Pendant le traitement, une surveillance biologique et clinique sera nécessaire et conseillée à J15 puis une fois par mois les trois premiers mois de traitement puis tous les trois mois. Un suivi des effets secondaires est également nécessaire pendant le traitement. En effet, les anti-TNF peuvent être responsables d'un grand nombre d'effets indésirables :

- Immunisation aux anticorps du traitement : elle est d'autant plus possible avec l'infliximab qui est un anticorps monoclonal chimérique. Elle peut ne pas avoir de conséquence mais elle peut aussi diminuer l'efficacité du traitement, c'est pourquoi on associera un traitement immunosuppresseur (azathioprine, méthotrexate) pour diminuer ce risque mais il ne l'élimine pas (26) (27).
- Allergie au moment de la perfusion pour l'infliximab qui justifie l'injection en milieu hospitalier et la surveillance d'une à deux heures après la perfusion (26).
- Réactions locales au point d'injection (temporaire) (27)
- Infections : réactivation d'infections latentes (dont la tuberculose), infections urinaires, ORL mais également des infections opportunistes dues à la diminution des défenses immunitaires (histoplasmoses, coccidioïdomycose, listeriose, hépatite B, réactivation de tuberculose...) et ce risque est d'autant plus grand lorsqu'un traitement corticoïde ou immunosuppresseur est associé. Le patient doit donc être très vigilant en cas de fièvre et doit en informer son médecin (36) (41) (42).
- Cancers de la peau et lymphomes : il n'y a qu'une très faible augmentation du risque de développer des tumeurs malignes sous anti-TNF et notamment des lymphomes (43).
- Perturbations du bilan sanguin et électrolytiques : leucopénie, hyperlipidémie, augmentation des transaminases, hypokaliémie, hyperuricémie, hypernatrémie, hypocalcémie, hyperglycémie, hypophosphatémie(42) (43).
- Déshydratation (36)
- Insuffisance cardiaque pouvant être sévère, arythmies, syncope, tachycardie (41).
- Effets secondaires cutanés : lésions psoriasiformes, mauvaise cicatrisation, urticaire, dermite, prurit (42) (43).

- Effets secondaires digestifs : douleurs abdominales, nausées, vomissements, reflux gastro-œsophagien, hémorragie gastro-intestinale, dyspepsie (36).
- Troubles neurologiques : paresthésie, atteintes démyélinisantes (sclérose en plaque...), neuropathies périphériques (41) (42).
- Autres : vertiges, trouble de l'humeur, anxiété, insomnie, céphalées, troubles visuels, hypertension artérielle, bouffées de chaleur, asthme, toux, dyspnée, douleurs musculosquelettiques, insuffisance rénale, hématurie (42).

e) Les anti-intégrines : ENTYVIO® (Védolizumab)

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui est indiqué dans les poussées modérées à sévères chez l'adulte de la MC ou de la RCH qui ne sont pas contrôlées malgré les traitements conventionnels (corticoïdes, immunosuppresseurs) et/ou les anti-TNF ou en cas de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements (26).

Le védolizumab est un inhibiteur de l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ qui est exprimée par les lymphocytes T au niveau intestinal et ainsi il inhibe l'adhésion des lymphocytes à la molécule-1 d'adhérence cellulaire d'adressine de muqueuse (MadCAM-1) exprimée par les cellules endothéliales intestinales. Cette molécule joue un rôle dans la migration des lymphocytes T vers le tractus gastro-intestinal qui est très importante dans les MICI et qui engendre une inflammation excessive et déclenche une poussée. Les injections de védolizumab se font en perfusion intraveineuse à l'hôpital de 30 minutes et il y a une surveillance obligatoire pendant une ou deux heures après la perfusion (45). La dose est de 300mg à la semaine 0, semaine 2 et semaine 6 puis une perfusion de 300mg toutes les huit semaines. C'est un médicament réservé à l'usage hospitalier et dont la prescription est réservée aux spécialistes dont les gastro-entérologues (46) (47).

Comme pour tous les immunosuppresseurs, des précautions d'emploi et un bilan initial doivent être respectés. On retrouve les mêmes critères que pour les anti-TNF avec notamment la recherche d'infections actives ou latentes, les antécédents de cancer dans les cinq dernières années, l'absence de leucoencéphalite multifocale et la vérification de la vaccination. Les vaccins vivants atténués sont également contre-indiqués avec ce traitement. Le GETAID a également fait une check-list des bilans à réaliser et les conduites à tenir. (*Annexes 5 et 6*) (35) (45) (48).

Après avoir commencé le védolizumab, un suivi est obligatoire et notamment un suivi des effets secondaires : (27)

- Infections : il existe une possibilité de réactivation d'infections latentes (dont la tuberculose) et il a souvent été observé des infections ORL et bronchiques. Par précaution, des mesures de dépistages identiques à celles des anti-TNF doit être réalisées. De plus le traitement ne doit pas être utilisé en cas de tuberculose, de listériose et d'infections opportunistes comme la leucoencéphalite multifocale progressive (45) (46) (47).
- Immunisation au védolizumab : apparition d'anticorps anti-védolizumab qui peuvent diminuer l'efficacité du médicament (45).
- Réactions à la perfusion (temporaire) (46).
- Très fréquemment, il est observé des rhinopharyngites, des arthralgies et des céphalées (45).
- Moins fréquemment, il peut être observé une bronchite, une gastro-entérite, une grippe, une sinusite, une pharyngite. Il peut y avoir des paresthésies, une hypertension artérielle. Au niveau digestif, il peut se développer un abcès anal, des fissures anales, des nausées, une dyspepsie, des douleurs abdominales, des flatulences. Au niveau cutané, le védolizumab peut être responsable d'éruptions cutanées, de prurit, d'eczéma, de sueurs nocturnes ou d'acné. Des spasmes musculaires, des dorsalgies, une faiblesse musculaire, de la fatigue et des douleurs aux extrémités peuvent être également observés au cours du traitement (46) (47).
- Le risque de cancer semble être le même que pour les patients avec une MICI et n'ayant pas eu de védolizumab (47).

f) L'Ustekinumab (STELARA®)

Ce médicament a une RTU dans le traitement de la MC active modérée à sévère chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au védolizumab ou qui sont intolérants ou qui ont une contre-indication à ces traitements. L'ustekinumab n'a pas été étudié dans la RCH (49).

Il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humain anti IL-12 et IL-23. Il se lie à la sous-unité p40 commune à l'interleukine 12 et à l'interleukine 23 et empêche leur liaison aux cellules immunitaires et inhibe la voie cytokinique Th1 et Th17.

Le STELARA® est un médicament d'exception dont la prescription initiale et les renouvellements sont réservés aux spécialistes (50).

Concernant les modalités d'utilisation, la première administration se fait à l'hôpital en intraveineux et la dose est fonction du poids. Pour les moins de 55 kilos, la dose est

de 260mg, elle est de 390mg pour les personnes ayant un poids compris entre 55 et 85 kilos et de 520mg pour les plus de 85 kilos. Le traitement d'entretien est en sous-cutané et consiste à une injection de 90mg toutes les 8 à 12 semaines. L'injection se conserve au réfrigérateur, entre 2 et 8°C et doit être sortie 30 minutes avant l'administration (49) (50).

Les précautions d'emplois seront les mêmes que les anti-TNF ou le védolizumab, un examen clinique sera nécessaire pour vérifier l'absence d'infections évolutives, qu'il n'y a pas d'abcès. Un dépistage de l'hépatite B, C et du VIH sera nécessaire. Il faudra vérifier qu'il n'y ait pas de tuberculose latente, qu'il n'y ait pas d'antécédent de cancer dans les cinq dernières années et vérifier que la vaccination est à jour. Comme pour les autres biothérapies, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués. De plus, il faudra s'assurer que le patient ne présente pas une allergie au latex car il y en a dans le protège-aiguille de la seringue (50).

Un suivi des effets secondaires sera également nécessaire. Les plus fréquents sont des infections des voies aériennes supérieures, des arthralgies et des céphalées. Mais il existe aussi un risque d'hypersensibilité se manifestant par des éruptions cutanées ou de l'urticaire, il y a également un risque d'infections d'autant plus s'il est associé un traitement avec des corticoïdes ou des immunosuppresseurs (infection dentaire, infections des voies aériennes supérieures, des rhinopharyngites, sinusites mais également des infections opportunistes dues à la diminution des défenses immunitaires). D'autres effets indésirables sont possibles comme les vertiges, les nausées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs musculaires et articulaires et l'augmentation du risque de tumeur (49).

3) Recours à la chirurgie

Le recours à la chirurgie est réservé aux patients résistants au traitement médical bien conduit ou suite à des complications notamment coliques (10).

Dans la MC, 70 à 75% des patients auront recours à une intervention chirurgicale pour soulager des symptômes s'ils sont en échec des traitements ou pour traiter des complications comme les abcès, les occlusions ou les péritonites (13). Les rechutes dans la MC sont fréquentes après chirurgie mais elle peut aussi chez certains patients, induire une rémission de longue durée (27). D'autant plus si un traitement par Azathioprine ou Métronidazole est instauré en post-chirurgie pendant au moins trois mois car il a été prouvé qu'ils diminuaient le risque de rechutes (26) (28).

Dans la RCH, la chirurgie concerne 25 à 30% des patients qui sont en échec thérapeutique ou qui ont des complications de la pathologie. (13)

Si la chirurgie devient nécessaire, il s'agira toujours d'une colectomie totale même si tout le côlon n'est pas atteint. Cet acte sera souvent associé d'une proctectomie et la réalisation d'une anastomose iléo-anale avec réservoir, une poche iléale (28). Une anastomose iléo-rectale est possible dans le cas où le rectum est peu inflammatoire mais il y a un fort risque néoplasique ainsi une surveillance régulière est obligatoire.

Dans la RCH, l'anastomose iléo-anale est censée guérir la pathologie mais elle est souvent le siège de complications avec une inflammation du réservoir iléal et il se développe une pochite qui est responsable de rectorragies, de diarrhée, de fièvre, de douleurs rectales. Ceci peut aboutir à une iléostomie définitive (26).

Dans la MC, la chirurgie pourra être nécessaire pour le drainage d'abcès, des résections segmentaires. Il est aussi possible de réaliser des anastomoses iléo-rectales ou iléo-coliques, des iléostomies ou colostomies temporaires dans le cas de fistules périanales sévères (26) (27).

4) Traitements nutritionnels

L'impact du régime alimentaire sur l'inflammation dans les MICI est mal connu mais des modifications diététiques peuvent améliorer la symptomatologie notamment dans la MC. Dans la RCH, il n'a pas été prouvé qu'elles jouaient un rôle important. Cependant, en cas de fortes poussées, un régime d'épargne intestinale avec une alimentation moins riche en fruits et légumes peut avoir un effet bénéfique. Dès que la poussée est terminée, une alimentation normale devra être reprise (7) (10).

Dans les MICI, l'amélioration de la symptomatologie peut être obtenue en diminuant l'apport en fibres pendant les poussées ou bien un régime pauvre en résidus pour diminuer la fréquence des selles ou au contraire un régime riche en résidus dans la proctite ulcéreuse où la constipation est un facteur d'aggravation (13) (27).

Dans la MC, une alimentation entérale à débit continu ou une nutrition parentérale exclusive est efficace dans le traitement des poussées et peut être utilisée pour corriger une dénutrition (27).

Chez l'adulte, le traitement nutritionnel peut parfois avoir sa place dans la prise en charge du patient mais c'est surtout chez l'enfant qu'il est utilisé fréquemment. Il s'agit d'une nutrition entérale exclusive ou de complément. Une alimentation entérale chez l'enfant pour induire une rémission dans la MC, est une alternative aux corticostéroïdes qui ont l'inconvénient d'induire un retard de la croissance staturopondérale (13).

Enfin, autant chez l'adulte que chez l'enfant, en cas de dénutrition ne pouvant pas être corrigée par une alimentation normale, des compléments nutritionnels oraux peuvent être utilisés. Il existe par exemple le MODULEN IBD® qui est un mélange nutritif polymérique en poudre, complet et isocalorique, sans lactose, sans gluten et sans fibres. Il a l'indication dans les besoins nutritionnels des patients en cas de MC et convient dès l'âge de 5 ans (13) (27).

De plus, tout au long de la prise en charge des MICI, un diététicien pourra intervenir pour adapter le régime du patient pour couvrir les besoins nutritionnels (13) (27).

5) Education thérapeutique

Du temps doit être pris pour favoriser l'autonomisation du patient atteint d'une MICI. Le traitement ainsi que la maladie doivent être compris par le patient pour favoriser l'observance (10).

Tous les professionnels de santé doivent accompagner le patient : le gastro-entérologue, le médecin traitant mais également le pharmacien qui doit expliquer le traitement et les effets secondaires possibles (13).

Le patient doit aussi être rassuré, les MICI sont compatibles avec un mode de vie normal et il faut s'assurer qu'il n'y ait pas de fausses idées notamment au niveau alimentaire. De plus, les professionnels de santé devront être attentifs au retentissement psychologique de la maladie et accompagner le patient. En effet, une meilleure gestion du stress peut aider à l'amélioration des symptômes. Si le patient le désire, il pourra être orienté vers un psychologue (27).

Pour accompagner cette prise en charge, il existe des associations de patients consacrées aux MICI comme l'association François Aupetit (AFA) qui a un site internet. Les patients peuvent trouver des informations sur la maladie, les traitements, la nutrition et échanger avec d'autres patients (10) (13) (27).

En conclusion, les MICI sont des pathologies encore à l'étude. Le traitement évolue vers des thérapies de plus en plus ciblées. Cependant ce sont des pathologies qui peuvent être handicapantes dans la vie quotidienne des patients de par la symptomatologie mais également de par les effets secondaires potentiels des traitements. Pour accompagner le patient dans la prise en charge globale de sa maladie, les thérapies dites complémentaires sont de plus en plus utilisées. Il s'agit de l'homéopathie, de la phytothérapie, de l'aromathérapie et il apparaît également une utilisation fréquente des probiotiques. Elles ne substituent pas les traitements allopathiques mais elles sont utilisées pour les compléter.

II – ENQUÊTE DANS LE SERVICE DE GASTRO-ENTEROLOGIE DE RANGUEIL SUR L'UTILISATION DES THERAPIES COMPLEMENTAIRES

Les thérapies dites complémentaires regroupent plusieurs domaines tels que l'homéopathie, la phytothérapie ou encore l'aromathérapie qui sont les plus fréquemment utilisées et les plus pratiquées en officine. Mais il en existe d'autres telles que l'acupuncture, l'hypnose, l'ostéopathie... Le recours à ces thérapies demande une attention particulière. En effet, ce sont des thérapies utilisées en automédication mais qui ne sont pas dépourvues d'effets secondaires ou d'interactions médicamenteuses. L'automédication est plus importante dans ce domaine et il est nécessaire que dans cette prise en charge pluridisciplinaire d'une MICI, chaque professionnel de santé accompagne le patient et le conseille. Le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'utilisation de ces différentes thérapies et il est le garant de la qualité des produits qu'il conseille.

Dans le cadre de cette thèse, j'ai souhaité réaliser une enquête auprès des patients sur l'utilisation de l'homéopathie, de la phytothérapie, de l'aromathérapie ainsi que l'utilisation des probiotiques dans la MC et la RCH.

Pour cela, de février à mars 2016, des questionnaires ont été distribués aux patients de l'hôpital de jour de gastro-entérologie de Rangueil à Toulouse ainsi qu'en consultation avec le Docteur Gilletta. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Docteur Moreau Jacques, le Docteur Gilletta De Saint Joseph Cyrielle et les internes en médecine de ce service ainsi qu'en collaboration avec les pharmaciens du service de gastro-entérologie, le Docteur Duhalde Véronique et le Docteur Cool Charlene. Les patients viennent dans ce service d'hôpital de jour pour les injections de Védolizumab et de l'Infliximab notamment. Les médecins du service sont intéressés par l'évaluation de l'utilisation de médecines complémentaires. En effet, les patients ne leur disent pas toujours ce qu'ils prennent en automédication et l'évaluation de l'activité de la pathologie peut être ainsi biaisée.

Dans ce questionnaire, je me suis intéressée aux types de thérapies complémentaires utilisées ainsi qu'aux causes et aux buts d'utilisations de ces traitements.

Le questionnaire distribué est le suivant :

Thèse de pharmacie :

« Les MICI : enquête auprès des patients sur l'utilisation de thérapies complémentaires. »

1) Vous êtes ?

Une femme Un homme

Quel âge avez-vous ?

2) Quelle MICI avez-vous ?

Une maladie de Crohn

Une rectocolite hémorragique

3) Quels traitements prenez-vous pour votre MICI ?

Dérivés aminosalicylés (Mésalazine FIVASA, PENTASA, ROWASA, Sulfasalazine SALAZOPYRINE)

Corticoïdes (BETNESOL, CELESTENE, Prednisolone, Prednisonne, Budésonide ENTOCORT, MIKICORT, COLOFOAM)

Azathioprine (MUREL)

Ciclosporine (NEORAL)

Méthotrexate (METH, NOVATREX, METOJECT, LEDERTREXATE)

Anti TNF (HUMIRA, REMICADE, INFLECTRA, REMSIMA, SIMPONI)

Védolizumab (ENTYVIO)

Ustékinumab (STELARA)

4) Utilisez-vous d'autres traitements ? Si oui, merci de cocher les propositions vous concernant et préciser les noms des traitements utilisés.

Oui

o Homéopathie (granules, sirops, suppositoires, gouttes etc...) :

o Phytothérapie (plantes médicinales en gouttes, tisanes, gélules, ampoules...) :

o Probiotiques (bactéries ou levures vivantes modifiant la flore intestinale *ex*: Probiolog, Erygyphilus, Ultra-levure) :

o Prébiotiques (substrats potentiels pour le développement des bactéries intestinales *ex*: Immunostim) :

o Huiles essentielles :

o Autres :

Non

5) Dans quel but utilisez-vous ces produits ?

Anti-inflammatoire

Contre les douleurs

Contre les ballonnements

Contre l'anxiété

Contre l'insomnie

Anti-diarrhéique

Energisants

Contre les démangeaisons

Contre le stress

Pour restaurer votre flore intestinale

L'hypersensibilité dentaire

Autres :

6) Sur les conseils de qui utilisez-vous ces produits ?

Votre médecin

o Gastro-entérologue

o Généraliste

o Autre médecin spécialiste

Votre pharmacien

Votre infirmier

Votre diététicien

Votre entourage

Sur internet

o Forums de patients (si oui lequel) :

o Publicités (si oui laquelle/lesquelles) :

o Site de l'AFA (Association François Aupetit)

o Autre

7) Etes-vous satisfait des produits que vous utilisez ?

Oui complètement Oui partiellement Non

8) Avez-vous déjà ressenti des effets indésirables avec ces traitements complémentaires ? Si oui, lesquels et avec quels traitements ?

9) Souhaiteriez-vous obtenir plus de conseils et/ou d'informations sur vos traitements par votre pharmacien ?

Oui Non

Si oui lesquels :

MARTY Mélanie, 6^e année de pharmacie (Toulouse)



J'ai pu recueillir 38 questionnaires.

Les résultats pour chaque question sont les suivants :

- Question 1 : Vous êtes ?

- Une femme : 23
- Un homme : 15

Quel âge avez-vous ?

- 15 - 30 ans : 12
- 31 - 40 ans : 9
- 41 – 50 ans : 8
- Plus de 50 ans : 9

- Question 2 : Quelle MICI avez-vous ?

- Maladie de Crohn : 25
- Rectocolite hémorragique : 11
- En attente de diagnostic : 2

- Question 3 : Quels traitements prenez-vous pour votre MICI ?

- Dérivés aminosalicylés : 12
- Corticoïdes : 10
- Azathioprine : 10
- Ciclosporine : 0
- Méthotrexate : 3
- Anti-TNF : 20
- Védolizumab : 10
- Ustékinumab : 1

- Question 4 : Utilisez-vous d'autres traitements ? Si oui, merci de préciser les noms des traitements utilisés.

- Oui : 15
- Non : 23

- Homéopathie : 5
Souches utilisées : magnesia phosphorica, colocynthis, arsenicum album, kalium carbonicum, kalium bichromicum, mercurius solubilis, arnica montana, euphorbia resinifera, phosphorus

- Phytothérapie : 9
Plantes ou spécialités utilisées : aloe vera, psyllium blond, Somniphyt® (extrait de griffonia, extrait de magnolia, extrait de valériane, extrait de pavot de Californie, L-tryptophane, L-glutamine, extrait de millepertuis, mélatonine, vitamine B6), curcuma, verveine, tilleul, camomille romaine, menthe poivrée.

- Probiotiques : 9
Spécialités utilisées : Ergyprotect confort®, Ultra-Levure®, Lactibiane référence®, Probiolog®, Probioavance I60®

- Prébiotiques : 1
Spécialités utilisées : Immunostim®

- Huiles essentielles : 2
Huiles essentielles utilisées : orange amère, lavande fine(vraie), basilic

- Question 5 : Dans quel but utilisez-vous ces produits ?
 - Anti-inflammatoire : 4
 - Contre les douleurs : 7
 - Contre les ballonnements : 6
 - Contre l'anxiété : 5
 - Contre l'insomnie : 1
 - Anti-diarrhéique : 5
 - Energisants : 2
 - Contre les démangeaisons : 1
 - Contre le stress : 4
 - Pour restaurer la flore intestinale : 9
 - Hypersensibilité dentaire : 0
 - Autres : 2 (faciliter la digestion, aider à la cicatrisation du côlon, renforcer l'immunité)

- Question 6 : Sur les conseils de qui utilisez-vous ces produits ?
 - Médecin
 - Gastro-entérologue : 5
 - Généraliste : 4
 - Autre médecin spécialiste : 3
 - Pharmacien : 3
 - Infirmier : 2
 - Diététicien : 1
 - Entourage : 3
 - Internet
 - Forums de patients : 3
 - Publicités : 0
 - Site de l'AFA (Association François Aupetit) : 3
 - Autre : 1

- Question 7 : Etes-vous satisfait des produits que vous utilisez ?
 - Oui complètement : 8
 - Oui partiellement : 6
 - Non : 1

- Question 8 : Avez-vous déjà ressenti des effets indésirables avec ces traitements complémentaires ? Si oui, lesquels et avec quels traitements ?
 - Ballonnements avec le psyllium blond
 - Nausées et vomissements avec le Somniphyt®

- Question 9 : Souhaitez-vous obtenir plus de conseils et/ou d'informations sur vos traitements par votre pharmacien ? Si oui, lesquels ?
 - Oui : 15
 - Non : 23

Plus d'informations sur : les prébiotiques, pour restaurer la flore, pour les douleurs, pour les ballonnements, l'homéopathie, sur les huiles essentielles, sur les régimes adaptés, sur les effets indésirables, sur les probiotiques, sur les compléments anti-diarrhéiques.

Cette enquête permet de constater qu'un grand nombre de patient utilise ces thérapies complémentaires. La demande est grandissante en officine. C'est pourquoi le pharmacien doit conseiller des produits de qualité ayant une efficacité reconnue. Si l'homéopathie reste une thérapeutique encore en discussion aujourd'hui, la phytothérapie est un domaine qui dispose d'un grand nombre de documents de références avec notamment les monographies de l'EMA. Des indications ont été clairement établies mais il existe aussi des utilisations traditionnelles.

A partir des résultats de cette enquête, nous allons voir par la suite les données disponibles pour chaque plante utilisée et proposer des plantes qui pourrait être utilisées dans les MICI. L'aromathérapie et l'homéopathie seront également développés en proposant des schémas thérapeutiques selon le contexte. Enfin nous verrons un domaine thérapeutique de plus en plus utilisé aujourd'hui, les probiotiques.

III – THERAPIE COMPLEMENTAIRE : LA PHYTOTHERAPIE

La phytothérapie est très utilisée dans de nombreuses pathologies. Elle peut être utilisée pour traiter un effet secondaire des médicaments allopathiques ou bien pour traiter un symptôme de la pathologie. C'est un domaine très étudié d'un point de vue clinique sur l'efficacité de ces plantes et de leurs composants chimiques mais un grand nombre de ces études ont une qualité méthodologique faible. Les documents de références sont les monographies européennes établies par l'HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products) qui est un comité de l'EMA.

Dans le cadre de cette thèse, huit plantes seront abordées. Certaines ont été mentionnées dans le questionnaire de l'enquête réalisée au service de gastro-entérologie de Ranguel et d'autres seront abordées de par leur efficacité reconnue par l'EMA notamment et qui peuvent apporter un bénéfice dans les MICI. La réglisse, le curcuma et l'aloès seront abordés pour une utilisation recensée comme anti-inflammatoire et donc qui peuvent être bénéfiques dans ces maladies inflammatoires de l'intestin. Ensuite, le tilleul, la verveine et la valériane seront abordés pour leur usage comme anxiolytiques et sédatifs. Enfin, il sera abordé la camomille romaine et la menthe poivrée pour des propriétés antispasmodiques et anti-ballonnements.

A– Plantes utilisées à des fins anti-inflammatoires

Les résultats de l'enquête ont révélé l'utilisation du curcuma et de l'aloès pour une utilisation à visée anti-inflammatoire. La réglisse n'a pas été mentionnée cependant l'utilisation de cette plante est répandue pour des propriétés anti-inflammatoires.

1) La réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.)



Figure 5 : Parties aérienne de *Glycyrrhiza glabra* L.) (51)

a) Description botanique

La réglisse, ou *Glycyrrhiza glabra* L., appartient à la famille des Fabaceae. C'est une plante herbacée vivace, à tiges dressées de 1 à 1.5 mètre de haut, striées. Les feuilles sont alternes, composées, imparipennées avec 7 à 17 folioles entières, elliptiques ou oblongues, visqueuses sur leur face inférieure (51). Le calice est pubescent, tubuleux, bossu à la base, il a 2 lèvres avec 5 dents. Les inflorescences sont des grappes dressées avec des fleurs bleuâtres à violacées, dans les teintes lilas qui sont petites, nombreuses, spiciformes, cylindriques et l'étendard est blanchâtre (52). La réglisse possède des étamines diadelphes¹ et le stigmate est oblique (51). Le fruit est une petite gousse oblongue, aplatie, bosselée par les graines, mesurant 1.5 à 2.5cm, très comprimée entre les graines. Elle possède en moyenne 2 à 4 graines. La racine et les stolons² sont les éléments typiques de la réglisse. En effet, ce sont eux qui ont cette odeur et cette saveur de réglisse. La racine est peu ramifiée. Les stolons sont cylindriques, ont un diamètre compris entre 1 et 2 cm et peuvent atteindre plusieurs mètres de long. La racine et les stolons ont une écorce gris-brun et striée longitudinalement. Si on casse les stolons, on peut observer un suber mince avec une écorce interne épaisse, jaune clair et striée radialement ainsi qu'un cylindre ligneux, compact, jaune et rayonné. Les stolons se différencient des racines par la présence d'une moelle centrale (51) (52).

La réglisse est présente dans les fossés et prairies du Midi, dans le Var, les Bouches du Rhône, l'Hérault et dans le monde, elle est présente en Europe méridionale, en Asie occidentale et en Algérie. La floraison est en juin-juillet. C'est une plante qui est souvent cultivée mais elle peut être présente à l'état sauvage. Elle est cultivée pour la saveur sucrée des racines et est beaucoup utilisée dans l'agroalimentaire comme émoulliente et pour édulcorer les tisanes. (51)

¹ Diadelphie signifie que les étamines sont séparées en deux faisceaux.

² Un stolon est un organe rampant et radicaire, qui naît à la base d'une tige et qui permet une multiplication végétative d'une espèce végétale.

b) Composition chimique

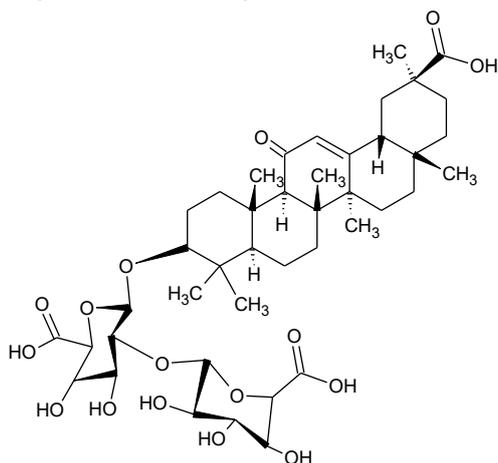


Figure 6 : structure chimique de la glycyrrhizine (53)

La réglisse est une plante très riche en sucres (amidon, glucose, saccharose), en arylcoumarines (glabrocoumarine), en benzofuranes, en stilbénoides et en stérols. A la pharmacopée, ce sont les racines de réglisse qui sont inscrites. Celles-ci sont composées de flavonoïdes et de saponosides responsables de l'activité pharmacologique (51).

Parmi les saponosides, on retrouve en grande majorité l'acide glycyrrhizique (ou glycyrrhizine) présent sous forme de sels de potassium ou de calcium. La teneur en glycyrrhizine serait de 3 à 5% selon la saison et l'âge de la plante. Il s'agit d'un saponoside triterpénique monodesmosidique qui par hydrolyse libère une molécule d'acide D-glucuronique et une molécule d'acide glycyrrhétique.

On retrouve aussi un grand nombre de flavonoïdes et d'isoflavonoïdes dont les composés majoritaires sont la liquiritigénine et l'isoliquiritoside. (51)

c) Propriétés pharmacologiques

La réglisse est utilisée traditionnellement pour des propriétés antitussives. En effet, en stimulant la sécrétion salivaire et donc la déglutition, elle diminue le réflexe de la toux.

Elle est également utilisée pour des propriétés antiulcéreuses gastriques dont seraient responsables les flavonoïdes mais le mécanisme d'action reste mal connu.

D'autres propriétés ont été démontrées *in vitro* et sur des modèles animaux pour la réglisse. En effet, il est décrit des propriétés antivirales, antibactériennes, hépatoprotectrices, immunostimulantes, cicatrisantes et antioxydantes. De plus, sur

des tumeurs de souris, il a été démontré des propriétés antimutagènes avec l'acide glycyrrhizique (51).

Enfin, la réglisse est un édulcorant utilisé régulièrement dans l'industrie agroalimentaire et dans l'industrie du tabac. Elle a des propriétés édulcorantes cinquante fois plus sucrantes que celles du saccharose. (51)

La réglisse fait également l'objet de plusieurs études pour des propriétés anti-inflammatoires. Celles-ci seraient liées notamment à l'acide glycyrrhétique (54). Il a été démontré que la glycyrrhizine inhibe la métabolisation des hormones stéroïdiennes et notamment du cortisol en inhibant la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 présente au niveau rénal (56). Cette enzyme assure la conversion du cortisol actif en cortisone inactive(55). Ainsi, le taux de cortisol augmente. La glycyrrhizine inhibe également *in vitro* la Δ 4-(5 β)-stéroïde réductase qui est responsable de l'inactivation hépatique des stéroïdes et inhibe également la 3 β -hydroxydéshydrogénase.(54) (55) (56)

Au niveau rénal, l'augmentation du cortisol induit une activité minéralocorticoïde normalement non exprimée, expliquant également les effets secondaires observés avec la consommation de la réglisse (55). De plus, cette augmentation de cortisol explique les propriétés anti-inflammatoires données à la réglisse. En effet, le cortisol est responsable de la diminution des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8 ainsi que de la diminution du NO et du TNF α . (54)(56)

Une étude a testé l'effet anti-inflammatoire de l'acide glycyrrhétique, de la liquiritine et de la liquiritigénine sur des cellules BV2 (cellule microgliale de souris) stimulées par du LPS, ce qui induit une inflammation. En utilisant des concentrations différentes des différents composés actifs de la réglisse, ils ont démontré notamment l'inhibition de l'expression de l'enzyme COX2 et la diminution de la production de NO, de TNF α , d'IL-1 β et d'IL-6. (Figure 7) (54)

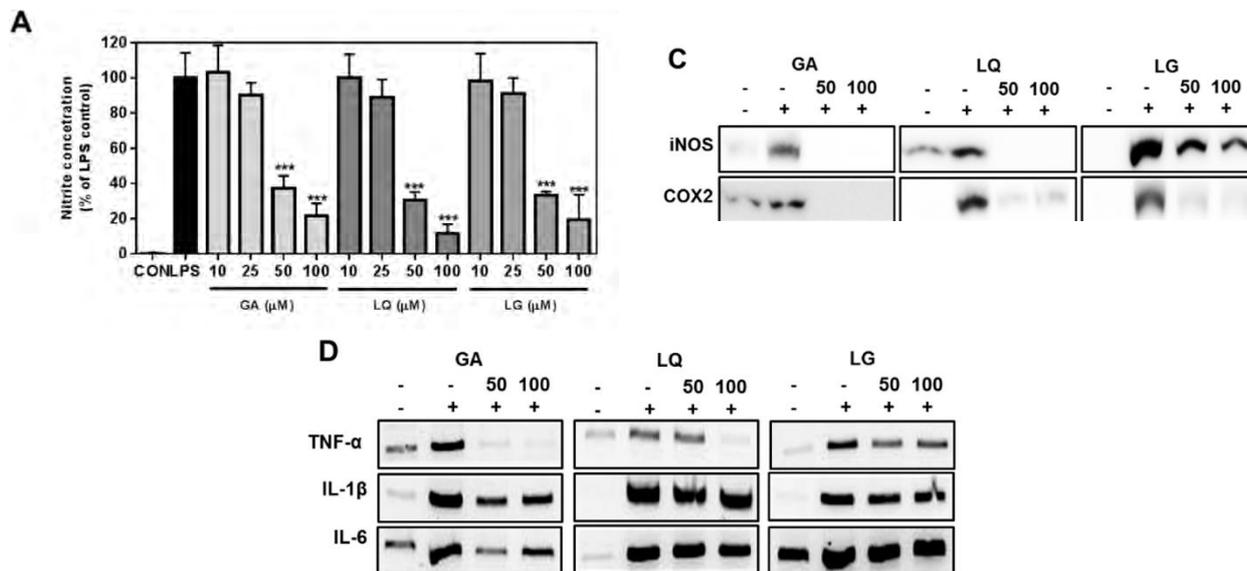


Figure 7 : Mesure des différents facteurs de l'inflammation sur des cellules microgliales de souris stimulées par du LPS avant et après traitement par l'acide glycyrrhétique (GA), la liquiritigénine (LG) et la liquiritine (LQ).

A : cellules exposées à des concentrations de 50 et 100μM de GA, LG et LQ pendant 24h en présence de 100ng/mL d'LPS et mesure de la concentration en NO

C : stimulation des cellules avec 100ng/mL d'LPS en présence ou non et à des concentrations différentes en GA, LG et LQ pendant 18h (taux mesurés par western blot)

D : stimulation des cellules avec 100ng/mL d'LPS et en présence ou non et à concentrations différentes en GA, LG, et LQ pendant 18h. (le taux de TNFα, d'IL-1β et d'IL-6 a été mesuré par PCR)

d) Indications

En France, l'ex-Agence du médicament³ a retenu pour les organes souterrains de la réglisse les indications thérapeutiques suivantes : traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des troubles digestifs tels que ballonnements épigastriques, lenteur à la digestion, éructation et flatulences, traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique de la toux et traditionnellement utilisée par voie locale (collutoire, pastille) comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx. L'ex-agence mentionne cependant des précautions d'emplois à savoir de ne pas utiliser la réglisse en cas d'hypertension sauf avis médical, de ne pas associer à un traitement par corticoïde, de ne pas dépasser la dose maximale (8g de racines par 24h en infusion, 3mg/kg/24h en glycyrrhizine en extrait et 5g/24h en poudre) et de tenir compte de l'ingestion simultanée de réglisse (boisson, confiserie).

³ Ceci fait référence aux cahiers de l'Agence établies en 1997 par l'Agence du médicament qui est devenue l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

Au niveau européen, à l'EMA, la monographie établie par l'HMPC, concerne la racine de réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L. et/ou *Glycyrrhiza inflata* Bat. et/ou *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.). Elle ne mentionne pas d'indications clairement établies. En effet, elle mentionne l'utilisation traditionnelle des racines de réglisse en cas de symptômes digestifs incluant des sensations de brûlures et dyspepsie et l'utilisation traditionnelle comme expectorant en cas de toux associé au rhume. (51) (57)

Les posologies recommandées en cas de symptômes digestifs et pour les adultes sont : (57)

- 1,5g à 2g pour 150ml d'eau en infusion, 2 à 4 fois par jour
- Extraits mous aqueux (DER⁴ 1 : 0,4-0,5) : 32mg 2 à 3 fois par jour

Les posologies recommandées en cas de toux, pour les adultes sont :

- 1,5 g pour 150ml d'eau 2 fois par jour en infusion
- Extraits mous aqueux (DER 3 : 1) : 1,2 à 1,5 g 3 à 4 fois par jour

e) Effets secondaires et toxicité

La réglisse est toxique qu'en cas de consommation excessive de celle-ci en incluant la consommation de produits en contenant (boissons, confiseries) (51). Cela induit une augmentation de l'activité minéralocorticoïde au niveau rénal qui s'explique par l'augmentation de la concentration en cortisol due à l'inhibition de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase 2 par l'acide glycyrrhétique. On parle de syndrome AME acquis (Apparent Mineralocorticoid Excess) (55). Cela induit des rétentions sodées, chlorurées et hydriques et donc des œdèmes, une hypokaliémie, une hypertension artérielle, des troubles du rythme cardiaque et des troubles de la contractibilité musculaire. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt de la consommation de réglisse (55) (57) (58).

f) Contre-indications et précautions d'emplois

La monographie européenne préconise de ne pas utiliser la réglisse avant 18 ans. Elle ne recommande pas également la consommation de réglisse en cas d'hypertension artérielle, d'affections rénales, de troubles cardiovasculaires, de troubles hépatiques et en cas d'hypokaliémie.

⁴ DER : Rapport Drogue/Extrait, c'est-à-dire le rapport de la quantité de matière première et de l'extrait natif.

La réglisse ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte ou allaitante en l'absence de données prouvant l'innocuité de la réglisse durant la grossesse et l'allaitement. (57)

g) Interactions médicamenteuses

La réglisse ne doit pas être associée aux diurétiques hypokaliémiants, aux glucosides cardiotoniques, aux laxatifs stimulants qui sont également hypokaliémiants, aux corticostéroïdes ainsi qu'aux autres perturbateurs de l'équilibre hydroélectrolytiques notamment les médicaments hypokaliémiants. (57) (51)

2) Le curcuma (*Curcuma longa* L.)



Figure 8 : Parties aériennes du *Curcuma longa* L. (59)

a) Description botanique

Le curcuma (*Curcuma longa* L. ou *Curcuma domestica* Valetin) appartient à la famille des Zingiberaceae.

C'est une plante vivace ayant un rhizome écailleux qui possède de nombreuses racines se terminant par des renflements tubéreux (51).

Les feuilles sont engainantes à limbe elliptique, penninerve et de grande taille. Elles peuvent atteindre 1,2 mètre de long (51).

Les fleurs sont jaunes et elles sont regroupées en un épi conique. Elles ont 3 sépales pétaloïdes, une corolle à pétale postérieur développé, un androcée qui ne possède qu'une étamine fertile et un gynécée 3-carpellée.

Le fruit est une capsule et les graines sont arillées.

C'est une plante de culture qu'on retrouve essentiellement en Inde et en Asie du sud-est. On utilise le rhizome auquel on enlève les racines, les parties aériennes de la plante, les écailles et les couches superficielles. Il est ensuite cuit dans l'eau puis séché et utilisé comme épice. (51)

b) Composition chimique

Le rhizome du curcuma est très riche en amidon (40 à 50%), en arabino-galactanes (ukonanes), en sucres simples et il renferme de 25 à 60mg/kg d'huile essentielle à sesquiterpènes monocycliques (zingibérène, β et δ -curcumène, ar-curcumène, α et β -turmérone ou curlone, S-(+)-ar-turmérone, α et γ -atlantones, germacrone et dérivés).

Les substances colorantes du rhizome sont des 1,7-diaryl-hepta-1,6-diène-3,5-diones appelés les curcuminoïdes. Leur teneur dans le rhizome varie et peut atteindre 8 à 9%.

Le composé majoritaire (50 à 60%) est la curcumine :

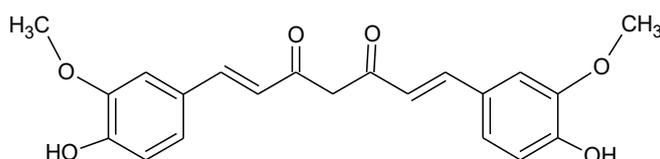


Figure 9 : Structure chimique de la curcumine ou (1E,6E)-1,7-bis-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène-3,5-dione ou diféruloylméthane (51)

La curcumine obtenue par cristallisation à partir de l'extrait est insoluble dans l'eau, c'est une poudre jaune orange et rouge à pH supérieur à 7. (51)

c) Propriétés pharmacologiques

Des propriétés antibactérienne et antifongique sont attribuées aux extraits, à la curcumine et à l'huile essentielle de curcuma.

Chez l'animal, il a été démontré des propriétés cicatrisantes en voie externe et de protection de la muqueuse gastrique de l'ulcération pour des extraits éthanoliques.

La curcumine chélate les métaux, ce qui lui donne des propriétés antihépatotoxiques. En effet, elle est antioxydante et il semblerait qu'elle active des facteurs de transcription responsable eux-mêmes de l'activation des enzymes de détoxification de phase II notamment. (51)

Des propriétés anti-inflammatoires ont également été mises en évidence pour la curcumine *in vitro* et *in vivo*. Son action anti-inflammatoire s'explique par l'inhibition du NFκB qui est responsable de la production de TNFα, d'IL1β. Il a également été démontré que le curcuma diminue la production des COX 1 et 2, de l'INFγ et de la NO-synthase. Tous ces facteurs sont impliqués dans la chaîne de l'inflammation. (51)

Beaucoup d'études s'intéressent à l'activité anti-inflammatoire du curcuma et plus précisément de la curcumine (51).

Une étude a montré la diminution du taux d'apoptose de cellules humaines de l'épithélium intestinal qui ont été stimulées par l'INFγ et qui ont eu un pré-traitement par la curcumine. De plus, cet effet anti-apoptotique diminue parallèlement à la réduction du temps de pré-incubation avec la curcumine. Le curcuma pourrait donc avoir un rôle préventif des dommages inflammatoires dans les MICI (60).

Des études se sont également intéressées au maintien de la rémission des MICI par le curcuma. Par exemple, un essai randomisé en double aveugle sur 99 patients atteints de la RCH a évalué la capacité de la curcumine à maintenir la rémission. 45 patients ont reçu 1g de curcumine matin et soir pendant 6 mois et un groupe de 44 personnes ont reçu un placebo matin et soir pendant 6 mois également. Dans le groupe ayant reçu la curcumine, 2 patients ont récidivé dans les 6 mois contre 8 dans le groupe placebo. La curcumine semble donc avoir un effet sur le maintien de la rémission dans cet essai mais le nombre trop faible d'individus ne permet pas d'avoir des résultats significatifs (61).

Une autre publication a comparé le Remicade® à la curcumine selon des données bibliographiques. Le Remicade® diminue le taux de TNFα et permet ainsi d'avoir une activité anti-inflammatoire. Cependant, il peut y avoir une perte de réponse à cette spécialité notamment lorsque le taux d'IL-1, qui est une cytokine pro-inflammatoire, remonte. Or, il a été démontré la diminution du taux d'IL-1 après utilisation de la curcumine. De plus, des données montrent la diminution des symptômes inflammatoires, la diminution du taux de la CRP et surtout la diminution de 55 points du score CDAI dans la MC. De même, des recherches dans la RCH ont montré que l'association de la curcumine orale avec les médicaments comme la mésalazine a

entraîné un taux de récurrence de 4.65% contre 20.51% dans le groupe placebo après six mois de traitement (62).

Ces études doivent cependant être complétées par des études sur plus long terme afin d'évaluer l'impact de la curcumine sur les comorbidités et sur un nombre plus important de patients. De plus, la faible biodisponibilité de la curcumine doit également être prise en compte.

Beaucoup d'études s'intéressent à ce jour à la curcumine pour des propriétés anti-tumorales. Il a été démontré *in vitro* et sur modèles animaux, l'inhibition de la prolifération de cellules tumorales. Plusieurs études ont montré que la curcumine agissait sur la protéine p53, un facteur de transcription agissant sur le cycle cellulaire et pouvant induire l'apoptose lorsque l'ADN est endommagé. Des travaux sont également en cours *in vitro* sur l'inhibition de l'agrégation de la protéine β -amyloïde impliquée dans la maladie d'Alzheimer (51).

d) Pharmacocinétique

La curcumine a une très faible biodisponibilité et la faible quantité absorbée, au niveau intestinal, est rapidement métabolisée au niveau hépatique.

Par exemple, une dose de 3,6g en voie orale revient à une concentration plasmatique de 11 nanomole/L, une heure après l'ingestion.

Cette faible biodisponibilité peut être améliorée notamment par des complexes liposomaux ou micellaires. Mais le curcuma est souvent utilisé en association avec du poivre car la pipérine du poivre inhibe le métabolisme hépatique de la curcumine et permet ainsi d'augmenter sa concentration (51).

e) Indications

Selon l'ex-Agence du médicament, trois indications sont retenues pour le rhizome du curcuma utilisé en voie orale : traditionnellement utilisé comme cholérétique ou cholagogue, traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique et traditionnellement utilisé pour stimuler l'appétit (51).

Au niveau européen, selon l'EMA et la monographie de l'HMPC, l'emploi du rhizome du curcuma repose sur les utilisations traditionnelles pour accroître le flux biliaire en vue d'atténuer les symptômes de l'indigestion (tels que sensation de plénitude, flatulence et la digestion lente) (51) (63).

La posologie recommandée pour les adultes en voie orale est de : (63)

- En poudre : 1,5 à 3 grammes par jour
- En extrait sec (13-25 : 1 , éthanol à 96%) : 80 à 160mg/jour en 2 à 5 prises

f) Effets secondaires et toxicité

Il n'a pas été observé d'effets secondaires sévères autres qu'une diarrhée, des flatulences, une bouche sèche et des troubles gastriques (douleurs, reflux gastro-œsophagien).

La dose journalière admissible de curcumine a été fixée en 2004 à 3mg/kg pour une NOAEL de 250-320 mg/kg. (63) (51)

g) Contre-indications et précautions d'emplois

Le curcuma ne doit pas être utilisé en cas d'obstruction biliaire, de calculs ou autres affections biliaires ou en cas de maladies hépatiques.

L'usage du curcuma est réservé à l'adulte et n'est pas recommandé chez la femme enceinte ou allaitante. (63)

h) Interactions médicamenteuses

Il a été démontré que la curcumine inhibe *in vitro* différents cytochromes P450 dont le CYP3A4 et le CYP2C9 mais également elle inhibe l'UDP-glucuronosyltransférase, la sulfotransférase et la glutathion-S-transférase. Ces inhibitions n'ont pas été étudiées en termes d'impact sur les interactions médicamenteuses, il convient donc d'être vigilant sur l'utilisation concomitante du curcuma avec des médicaments métabolisés par ces enzymes. (51) (63)

3) Aloès des barbades (Aloe vera L. ou Aloe barbadensis Mill.)

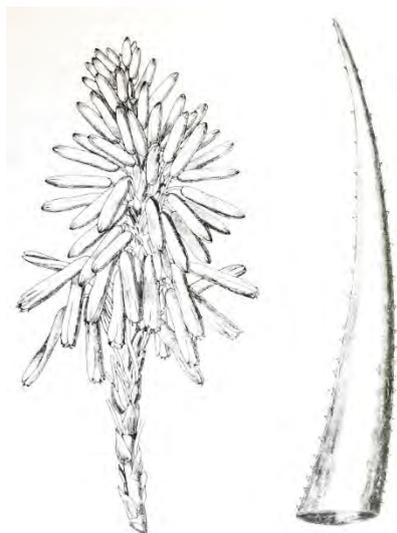


Figure 10 : Parties aériennes de l'Aloès des Barbades (51)

a) Description botanique

L'aloès est une plante arborescente de la famille des Xanthorrhoeaceae, à feuilles épaisses et charnues, épineuses sur les bords. Ces feuilles sont réunies en rosette au sommet d'un pied robuste de longueur variable.

Les fleurs de l'aloès des Barbades sont jaunes et sont réunies en grappes denses portées par une hampe florale dressée unique (51).

L'aloès est connu pour son suc et son gel. Lorsqu'on effectue une section transversale de la feuille, on peut observer un épiderme à cuticule très épaisse, un parenchyme chlorophyllien et amylofère, une région centrale à cellules à mucilage et entre les deux se trouvent des faisceaux conducteurs isolés à péricycle et endoderme marqués. Le suc d'aloès s'écoule spontanément de la feuille coupée, il est contenu dans les cellules péricycliques. Le gel n'est constitué que par le mucilage des cellules polyédriques de la région centrale.

On recueille le suc qui sera concentré par ébullition, ainsi le suc épaissi devient brun foncé. Le gel est obtenu après élimination des tissus les plus externes de la feuille. (51)

b) Composition chimique

Le suc et le gel ont des compositions chimiques différentes.

Le suc contient 15 à 40% de dérivés hydroxyanthracéniques. Ce sont des C-glucosides en C-10 de l'aloé-émодол-anthrone. Il s'agit d'aloïne (également appelé barbaloïne) et d'hydroxy-aloïne. L'aloïne est le composé majoritaire et il est lui-même le mélange de

deux énantiomères : l'aloïne A (10-R) et l'aloïne B (10-S). Le suc contient également une fraction résineuse composée de C-glucosides en C-8 de 2-acétyl-7-hydroxy-5-méthylchromones (aloésine) (51) (64).

Le gel contient 99% d'eau. Mais il contient également des polysaccharides dont le majoritaire est un (β -1.4) mannane partiellement acétylé, l'acémannane qui est un glucomannane où le mannose est majoritaire. Il a été retrouvé également des arabinanes, des substances pectiques, des xylogalactoglucanes, parfois des maloylglucanes. On y trouve aussi des sucres simples, des lipides, des protéines et minéraux. (51) (64)

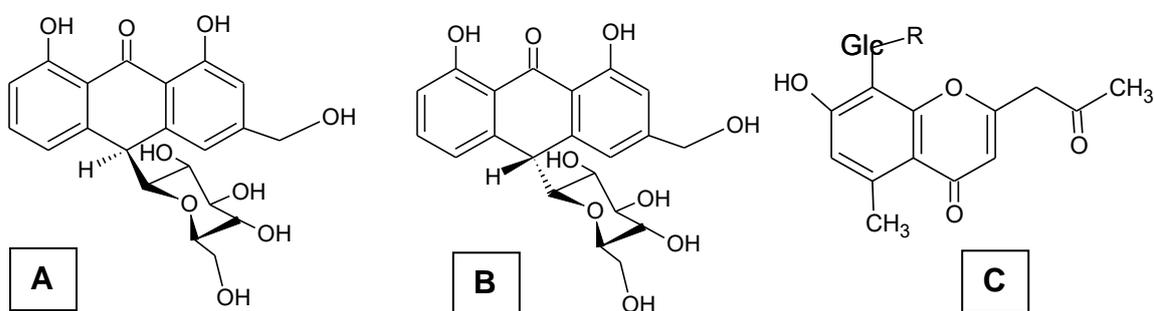


Figure 11 : Structures chimiques des composés du suc d'aloès : aloïne A (A), aloïne B (B) et aloésine (C) (64)

c) Propriétés pharmacologiques

Les dérivés 1,8-dihydroxyanthracéniques donnent la propriété de laxatifs stimulants aux plantes qui en possèdent. Ces laxatifs augmentent le péristaltisme et diminuent ainsi le temps de transit. Ils agissent par divers mécanismes. Notamment l'augmentation du calcium intra-cellulaire qui permet d'augmenter la sécrétion d'acétylcholine qui active les récepteurs muscariniques présents sur les muscles lisses. Un deuxième mécanisme implique l'inhibition de l'activité $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ des entérocytes, ce qui induit un frein de la résorption de l'eau, du sodium et du chlore et donc la pression osmotique dans le côlon augmente (51).

Le suc possède donc ces propriétés laxatives mais également il lui est conféré *in vitro* et chez l'animal, des propriétés antibactériennes, anti-inflammatoires et antioxydantes. L'aloésine est un inhibiteur de tyrosinase et donc un potentiel éclaircissant cutané.

Le gel est connu pour avoir des propriétés antibactériennes, anti-inflammatoires et cicatrisantes ainsi qu'un effet immunomodulateur. Cependant aucune étude n'a montré des résultats significatifs sur l'effet cicatrisant du gel d'aloès. Certaines études,

avec l'utilisation du gel d'aloès en voie orale chez des patients souffrants du syndrome du côlon irritable avec diarrhées ou de colite ulcéreuse, ont montré des résultats favorables en termes de taux de réponse et d'évolution des symptômes mais les résultats manquent de significativité statistique (51).

Une étude a par exemple étudié le rôle de l'aloès sur des gastropathies induites par un AINS, l'indométacine, créant une inflammation évoluant en ulcère. 3 groupes de rats ont été formés. Le premier au nombre de 6 est le groupe contrôle, ils ont reçu de l'eau distillée. Le deuxième groupe de 6 rats, a reçu de l'indométacine à 150mg/kg dissous dans le bicarbonate de sodium à 5% aux temps 0 et 4h. Le troisième groupe de 6 rats a reçu de l'Aloe vera à 150mg/kg dissous dans l'eau distillée et l'indométacine aux temps 0 et 4h. Huit heures après, l'estomac des rats ont été disséqués et ils ont dosé le malondialdéhyde gastrique (MDA), marqueur du stress oxydatif, le taux d'IL-18 et ils ont dosé dans le sérum le TNF α et le CINC-1, marqueur chimioattractif des neutrophiles, activé par les cytokines pro-inflammatoires. Ils ont obtenu les résultats suivants :

Group/parameters	n	IL-18 (%)	TNF- α	CINC-1	MDA
Control	6	5.01 \pm 3.73	27.78 \pm 1.52	104.55 \pm 45.80	1.74 \pm 0.21
IMN	6	30.67 \pm 2.03 ^b	85.07 \pm 49.11 ^b	1054.70 \pm 20.38 ^b	9.36 \pm 1.07 ^b
Aloe vera-treated	6	13.21 \pm 1.10 ^d	35.19 \pm 1.61 ^c	813.56 \pm 239.04 ^{bc}	2.67 \pm 0.64 ^d

^bP < 0.01 vs control group;

^cP < 0.05,

^dP < 0.01 vs indomethacin (IMN) group

Figure 12 : résultats des dosages des différents marqueurs : TNF- α (pg/ml), CINC-1 (pg/ml), MDA (nmol/mg) et IL-18 exprimé en pourcentage de cellules positives à l'IL-18. (65)

Ces résultats montrent que l'Aloe vera a atténué les conséquences de la gastropathie induite par l'Indométacine chez les rats par réduction des cytokines inflammatoires, du stress oxydatif et la diminution des marqueurs chimioattractifs des neutrophiles. Cependant cette étude manque de résultats significatifs de par le nombre trop faible d'individus intégrés dans cette étude (65).

Il serait intéressant de voir l'impact de l'aloès sur l'inflammation intestinale dans les MICI. L'utilisation du gel en voie orale étant très répandue. Il convient cependant de faire attention de ne pas utiliser le suc d'aloès contre-indiqué par l'EMA dans les MICI de par la propriété de laxatif stimulant des dérivés anthracéniques présent dans le suc. (66)

d) Indications

En France, l'ex-Agence du médicament donne au suc de l'aloès la propriété de laxatif stimulant. Pour le mucilage, l'ex-Agence accorde à l'aloès deux propriétés en usage local : traditionnellement utilisé en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes et traditionnellement utilisé en cas d'érythème solaire, de brûlures superficielles et peu étendues, d'érythèmes fessiers. (51)

Au niveau européen, à l'EMA, la monographie établie par l'HMPC, ne mentionne que l'indication pour une utilisation bien établie en cas de constipation occasionnelle.

L'usage est alors réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans à la posologie de 10 à 30mg de dérivés d'hydroxyanthracénique une fois par jour, le soir (66).

e) Effets secondaires et toxicité

Les effets indésirables recensés avec l'aloès sont une hypersensibilité, des réactions allergiques, des désordres gastro-intestinaux, des douleurs abdominales, des spasmes, une diarrhée en cas de surdosage. L'utilisation chronique peut entraîner la pigmentation de la muqueuse intestinale, un déséquilibre hydroélectrolytique et également une albuminurie et une hématurie. Un cas d'hépatotoxicité a été publié en 2014 après utilisation du gel d'aloès.(51)

Comme pour les autres laxatifs stimulants, l'aloès peut entraîner une maladie des laxatifs qui est une colite réactionnelle avec une diarrhée, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements pouvant évoluer vers une mélanose recto-colique⁵, une altération de la muqueuse du côlon, des troubles hydroélectrolytiques avec hypokaliémie qui peut évoluer vers une altération de l'état général et des troubles cardiaques. Une tolérance et une dépendance peuvent s'installer nécessitant une augmentation de la posologie des laxatifs. (51) (66)

Sur la toxicité de l'aloès, peu de données sont à disposition et les études sont contradictoires. Certaines études n'ont noté aucune manifestation toxique majeure et d'autres études mentionnent une hyperplasie des cellules caliciformes du côlon et après utilisation à long terme de l'aloès (2 ans, et 1 à 1,5% d'extrait total de feuilles

⁵ Une mélanose recto-colique est une pigmentation brune ou noirâtre de la muqueuse recto-colique

dans l'eau de boisson), la formation de tumeurs chez le rat et notamment au niveau du côlon. (51)

f) Contre-indications et précautions d'emplois

L'utilisation de l'aloès est réservée chez l'adolescent de plus de 12 ans et chez l'adulte. De plus l'utilisation à long terme des laxatifs stimulants, donc du suc d'aloès, n'est pas recommandée du fait de la dépendance aux laxatifs possible. Le suc d'aloès ne doit également pas être utilisé en cas de troubles gastro-intestinaux aigus d'origine inconnue et de troubles rénaux pouvant augmenter les désordres hydroélectrolytiques. L'EMA contre-indique l'utilisation du suc d'aloès ayant la propriété de laxatif stimulant en cas d'obstruction intestinale, de sténose, d'atonie, dans les MICI, en cas de douleurs abdominales d'origine inconnue et en cas de déshydratation sévère avec désordres hydroélectrolytiques. L'utilisation est également contre-indiquée en cas de grossesse ou d'allaitement et chez les moins de 12 ans. (51) (66)

g) Interactions médicamenteuses

Ces interactions sont liées au risque d'hypokaliémie de l'aloès. Ainsi, une interaction est possible avec les médicaments responsables de torsades de pointes et donc de l'augmentation de l'intervalle QT comme les antiarythmiques. Il y a également une interaction avec les médicaments hypokaliémians comme les digitaliques, les diurétiques hypokaliémians, les glucocorticoïdes ou encore l'utilisation concomitante de racines de réglisse. (66) (51)

Ainsi, ces trois plantes ont des activités anti-inflammatoires qu'on peut retrouver dans la littérature. Les études manquent souvent de qualité méthodologique. Il convient donc d'être prudent avec l'utilisation de ces plantes et de voir selon le patient le bénéfice qui peut lui être apporté. Dans le cadre des MICI, ces plantes peuvent être intéressantes et apporter un réel bénéfice. Cependant, il est important de rappeler au patient que l'utilisation de la phytothérapie, pour des propriétés anti-inflammatoires, doit être en complément de leur traitement habituel. Aucune substitution par la phytothérapie ne doit être faite et il est également nécessaire de rappeler au patient que le gastro-entérologue qui suit l'évolution de la pathologie, soit au courant de ce qu'il prend en complément.

B- Plantes utilisées à des fins sédatives ou anxiolytiques

L'enquête a révélé l'utilisation du tilleul, de la verveine ou encore de la valériane à des fins apaisantes, sédatives et anxiolytiques. L'usage repose essentiellement sur des utilisations traditionnelles, seule la valériane a un usage bien établi selon l'EMA. Dans le cadre des MICI, ces plantes permettent d'apaiser les patients où l'insomnie et le stress sont des symptômes courants et handicapants pour le patient et pouvant même participer au déclenchement d'une crise de la pathologie.

1) Tilleul (*Tilia cordata* Mill. ou *Tilia platiphylllos* Scop. ou *Tilia x europaea* L.)



Figure 13 : Parties aériennes de *Tilia x europaea* L. (67)

a) Description botanique

Le tilleul appartient à la famille des Malvaceae.

Il existe plusieurs espèces de tilleuls : le tilleul à petites feuilles (*T. cordata* Mill.), le tilleul à grandes feuilles (*T. platiphylllos* Scop. qui a lui-même des sous-espèces) et l'hybride de ces deux espèces, le *Tilia x europaea* (= *T. x vulgaris* B.Heyne).

Les tilleuls sont des arbres à écorce grise et lisse, à feuilles cordiformes à la base et brusquement acuminées (51) (68).

Les fleurs de tilleul sont pentamères, avec un parfum prononcé. Elles sont groupées en cymes de 2 à 7 fleurs. Les sépales sont facilement détachables du périanthe et sont velus sur la face supérieure. Les fleurs ont cinq pétales spatulés, minces et finement nervurés. Les étamines sont libres. L'axe de l'inflorescence comporte une bractée linguiforme membraneuse, vert-jaune, soudée jusqu'à la moitié de la nervure médiane.

Le fruit est une capsule indéhiscente de 6 à 8 mm. (51) (68)

b) Composition chimique

Dans l'inflorescence du tilleul, on retrouve des composés phénoliques (acides phénols, catéchol, épicatechol et proanthocyanidols) et des flavonoïdes. L'odeur de l'inflorescence du tilleul est due à une faible teneur en huile essentielle dont la composition varie : riche en phénylacétaldéhyde dans les bractées et riche en carbures monoterpéniques dans les fleurs. On retrouve cependant dans les différentes localisations des mono et sesquiterpènes oxygénés (linalol, géraniol...), des alcools aromatiques, des phénols et des alcanes. Le nectar contient des aldéhydes aliphatiques, des monoterpènes.

L'inflorescence contient également un mucilage où prédominent D-galactose, L-arabinose, L-rhamnose et acides uroniques.

La composition de l'aubier reste mal connue, certains auteurs ont mentionné la présence de phloroglucinol, un spasmolytique mais rien n'a été vérifié. (51)

c) Propriétés pharmacologiques

Il existe peu de données sur l'utilisation du tilleul. Certaines données accordent à l'inflorescence de tilleul des propriétés spasmolytiques et sédatives par la présence d'alcools terpéniques mais ceux-ci ne semblent pas présents tout le temps selon les espèces. Ces propriétés ont été démontrées par les annales pharmaceutiques françaises (69).

En pharmacie, on utilise l'aubier de tilleul qui correspond à l'écorce privée de suber, réduit en fragments. L'aubier est un spasmolytique musculotrope, un diurétique et un hypotenseur.

Traditionnellement, le tilleul est utilisé fréquemment en infusion des fleurs et des bractées pour des propriétés sédatives (51).

d) Indications

Pour l'inflorescence, l'ex-Agence du Médicament en France, accorde les indications : traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil et traditionnellement utilisé en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes (51).

Pour l'aubier, l'ex-Agence du Médicament, accorde les indications : traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive, traditionnellement utilisé comme cholérétique ou cholagogue et traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau (51).

Au niveau européen, de l'EMA, la monographie établie par l'HMPC, ne mentionne que des indications basées sur une utilisation traditionnelle des fleurs de tilleul pour soulager les symptômes du rhume et pour soulager les symptômes légers du stress mental (51) (70).

La posologie recommandée pour les adultes et adolescents en infusion est de 1,5g dans 150ml d'eau bouillante 2 à 4 fois par jour pour les deux indications, 2ml 1 à 2 fois par jour pour l'extrait liquide et 1ml 1 à 2 fois par jour pour la teinture.

Chez l'enfant entre 4 et 12 ans, en cas de rhume, la posologie est de 1g pour 150ml d'eau bouillante en infusion 2 à 4 fois par jour (70).

e) Effets secondaires et toxicité

Aucun effet secondaire n'a été observé avec l'utilisation du tilleul (70) (51).

f) Contre-indications et précautions d'emplois

L'utilisation n'est pas recommandée pour les moins de 4 ans pour le rhume et pas avant 12 ans pour l'utilisation en cas de stress. De même, l'utilisation pendant la

grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée par manque de données disponibles.

Il n'y a pas de contre-indication relevée dans la monographie européenne outre une hypersensibilité connue au tilleul (70).

2) Verveine odorante (*Aloysia citriodora* Paláu ou *Aloysia triphylla* [L'Hér.] Kuntze ou *Verbena triphylla* L'Hér. ou *Lippia citriodora* Kunth) et Verveine officinale (*Verbena officinalis* L.)

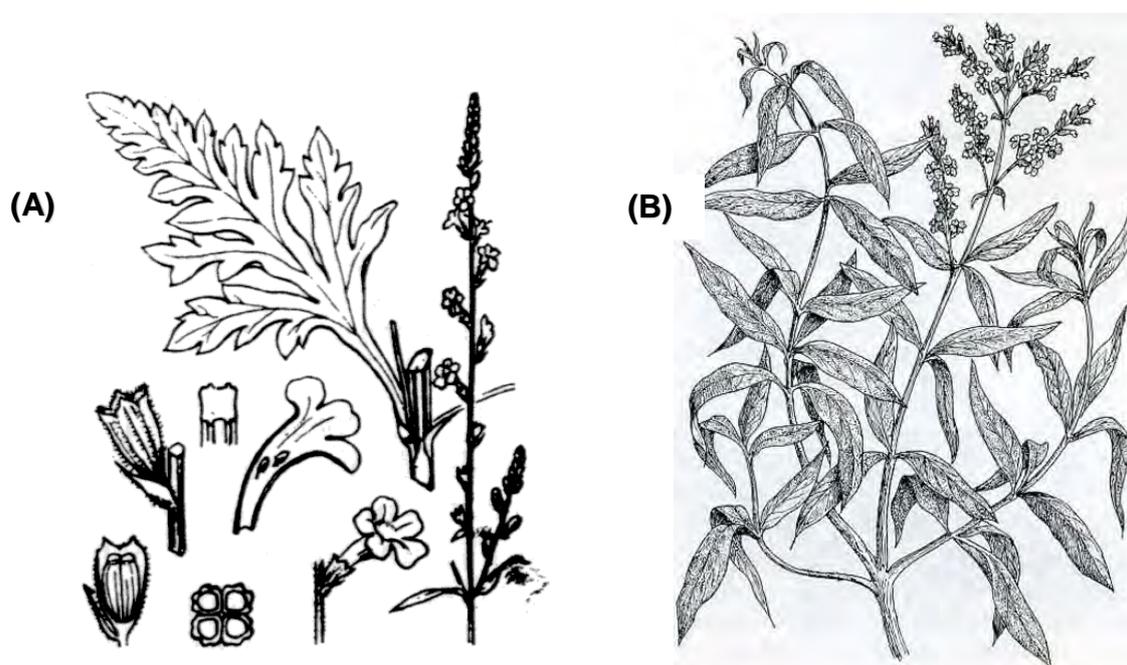


Figure 14 : Parties aériennes de *Verbena officinalis* L. (A) et d' *Aloysia citriodora* Paláu (B) (71) (72)

a) Description botanique

La verveine odorante appartient à la famille des Verbenaceae. C'est un arbrisseau ramifié. Elle a des longues tiges anguleuses et cannelés. Les feuilles sont rudes avec un court pétiole, verticillées par trois ou quatre. Les fleurs sont en épis et possèdent quatre pétales soudés à la base en tube et étalés en quatre lobes bicolores : blanc sur la face externe et bleu violacé sur la face interne. La feuille a un limbe étroit, lancéolé, à bords ondulés recourbés vers la face supérieure. La nervure médiane est saillante sur la face inférieure. Les feuilles ont une odeur caractéristique citronnée. Au

microscope, la poudre de feuille révèle de nombreux poils cystolithiques⁶ courts, et sur l'épiderme inférieur, il y a un grand nombre de stomates anomocytiques⁷ et de poils sécréteurs (73) (51).

La verveine officinale appartient à la famille des Verbenaceae. C'est une plante vivace de 40 à 80cm. Elle possède des tiges brun-vert, quadrangulaires, canaliculées alternativement sur deux faces opposées et qui portent des feuilles sessiles, non lobées et à bords crénelés et dentés ainsi que des grandes feuilles pétiolées pennatiséquées à bords dentés émoussés. La texture est rugueuse et velue. Les fleurs sont sessiles et groupées en épis allongés et ont une corolle rose ou lilas. Au microscope, on peut observer des poils tecteurs longs et quelques poils sécréteurs (51) (72).

b) Composition chimique

La feuille de la verveine odorante contient au minimum 2,5% d'actéoside exprimé en acide férulique. Elle contient également de 0,1 à 0,7% d'huile essentielle riche en composés carbonylés (citral, citronellal, méthylhepténone) et en carbures mono- et sesquiterpéniques. On retrouve des flavonoïdes dans la feuille également (glycosides et glucuronates de lutéolol et flavones hydroxylées ainsi que des iridoïdes (verbénaline...), du verbascoside (actéoside, composé majoritaire) et autres dérivés phénylpropaniques (51).

La verveine officinale contient de 0,2 à 0,5% d'iridoïdes (verbénalosite ou verbénaline), des triterpènes (acides oléanolique, ursolique), des flavonoïdes (glycosides...) et des hétérosides phénylpropaniques (verbascoside ou actéoside et eukovoside) (51).

c) Propriétés pharmacologiques

L'huile essentielle de verveine odorante est utilisée pour des propriétés antibactérienne et antifongique. Une étude chez l'Homme a montré l'absence d'activité sédatrice et anxiolytique de l'infusion.

⁶ Les poils cystolithiques sont des poils composés de cristaux de sel de calcium (carbonate, oxalate).

⁷ Les stomates anomocytiques sont des stomates entourés d'un nombre variable de cellules qui ne diffèrent en aucune façon des cellules de l'épiderme en général.

La verveine officinale a montré in vitro, des propriétés antibactériennes, antifongiques et antioxydantes et anti-inflammatoire en local (51).

d) Indications

En France, l'ex-Agence du médicament revendique pour la feuille de la verveine odorante les indications : traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que : ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulences et traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil (51).

Pour la verveine officinale, l'ex-Agence du médicament mentionne pour les parties aériennes les indications : traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau, traditionnellement utilisé en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes et traditionnellement utilisé en cas d'érythème solaire, de brûlures superficielles et peu étendues, d'érythèmes fessiers (51).

Il n'existe pas de monographie européenne pour ces deux espèces.

Les données disponibles sur l'efficacité clinique pour ces deux espèces de verveine sont peu nombreuses. En effet, si l'utilisation traditionnelle comme sédatif est très répandue, les autorités compétentes ne reconnaissent pas cette indication pour la verveine. On ne dispose d'aucunes informations relatives aux potentiels effets secondaires, à la toxicité, aux interactions médicamenteuses ou aux contre-indications de la verveine officinale et de la verveine odorante. Dans le cadre des MICI, l'utilisation de la verveine pour des propriétés sédatives ne semble pas adaptée. D'autres plantes ont l'indication et apporteront une efficacité supérieure.

3) Valériane (*Valeriana officinalis* L.)



Figure 15 : Parties aériennes et organes souterrains de *Valeriana officinalis* L. (74)

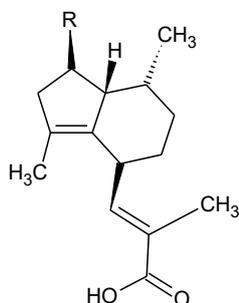
a) Description botanique

La valériane appartient à la famille des Caprifoliaceae. C'est une plante vivace de 50cm à 1 mètre, de couleur vert-clair. Les tiges sont creuses, robustes et cannelées portant des feuilles en rosette à la base, opposées sur la tige et pennatiséquées. Les feuilles ont 11 à 19 folioles lancéolées (51). Les fleurs sont blanches ou rosées, zygomorphes, pentamères et sont groupées en inflorescences cymeuses terminales. Le rhizome de la valériane est de couleur gris-jaune ou brun. Il est conique à cylindrique (50X30mm). Il y a de nombreuses racines, longues, de 10cm au minimum et de petit diamètre qui recouvrent ce rhizome entièrement. Les racines latérales sont filiformes et peu nombreuses. Il y a également des stolons qui ont des nœuds saillants et des entre-nœuds striés (51) (75).

b) Composition chimique

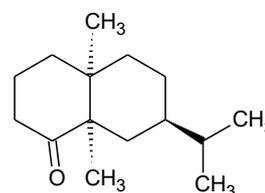
Les composés actifs actuellement connus de la valériane sont les sesquiterpènes et les iridoïdes. Les sesquiterpènes majoritaires sont des acides carboxyliques cyclopentaniques non volatils. Il s'agit de l'acide valérénique, de l'acide acétoxyvalérénique et dans les racines on trouve l'acide hydroxyvalérénique. Leur teneur est comprise entre 0,2 et 0,7% et elle peut atteindre les 0,9% en mars. Les autres sesquiterpènes présents et qui sont volatils sont valérénal, valérianol, valérénol et les esters, valéranone, alcool kessuylique... Ces sesquiterpènes sont les constituants de l'huile essentielle qui contient également des monoterpènes. Cette fraction volatile représente de 2 à 20ml/kg de la racine sèche (51).

Les iridoïdes retrouvés dans la valériane sont des iridoïdes spécifiques de celle-ci. On les appelle les valépotriates. Ces sont des esters lipophiles de triols dérivés de l'iridane, 8,10-époxydés, 3(4)-5(6)-diéniques (valtrate, isovaltrate, acévaltrate) ou 3(4)-monoéniques (dihydrovaltrate, isovaléroxy-hydroxydihydrovaltrate). Ces composés ont des structures chimiques très proches. Les composés majoritaires sont le valtrate et l'isovaltrate. La teneur des valépotriates est comprise entre 0,8 et 1,7%. Ces composés sont très instables et sont sensibles à l'humidité, à la chaleur et à l'acidité (51) (76).

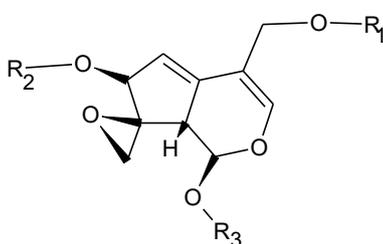


R=H : acide valérénique

R = OCOCH₃ : acide acétoxyvalérénique



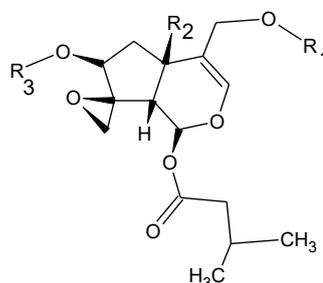
Valéranone



R1 : acide acétique, R2=R3=acide isovalérique : Valtrate

R1=R3=acide isovalérique, R2= Acide acétique : isovaltrate

R1 = acide acétique, R2=3-acide acétique-acide isovalérique,
R3=acide isovalérique : acévaltrate



R1=acide acétique, R2=H, R3 = acide isovalérique :
Dihydrovaltrate

R1=2-acide isovalérique-acide isovalérique, R2 =OH,
R3=acide acétique : isovaléroxy-hydroxydihydrovaltrate

Figure 16 : Structures chimiques des composés actifs de la valériane (51)

On trouve également dans les organes souterrains, des alcaloïdes, des lignanes et des flavonoïdes (51).

c) Propriétés pharmacologiques

Beaucoup de données sont disponibles sur la valériane mais beaucoup sont contradictoires et difficiles à interpréter car on ne connaît pas toujours dans les études les types d'extraits utilisés ou la voie d'administration par exemple. Des propriétés sédatives et anti-convulsivantes sont accordées à la valériane. Cependant des travaux récents chez la souris avec des extraits hydro-alcooliques contenant des acides valéréniques mais pas de valépotriates ont accordé des propriétés anxiolytiques et antidépressives mais pas de propriétés sédatives ou myorelaxante (51). La valériane est cependant connue pour être un tranquillisant mineur mais le mécanisme d'action reste à définir. Les valépotriates sont souvent absents de la composition des spécialités commercialisées et ont une biodisponibilité très faible. L'activité de tranquillisant est attribuée essentiellement aux sesquiterpènes et entre autres à l'acide valérénique et ses dérivés. Ils sont sédatifs, myorelaxants et déprimeurs du système nerveux central. Il a été démontré *in vitro* que ces composés stimulaient la libération de GABA et inhibaient sa capture (77). L'acide valérénique semblerait interagir avec des sous-unités des récepteurs au GABA. Cependant des travaux récents évoquent une synergie d'action entre les sesquiterpènes et les flavonoïdes qui sont agonistes des récepteurs aux benzodiazépines et qui favoriseraient l'action de l'acide valérénique (51) (77).

Beaucoup d'essais cliniques ont été réalisés afin d'étudier l'activité de la valériane et de ses composants sur l'endormissement et sur la qualité du sommeil. Cependant ces essais ont une faible qualité, ils ne prennent pas souvent en compte les autres facteurs influents ou encore le nombre de patients inclus est trop faible. Une méta-analyse a conclu que la valériane améliorerait la perception de la qualité du sommeil par les patients. Mais ceci est très subjectif et patient-dépendant (51) (78).

d) Indications

En France, l'ex-Agence du médicament accorde aux organes souterrains de la valériane l'indication : traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil (51).

Au niveau européen, à l'EMA, la monographie de l'HMPC distingue les utilisations bien établies (extraits hydro-alcooliques avec des mélanges contenant entre 40 et 70% d'éthanol) des utilisations traditionnelles (racine, extraits secs, teinture, jus de racine fraîche et huile essentielle de racine). L'utilisation bien établie concerne le soulagement de la tension nerveuse légère et des troubles du sommeil. Les utilisations traditionnelles concernent le soulagement des symptômes légers du stress mental et pour aider à dormir (79) (80).

La posologie pour le soulagement de la tension nerveuse légère est de 400 à 600mg d'extrait jusqu'à trois fois par jour. Pour les troubles du sommeil, la posologie est de 400 à 600mg une demi-heure avant le coucher et si besoin, il est possible de prendre une autre dose plus tôt dans la soirée. Pour les utilisations traditionnelles, la posologie est de 0.3 à 3g de poudre de racine, de 0,3 à 3g de racine en infusion ou encore 15mg pour l'huile essentielle jusqu'à trois fois par jour en cas de stress et une prise demi-heure avant le coucher pour faciliter l'endormissement (79) (80).

Pour obtenir un effet de traitement optimal, une utilisation continue pendant 2 à 4 semaines est recommandée (78) (79).

e) Effets secondaires et toxicité

Les effets secondaires qui ont pu être observés notamment au cours des essais cliniques sont minimes. Il a été observé des céphalées, des troubles digestifs, des douleurs abdominales, des nausées. Mais ces symptômes sont transitoires (51).

Les valépotriates ont cependant une certaine toxicité. En effet, ce sont des cytotoxiques inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques, mutagènes et génotoxiques. Cependant, ce sont des molécules qui se dégradent rapidement mais leurs produits de dégradation, dont les baldrinals, conservent la cytotoxicité et ils sont mutagènes jusqu'à leur détoxification par conjugaison. Ainsi, bien que ces composants se dégradent rapidement, il est préférable de consommer des spécialités dépourvues de valépotriates (extrait de titre alcoolique faible, extraits aqueux) (51) (79) (80).

f) Contre-indications et précautions d'emplois

La monographie européenne précise que l'utilisation de la valériane n'est pas recommandée avant l'âge de 12 ans. De même, l'utilisation de la valériane n'est pas recommandée en cas de grossesse ou d'allaitement par manque de données disponibles (79) (80).

De plus, l'utilisation concomitante de sédatifs avec la valériane n'est pas recommandée et doit nécessiter l'avis d'un professionnel de santé. Le pharmacien a un rôle important dans la recherche des antécédents et des traitements associés. De plus, Il convient d'être vigilant dans la conduite des véhicules et des machines si la personne consomme de la valériane (51) (79) (80).

g) Interactions médicamenteuses

Il n'a pas été relevé d'interactions médicamenteuses spécifiques. Cependant, il a été montré que la valériane pourrait inhiber partiellement mais sans conséquence significative le cytochrome P450 3A4. Il convient cependant d'être prudent en cas de prise de médicament métabolisé par ce cytochrome (51).

Ainsi, pour ces trois plantes utilisées à des fins sédatives, seule la valériane est recommandée en utilisation bien établie par l'EMA dans les troubles mineurs du sommeil. Elle peut donc être intéressante dans le cadre des MICI et apporter un bénéfice en cas d'insomnie. L'étude des traitements associés pour ces patients devra prendre en compte le fait que la valériane pourrait interagir avec le cytochrome P450 3A4 bien qu'aucune conséquence significative n'ait encore été démontrée. Le tilleul et la verveine sont deux plantes qui peuvent être conseillée en complément pour des troubles digestifs comme les ballonnements mais l'utilisation dans les troubles mineurs du sommeil n'a pas montré de réels bénéfices.

C– Plantes utilisées à des fins antispasmodiques et anti-ballonnements

Deux plantes seront abordées, la camomille romaine et la menthe poivrée. Les spasmes digestifs et les ballonnements sont des symptômes courants des MICI. Ces deux plantes peuvent apporter un bénéfice en complément de traitement allopathique.

1) Camomille romaine (*Chamaemelum nobile* (L.) All.)



Figure 17 : Parties aériennes de *Chamaemelum nobile* L. (51)

a) Description botanique

La camomille romaine appartient à la famille des Asteraceae. C'est une plante vivace, aromatique, pubescente de 1 à 3 dm. Les tiges sont ramifiées. Les feuilles sont de couleur vert blanchâtre, pennatiséquées et velues. Leur lobe est court et étroit. Les capitules floraux sont blancs à gris-jaune, solitaires se composent de fleurons ligulés, insérés sur un réceptacle conique plein. Ces capitules ont une forte odeur caractéristique, ils ont diamètre compris entre 8 et 20mm. Les fleurons majoritairement

ligulés, sont blancs. Le fruit est un akène petit, long de 1 à 12mm, jaunâtre. Des fleurs tubuleuses jaunes, au centre, se prolongent au sommet des akènes en coiffe régulière et complète (51).

Au microscope, les capitules floraux présentent des trichomes glanduleux, courts et de couleur jaune et on retrouve des macles d'oxalate de calcium au niveau du réceptacle et de l'ovaire.

La fleur de camomille romaine utilisée, est constituée par les capitules floraux séchés de la variété double cultivée de *Chamaemelum nobile* (L.) All. (ou *Anthemis nobilis* L.) (51) (81).

b) Composition chimique

Il est retrouvé comme dans beaucoup d'espèces de la famille des Asteraceae, des lactones sesquiterpéniques à hauteur de 0,6%. Ce sont essentiellement des germacranolides (nobile, 3-épinobiline et dérivés) responsables de l'amertume attribué à la camomille. L'odeur caractéristique de la camomille est due à la présence de 4 à 15 ml/kg d'huile essentielle composé à 85% d'esters mono- et bifonctionnels d'acides et d'alcools aliphatiques en C4, C5 et C6 issus du métabolisme de la leucine, de l'isoleucine ou de la valine. On retrouve également des monoterpènes dans l'huile essentielle. Dans les capitules les autres composants sont des spiroéthers, des acides phénols (dont l'acide octulosonique), des coumarines et des flavonoïdes, glucosides de l'apigénol et glucoside du lutéolol (51).

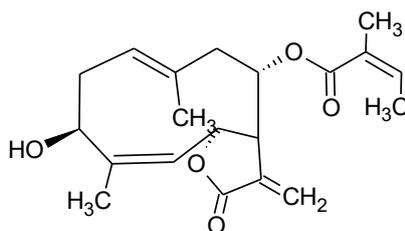


Figure 18 : Structure chimique de la nobiline (51)

c) Propriétés pharmacologiques

La camomille romaine est utilisée pour des propriétés anti-inflammatoires et antispasmodiques. Celles-ci sont attribuées à l'apigénol, au lutéolol et à leurs dérivés. Cependant le mécanisme d'action reste mal connu. Des hypothèses suggèrent une inhibition de la cyclo-oxygénase 2 et une interaction avec des médiateurs de la

réponse inflammatoire. Des études récentes ont montré une interaction des esters de l'acide octulosonique avec des médiateurs de la réponse inflammatoire ainsi qu'une diminution du stress oxydatif par inhibition de la synthèse de radicaux oxygénés (51) (82).

L'huile essentielle est anti-bactérienne *in vitro*. (51)

Peu d'études et d'essais cliniques sont disponibles sur l'activité de la camomille romaine et les résultats sont souvent peu significatifs. Des recherches seraient intéressantes notamment pour la propriété anti-inflammatoire qui pourrait apporter un bénéfice dans le cadre des MICI associé à l'activité antispasmodique attribué à la camomille.

d) Indications

En France, l'ex-Agence du médicament attribue plusieurs indications aux capitules floraux de la camomille romaine : traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence ; traditionnellement utilisé comme traitement adjuvant de la composante douloureuse de troubles fonctionnels digestifs ; traditionnellement utilisé en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes ; traditionnellement utilisé en cas d'irritations ou de gêne oculaire due à des causes diverses (atmosphère enfumée, effort visuel soutenu, bains de mer ou de piscine...) ; traditionnellement utilisé par voie locale (collutoire, pastille) comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx ; traditionnellement utilisé par voie locale en bain de bouche, pour l'hygiène buccale (51).

Au niveau européen, de l'EMA, la monographie de l'HMPC, mentionne une indication pour les fleurs de camomille basée sur une utilisation traditionnelle. Il s'agit du traitement symptomatique de plaintes gastro-intestinales spasmodiques légères comprenant des ballonnements et des flatulences. Le traitement doit se faire sur une longue durée (83).

La posologie recommandée est pour les adolescents et les adultes, de 1 à 4 g de capitules en infusion dans 150ml d'eau bouillante trois fois par jour entre les repas ou bien de 1 à 4ml d'extrait fluide (1 :1 , éthanol à 70%) trois fois par jour entre les repas (83).

e) Effets secondaires et toxicité

Il n'a jamais été signalé d'effets secondaires après utilisation de la camomille romaine. Cependant, la camomille appartient à la famille des Asteraceae qui est une famille responsable de réactions allergiques (51) (83).

f) Contre-indications et précautions d'emplois

L'utilisation de la camomille romaine n'est pas recommandée avant l'âge de 12 ans ainsi que chez la femme enceinte et allaitante.

De plus l'utilisation de la camomille romaine n'est pas recommandée en cas d'hypersensibilité aux substances actives présentes dans les capitules floraux de la camomille romaine ou en cas d'hypersensibilité à d'autres espèces de la famille des Asteraceae (83).

2) Menthe poivrée (*Mentha x piperita* L.)



Figure 19 : Parties aériennes de *Mentha x piperita* L. (51)

a) Description botanique

Il existe de nombreux hybrides de ce genre, l'espèce retenue par la pharmacopée européenne est un hybride de *Mentha aquatica* L. et de *Mentha spicata* L. (81).

Il s'agit d'une plante vivace qui se développe rapidement grâce à ses stolons. Les tiges caractéristiques de cette espèce sont quadrangulaires et de couleur violacée. Les feuilles sont simples, opposées-décussées, ovales-aiguës, dentées. Les inflorescences sont de couleur pourpre, bilabiées, groupées en épis serrés. Il s'agit d'une plante de culture essentiellement (51) (84).

C'est la feuille qui est utilisée pour ses propriétés pharmacologiques. Elle a une odeur très caractéristique. Le pétiole est silloné et le limbe acuminé bordé de dents aiguës et asymétrique. La nervure médiane est proéminente à la face inférieure et légèrement pubescente. On peut observer des poils sécréteurs de 1mm de couleur jaune et brillant (51).

Au microscope, la feuille de menthe révèle des poils sécréteurs, des poils tecteurs coniques ou effilés, des fragments de limbe à stomates diacytiques et des cellules à parois sinueuses (51) (84).

b) Composition chimique

Selon la pharmacopée européenne, la feuille entière renferme au minimum 12ml/kg d'huile essentielle et La feuille coupée contient au minimum 9ml/kg d'huile essentielle (51).

La feuille de menthe contient des triterpènes (acide ursolique), des caroténoïdes, de l'acide rosmarinique ainsi que des acides-phénols (7%) et des flavonoïdes (ériocitroside et autres glycosides du lutéolol, de l'apigénol et du diosmétol, flavones tri- et tétra-méthoxylées lipophiles).

L'huile essentielle représente une fraction importante des composants de la feuille. Elle peut représenter de 10 à 30 ml/kg de feuille sèche. La composition varie selon les facteurs environnementaux. Le constituant majoritaire est le menthol (30-40%), et on trouve également de la menthone (15-25% ou moins selon les espèces), de l'acétate de (-)-menthyle, du (-)-menthofurane (pouvant être absent), du (+)-isomenthone, du (+)-pulégone, du (+)-néomenthol, du (-)-pipéritone et de carbures terpéniques (51).

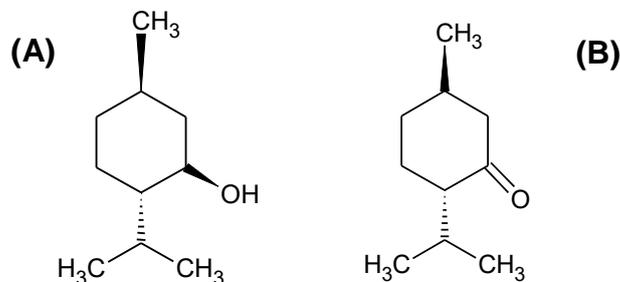


Figure 20 : Structures chimique du menthol (A) et de la menthone (B) (51)

c) Propriétés pharmacologiques

Une action antispasmodique est attribuée à l'huile essentielle de la feuille de menthe. Elle inhiberait de façon non compétitive la contraction du muscle lisse intestinal. Cette activité est reliée au menthol qui diminuerait l'influx du calcium extracellulaire en diminuant la fixation des ligands spécifiques de canaux calciques. Il est également relié au menthol une activité de décongestionnant nasal mais qui ne serait qu'une perception patient-dépendant de par la sensation de fraîcheur que véhicule le menthol. Cette propriété est d'ailleurs utilisée en voie cutanée pour masquer la douleur mais il n'est pas analgésique. *In vitro*, l'huile essentielle est antioxydante et antibactérienne (51).

La feuille seule n'a pas été étudiée en infusion ou en extrait. Des études se sont intéressées à des mélanges comprenant de la menthe montrant une efficacité dans les troubles dyspeptiques. En infusion, les substances volatiles sont pour la plupart perdues, ainsi il a été mentionné la contribution des substances phénoliques aux indications reconnues à la feuille de menthe (51).

Plusieurs études cependant se sont intéressées à l'huile essentielle de menthe poivrée. Celles-ci ont reconnues une activité antispasmodique par l'inhibition des canaux calciques des muscles lisses, une action carminative reliée au menthol qui induirait la relaxation du sphincter de l'œsophage, une diminution de la contraction de la vésicule biliaire ainsi que le ralentissement du transit de l'intestin grêle (85).

Des essais cliniques ont évalués l'activité de l'huile essentielle de menthe poivrée sur l'évolution des symptômes du côlon irritable tels que les douleurs abdominales, la distension abdominale, les flatulences, les nausées... Après 4 semaines de traitement, des résultats significatifs ont été obtenus sur la diminution de la douleur, de la distension abdominale, des flatulences, des bruits intestinaux et de la fréquence des selles dans le groupe ayant utilisé l'huile essentielle de menthe. Un essai en 2007 a conclu après 4 semaines de traitement par huile essentielle de menthe poivrée, que

75% des patients souffrant du syndrome du côlon irritable avaient une diminution des symptômes de 50% contre 38% dans le groupe placebo (86).

Ainsi, beaucoup d'études sont disponibles et un certain nombre d'entre elles sont de bonne qualité méthodologique. L'huile essentielle de menthe poivrée semble apporter un bénéfice notamment sur les spasmes et les douleurs abdominales chez les personnes atteintes du syndrome du côlon irritable. Ces résultats seraient intéressants à transposer dans le cadre des MICI où les symptômes sont souvent similaires.

d) Indications

En France, l'ex Agence du médicament, accorde aux feuilles et aux sommités fleuries de la menthe poivrée, les indications suivantes : traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que : ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulence ; traditionnellement utilisé comme traitement adjuvant de la composante douloureuse des troubles fonctionnels digestifs ; traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive ; traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique ; traditionnellement utilisé en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes ; traditionnellement utilisé en cas de nez bouché, de rhume ; traditionnellement utilisé par voie locale (collutoire, pastille) comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx ; traditionnellement utilisé par voie locale en bain de bouche, pour l'hygiène buccale (51).

Au niveau européen, de l'EMA, la monographie élaborée par l'HMPC accorde aux feuilles de la menthe poivrée, une indication basée sur l'ancienneté d'utilisation qui est le soulagement symptomatique des troubles digestifs tels que la dyspepsie et les flatulences (87).

La posologie recommandée chez l'adulte est de 4,5 à 9g par jour en infusion répartie en trois prises et de 6 à 9ml par jour de teinture (1 :5 , éthanol à 45% ou 70%) répartie en trois prises. Chez l'enfant entre 4 et 12 ans, la posologie est de 3 à 5 g de feuilles par jour, en infusion, et répartie en trois prises. Chez l'adolescent de 12 à 16 ans, la posologie est de 3 à 6g par jour de feuilles en infusion, répartie en trois prises. Le traitement ne doit pas excéder deux semaines (87).

La HMPC a également élaboré une monographie pour l'huile essentielle de menthe poivrée qui mentionne deux indications bien établies : le traitement symptomatique par voie orale des spasmes mineurs du tractus digestif, des algies abdominales et des flatulences, en particulier chez les patients souffrant du syndrome du côlon irritable ; le traitement symptomatique par voie cutanée de tension modérée de type céphalée. Elle évoque également trois autres indications mais qui sont basées sur l'ancienneté d'utilisation, il s'agit du : soulagement des symptômes des toux et des rhumes (inhalation, voie cutanée ou oropharyngée), soulagement symptomatique en cas de prurit localisé de la peau intacte, soulagement symptomatique de la douleur musculaire localisé. La posologie recommandée dans les indications bien établies est de 0,2 à 0,4 ml en capsules gastro-résistantes trois fois par jour avant les repas chez l'adulte et chez les enfants de 8 à 12 ans, 0,2ml trois fois par jour. La voie cutanée n'est pas recommandée avant 18 ans. La monographie précise également les posologies pour les indications traditionnelles selon la forme utilisées, l'âge du patient et la voie d'administration utilisée (88).

e) Effets secondaires et toxicité

La menthe et de l'huile essentielle de menthe ont peu de toxicité. Il a été observé des lésions cérébelleuses chez le rat avec l'huile essentielle liées à la pulégone et le menthol à forte dose est responsable d'une hypertrophie hépatique chez le rat. Le pulégone est son produit d'oxydation, le menthofurane sont hépatotoxiques à forte dose. Quelques études mentionnent la mutagénicité de la menthone (51).

Les effets secondaires observés après utilisation de la menthe poivrée sont une dyspepsie, un reflux gastro-œsophagien, des douleurs gastriques ainsi que des nausées notamment avec l'huile essentielle. Le menthol peut également être responsable d'allergies (51) (87).

La HMPC mentionne également pour un surdosage en huile essentielle, des troubles gastro-intestinaux, une ulcération rectale, des convulsions, des nausées, une perte de conscience, de troubles du rythme cardiaque ainsi qu'une ataxie. La monographie européenne de l'huile essentielle évoque d'autres effets indésirables pour l'huile essentielle tels qu'une dysurie, des céphalées, une bradycardie, de tremblements musculaires, des démangeaisons, des nausées, des vomissements ainsi que des réactions d'hypersensibilité se caractérisant par des éruptions cutanées, des dermatites de contact ou des irritations cutanées. L'utilisation par inhalation de l'huile essentielle peut être responsable d'apnée (88).

f) Contre-indications et précautions d'emplois

L'utilisation de la menthe poivrée n'est pas recommandée avant l'âge de 4 ans, ni chez la femme enceinte ou allaitante.

De plus, il n'est pas recommandé d'utiliser la menthe poivrée en cas de reflux gastro-œsophagien ou de lithiase biliaire (51) (87).

Ainsi, seule l'huile essentielle de menthe poivrée est recommandée selon une utilisation bien établie selon l'EMA comme antispasmodique dans les troubles digestifs. Mais les capitules floraux de la camomille romaine et les feuilles de menthe poivrée ont une activité sur les spasmes digestifs mineurs en utilisation traditionnelle. Ces plantes peuvent donc être envisager en traitement complémentaire dans le cadre des MICI pour traiter des troubles digestifs.

La phytothérapie peut ainsi apporter un bénéfice pour des symptômes associés aux MICI. Les monographies établies par l'EMA sont de plus en plus complètes et permettent de mieux conseiller ces thérapies complémentaires. Cependant, elles reposent essentiellement sur des utilisations traditionnelles qui n'ont pas fait l'objet d'un grand nombre d'études et notamment d'études de bonne qualité méthodologique. C'est au pharmacien que revient le rôle d'adapter son conseil de thérapies complémentaires en fonction de la pathologie, des symptômes présents, des traitements associés et des données présentées dans la littérature pour les différentes plantes pouvant être utilisées.

IV – THERAPIE COMPLEMENTAIRE : L'HOMÉOPATHIE

L'homéopathie est une médecine complémentaire créée par Hahnemann. Elle repose sur trois principes fondamentaux : la loi de similitude, l'infinitésimalité de doses et la notion de globalité ou d'individualisation. La loi de similitude consiste à dire que toute substance capable de provoquer l'apparition de certains symptômes chez un homme sain, peut à faible dose, faire disparaître ces mêmes troubles chez un homme malade. On parle alors de pathogénésie pour les souches homéopathiques utilisées, c'est-à-dire l'effet que la substance peut avoir à faible dose sur un homme sain. L'homéopathie utilise ainsi l'infinitésimalité des doses à savoir qu'une substance utilisée après des dilutions successives peut soulager des symptômes provoqués par cette même substance mais à dose plus forte. On parle de doses sub-toxiques. Enfin, la notion de globalité et d'individualisation est très importante. Le traitement homéopathique ne se fait pas pour un symptôme en particulier, le patient est considéré dans sa globalité, on traite le physique et le psychique. La notion de terrain est très importante. Pour une prise en charge optimale, une consultation avec un médecin homéopathe est nécessaire (89).

Dans le cadre des MICI, l'homéopathie peut apporter une aide aux patients. Cependant, il est important de rappeler aux patients qu'elle ne traitera pas la maladie, l'homéopathie doit être un complément aux traitements allopathiques. Il sera traité ici, les souches homéopathiques pouvant être utilisées selon les symptômes du patient en relation avec sa MICI et selon les facteurs associés.

A– Diarrhées

Plusieurs souches homéopathiques peuvent être utilisées selon le type de diarrhées. Dans le cadre des MICI, il s'agit d'une diarrhée sanglante, pouvant être glaireuses et associée à de douleurs abdominales. Le traitement homéopathique ne traitera pas la cause, il devra être utilisé en complément des traitements allopathiques mais il peut apporter un bénéfice. Les souches homéopathiques doivent être conseillées selon le type de diarrhée et les symptômes associés :

- *China rubra 9 CH (5 granules après chaque selle)* : en cas de diarrhée indolore, épuisante avec des gaz, des ballonnements. Egalement dans le cadre d'une diarrhée suite à l'ingestion de lait, d'alcool et d'acides. China est la souche utilisée pour toutes les déperditions de liquides organiques qui provoquent une fatigue intense (90) (91) (92).
- *Arsenicum album 9CH (5 granules après chaque selle)* : en cas de diarrhée brûnatre, brûlante et nauséabonde pouvant être associée au stress (90) (91).
- *Veratrum album 9CH (5 granules après chaque selle)* : en cas de diarrhée en jets, fréquente, exténuante, avec des sueurs froides et des douleurs abdominales crampoïdes (90).
- *Podophyllum 9CH (5 granules après chaque selle)* : en cas de diarrhée aqueuse, épuisante, avec des douleurs crampoïdes, souvent matinales, des ballonnements et nausées (91).
- *Aloe 9 CH (5 granules après chaque selle)* : en cas de diarrhée avec mucus, impérieuse en jet, aggravée par la nourriture et la boisson et avec beaucoup de bruits abdominaux et de gaz (91) (92).
- *Gelsemium 7 ch (5 granules après chaque selle ou 5 granules trois fois par jour)* : en cas de diarrhées impérieuse précédée de douleurs abdominales déclenchée par du stress ou de l'anxiété (90) (91) (92).

Dans les MICI, les souches *Arsenicum album* et *Aloe* sont les mieux adaptées. Il peut être conseillée une dose d'*Arsenicum album* 15 CH dès que possible, à renouveler si nécessaire, 5 granules d'*Aloe* 9 CH après chaque diarrhée ainsi que 5 granules d'*Aloe* composé deux fois par jour. En cas de nausées ou de vomissements associés, il peut être conseillé 5 granules d'*Ipeca* 9CH et de *Nux vomica* 9CH toutes les heures à espacer selon l'amélioration. En cas de douleurs crampoïdes, il peut être associé 5 granules 4 à 5 fois par jour de *Cuprum metallicum* 9CH (91) (92).

B- Aphtes

Les aphtes sont souvent présents en cas de MICI. Ils peuvent être la conséquence de la pathologie mais également ils peuvent être dus aux traitements tels que les corticoïdes. Le traitement allopathique est réduit, il s'agira de faire des bains de bouche 2 à 3 fois par jour. Quelques gels locaux existent pour calmer la douleur que peut provoquer les aphtes. Des conseils hygiéno-diététiques sont à rappeler. En effet, il est conseillé d'éviter certains aliments comme les noix, le gruyère,

les abricots secs, les épices et les produits acides. En complément, il est possible de conseiller un traitement homéopathique (92).

Ce dernier consiste à utiliser Borax 5CH, Kalium bichromicum 5CH, Sulfuricum acidum 5CH, 5 granules de chacune de ces souches 4 à 5 fois par jour. Ces souches sont également présente dans la spécialités Homéoaphtyl® en comprimés à sucer, 4 à 5 fois par jour et on alterne avec 5 granules de Mercurius solubilis 9CH toutes les heures. Il est également possible d'associer à ce traitement un bain de bouche avec la teinture mère de Calendula, une cuillère à café à diluer dans demi verre d'eau, 1 à 2 fois par jour. (92)

C- Dyspepsie et Ballonnements

Ces symptômes sont très fréquents dans les MICI et les traitements allopathiques apportent souvent peu d'efficacité. Il peut être intéressant d'utiliser l'homéopathie dans ces cas-là. Cependant, ce traitement homéopathique devra prendre en compte la localisation des ballonnements et de ces troubles digestifs, de leur étiologie et de connaître les facteurs d'aggravation associés ainsi que le ressenti psychologique.

Tout d'abord, les règles hygiéno-diététiques doivent être rappelées, c'est-à-dire manger lentement et bien mâcher, éviter de boire en mangeant et éviter les féculents et sucreries qui favorisent la fermentation et donc les ballonnements (93).

Différentes souches homéopathiques peuvent être utilisées selon le contexte : (93) (90) (91)

- *Argentum nitricum 15CH* (5 granules 1 à 2 fois par jour) : en cas d'acidité, de ballonnements au niveau sus-ombilical, d'éructions qui soulagent. C'est la souche à utiliser chez un anxieux, phobique, pressé et agité (90) (93).
- *Asa foetida 9CH* (5 granules 3 fois par jour) : en cas de grandes flatulences, d'aérophagie sus-ombilicale et d'éructions avec des spasmes de l'œsophage et une impression de « boule » pharyngée (90).
- *Carbo vegetabilis 9CH* (5 granules 3 fois par jour) : en cas de flatulences sus-ombilicales importantes et de dyspepsie après des excès alimentaires ou alcooliques et d'éructions (90) (91) (93).
- *China rubra 9CH* (5 granules 3 fois par jour) : en cas de ballonnements de l'abdomen dans sa totalité avec une sensibilité à la palpation et pouvant être

associés à une diarrhée fatigante. En cas de mauvaise tolérance aux fruits, au lait ou à l'alcool et laissant un goût amer dans la bouche (90) (93).

- *Colocythis 9CH (5 granules toutes les heures et on espace les prises quand il y a une amélioration)* : en cas de troubles spasmodiques, avec des douleurs violentes, crampoïdes, localisées à gauche et améliorées en état plié en deux (90).
- *Ignatia amara 15CH (5 granules 1 à 2 fois par jour)* : C'est une souche à utiliser chez les anxieux hypersensibles qui vont mieux dès qu'il y a une distraction. Les symptômes associés sont des points abdominaux douloureux, des spasmes, des sensations de boules ou de nœuds et sont souvent associés à du stress et aggravés par les émotions (90) (91) (93).
- *Kalium carbonicum 9CH (5 granules 3 fois par jour)* : en cas d'importantes flatulences sus-ombilicales pouvant provoquer une gêne respiratoire et apparaissant après la moindre prise alimentaire et associées à des éructations (93).
- *Lycopodium 15 CH (5 granules 1 à 2 fois par jour)* : en cas de ballonnements au niveau sous-ombilical et survenant précocement par rapport aux repas. La personne se sent moins bien entre 16h et 20h et a une somnolence post-prandiale longue. Des brûlures de l'œsophage sont souvent associées avec des éructations. C'est la souche du patient hyperémotif anxieux, susceptible, orgueilleux et manquant de confiance en lui (91) (93).
- *Magnesia phosphorica 9 CH (5 granules toutes les heures et on espace quand il y a une amélioration)* : en cas de troubles spasmodiques avec des douleurs violentes, crampoïdes, localisées à droite et améliorées en étant plié en deux (93).
- *Nux vomica 15 CH (5 granules 1 à 2 fois par jour)* : en cas de ballonnements au niveau sus-ombilical, de gênes 1 à 2h après les repas avec une tendance à la somnolence post-prandiale, de troubles dyspeptiques et spasmodiques avec éructations. La langue est chargée dans sa partie postérieure. Cette souche peut être utilisée en cas d'abus d'alcool, d'excitants ou de médicaments. C'est la souche du patient hypersensible, irritable, coléreux et actif (90) (90) (93).
- *Raphanus sativus niger (5 granules 2 fois par jour)* : en cas de stockage de gaz dans les parties basses de l'intestin avec météorisme important, difficulté d'émission des gaz et spasmes de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin (93).

- *Thuja 9 CH (5 granules 3 fois par jour)* : en cas de flatulences sous-ombilicales, de borborygmes (bruits intestinaux), de gargouillements. C'est la souche du patient nosophobique⁸ obsessionnel (93).

Une spécialité homéopathique existe, Gastrocynésine® (Abies nigra 4CH, Carbo vegetabilis 4CH, Nux vomica 4CH, Robinia pseudo-acacia 4CH), à utiliser lorsque les symptômes ne sont pas précis, que le patient se plaint de spasmes digestifs, de reflux gastro-œsophagien, de somnolence post-prandiale. La posologie est de 1 à 2 comprimés à sucer un quart d'heure avant les repas (92).

D- Fissures anales

La fissure anale est un symptôme pouvant être retrouvé dans les MICI. Elles sont plus fréquentes dans la MC que dans la RCH. Il s'agit d'une complication de la pathologie et qui peut être très handicapante et douloureuse pour le patient. Il convient de diriger le patient vers une consultation médicale. Le pharmacien peut cependant conseiller un traitement homéopathique. Il peut être conseillé 5 granules 2 fois par jour de Nitricum acidum 9CH lorsque la fissure est nette, douloureuse et saignotante. En local, une pommade contenant la souche homéopathique Ratanhia pourra être associée en application 2 fois par jour (93).

E- Hémorragies

Dans la MC et la RCH, le symptôme principal lors des crises sont des diarrhées glairo-sanglantes. L'homéopathie ne remplacera en aucun cas le traitement allopathique. Cependant, deux souches homéopathiques peuvent être utilisées selon le contexte en association : (91)

- *China rubra 9CH (5 granules 3 fois par jour)* : en cas de faiblesse générale due à des pertes abondantes de liquide organique ou des fièvres prolongées. Les diarrhées sont épuisantes avec beaucoup de gaz nauséabonds et un météorisme abdominal important pouvant être associé (91).
- *Phosphorus 9CH (5 granules 3 fois par jour)* : C'est la souche chez un patient ayant des alternances entre des phases d'excitation sensorielle et intellectuelle

⁸ Une patient nosophobique est un patient qui a une peur irrationnelle de contracter une maladie.

et des manifestations dépressives avec une timidité et une angoisse. La souche est utilisée en cas d'hémorragies fréquentes et abondantes notamment des hémorragies digestives (91).

F- Asthénie

En période de crise de MICI, la RCH et la MC sont deux pathologies qui ont un réel handicap pour le patient. Une asthénie importante peut apparaître, ce qui accentue les complications pour le patient. Des mesures hygiéno-diététiques peuvent être conseillées, à savoir une alimentation équilibrée et le respect du sommeil. Il est conseillé de se coucher tôt et d'avoir au moins 7 à 8h de sommeil.

En homéopathie, plusieurs souches peuvent être utilisées en prenant en compte le type d'asthénie et le contexte psychologique : (92) (93)

- *Avena sativa 3DH (20 gouttes 2 fois par jour)* : en cas d'asthénie physique avec excitation et insomnie et des céphalées occipitales (93).
- *China rubra 9CH (5 granules 2 fois par jour)* : en cas d'asthénie des convalescences de maladie infectieuse ou à la suite de la perte de liquides vitaux (gastro-entérites aiguës, hémorragies). Le patient est faible, pâle, il a des vertiges, des acouphènes, des sueurs abondantes avec une soif intense (92) (93).
- *Kalium phosphoricum 9CH (5 granules 2 fois par jour)* : en cas d'asthénie physique et psychique après un surmenage physique et intellectuel. L'asthénie s'accompagne de troubles de la mémoire, d'insomnie, de céphalées et d'irritabilité (93).
- *Natrum muriaticum 15CH (1 dose 3 jours de suite)* : en cas de convalescence de maladies aiguës anergisantes, en particulier si celles-ci ont provoqué une déplétion importante ayant entraîné une déshydratation, un amaigrissement et une asthénie (92) (93).

G- Stress et anxiété

Les MICI peuvent être source de stress et d'angoisse pour les patients, notamment en période de crise. Il est nécessaire de conseiller une consultation médicale au patient et de lui dire d'en parler avec le spécialiste gastro-entérologue.

Des conseils hygiéno-diététiques doit également être rappelés comme la pratique d'une activité physique 2 à 3 fois par semaine ainsi qu'une alimentation équilibrée. Il est important de discuter avec le patient pour identifier les sources de stress et de trouver avec lui une solution. L'homéopathie a sa place dans la prise en charge de l'angoisse et du stress. Les souches pouvant être utilisées sont : (90) (92) (93)

- *Gelsemium sempervirens* 15CH (5 granules par jour le soir) : en cas de trac, d'anxiété d'anticipation qui paralysent. Ce trac est associé à des tremblements, une sensation vertigineuse, une diplopie, une diarrhée. Le patient se sent obnubilé et sans mémoire (90) (92) (93).
- *Ignatia amara* 15CH (5 granules par jour le soir) : en cas d'hyperesthésie de tous les sens et hyperexcitabilité entraînant toutes sortes de sensations. Le patient se plaint d'avoir une boule dans la gorge, un nœud à l'estomac, des spasmes ou des crampes. Les douleurs sont localisées comme des « clous » et les crampes, spasmes ou quintes de toux sont déclenchés par l'émotion et disparaissent par une distraction (90) (92) (93).
- *Aconitum napellus* 15CH (5 granules par jour le soir) : en cas de panique, une peur subite entraînant des palpitations, une rougeur congestive de la face et une impression de danger imminent (90) (93).
- *Argentum nitricum* 15CH (5 granules par jour le soir) : cette souche est à utiliser chez une personne phobique, souffrant de troubles digestifs avec une diarrhée motrice et des brûlures d'estomac. L'appréhension aggrave tous ces maux et ajoutent des crampes, une dysphonie et des vertiges (90) (92) (93).

H- Troubles du sommeil et insomnie

Les troubles du sommeil sont une plainte très fréquente de manière générale. Dans le cadre des MICI, la pathologie peut être anxiogène et avoir pour conséquence une insomnie. Le recours aux anxiolytiques ou aux hypnotiques peut devenir nécessaire après avis médical mais en première intention, les thérapies complémentaires peuvent être utilisées notamment l'homéopathie. Elle peut également être associée aux traitements allopathiques. En première intention, il faut rappeler les règles hygiéno-diététiques telles que le respect du rythme de son sommeil, avoir une alimentation équilibrée, diminuer les excitants et arrêter leur consommation en soirée (café, thé), limiter les activités stimulantes en soirée (sports,

consoles de jeux, ordinateurs). En homéopathie, différentes souches peuvent être utilisées : (90) (92) (93)

- *Coffea 15CH (5 granules le soir)* : en cas de difficultés à retrouver son calme mental, beaucoup d'idées et de pensées s'enchaînent sans répit, ce qui empêche de trouver le sommeil (90) (92) (93).
- *Gelsemium sempervirens 15CH (5 granules le soir)* : en cas d'appréhension du lendemain, d'un évènement source de trac, de peur de ne pas être en forme le lendemain si le sommeil est insuffisant et cette crainte de ne pas s'endormir aggrave le processus (90) (92) (93).
- *Ignatia amara 15CH (5 granules le soir)* : en cas de mauvaise ou de bonne nouvelle, celle-ci bouleverse le patient qui est sensible et qui ne peut retrouver son calme ni s'endormir. Il décrit avoir une boule dans la gorge, un nœud dans l'estomac, des crampes abdominales qui aggravent l'agitation et l'inconfort (92) (93).
- *Nux vomica 15CH (5 granules le soir)* : le patient est dépassé par le travail, les soucis, il prend trop d'excitant, il fume beaucoup et prend des repas trop copieux et trop arrosés. Le sommeil vient après les repas dans le canapé mais une fois couché, il disparaît et la personne est agitée et a des crampes. Le patient présente également des réveils nocturnes en milieu de nuit avec un ressassement des soucis familiaux ou professionnels (90) (92) (93).

Une spécialité homéopathique existe en cas de période de stress intense, le Sédatif PC® qui se présente sous forme de comprimés. La posologie est de 2 comprimés 3 fois par jour. Cette spécialité est composée de *Abrus precatorius 6CH*, *Aconitum napellus 6 CH*, *Belladonna 6CH*, *Calendula officinalis 6CH*, *Chelidonium majus 6CH*, *Viburnum opulus 6CH*. (92)

Ainsi, l'homéopathie peut apporter une aide dans la prise en charge des MICI et des effets secondaires des traitements. Cependant, cette thérapie ne fait pas encore l'unanimité. En effet, d'un point de vue scientifique, il est impossible de pouvoir comparer l'homéopathie à des traitements allopathiques. La fabrication des spécialités et des granules ou globules homéopathiques nécessitent des dizaines ou des centaines de dilutions selon la dilution voulue. C'est la notion d'infinitésimalité des doses revendiquées dans l'homéopathie. Beaucoup de rapports de comités et d'études comparent l'homéopathie à un placebo estimant que l'homéopathie n'est que du saccharose, de lactose ou de l'alcool selon les formes d'administration utilisées. En 2015, le Conseil national de la santé et de la recherche médical d'Australie (NHMRC : National Health and Medical Research Council) a publié un rapport en concluant que l'homéopathie n'avait pas d'efficacité supérieure par rapport au placebo. Ils ont examiné 225 études et ont recensé que les études qui ont montré une supériorité de l'homéopathie par rapport au placebo étaient de faible qualité méthodologique (erreur d'interprétation statistique, pas d'études en double aveugle, faible nombre de patients...) (94).

Ces conclusions ne sont pas nouvelles, rien n'a encore été prouvé sur l'efficacité de l'homéopathie, pourtant, en France, la plupart des souches homéopathiques sont remboursées par la sécurité sociale à 30%.

V – THERAPIE COMPLEMENTAIRE : LES PROBIOTIQUES ET LES PREBIOTIQUES

Les probiotiques sont en plein essor, ils sont de plus en plus utilisés et les études sont de plus en plus nombreuses. Les résultats ne sont pas toujours satisfaisants et cela s'explique par la complexité de la composition du microbiote intestinal et par la complexité de son interaction avec l'hôte. Il est aujourd'hui considéré comme un organe à part entière. Les probiotiques sont des micro-organismes vivants dont l'ingestion produit des effets bénéfiques sur la santé de l'homme. Les prébiotiques sont des sucres indigestes capables de stimuler la croissance dans le côlon de bactéries supposées bénéfiques, notamment les bifidobactéries et les lactobacilles. Pour comprendre l'utilisation et le mécanisme d'action des probiotiques, il faut connaître la composition et le rôle du microbiote sur la santé humaine (95).

A– Composition du microbiote intestinal

Pour étudier la composition du microbiote intestinal, le standard est de faire des cultures anaérobies pour reconstituer le milieu intestinal. (95)

On a pu ainsi définir un groupe de bactéries dominantes et un groupe de sous-dominante :

<i>Genre bactérien</i>	<i>Etude Moore (1974)</i>	<i>Etude Finegold (1983)</i>
<i>Bacteroides</i>	30	56
<i>Eubacterium</i>	26	14
<i>Bifidobacterium</i>	11	4
<i>Peptostreptococcus</i>	9	4
<i>Fusobacterium</i>	8	0.1
<i>Ruminococcus</i>	4	9
<i>Clostridium</i>	2	2
<i>Lactobacillus</i>	2	6
<i>Streptococcus</i>	2	6
<i>Autres</i>	3	1

Tableau 6 : Genres bactériens dominants du microbiote fécal humain selon deux études : Moore (1974) et Finegold (1983) (95)

Les valeurs de la composition du microbiote diffèrent selon les études car les conditions de culture sont difficiles et chaque individu a un microbiote intestinal qui lui

est propre. Il existe également un microbiote sous-dominant qui se développe dans des milieux sélectifs (95). C'est le cas de l'espèce *Escherichia coli* qui est une bactérie pathogène mais qui est sous-dominante dans le microbiote. En effet, le microbiote intestinal dominant a un effet barrière et empêche ainsi la prolifération du microbiote sous-dominant qui inclut des bactéries pathogènes (96). Il y a une troisième fraction qui compose ce microbiote avec des micro-organismes à un niveau inférieur à 10^6 par gramme de fèces qui pour la plupart ne font que transiter dans le tractus digestif et dont le niveau de population varie en fonction de l'alimentation et des facteurs environnementaux (95) (96).

On dénombre aujourd'hui 10^{11} bactéries par gramme de contenu dans le côlon. Mais on y trouve 10 fois plus de phages. Il est également présent des levures, des champignons, des parasites mais en nombre plus faible. Cette composition est également différente entre le microbiote fécal et le microbiote mucosal intestinal. De plus, la composition varie aux âges extrêmes de la vie mais à l'âge adulte, elle varie très peu, le microbiote intestinal de l'adulte est stable, on parle d'homéostasie (95).

Ce microbiote peut cependant subir des modifications par différents facteurs : le système immunitaire, la variation de la qualité du mucus, le pH intraluminal, le péristaltisme, les sécrétions endogènes enzymatiques, les acides biliaires ou les sécrétions d'hormones, les aliments (source de nutriments pour le microbiote), les xenobiotiques (polluants, toxiques, médicaments), les micro-organismes vivants issus de l'environnement. De plus, ce microbiote est individu-dépendant, il existe des variations entre individu mais on estime que 50% des gènes dominants du métagénome d'un individu sont partagés par environ 50% des individus qui l'entourent (95).

Il existe 3 phyllums majoritaires dans le microbiote dominant : (95) (96)

- Les Firmicutes : ce sont les Gram+ dominants et constituent 14 à 31% des bactéries totales selon les études et les genres dominants qui le composent sont *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio* et également le groupe des *Clostridium leptum* auquel appartient l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii*, une espèce importante dans les MICI.
- Les Bacteroidetes : ce sont les Gram- dominants et représentent 9 à 42% des bactéries totales selon les études. Les genres dominants le constituant sont *Bacteroides*, *Prevotella*, *Parabacteroides*.

- Les Actinobacteria : ils représentent quelques pourcentages de la dominance et comporte les genres *Bifidobacterium* (0,7 à 10%) et le groupe *Collinsella-Atopobium* (0,3 à 3,7%).

En sous-dominance, on retrouve dans le microbiote du côlon les entérobactéries, les lactobacilles et les Streptocoques (95).

B– Facteurs influant la composition du microbiote intestinal

Il a été prouvé qu'il existait un déterminisme génétique du microbiote (95). Mais d'autres facteurs influencent cette composition.

L'alimentation est un de ces facteurs importants. Dès la naissance, plusieurs études ont montré que le microbiote est plus diversifié chez un nouveau-né allaité par rapport à un nouveau-né nourri au lait industriel. L'alimentation semble jouer un rôle moins important à l'âge adulte mais on estime que 5% de la variabilité inter-individuelle serait due à l'alimentation. En effet, le régime alimentaire détermine la composition du microbiote (95). Par exemple, une alimentation riche en protéines et en graisses animales est responsable d'un microbiote dominé par les Bactéroidetes. Les fibres alimentaires jouent un rôle également important. L'amidon et les polysaccharides présents dans la paroi des végétaux constituent les glucides non-digérés et de nombreuses bactéries du microbiote notamment celles appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Propionibacterium* et *Eubacterium* ont une activité fibrinolytique et hydrolytique et vont utiliser ces polysaccharides (96). Et l'effet reconnu aux fibres alimentaire sur la santé et le bien-être intestinal, le temps de transit, est lié à la fermentation microbienne aboutissant à la libération de vitamines, d'acides gras à chaînes courtes et d'autres nutriments (95) (96).

La localisation géographique semble jouer un rôle dans la composition du microbiote mais cela est surtout dû aux différences de régimes alimentaires (95).

Les traitements ont aussi un impact sur la composition du microbiote intestinal. Les antibiotiques sont responsables de dysbiose, ils peuvent être responsables du développement de micro-organismes pathogènes en provoquant la perte de l'intégrité de la barrière de protection intestinale. Les infections à *Clostridium difficile* sont dues à cette dysbiose. La chimiothérapie a également un effet néfaste sur l'épithélium intestinal et donc sur le microbiote (95) (96).

C- La barrière de protection intestinale : corrélation entre le mucus intestinal et le microbiote intestinal

Tout d'abord le mucus intestinal est une barrière physico-chimique entre l'épithélium intestinal et la lumière intestinale. Le mucus forme des couches de protéines hautement glycosylées, les mucines qui forment un réseau visco-élastique et gélifiant. L'épaisseur de ce mucus est croissante du duodénum au côlon. Au niveau du côlon, il y a une couche interne dense, stratifiée recouvrant l'épithélium et la couche externe est lâche et fait face à la lumière intestinale. En condition physiologique, la couche interne est dépourvue de bactéries et la couche externe en est peuplée. Le mucus est également composé de molécules avec des propriétés immunologiques et bactéricides comme les peptides anti-microbiens (PAM), des immunoglobulines dont des immunoglobulines A sécrétées et des cytokines pro-inflammatoires qui régulent la présence et la proximité des bactéries au niveau de l'épithélium intestinal (95) (96). Différents facteurs peuvent modifier la qualité de ce mucus : le pH acide, la diminution de la concentration intraluminaire en HCO_3^- , le défaut d'absorption d'eau qui forme un gel de mucus peu expansif et compact (95).

La barrière intestinale est également formée par un réseau dense des cellules épithéliales qui forment des jonctions adhérentes et des jonctions serrées. Ces dernières sont formées de protéines notamment de claudine 2. Des souches probiotiques telles que *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus helveticus* renforcent la barrière intestinale en modulant l'organisation des jonctions adhérentes et serrées. En cas de MC, les souches bactériennes AIEC stimulent l'expression des claudines 2 qui sont normalement peu exprimées et conduisent à une désorganisation de réseau serré et augmentent ainsi la perméabilité intestinale (95) (97).

Le microbiote intestinal joue également un rôle dans l'intégrité de cette barrière intestinale. En effet, il a un rôle de barrière écologique en remplissant les niches écologiques au détriment des bactéries exogènes par exemple. Il sécrète des bactériocines qui sont des toxines protéiques produites par les bactéries pour tuer et inhiber la croissance des souches bactériennes d'espèces proches ou non et peuvent cibler des bactéries pathogènes. Le microbiote joue un rôle aussi dans le métabolisme des acides biliaires en permettant la transformation des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires par 7α -deshydroxylation. Ces acides biliaires jouent un rôle dans la protection contre les pathologies. Par exemple la croissance et la prolifération de *Clostridium difficile* sont inhibées par l'acide désoxycholique (95).

De plus, le microbiote intestinal a un rôle indirect sur la croissance et l'intégrité de la barrière intestinale (96). En effet, le microbiote stimule la prolifération et la croissance des cellules caliciformes notamment et permet ainsi le développement du mucus. Il a également été prouvé que les bactéries régulent les gènes codant les mucines (gène muc2) et modulent ainsi la quantité de mucus sécrété. Certaines bactéries sécrètent du butyrate qui stimule également la production de mucus (95) (96).

Ce microbiote régule également les peptides anti-microbiens (PAM). Ceux-ci sont produits par les entérocytes, les cellules caliciformes et les cellules de Paneth. Il existe plusieurs types de PAM, les défensines, les cathélicidines et les lectines de type C. La sécrétion de ces PAM va être stimulée par des signaux microbiens qui activent les récepteurs de l'immunité innée et stimuler les TLR (Toll Like Receptor) présents sur les cellules épithéliales (95).

D– Implication de la dysbiose dans les MICI

Les atteintes observées lors des MICI touchent les zones de fortes concentrations en micro-organismes, l'iléon distal et le côlon. Une dysbiose est observée dans les MICI (95). Elle est marquée par une instabilité de la composition du microbiote dominant dans le temps, une restriction de la biodiversité des bactéries appartenant au phylum des Firmicutes, une diminution de la richesse microbienne, une diminution de la proportion de certains groupes bactériens tels que *Clostridium leptum* dont le principal représentant est *Faecalibacterium prausnitzii*, une augmentation de la proportion en entérobactéries dont *Escherichia coli* adhérent invasif (AIEC) associé à la muqueuse intestinale des patients atteint de la MC, parfois la présence de *Mycobacterium avium paratuberculosis* dans la MC ainsi qu'une altération de la biodiversité et de la composition en champignons (95) (97) (98).

Différents mécanismes sont impliqués dans cette dysbiose présente dans les MICI.

Tout d'abord, les bactéries du microbiote sont impliquées et des mutations génétiques peuvent engendrer une dysbiose. Les récepteurs TLR et NLR (Nod-Like Receptor) permettent à l'hôte de reconnaître des motifs moléculaires portés par les micro-organismes et induisent une réponse immunitaire et inflammatoire pour lutter contre ces derniers. Par exemple, la protéine NOD2, traduit à partir du gène NOD2, reconnaît le muramyl-dipeptide qui est un composant du peptidoglycane présent dans la paroi

de toutes les bactéries. Une mutation du gène NOD2 engendre une dysbiose car il ne peut y avoir de réponse adéquate et la bactérie peut ainsi proliférer (95).

De nombreuses études ont aussi révélées que dans la MC plus particulièrement, il y a une diminution spécifique de *Faecalibacterium prausnitzii* qui appartient au groupe Clostridium IV. Physiologiquement, ce groupe favorise l'accumulation de cellules Treg dans la lamina propria du côlon et donc renforce l'immunité et favorise l'homéostasie colique. De nombreuses études ont aussi révélées des propriétés anti-inflammatoires à *Faecalibacterium prausnitzii* (95). Elle bloquerait la voie NF-Kb (Nuclear Factor-Kappa B) et contrôlerait ainsi l'inflammation (94) (95). Elle agirait en induisant une réponse anti-Th17 et induirait ainsi la sécrétion d'IL-10 et d'IL-12 et diminuerait la production d'IL-17 dans le plasma et la muqueuse du côlon et améliorerait ainsi les lésions coliques (95) (98). Elle aurait une action également en sécrétant une protéine MAM (Microbial Anti-inflammatory Molecule). Tout ceci est encore en étude et en cours d'essais cliniques sur l'Homme (94) (98) (99).

Dans la MC, d'autres bactéries semblent jouer un rôle important dans la dysbiose. Des hypothèses suggèrent l'implication de souches d'*Escherichia coli* qui adhèrent et envahissent les cellules épithéliales intestinales. Elles sont nommées AIEC (Adherent Invasive *Escherichia coli*). Ces espèces seraient capables de survivre et de se multiplier dans les macrophages et ces macrophages infectés sécrèteraient alors des taux élevés de TNF α . Ces AIEC seraient capables d'adhérer à la bordure en brosse des entérocytes iléaux en adhérant aux récepteurs CEACAM6 par les pili de type 1 exprimés par les AIEC (94). Ces récepteurs CEACAM6 sont également surexprimés au niveau iléal chez environ 35% des patients ayant une MC. De plus, l'infection par les AIEC semble augmenter l'expression de ces récepteurs donc les AIEC seraient capables de promouvoir leur propre colonisation. Leur adhérence induit une cascade inflammatoire avec notamment la libération de TNF α et d'IFN γ . Il a été démontré également que ces bactéries AIEC sécrètent des mucinases, des enzymes capables de dégrader les mucines composant le mucus (94) (97).

Les MICI ont également des peptides anti-microbiens moins fonctionnels. En effet, ces PAM ont des propriétés bactéricides et immunomodulatrices. Il existe deux classes majeures de PAM, les défensines (α et β) et les cathélicidines. Dans la MC iléale, il a été démontré une diminution de l'expression des α -défensine (95).

E- Les probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui produisent des effets bénéfiques sur la santé de l'Homme. Ils sont sous la forme de médicaments, de compléments alimentaires ou d'aliments (tableau 6). Ils ont une bonne tolérance et les probiotiques ne sont pas sélectionnés parmi les espèces pathogènes donc ils induisent peu d'effets secondaires (95) (96).

Le mécanisme d'action des probiotiques s'explique de deux façons. Ils induisent une exclusion compétitive des pathogènes via un effet direct, une occupation des sites d'adhérence et la production de peptides anti-microbiens. De plus, les probiotiques induisent une signalisation à l'épithélium ce qui augmente la quantité de mucus et la sécrétions de molécules antimicrobiennes (défensines, immunoglobuline A...) (95).

	Nom commercial	Composition
Médicaments	Ultralevure®	Saccharomyces boulardii CNCM I-745
	Align®/Alflorex®	Bifidobacterium infantis 35624
	Biogaia®	Lactobacillus reuteri Protectis (DSM 17938)
	Bion 3®	Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium bifidum MF 20/5, Bifidobacterium longum SP 07/3
	Bion® transit	Lactobacillus plantarum 299V
	Culturelle®	Lactobacillus rhamnosus GG
	Lactibiane référence®	Lactobacillus helveticus LA 102, Bifidobacterium longum LA 101, Lactobacillus lactis LA 103, Streptococcus thermophilus LA 104
	Mutaflor®	Escherichia coli Nissle 1917
	VSL#3®	3 souches de Bifidobacterium, 4 souches de Lactobacillus, 1 souche de Streptococcus
	Ergyphilus plus®	Fructooligosaccharides (FOS), Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum
Compléments alimentaires	Ergyphilus confort®	Fructooligosaccharides (FOS), Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus GG, Bifidobacterium longum, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum
	Actimel®	Lactobacillus casei DN-114 001, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus bulgaricus
Aliments	Activia®	Bifidobacterium animalis lactis DN-173 010, Streptococcus thermophilus, Lactobacillus bulgaricus

Tableau 7 : Principaux probiotiques commercialisés en Europe et leur composition (95) (100)

Ces probiotiques sont très étudiés dans la MC et la RCH, beaucoup d'essais cliniques sont en cours. Jusqu'à présent, les résultats sont peu concluants et souvent non significatifs dans la MC et faiblement positifs dans la RCH (95).

Par exemple, des études ont montré une efficacité supérieure au placebo notamment pour le maintien de la rémission dans la RCH. Des études se sont également intéressées au probiotique *Escherichia coli* Nissle 1917 qui est très utilisé en Allemagne mais qui n'est pas commercialisé en France. Certaines études considèrent son action équivalente à celle de la mésalazine dans la prévention des rechutes dans la RCH (95) (96).

En revanche, des études dans la MC avec l'utilisation de *Lactobacillus rhamnosus* GG en prévention de la rechute post-opératoire ou dans le maintien de la rémission n'ont pas démontré de différences significatives. De même, un essai contrôlé à double insu du GETAID a comparé l'efficacité du probiotique *Lactobacillus johnsonii* LA1 à la dose de $4 \cdot 10^9$ par jour en prévention de la rechute post-opératoire de la MC. L'essai incluait 98 patients suivis pendant 6 mois. 49% des patients ayant eu le probiotique ont fait une rechute contre 64% dans le groupe placebo. La différence n'était pas significative donc on ne peut pas conclure à une efficacité supérieure de ce probiotique par rapport au placebo (101).

En France, L'ultralevure® est un probiotique très utilisé. Il est composé de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. Une étude randomisée a été réalisée dans la MC. Un groupe de 16 patients ont reçu 1 gramme par jour de *S. boulardii* associé à 2 grammes par jour de mésalazine et un autre groupe de 16 patients a reçu de la mésalazine seule à 3 grammes par jour. Après 6 mois de traitement, le taux de rechute était de 37,5% dans le groupe mésalazine seule contre 6,25% dans le groupe *S. boulardii* et mésalazine. Si ces résultats semblent encourageants, le nombre de patient inclus dans l'essai est trop faible et ne permet pas de conclure à une réelle efficacité de ce probiotique (95). Une deuxième étude a inclus 165 patients en rémission après un traitement corticoïdes ou salicylés. Il s'agit d'un essai randomisé où un groupe a reçu du *S. boulardii* à 1 gramme par jour et un groupe a reçu un placebo. Le traitement a duré 52 semaines. Au bout de 52 semaines, 38 patients du groupe *S. boulardii* ont fait une rechute (47,5%) contre 42 dans le groupe placebo (53,2%). La différence n'est pas significative. Ainsi, les résultats des différentes études effectuées dans les MICI ne sont pas concluants et différents (95) (102).

Ainsi, les probiotiques sont de plus en plus utilisés dans les pathologies digestives. C'est un domaine en plein essor, les essais cliniques sont nombreux et beaucoup sont en cours. Les résultats sont peu concluants dans les MICI. Ces pathologies sont multifactorielles et la dysbiose est un des facteurs responsables de ces maladies inflammatoires mais elle ne semble pas tout réguler. De plus, le microbiote n'a été que partiellement séquencé. Les études se développent pour comprendre l'origine de dysbiose dans les MICI et les souches bactériennes qui sont diminuées ou au contraire augmentées dans ces pathologies. Ces variations et ces modifications sont aujourd'hui la cible de nouvelles thérapeutiques qui sont à l'étude notamment la supplémentation en *Faecalibacterium prausnitzii* dans la MC qui pourrait exercer une activité anti-inflammatoire et protectrice de la barrière intestinale. Les essais cliniques sur l'Homme sont en cours.

Les spécialités de probiotiques qui sont commercialisées aujourd'hui ne semblent pas apporter un bénéfice dans les MICI. Beaucoup de patients utilisent la souche *E.coli* Nissle 1917 commercialisée en Allemagne dans la RCH et semble être bénéfique. Cependant, les études diffèrent sur leurs résultats.

VI – THERAPIE COMPLEMENTAIRE : L'AROMATHERAPIE

L'aromathérapie est un domaine également en plein essor. Les huiles essentielles sont selon la définition de la pharmacopée européenne, des produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. Ils sont utilisés à tort comme thérapie naturelle sans danger mais leur composition est complexe et très concentrée. Des précautions sont à prendre et les doses recommandées doivent être respectées.

Les résultats de l'enquête faite pour cette thèse ont révélé l'utilisation de l'huile essentielle de basilic, de lavande fine et d'orange amère. Cette dernière étant utilisée pour des propriétés sédatives, il sera développé ici la lavande fine et le basilic qui peuvent être utilisés pour des propriétés antispasmodiques pouvant être bénéfiques dans les MICI.

A– Huile essentielle de basilic (*Ocimum basilicum* L.)



Figure 21 : Parties aériennes et souterraines d'*Ocimum basilicum* L. (103)

1) Description botanique

Le basilic est une plante appartenant à la famille des Lamiaceae. C'est une plante herbacée de morphologie très variable. Selon le climat, ses capacités de

résistance sont différentes. Ainsi, en Europe, c'est une plante annuelle alors qu'en climat tropical, c'est une plante vivace (51).

Les feuilles sont opposées-décussées à limbe ovale, lisse, luisant et pouvant être cloqué. Les fleurs sont de couleur blanche ou rosée et sont groupées en pseudoverticilles. La lèvre inférieure de la corolle est caractéristique, elle est formée d'un seul pétale très développé. L'examen au microscope de la poudre de basilic montre des poils sécréteurs à tête bicellulaire, des poils tecteurs et des cellules épidermiques à parois très ondulées (51) (104).

2) Composition chimique

Plusieurs chimiotypes existent pour cette espèce. Le plus fréquent est celui originaire de la Réunion, des Comores et de Madagascar. L'huile essentielle est alors composée de 65 à 85% d'estragole (=méthylchavicol) ainsi que de petites quantités de cinéole, de fenchol, de linalol, de méthyleugénol. Un autre chimiotype originaire du sud de l'Europe et de l'Egypte, donne une huile essentielle dont le composant majoritaire est le linalol. D'autres chimiotypes existent (51).

Les feuilles renferment également des triterpènes et des composés phénoliques tels que des flavonoïdes, de l'acide rosmarinique ou encore de l'acide caféique (51).

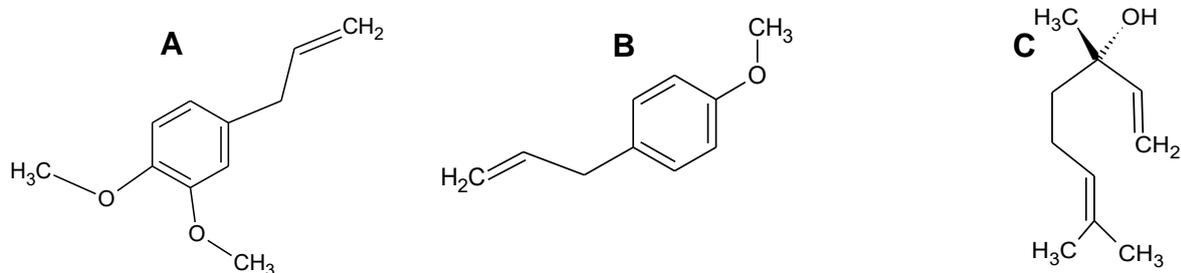


Figure 22 : Structures chimiques du méthyl-eugénol (A), de l'estragole ou méthylchavicol (B) et du linalol (C) (105) (106) (107)

3) Propriétés pharmacologiques

L'huile essentielle est utilisée pour des propriétés antispasmodique en cas de crampes d'estomac ou de coliques, antibactérienne et insecticide. L'huile est également utilisée comme sédatif en cas de difficultés d'endormissement, de réveils

nocturnes ou d'insomnies. Les extraits (au méthanol, à l'acétate d'éthyle) sont antioxydants (51) (108).

4) Indications

En France, l'ex-agence du médicament accorde à la feuille de basilic deux indications : traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que : ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulences ; traditionnellement utilisé comme traitement adjuvant de la composante douloureuse des troubles fonctionnels digestifs. Il n'existe pas de monographie européenne pour le basilic. Cependant en Allemagne, la Commission E du BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) qui est l'institut fédéral des drogues et du matériel médical, ne recommande pas l'utilisation des feuilles de basilic ni de son huile essentielle dans ces indications du fait de l'absence de données scientifiques démontrant son efficacité et du fait de la toxicité potentielle du basilic. (51)

Pour l'huile essentielle, la dose ne devant pas être dépassée en voie orale, est de 2 gouttes 3 fois par jour chez l'adulte et 1 goutte 2 fois par jour chez l'enfant de plus de 7 ans (108).

5) Toxicité et effets secondaires

Des études récentes ont montré une toxicité chronique du basilic. Notamment une hépatotoxicité et une cancérogénicité à doses élevées d'estragole ou de méthyl-eugénol chez la souris en voie orale. La consommation du basilic en tant qu'épice n'expose pas à de tels risques, la dose ingérée n'est pas assez importante (51).

6) Contre-indication et précaution d'emploi

Du fait de sa toxicité, l'huile essentielle de basilic ne doit pas être utilisée de façon prolongée, c'est-à-dire pas plus d'une semaine, et ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisance hépatique (51).

De plus, l'huile essentielle ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte ou allaitante, chez l'enfant de moins de 7 ans, en cas d'épilepsie ou d'asthme (51) (108).

B– Huile essentielle de lavande vraie (*Lavandula angustifolia* P.Miller)



Figure 23 : Parties aériennes de *Lavandula angustifolia* P.Miller (109)

1) Description botanique

La lavande vraie appartient à la famille des Lamiaceae. C'est un arbrisseau des zones de moyennes montagnes (800 à 1800 mètres d'altitude) du bassin méditerranéen. Les feuilles sont vert cendré, très étroites pour cette espèce, et roulées sur les bords. Les fleurs sont groupées en cymes bipares, courtement pédonculées. Le calice est de couleur bleu-gris avec 4 dents très courtes et un petit lobe arrondi. La corolle est bilabée et la lèvre supérieure est bifide et la lèvre inférieure est trilobée et bleue. L'androcée est didyname. Au microscope, la poudre de fleur de lavande dévoile des poils tecteurs, des poils sécréteurs de différents types, des fragments d'épiderme et des grains de pollen (51) (110).

2) Composition chimique

La fleur de lavande contient des coumarines (herniarine), des flavonoïdes, de l'acide rosmarinique, des triterpènes et de 10 à 30ml/kg d'huile essentielle. La composition de ce dernier va varier selon les modes de culture, les facteurs environnementaux et la région de culture. Les principaux constituants sont dans tous les cas, le linalol et son ester, l'acétate de linalyle. Il doit contenir 20 à 45% de linalol, 25 à 47% d'acétate de linalyle, 0,1 à 8% de terpinén-4-ol, 0,1 à 5% de 3-octanone,

une teneur supérieure à 0,1% de lavandulol et une teneur supérieure à 0,2% d'acétate de lavandulyle. L'huile essentielle contient également moins de 1% de limonène, moins de 2,5% de cinéole, moins de 1,2% de camphre et moins de 2% d' α -terpinéol (51).

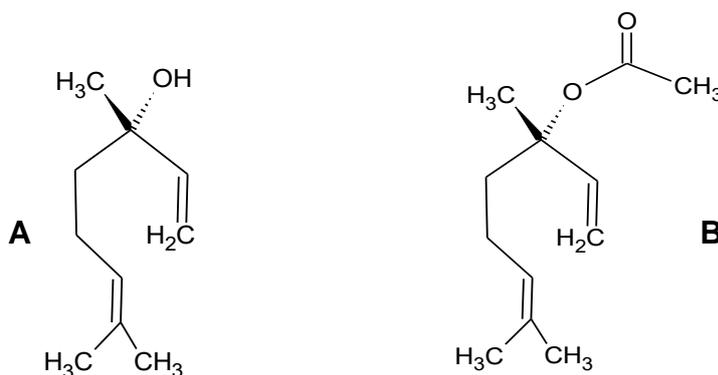


Figure 24 : Structures chimiques du linalol(A) et de l'acétate de linalyle(B)(106)

3) Propriétés pharmacologiques

In vitro, l'huile essentielle de lavande est antibactérienne et antifongique. Cette activité dépend de la teneur en linalol. *In vitro*, il a également été démontré que le linalol est spasmolytique. Chez la souris, il a été démontré que le linalol exerçait une activité dépressive du système nerveux central. Ainsi, on retrouve des utilisations comme calmant et antispasmodique en cas d'angoisse, de nervosité, de troubles de l'endormissement, de crampes, de contractures musculaires ou de coliques. Mais les mécanismes d'action sont encore flous. L'huile essentielle est également utilisée comme cicatrisant sur des plaies sèches, des brûlures superficielles, des piqûres d'insectes ou des coups de soleil. L'huile essentielle a également des propriétés insectifuges et acaricides. Il existe peu de données et d'études de bonnes qualités méthodologiques, elles sont souvent biaisées par la technique d'administration, un nombre trop faible de patients inclus ou encore de résultats non significatifs (51) (108).

4) Indications

En France, l'Ex-Agence du médicament, aux fleurs et aux sommités fleuries les 5 indications suivantes : traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil ; traditionnellement utilisé pour le traitement des petites plaies après lavage abondant (à l'eau et au savon) et élimination des souillures ; traditionnellement utilisé en cas d'érythème solaire, de brûlures superficielles et peu

étendues, d'érythèmes fessiers ; traditionnellement utilisé en cas de nez bouché, de rhume ; traditionnellement utilisé par voie locale en bain de bouche, pour l'hygiène buccale. Au niveau européen, la monographie établie par l'HMPC mentionne une indication pour la fleur de lavande, basée uniquement sur l'ancienneté de l'utilisation, pour le soulagement des symptômes légers du stress et de la fatigue mentale et pour favoriser le sommeil (51).

La HMPC a également rédigée une monographie sur l'huile essentielle de lavande vraie, elle mentionne également une indication basée sur l'ancienneté d'utilisation, à savoir l'utilisation pour le soulagement de symptômes légers du stress mental et de l'épuisement et pour aider à dormir. La posologie recommandée est de 20 à 80mg par jour en voie orale ou 2 gouttes 3 fois par jour chez l'adulte et 1 goutte 3 fois par jour chez l'enfant de plus de 7 ans. La monographie mentionne également l'utilisation en bain, la posologie est alors de 1 à 3 grammes pour un bain, une fois par jour (108) (111).

5) Toxicité et effets secondaires

L'huile essentielle n'est pas toxique en voie orale. La DL50 (dose administrée en une fois qui cause la mort de 50% d'un groupe d'animaux d'essai) a été fixée à 6,2ml/kg chez le rat.

Cependant, l'huile essentielle de lavande peut être responsable de dermites et d'allergies de contact (51).

6) Contre-indication et précaution d'emploi

L'utilisation de l'huile essentielle de lavande est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux composants de l'huile essentielle. De plus, les bains avec de l'huile essentielle de lavande vraie sont contre-indiqués en cas de lésions de la peau, de blessures, de fièvre, d'infections sévères, de troubles circulatoires sévère ou d'insuffisance cardiaque (51). De plus, la monographie européenne ne recommande pas l'utilisation de l'huile essentielle de lavande avant 12 ans par manque de données disponibles. De même, l'utilisation de l'huile essentielle de lavande est contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante, en cas d'asthme ou en cas d'épilepsie (108) (111).

Ainsi, peu de données sont disponibles sur l'évaluation clinique des huiles essentielles, notamment dans les MICI. Pour les deux huiles essentielles étudiées dans cette thèse, elles ne reposent que sur des utilisations traditionnelles d'après les autorités compétentes. Elles ne sont pas pour autant dénuées d'effets secondaires et de toxicité. C'est pourquoi leur utilisation dans les MICI semble mal adaptée. Cependant, l'utilisation comme spasmolytique peut être intéressante pour ces deux huiles essentielles de par leur composition en linalol mais les traitements devront être de courte durée.

CONCLUSION

Les thérapies complémentaires peuvent apporter une aide chez les patients atteints de MICI. Cependant, elles ne sont pas dénuées d'effets secondaires ni de contre-indications. Il faut être vigilant dans l'accompagnement des patients et adapter ces thérapies aux traitements allopathiques pris par le patient ainsi qu'à ses antécédents.

De plus, l'utilisation de ces thérapies complémentaires ne doit pas se substituer aux traitements allopathiques. Il faut rappeler aux patients que la prise en charge de sa pathologie est nécessaire avec des traitements allopathiques qui ont fait leurs preuves et qui permettent de maintenir la rémission de ces pathologies et de prévenir les rechutes. Les thérapies complémentaires peuvent être utilisées pour prendre en charge des effets secondaires des traitements ou des complications de la maladie mais cela doit toujours se faire en collaboration avec le médecin gastro-entérologue et avec son accord pour une prise en charge optimale.

Le domaine des probiotiques, abordé dans cette thèse, est en plein développement, il s'agit d'une nouvelle cible thérapeutique et de nombreux essais cliniques sont en cours dans les MICI. A l'heure actuelle, leur utilisation dans la MC et la RCH n'est pas recommandée car ils n'ont pas montré de bénéfices apportés. L'homéopathie est une thérapie complexe. Des traitements en aigus peuvent être conseillés en adaptant les souches au patient selon son contexte physique et psychique mais il conviendra de conseiller une consultation avec un homéopathe qui étudiera le terrain du patient. La phytothérapie et l'aromathérapie sont deux thérapies complémentaires pouvant être très intéressantes dans la prise en charge du patient. Cependant, le pharmacien doit être vigilant aux plantes utilisées, des contre-indications dans les MICI existent. D'autres thérapies complémentaires existent et n'ont pas été mentionnées dans cette thèse telles que l'acupuncture, l'hypnose.

Beaucoup de patients se tournent aujourd'hui vers ces médecines alternatives. La demande de médecines dite « naturelles » ne fait que croître et le pharmacien est l'acteur principal dans ce domaine. Il est également à noter qu'une association de patients, l'Association François Aupetit (AFA) qui a un site internet, explique ces deux pathologies et traite des sujets d'actualités dans les MICI dont les thérapies complémentaires.

ANNEXES

- Annexe 1 : fiche de recueil de CDAI (21)

Date [___ / ___ / ___]

Initiales patient []-[]-[]/[]-[]

Recueil du CDAI
 (À remplir par le médecin à partir de la fiche d'auto évaluation remplie par le patient la semaine précédant la visite)

Calcul du CDAI: les données sont recueillies sur une semaine à l'aide de la carte journalière remise au patient.

LA FICHE DE RECUEIL ORIGINAL EST UN DOCUMENT SOURCE A GARDER DANS LE DOSSIER DU PATIENT

1. Nombres de selles liquides ou très molles : [] [] [] [] [] [] [] [] $\times 2 =$ [] [] [] [] []

2. Douleurs abdominales : [] [] [] [] [] [] [] [] $\times 5 =$ [] [] [] [] []
 (0=aucune ; 1=légères ; 2=moyennes ; 3=intenses)

3. Bien être général : [] [] [] [] [] [] [] [] $\times 7 =$ [] [] [] [] []
 (0=bon ; 1=moyen ; 2=médiocre ; 3=mauvais ; 4=très mauvais)

4. Autres éléments liés à la maladie : [] [] $\times 20 =$ [] [] [] [] []
 Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présent :

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - arthrite, arthralgie - irtis, uvéite - érythème noueux, pyoderma gangrenosum, - stomatite aphtheuse | <ul style="list-style-type: none"> - fissure, fistule, abcès anal ou péri rectal - autre fistule - fièvre > 38°C dans la dernière semaine |
|--|---|

5. Prise d'anti-diarrhéiques : [] [] $\times 30 =$ [] [] [] [] []
 (0 = non; 1 = oui)

6. Masse abdominale : [] [] $\times 10 =$ [] [] [] [] []
 (0 = absente; 2 = douteuse; 5 = certaine)

7. Hématocrite : Hématocrite = [] [] [] %
 Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : $47 - \text{Hte} =$ [] [] [] $\times 6 =$ [] [] []
 Femmes : $42 - \text{Hte} =$ [] [] []

8. Poids :

$$\frac{\text{Poids théorique}^* [] [] [] [] - \text{Poids actuel} [] [] [] []}{\text{Poids théorique}^* [] [] [] []} \times 100 = [] [] [] \times 1 = [] [] []$$

TOTAL **CDAI =** [] [] [] [] []

^{*} Les chiffres avec virgule seront arrondis :
 - au chiffre supérieur si le chiffre après la virgule est ≥ 5
 - au chiffre inférieur si le chiffre après la virgule est < 5

- Annexe 2 : Fiche d'auto-évaluation du recueil des critères du score CDAI (23)

RELEVÉ QUOTIDIEN SUR 7 JOURS DES ÉLÉMENTS CLINIQUES DU CDAI

NOM PRENOM :

Date de la prochaine consultation :

		7 Jours précédents la prochaine consultation						
		DATES						
1. Nombre de selles liquides ou très molles								
2. Douleurs abdominales (0 aucune ; 1 légères ; 2 moyennes ; 3 fortes)								
3. Bien-être général (0 bon ; 1 moyen ; 2 médiocre ; 3 mauvais ; 4 très mauvais)								

Poids :

INSTRUCTIONS :

Remplir ce formulaire chaque jour avant le coucher, votre réponse doit se rapporter aux 24 heures précédentes.
Ne pas vous tromper de colonne.

- Annexe 3 : Check-list des mesures indispensables à réaliser avant de débuter un traitement par anti-TNF (44)

Check list

avant de débuter un traitement anti-TNF α au cours d'une MICI



Nom du patient :

Date :

LES MESURES INDISPENSABLES

Pathologie	Données cliniques	Examens complémentaires	Condiitié à tenir concernant l'anti-TNF	OK
INFECTION EVOLUTIVE	Fièvre, signes d'appel.	NFS, CRP et selon contexte.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'infection.	<input type="checkbox"/>
ABCES ABDOMINAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
ABCES PERINEAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
TUBERCULOSE	Rechercher un antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou son entourage proche, et un séjour en zone d'endémie. Préciser si vaccination BCG réalisée. Si oui, date :	IDR à la tuberculine [Tubertest] Un test de production d'interféron (Quantiféron ou Elispot) peut être réalisé si disponible. Il peut : 1) détecter une tuberculose latente à IDR négative et 2) éviter un traitement chez un sujet vacciné par le BCG ayant une IDR positive Radiographie pulmonaire de face ; si besoin : TDM thoracique et avis pneumologique .	Contre-indication temporaire - si tuberculose latente, le traitement est possible après au moins 3 semaines de traitement antituberculeux - si tuberculose active, après guérison et au moins 2 mois de traitement antituberculeux.	<input type="checkbox"/>
VIH	Rechercher infection VIH ou facteurs de risque.	Sérologie VIH avec accord du patient, à renouveler si facteurs de risque. Avis de l'infectiologue si nécessaire.	Contre-indication relative. A discuter au cas par cas avec l'infectiologue.	<input type="checkbox"/>
HEPATITE B	Rechercher une infection VHB, des facteurs de risque et préciser si vaccination déjà réalisée. Si oui, date :	Sérologie B incluant Ag Hbs, Ac Hbs, Ac Hbc, ADN viral si Ag Hbs+.	Si Ag Hbs+ : traitement anti-TNF possible, si indispensable. Un traitement pré-emptif antiviral doit être instauré. Proposer vaccination si sérologie négative.	<input type="checkbox"/>
CANCER	Rechercher un antécédent de cancer ou lymphome. Si oui, date :	Avis du cancérologue si nécessaire.	Contre-indication si cancer évolutif ou récent (moins de 5 ans pour la plupart des cancers) sauf cancer cutané spino- ou baso cellulaire et cancer <i>in situ</i> du col utérin traité.	<input type="checkbox"/>
MALADIE DEMYELINISANTE	Rechercher un antécédent personnel de névrite optique ou de sclérose en plaque.	Avis d'un neurologue si nécessaire.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>
INSUFFISANCE CARDIAQUE	Rechercher une insuffisance cardiaque.	Avis d'un cardiologue si nécessaire.	Contre-indication si insuffisance cardiaque modérée à sévère (grade III ou IV de la NYHA).	<input type="checkbox"/>
GROSSESSE	Interroger sur les désirs de grossesse.	Test de grossesse si suspicion de grossesse.	Utilisation actuellement non recommandée, à discuter au cas par cas.	<input type="checkbox"/>

- Annexe 4 : Check-list des mesures recommandées à réaliser avant de débuter un traitement par anti-TNF (44)

LES MESURES RECOMMANDÉES				
Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Action à proposer	OK
PNEUMOCOQUE	Préciser si vaccination anti-pneumococcique. Si oui, date :		Vaccination polysaccharidique, possible en cours de traitement anti-TNF. Rappel tous les 3-5 ans.	<input type="checkbox"/>
HERPES SIMPLEX	Rechercher un antécédent d'herpès oral ou génital.		Pas de contre-indication sauf infection sévère. Antiviral oral si herpès récidivant.	<input type="checkbox"/>
VARICELLE/ZONA	Rechercher un antécédent de varicelle et/ou zona ; préciser si vaccination réalisée. Si oui, date :	Sérologie varicelle/zona en l'absence d'antécédent connu.	Pas de contre-indication sauf si infection VZV évolutive. Vaccination éventuelle, au moins 3 semaines avant anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
HEPATITE C	Rechercher infection VHC ou facteurs de risque.	Sérologie C	Pas de contre-indication. Surveillance conseillée.	<input type="checkbox"/>
CYTOMEGALOVIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à CMV.	Pas de test de détection, sauf si colite sévère. Dans ce contexte, rechercher une colite à CMV par des biopsies coliques si sérologie ou PCR sanguine positive.	Contre-indication temporaire si infection tissulaire à CMV.	<input type="checkbox"/>
EPSTEIN-BARR VIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à EBV.		Contre-indication temporaire si infection EBV cliniquement évolutive.	<input type="checkbox"/>
GRIPPE SAISONNIERE	Préciser si vaccination annuelle contre la grippe saisonnière.		Proposer la vaccination anti-grippale (possible en cours de traitement anti-TNF).	<input type="checkbox"/>
GRIPPE H1N1	Préciser si vaccination contre la grippe H1N1.		Proposer la vaccination anti-H1N1 (possible en cours de traitement anti-TNF).	<input type="checkbox"/>
PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)	Rechercher antécédent dysplasie du col utérin, condylomes.	Examen gynécologique avec frottis cervical.	Pas de contre-indication. Proposer la vaccination chez la jeune femme.	<input type="checkbox"/>
FIEVRE JAUNE	Préciser si vaccination fièvre jaune au cours des 10 dernières années ou si voyage en zone d'endémie envisagé.		Contre-indication si vaccination contre la fièvre jaune réalisée il y a moins de 3 semaines.	<input type="checkbox"/>
STRONGYLOÏDOSE	Préciser si voyage en zone d'endémie (passé ou futur).	Eosinophiles ; sérologie de la strongyloïdose ou traitement par ivermectine.	Traitement par ivermectine avant anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
PNEUMOCYTOSE	Préciser les associations d'immunosuppresseurs.		Traitement par co-trimoxazole si utilisation de 3 immunosuppresseurs incluant l'anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
LUPUS	Rechercher un antécédent de lupus.	Si orientation clinique.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>

- Annexe 5 : Check-list des mesures indispensables à réaliser avant de commencer un traitement par védolizumab (48)

Les mesures indispensables

Pathologie/Événement	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite à tenir concernant le Védolizumab
Infection active	Fièvre, signe d'appel	NFS, CRP, ECBU, coproculture, imagerie	Contre-indication temporaire jusqu'à la résolution de l'infection
Infection chronique latente	Signe d'appel, Contexte anamnestique	NFS, CRP, tests hépatiques, imagerie	Contre-indication temporaire jusqu'à la guérison de l'infection
Abcès anal ou abdominal	Recherche de signe clinique	Imagerie	Contre-indication temporaire jusqu'à la résolution de l'abcès
Tuberculose	Recherche d' antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou son entourage , et un séjour en zone d'endémie. Vérification de la vaccination BCG	Intra-dermo réaction à la tuberculine ou Quantiféron* (notamment si vaccin BCG) Rx thorax	Contre-indication temporaire - si tuberculose latente, le traitement est possible après au moins 2 semaines de traitement antituberculeux qui doit être poursuivi durant 3 à 6 mois ensuite - si tuberculose active, après guérison et au moins 2 mois de traitement antituberculeux.
Hépatite B	Signe d'appel, Contexte anamnestique	ASAT, ALAT, Sérologie HBV à compléter le cas échéant par l'ADN du VHB	Si Ag Hbs+ : traitement possible sous couverture d'un traitement anti-viral débuté 2 semaines avant le traitement par Védolizumab, maintenu durant toute sa durée et poursuivi 6 mois après son arrêt
HIV	Signe d'appel Contexte anamnestique	Sérologies HIV, Avis de l'infectiologue	Contre-indication relative, à discuter avec l'infectiologue
Leucoencéphalite multifocale à virus JC (aucun cas sous védolizumab décrit à ce jour)	Signe d'appel neurologique Recherche systématique du virus JC latent non recommandée	Examen neurologique, imagerie, ponction lombaire	Contre-indication définitive
<i>Clostridium difficile</i>	Anamnèse (souvent peu contributive)	Coproculture avec recherche de <i>C. difficile</i> et de sa toxine	Contre-indication temporaire jusqu'à la guérison de l'infection
Cancer	Vérifier l'absence de cancer, notamment digestif, les 5 dernières années	Avis de l'oncologue	Contre-indication si cancer évolutif ou récent (moins de 5 ans pour la plupart des cancers) sauf cancer cutané spino- ou baso cellulaire et cancer <i>in situ</i> du col utérin traité.
Grossesse	Recherche de grossesse en cours, évaluer désir de grossesse à court/ moyen terme	βHCG	Contre-indication temporaire
Exposition préalable aux anti-TNFs	Anamnèse		Délai de 30 jours conseillé entre l'arrêt de l'anti-TNF et le traitement par védolizumab

- Annexe 6 : Check-list des mesures recommandées à réaliser avant de commencer un traitement par védolizumab (48)

Les mesures recommandées

Pathologie	cliniques	Examens complémentaires	Action à proposer
Diphthérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite	Préciser si vaccination réalisée et si le patient est en ordre de rappel.		Réaliser les rappels (possible sous traitement). Le vaccin oral atténué contre la polio (OPV) est contre-indiqué 3 semaines avant le traitement par védolizumab, durant ce traitement et 3 mois après arrêt de ce traitement.
Pneumocoque	Préciser si vaccination.		Vaccination, idéalement avant traitement, possible sous traitement : Prevenar 13 (1 injection) suivie 8 semaines plus tard d'une vaccination par Pneumo 23 (à renouveler tous les 5 ans).
Varicelle/Zona	Préciser si antécédent de varicelle ou de vaccination.	Sérologies	Pas de contre-indication sauf si infection évolutive. Vaccination minimum 3 semaines avant de débiter le védolizumab. La vaccination est contre-indiquée durant ce traitement et durant les 3 mois après son arrêt.
Hépatite C	Recherche infection VHC ou facteur de risque	Sérologies HCV	Pas de contre-indication, surveillance conseillée.
Cytomégalovirus	Rechercher un antécédent d'infection CMV.	Pas de test de détection, sauf si colite sévère. Dans ce contexte, rechercher une colite à CMV par des biopsies coliques si sérologie ou PCR sanguine positive.	Contre-indication temporaire si infection tissulaire.
Virus d'Epstein-Barr	Rechercher un antécédent d'infection EBV.	Sérologies	Contre-indication temporaire si infection cliniquement évolutive.
Grippe saisonnière	Préciser si vaccination annuelle		Proposer une vaccination annuelle (possible sous traitement).
Papilloma Virus Humain (HPV)	Rechercher antécédent dysplasie du col utérin, condylomes.	Examen gynécologique avec frottis cervical.	Pas de contre-indication. Proposer la vaccination chez la jeune femme (possible sous traitement).
Fièvre jaune	Préciser si vaccination fièvre jaune au cours des 10 dernières années ou si voyage en zone d'endémie envisagé.		Vaccination minimum 3 semaines avant de débiter le védolizumab. La vaccination est contre-indiquée durant ce traitement et durant les 3 semaines qui suivent
Pneumocystose	Préciser les immunosupresseurs		Traitement par co trimoxazole si utilisation de 3 immunosupresseurs incluant le védolizumab

BIBLIOGRAPHIE

1. Maladie de Crohn & RCH - AFA . [cited 2016 Aug 28]
<http://www.afa.asso.fr/categorie/maladie-de-crohn-rch.html>
2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). [cited 2016 Aug 28].
<http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici>
3. WGO Practice Guidelines style template - inflammatory-bowel-disease-french-2009. [cited 2016 Aug 28] <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-french-2009.pdf>
4. Martinez-Vinson C., Viala J., Jung C., Belarbi N., Berrebi d., Hugot J-P, Maladies inflammatoires chroniques intestinales de l'enfant : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, EMC-Pediatrie, juillet 2016, 11(3):1-10[Article 4-019-B-10]
5. Hugot J-P, Viala J., Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien, POST'U, 2015, 181-188
6. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). [cited 2017 Jan 23].
<http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici>
7. Martinez-Vinson C., Viala J., Jung C., Belarbi N., Berrebi d., Hugot J-P, Maladies inflammatoires chroniques intestinales de l'enfant : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, EMC-Pediatrie, juillet 2016, 11(3):1-10[Article 4-019-B-10]
8. Maladie de Crohn & RCH - AFA. [cited 2017 Jan 17].
<https://www.afa.asso.fr/categorie/maladie-de-crohn-rch.html>
9. WGO Practice Guidelines style template - inflammatory-bowel-disease-french-2009. [cited 2016 Jan 12] <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-french-2009.pdf>
10. Guide Médecin_Crohn, [cited 2016 Jan 12] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf
11. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) - item118.pdf. [cited 2016 Jan 12].
<http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item118/pdf/item118.pdf>
12. Fournet J., Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (118), corpus médical-faculté de médecine de Grenoble, avril 2003
13. Guide Medecin_RCH, [cited 2016 Jan 12] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_rch_web.pdf
14. AFA [cited 2016 Jan 12] <http://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/maladie-de-crohn/frequence.html>
15. Standaert-Vitse A, Jouault T, Vandewalle P, Mille C, Seddik M, Sendid B, MalletJM, Colombel JF, Poulain D., Candida albicans is an immunogen for anti-Saccharomyces cerevisiae antibody markers of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006 ;130 :1764-1775.

16. Colite aiguë grave - CREGG, [cited 2017 Apr 6] <https://www.cregg.org/site/mici/mici-memo/colite-aigue-grave.html>
17. Carbonnel F., De la bonne prise en charge des poussées graves de RCH, Post'U, 2009, 65-71
18. Score de TrueLove et Witts - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [cited 2017 Apr 6] _ <https://www.getaid.org/outils/score-de-truelove-et-witts.html>
19. Indice de Harvey Bradshaw - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif_ [cited 2017 Apr 10] <https://www.getaid.org/outils/indice-de-harvey-bradshaw.html>
20. score-harvey-bradshaw-2015_ [cited 2017 Apr 10] <https://www.getaid.org/images/outils/score-harvey-bradshaw-2015.pdf>
21. FICHE DE RECUEIL DE CDAI [cited 2017 Apr 10] https://www.getaid.org/images/outils/fiche_recueil_cdai_061112.pdf
22. Recueil CDAI - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [cited 2017 Apr 10] <https://www.getaid.org/outils/recueil-cdai.html>
23. RELEVÉ QUOTIDIEN SUR 7 JOURS DES ÉLÉMENTS CLINIQUES DU CDAI [cited 2017 Apr 10]. https://www.getaid.org/images/outils/fiches_recueil_symptomes.pdf
24. Fiche Auto-évaluation - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube [cited 2017 Apr 10] <https://www.getaid.org/outils/fiche-auto-evaluation.html>
25. eVIDAL_Crohn (maladie de), [cited 2017 May 8]. <https://www-evidal-fr.docadis.upstlse.fr/showReco.html?recoId=3751>
26. eVIDAL_Rectocolite hémorragique, [cited 2017 May 8]. <https://www-evidal-fr.docadis.upstlse.fr/showReco.html?recoId=4021>
27. Bernstein C., Eliakim A., Fedail S., Fried M., Garry R., Goh K-L., Hamid S., Ghafor Khan A., Khalif I., C.Ng S., Ouyang Q., Rey J-F., Sood A., Steinwurz F., Watermeyer G., LeMair A., Gonvers J-J., Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale, WGO Practice Guideline, 2015
28. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [cited 2017 May 8] <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici>
29. MICI : Les étapes du traitement médical_ [cited 2017 May 8] http://www.cregg.org/_MICI/5.html
30. Beaugerie L., Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) : Quelle place pour les traitements conventionnels?, Post'U, 2009, 25-34
31. Les dérivés aminosalicylés - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif_ [cited 2017 May 10] <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/les-derives-aminosalicyles.html>
32. Les corticoïdes - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif_ [cited 2017 May 11] <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/les-corticoides.html>

33. AZATHIOPRINE ET 6-MERCAPTOPYRINE - GETAID_AZATHIOPRINE_[cited 2017 May 17]
https://www.getaid.org/images/outils/GETAID_AZATHIOPRINE_Oct2015.pdf
34. Azathioprine et purinétole - CREGG_[cited 2017 May 8] <http://www.cregg.org/site/mici/outils-mici/129-comment-prescrire-les-traitements-des-mici/578-azathioprine-et-purineto.html>
35. Bilan à réaliser avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur - CREGG [cited 2017 May 17] <http://www.cregg.org/site/mici/mici-memo/bilan-a-realiser-avant-la-mise-en-route-d-un-traitement-immunosuppresseur.html>
36. Faure P., Surveillance sous immunosuppresseurs et anti-TNF, CREGG, 2015
37. GETAID_METHOTREXATE_[cited 2017 May 22]
https://www.getaid.org/images/outils/GETAID_METHOTREXATE_Oct2015.pdf
38. Méthotrexate - CREGG_[cited 2017 May 8] <http://www.cregg.org/site/mici/outils-mici/129-comment-prescrire-les-traitements-des-mici/579-methotrexate.html>
39. CICLOSPORINE - GETAID_CICLOSPORINE_[cited 2017 May 22]
https://www.getaid.org/images/outils/GETAID_CICLOSPORINE_Oct2015.pdf
40. Ciclosporine - CREGG_[cited 2017 May 8] <http://www.cregg.org/site/mici/outils-mici/129-comment-prescrire-les-traitements-des-mici/580-ciclosporine.html>
41. L'INFLIXIMAB : REMICADE®, INFLECTRA®, REMSIMA® - GETAID_INFLIXIMAB_[cited 2017 May 25] https://www.getaid.org/images/outils/GETAID_INFLIXIMAB_Oct2015.pdf
42. ADALIMUMAB - HUMIRA® - GETAID_ADALIMUMAB_[cited 2017 May 25]
https://www.getaid.org/images/outils/GETAID_ADALIMUMAB_2016_SEPT.pdf
43. VEDOLIZUMAB - ENTYVIO® - Golimumab_2014_11_20_VF. [cited 2017 May 25].
https://www.getaid.org/images/outils/Golimumab_2014_11_20_VF.pdf
44. MICI_Check-List_anti-TNF_[cited 2017 May 25]
https://www.getaid.org/images/contenu/MICI_Check-List_anti-TNF.pdf
45. VEDOLIZUMAB - ENTYVIO® - Vedolizumab_2014_11_20_VF. [cited 2017 May 25]
https://www.getaid.org/images/outils/Vedolizumab_2014_11_20_VF.pdf
46. Scharl S., Barthel C., Rogler G., Védolizumab: nouvelle option de traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin?, SMCCV, janvier 2016
47. Entyvio, INN-vedolizumab - EMA/381074/2014 - EMEA/H/C/002782 [cited 2017 May 29]
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002782/WC500168532.pdf
48. GETAID_Checklist_VEDO_VF.pdf [cited 2017 May 25]
https://www.getaid.org/images/outils/GETAID_Checklist_VEDO_VF.pdf
49. INFLIXIMAB - REMICADE® - Fiche_Stelara_USTEKINUMAB_[cited 2017 May 25]
https://www.getaid.org/images/outils/Fiche_Stelara_USTEKINUMAB_SEPT_2016_VF.pdf
50. STELARA Crohn_RTU_HAS 22122015 - stelara_crohn_rtu_has_2015_[cited 2017 May 31]
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/stelara_crohn_rtu_has_2015.pdf

51. BRUNETON J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales 5^e édition. 5^e édition. Lavoisier; 2016, 1487
52. PERONNET A. réglisse. Tela Bot_[cited 2017 Jul 14] <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-30457-synthese>
53. Glycyrrhizine - Acadpharm_ [cited 2017 Jul 19] <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Glycyrrhizine>
54. Yeon Yu J., Yeo Ha J., Kyung-Mi K., Young-Suk J., Jae-Chul J., Seikwan O., Anti-inflammatory activities of licorice extract and its active compounds, glycyrrhizic acid, liquiritin and liquiritigenin, in BV2 cells and mice liver, *Molecules*, 2015, 20, 13041-13054
55. Raux Demay M.-C. Pathologie des corticosurrénales. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie,4-107-A-20, 2010
56. Rui Yang, Bo-Chuan Yuan, Yong-Sheng Ma, Shan Zhou & Ying Liu (2017) The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb, *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 5-18
57. Community herbal monograph on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., radix -May 2012, EMA/HMPC/571119/2010 - [cited 2017 Jul 14] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2012/08/WC500131287.pdf
58. Segquier J, Lachaud A, Bélénotti P, Benyamine A, Swiader L, Ene N-D, et al. Se régaler de Réglisse... l'addiction n'est pas loin !, 67^e congrès de la société nationale française de médecine interne, la revue de médecine interne 34S, 2013, A85-A186
59. *Curcuma longa* L._ [cited 2017 Jul 31] http://khartasia-crcrcc.mnhn.fr/fr/content_fr/curcuma-longa-l
60. Loganes C., Lega S., Bramuzzo M., Vecchi Brumatti L., Piscianz E., Valencic E., Tommasini A., Marcuzzi A., Curcumin Anti-Apoptotic Action in a Model of Intestinal Epithelial Inflammatory Damage , *nutrients*, 2017, 9 , 578
61. Le curry pour maintenir les rémissions en cas de RCH ?, [cited 2017 Jul 30] <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2007-1/200701-le-curry-pour-maintenir-les-remissions-en-cas-de-rch.html>
62. Schneider A., Hossain I., VanderMolen J., Nicol K., Comparison of remicade to curcumin for the treatment of Crohn's disease : A systematic review, Elsevier, *Complementary Therapies in Medicine* 33, 2017, 32-38
63. COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON CURCUMA LONGA L., RHIZOMA - EMA/HMPC/456845/2008 -[cited 2017 Jul 30] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/02/WC500070703.pdf
64. II.2. Composition aloès_[cited 2017 Aug 21] . <http://www.institut-numerique.org/ii2-composition-52d3b2e1ce3a3>
65. Werawatganon D., Rakananurak N., Sallapant S., Prueksapanich P., Somanawat K., Klaikeaw N., Rerknimitr R., *Aloe vera* attenuated gastric injury on indomethacin-induced gastropathy in rats. *World J Gastroenterol.* 2014, 20(48) :18330-18337

66. European Union herbal monograph on *Aloe barbadensis* Mill. and on *Aloe* (various species, mainly *Aloe ferox* Mill. and its hybrids), *folii succus siccatus* - EMA/HMPC/625788/2015-[cited 2017 Aug 16]- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Herbal_monograph/2017/04/WC500225529.pdf
67. *Tilia europaea* L. pro parte - Pictures and distribution in Europe. [cited 2017 Aug 22] <http://irapl.altervista.org/flora-e/index.php?recn=19307>
68. PERONNET A. *tilia x europaea*. [Internet]. *Tela Bot.* _ [cited 2017 Aug 22] <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-77122-synthese>
69. Binet L, Binet P, Miocque M, Roux M, Bernier A. Recherches sur les propriétés pharmacodynamiques (action sédative et action spasmolytique) de quelques alcools terpéniques aliphatiques. *Annales pharmaceutiques françaises*. 1972.
70. Community herbal monograph on *Tilia cordata* Miller, *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia x vulgaris* Heyne or their mixtures, *flos* - EMA/HMPC/337066/2011 - [cited 2017 Aug 23] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2012/07/WC500129854.pdf
71. la VERVEINE ODORANTE _ [cited 2017 Aug 23] - <http://lesjardinsdepomone.be/?p=288>
72. PERONNET A. *verveine officinale*. *Tela Bot.* [cited 2017 Aug 23] _ <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-71022-synthese>
73. PERONNET A. *verveine odorante*. *Tela Bot.* _ [cited 2017 Aug 23] http://www.tela-botanica.org/page:eflore_bdtfx?type_nom=nom_scientifique&nom=Aloysia+citriodora&referentiel=bdtfx&niveau=2&module=recherche&action=rechercheSimple&submit=OK
74. Encyclopédie Larousse en ligne - Valériane [cited 2017 Aug 24] <http://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Val%C3%A9riane/1001882>
75. PERONNET A. *valeriana officinalis* L. _ [cited 2017 Aug 24] <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-70592-synthese>
76. PLANTES DE PHYTOTHERAPIE - Valériane [cited 2017 Aug 27] http://untori2.crihan.fr/unspf/2010_plantes_phytotherapie/co/Module_plantes_7.html
77. Fernández S, Wasowski C, Paladini AC, Marder M. ,Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2004, 77(2), 399–404.
78. Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine*. 2006, 119(12), 1005–1012.
79. European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., *radix* - EMA/HMPC/150848/2015 - [cited 2017 Aug 24] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Herbal_monograph/2016/04/WC500205376.pdf
80. European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., *aetheroleum* - EMA/HMPC/278053/2015 - [cited 2017 Aug 24] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_Herbal_monograph/2016/04/WC500205370.pdf

81. PERONNET A. chamaemelum nobile L. Tela Bot. [cited 2017 Aug 27] _<http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-16476-synthese>
82. Zhao J., Khan I., Wang M., Vasquez Y., Yang M-H., Avula B., Wang Y-H., Avonto C., Smillie T J., Khan A., Octulosonic Acid derivatives from Romas Chamomile (*Chamaemelum nobile*) with Activities against inflammation et metabolic disorder, *Nat Prod*, 2014, 77, 509-515
83. Community herbal monograph on *Chamaemelum nobile* (L.) All., flos - EMA/HMPC/560734/2010 - [cited 2017 Aug 27] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2012/01/WC500120773.pdf
84. PERONNET A. *Mentha x piperita* L. Tela Bot. _[cited 2017 Aug 27] <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-42158-synthese>
85. Haber SL, El-Ibiary SY. , Peppermint oil for treatment of irritable bowel syndrome. *American Journal of Health System Pharmacy*, 2016, 73(2), 22–31.
86. Cash B. Novel Peppermint Oil Formulation for Dietary Management of Irritable Bowel Syndrome, *Gastroenterol Hepatol*, 2015, 11(9), 631-633
87. COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON *MENTHA X PIPERITA* L., FOLIUM - EMA/HMPC/193909/2007 - [cited 2017 Aug 27] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059393.pdf
88. COMMUNITY HERBAL MONOGRAPH ON *MENTHA x PIPERITA* L., AETHEROLEUM - EMA/HMPC/349466/2006 - [cited 2017 Aug 27] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059313.pdf
89. Concepts fondamentaux - matrice HSF - concepts_fondamentaux_[cited 2017 Sep 1] http://www.hsf-france.com/IMG/pdf/concepts_fondamentaux_-_matrice_hsf.pdf
90. Picard P. Conseiller l'homéopathie. Boiron. 1990, 324
91. Boiron M, Payre-ficot A. Homéopathie : le conseil au quotidien. Boiron. 1996, 458
92. Boiron M, Roux F. homéopathie et prescription officinale : 43 situations cliniques. Similia, 2016, 104
93. Boulet J, Demonceaux A, Donner F, Lévêque Y. Thérapeutique homéopathique schémas et protocoles. CEDH. 2016, 354
94. NHMRC Information Paper: Evidence on the effectiveness of homeopathy for treating health conditions. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2015, 40
95. Marteau P, Doré J. Le microbiote intestinal : un organe à part entière. John Libbey-Eurotext. 2017, 337
96. Landman C., Quévrain E., Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique, *La Revue de médecine interne*, 2016, 37, 418-423
97. Maladie de Crohn : une arme bactérienne dévoilée-[cited 2017 Ag 30] - <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/maladie-de-crohn-une-arme-bacterienne-devoilee>

98. Fontaine P. Une bactérie de l'intestin aux vertus bienfaitrices, INRA, 2016 [cited 2017 Sep 4] - <http://www.inra.fr/Grand-public/Alimentation-et-sante/Toutes-les-actualites/Proprietes-de-Fprausnitzii-bacterie-de-l-intestin>
99. Communiqué-salle de presse de l'Inserm-Maladies inflammatoires de l'intestin : une bactérie intestinale aux propriétés bénéfiques 2016
100. Laboratoire Nutergia - Compléments alimentaires [cited 2017 Sep 4] - [_http://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/index.php#LE](http://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/index.php#LE)
101. Dray X., Marteau P., Nutrition orale et entérale thérapeutique dans la maladie de Crohn de l'adulte : études et stratégies récentes, *Nutrition clinique et métabolisme*, 2006, 20, 17-25
102. Im E., Pothoulakis C., Progrès récents dans la recherche sur *Saccharomyces boulardii*, *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2010, 34, 67-75
103. Basilic exotique _ [cited 2017 Sep 4] <http://www.puressentiel.com/be/fr/herbier/basilic-exotique>
104. PERONNET A. *ocimum basilicum* L. [cited 2017 Sep 3]. *Tela Bot.* _ <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-44334-synthese>
105. estragole _ [cited 2017 Sep 4]- <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w241105>
106. Yang T, Stoopen G, Thoen M, Wieggers G, Jongsma MA., *Chrysanthemum* expressing a linalool synthase gene smells good, but tastes bad' to western flower thrips, *Plant Biotechnology Journal*, 2013, 11(7), 875–882.
107. Methyleugenol | C₁₁H₁₄O₂ - ChemSynthesis -[cited 2017 Sep 4] <http://www.chemsynthesis.com/base/chemical-structure-3441.html>
108. Goeb P, Pesoni D. *Huiles essentielles : guide d'utilisation*. éditions ravintsara. 2014, 125
109. Lavande vraie _ [cited 2017 Sep 4] <http://www.puressentiel.com/be/fr/herbier/lavande-vraie>
110. PERONNET A. *Lavandula angustifolia* Mill. [cited 2017 Sep 4]. *Tela Bot.* _ <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-38072-synthese>
111. Community herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum - EMA/HMPC/143181/2010-[cited 2017 Sep 4]- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2012/06/WC500128644.pdf

TITRE en anglais :

IBD: A Patient Survey on the Use of Complementary Therapies

RESUMÉ en anglais :

IBD (Inflammatory Bowel Disease) includes Crohn's disease and ulcerative colitis. These are chronic pathologies, evolving by pushes with phases of remission. They are characterized by inflammation of one or more parts of the wall of the digestive tract. These pathologies are not curable, the allopathic treatments used will allow to induce the remission and to prevent relapse. These can be heavy especially with regard to side effects. This is why, in addition, many patients use complementary therapies. A survey was carried out to define the needs of the patients and the type of therapies used. Thus, homeopathy, phytotherapy, aromatherapy and the use of probiotics are used in IBD to fight the symptoms of the disease but also against the side effects of the treatments.

AUTEUR : MARTY Mélanie

**TITRE : LES MICI : ENQUETE AUPRES DES PATIENTS SUR L'UTILISATION DES
THERAPIES COMPLEMENTAIRES**

DIRECTEUR DE THESE : VANSTEELANDT Marieke

RESUME en français

Les MICI regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ce sont des pathologies chroniques, évoluant par poussées avec des phases de rémission. Elles sont caractérisées par une inflammation d'une ou plusieurs parties de la paroi du tube digestif. Ces pathologies ne sont pas curables, les traitements allopathiques utilisés vont permettre d'induire la rémission et de prévenir la rechute. Ceux-ci peuvent être difficiles à supporter notamment au niveau des effets secondaires. C'est pourquoi, en complément, de nombreux patients utilisent les thérapies complémentaires. Une enquête a été réalisée afin de définir les besoins des patients et le type de thérapies utilisées. Ainsi, l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie et l'utilisation de probiotiques sont utilisés dans les MICI pour lutter contre les symptômes de la maladie mais également contre les effets secondaires des traitements.

TITRE et résumé en anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

**MOTS-CLES : MICI – thérapies complémentaires – homéopathie –
phytothérapie – aromathérapie - probiotiques**

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

**Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9**