Traitement nutritionnel de la maladie de Crohn de l'enfant : place d'un mélange riche en Transforming Growth factor-B

Mathieu Maria

▶ **To cite this version:**

Mathieu Maria. Traitement nutritionnel de la maladie de Crohn de l'enfant : place d'un mélange riche en Transforming Growth factor-B. Sciences du Vivant [q-bio]. 2003. hal-01732607

HAL Id: hal-01732607
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732607

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

DOUBLE

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2003

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 138

168 545

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Mathieu MARIA

le 20 Octobre 2003.

UNIVERSITE de NANCY
BIBLIOTHEQUE
Section de médecine

Traitement nutritionnel de la maladie de Crohn de l'enfant.

Place d'un mélange riche en Transforming Growth Factor-β.

Examinateurs de la thèse :

M. VIDAILHET	**Professeur**		**Président**
M. VERT	**Professeur**	}	
M. HASCOËT	**Professeur**	}	**Juges**
M. MORALI	**Docteur en Médecine**	}	

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 229056 0

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
2003 N°

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Mathieu MARIA

le 20 Octobre 2003.

Traitement nutritionnel de la maladie de Crohn de l'enfant.

Place d'un mélange riche en Transforming Growth Factor-β.

Examinateurs de la thèse :

M. VIDAILHET	**Professeur**		**Président**
M. VERT	**Professeur**	}	
M. HASCOËT	**Professeur**	}	**Juges**
M. MORALI	**Docteur en Médecine**	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1er Cycle :	**Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle :	**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI**
de la Vie Facultaire :	**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Henri HEPNER – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : ***(Biologie cellulaire)***

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale)***

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL – Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET
Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE
Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Docteur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Docteur François ALLA

4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*

Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : *(Génétique)*

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Henri HEPNER – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur M. Vidailhet,

Professeur de Pédiatrie.

Officier dans l'ordre des Palmes Académiques.

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre lecture attentive et vos précieux conseils.

Vous nous avez transmis, au cours de notre externat, l'envie de soigner les enfants malades et d'aider à une meilleure prise en charge nutritionnelle en pédiatrie que ce soit dans le cadre de la pathologie ou dans le cadre du suivi pédiatrique en dehors de toute maladie.

Tout au long de notre internat, nous avons apprécié la qualité de votre enseignement. Vous nous avez fait partager vos connaissances et votre grande expérience en pédiatrie, en nutrition de l'enfant, et en gastroentérologie pédiatrique.

Nous essaierons, dons notre pratique quotidienne, de toujours être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur P. Vert,

Professeur Émérite de Pédiatrie.

Officier dans l'ordre des Palmes Académiques.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait, en acceptant de siéger parmi les membres du jury.

Votre expérience et vos connaissances en pédiatrie et en néonatologie guideront notre pratique quotidienne.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur JM Hascoët,

Professeur de Pédiatrie.

Votre présence parmi les membres du jury nous honore. Nous vous remercions de l'attention que vous avez portée à notre travail.

Nous avons bénéficié, tout au long de notre internat, de votre expérience, tant en pédiatrie qu'en médecine et réanimation néonatale.
Vous nous avez insufflé la flamme d'une spécialité encore en devenir pour laquelle vous vous battez quotidiennement et que vous avez grandement contribué à créer.

Nous vous remercions de votre disponibilité et de votre soutien.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre considération et de notre gratitude.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur A Morali,

Médecin des hôpitaux, habilitation à diriger les recherches.

Nous vous remercions très vivement d'avoir initié et accepté de juger notre travail.
Vos connaissances étendues, en particulier dans le domaine de la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif de l'enfant, nous ont été d'un grand secours.

Nous vous remercions pour votre grande disponibilité et votre gentillesse.

Nous avons apprécié votre expérience et votre enthousiasme.

Veuillez recevoir ici l'assurance de notre reconnaissance et de notre considération.

A tous ceux qui ont participé à notre enseignement durant notre internat

Monsieur le Professeur Monin, nous vous remercions pour votre accueil et votre soutien. Nous apprécions d'avoir partagé vos connaissances et votre expérience.

Madame le Professeur Sommelet, nous vous remercions très vivement pour votre accueil, votre gentillesse et de nous avoir enseigné les bases de l'onco-hématologie pédiatrique. Nous avons apprécié vos compétences immenses et votre disponibilité.

Monsieur le Docteur Kiffer, votre connaissance étendue de la pédiatrie, votre expérience et votre disponibilité ont faits de votre enseignement, à nos débuts, un plaisir.

Monsieur le Docteur Billaud, nous vous témoignons notre gratitude pour votre disponibilité et votre gentillesse. Nous apprécions vos qualités professionnelles et humaines.

Monsieur le Docteur Le Tacon, un remerciement amical et chaleureux pour votre compétence, votre simplicité et votre enseignement en réanimation pédiatrique.

Monsieur le Docteur Dusang, avec toute notre amitié.

Monsieur le Professeur Bollaert, nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement en réanimation et pour le modèle que vous êtes tant sur le plan humain que professionnel.

Mesdames et Messieurs les médecins du service de médecine et réanimation néonatale, nous vous remercions pour votre sympathique accueil. Nous avons beaucoup appris au contact de votre riche expérience.

Monsieur le Docteur Bofferding, nous vous remercions pour votre intelligence, votre bonne humeur et votre amitié nous ont été d'un grand soutien.

Madame le Docteur Valdès, nous vous remercions pour la qualité de votre enseignement, votre calme en toute situation et votre convivialité.

Messieurs et Mesdames les Docteurs André, Hamon, Vigneron, Hubert, Debruille, Desandes, Rouabah, nous vous remercions très vivement pour votre chaleureux accueil, la qualité de votre enseignement et la confiance que vous avez bien voulu nous accorder.

Monsieur le Docteur Jellimann, nous vous remercions pour votre enthousiasme, votre patience et votre gentillesse.

Monsieur Virion, nous vous remercions vivement pour le temps que vous nous avez consacré et pour la qualité du travail que vous nous avez aidé à réaliser.

A toutes celles et ceux qui partagent notre quotidien professionnel

À tout le personnel soignant du service de médecine et réanimation néonatale, dont la compétence nous ont été d'un grand secours et dont la gentillesse et la gaieté nous ont été d'un grand soutien.

À tout le personnel soignant du service de pédiatrie de l'hôpital Notre Dame de Bonsecours de Metz, qui nous a accueilli à deux reprises avec tant de sympathie et pour lequel nous avons la plus grande amitié.

À tout le personnel soignant du service de réanimation pédiatrique polyvalente.
À Madame Graff-Cailleaud, puéricultrice pour ses conseils avisés et sa passion pour les enfants.
À tous les soignants sans l'engagement desquels nous ne pourrions apporter des soins de qualité à nos jeunes malades, nous vous remercions pour votre humanité.

À toutes les secrétaires. Leur disponibilité et leurs compétences n'ont d'égal que leur sympathie et leur joie de vivre.

Au Docteur Bensouda pour nos premières découvertes communes en néonatologie, ainsi qu'à tous les internes à venir dans notre belle spécialité.
Au Docteur Heim, pour notre vieille amitié et notre long parcours commun

A tous les internes de pédiatrie.

À tous mes proches

À mon épouse Lorrène qui a eu le courage de me soutenir tout au long de mon internat de pédiatrie et à qui je dois en grande partie ma réussite dans cette spécialité.

À ma mère Nicole qui a fait de moi, par son amour, son attention, sa tendresse, sa patience et son exigence l'homme que je suis aujourd'hui.

À mon père, qui, par sa rigueur nous a appris l'excellence.

À mes sœurs Emmanuelle et Raphaëlle qui m'ont appris le respect de l'autre et la vie en communauté,

À mes neveux et nièces, dont les éclats de rire sont une source de bonheur irremplaçable,

À Michel qui, par son intelligence et sa culture, fut un exemple, un guide, un père,

À tous mes amis. Des rencontres parfois anciennes ou parfois plus récentes, mais toujours riches d'émotion, de partage, de générosité. L'amitié est source d'enrichissement sans fin.

Je dédie cette thèse.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

➢ Liste des abréviations

Abréviation	Signification
TGF-β	Transforming Growth Factor β
LAP	Latency Associated Peptide
LTBP	Latent TGF-β Binding Protein
THH	Télangiéctasie Hémorragique Héréditaire
Il-1,2,3...	Interleukine 1, 2, 3...
RIL	Récepteur de l'Interleukine
TNF-α	Tumor Necrosis Factor- α
IFN- α,γ	Interféron α, γ
NK	Natural Killer
RCH	Recto-Colite Hémorragique
MPE	Malnutrition Protéino-Énergétique
NPT	Nutrition Parentérale Totale
PCR	Protéine C Réactive
VS	Vitesse de Sédimentation
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
PCDAI	Pediatric CDAI

➢ Table des matières

Chapitre 1 : Étude de la littérature.

1) Introduction : la maladie de Crohn. .....p.23.

a) Définition..... .....p.23.

b) Épidémiologie de la maladie de Crohn de l'enfant.....p.24.

c) Génétique de la maladie de Crohn.....p.26.

d) Anatomo-pathologie de la maladie de Crohn.....p.27.

2) Inflammation et maladie de Crohn.....p.29.

a) Immunité cellulaire.....p.30.

b) Expression des antigènes HLA de classe II.....p.31.

c) Les médiateurs solubles.....p.32.

i) Les cytokines proinflammatoires.....p.32.

(1) Le Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-α). .....p.32.

(2) L'Interleukine-1. .....p.33.

(3) L'interleukine-6. .....p.34.

(4) La calprotectine fécale.....p.34.

(5) Cytokines immunorégulatrices.....p.35.

(a) Interleukine-2. .....p.35.

3) Le TGF-β.....p.35.

a) Définition. .....p.35.

b) Synonymes.....p.36.

c) TGF-β en physiologie.....p.38.

i) Généralités. .....p.38.

ii) Caractéristiques biochimiques. .....p.39.

iii) Modalités de sécrétion. .....p.40.

iv) Les gènes. .....p.41.

v) Les récepteurs.....p.41.

vi) Rôles en physiologie.....p.42.

(1) Effets sur la prolifération cellulaire.....p.42.

(2) Effets sur les fonctions cellulaires.....p.43.

(3) Effets sur l'angiogenèse.....p.44.

(4) Effets immunosuppresseurs. .....p.44.

vii) TGF-β en pathologie.....p.45.

(1) TGF-β et fibrose.....p.45.

(2) TGF-β et athérosclérose.....p.46.

(3) TGF-β et développement.....p.47.

viii) Implications pour le diagnostic et le pronostic de maladies humaines. .....p.48.

ix) Implications thérapeutiques.....p.50.

4) Nutrition et maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent.....p.51.

a) Nutrition et étiopathogénie de la maladie de Crohn.....p.51.

b) Dénutrition et maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent.....p.54

5) Prise en charge thérapeutique actuelle de la maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent .....p.62.

a) Traitement chirurgical de la maladie de Crohn.....p.63.

b) Traitement médicamenteux de la maladie de Crohn.....p.64.

i) Les aminosalicylés.....p.64.

ii) Les corticostéroïdes.....p.68.

iii) Les immunosuppresseurs.....p.70.

(1) L'azathioprine et la 6-mercaptopurine. .....p.70.

(2) Le méthotrexate.....p.72.

(3) La ciclosporine A.....p.73.

(4) Les anticorps anti-TNF-α. .....p.74.

iv) Les antibiotiques.....p.77.

(1) Le métronidazole.....p.77.

(2) La ciprofloxacine.....p.78.

v) Indications thérapeutiques du traitement médicamenteux dans la maladie de Crohn. .....p.79.

c) Traitement nutritionnel de la maladie de Crohn.....p.80.

i) Buts.....p.80.

ii) Méthodes.....p.81.

(1) Nutrition parentérale totale.....p.81.

(2) Nutrition entérale. .....p.83.

iii) Indications du traitement nutritionnel de la maladie de Crohn.....p.95.

(1) Nutrition parentérale totale. .....p.95.

(2) Nutrition entérale.....p.96.

Chapitre 2 :Étude personnelle : Évaluation de la prescription d'un mélange nutritionnel riche en TGF- â2 dans le traitement de la maladie de Crohn de l'enfant.....p.97.

1) Introduction.....p.97.

2) Méthode et patients.....p.98.

3) Résultats.....p.106.

4) Discussion.....p.125.

Bibliographie.....p.128.

Traitement nutritionnel de la maladie de Crohn de l'enfant. Place d'un mélange riche en Transforming Growth Factor-β.

Chapitre 1 : Étude de la littérature.

1) Introduction : la maladie de Crohn.

a) Définition.

La maladie de Crohn fait partie du groupe des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif qui comporte également la recto-colite hémorragique et certaines colites inclassables.

Décrite initialement en 1932 par Crohn, Ginsburg et Oppenheimer[1] sous le nom d'iléite terminale, localisation la plus fréquente de la maladie, elle peut en réalité

toucher l'ensemble du tube digestif, avec une prédilection pour l'iléon terminal et le côlon droit.

Maladie de l'adulte jeune et de l'adolescent, elle peut, rarement, atteindre l'enfant avant l'âge de 10 ans.

Cette affection de cause encore indéterminée est caractérisée par une atteinte segmentaire et focale parfois multiple touchant les trois tuniques du tube digestif et par la présence sur le plan anatomopathologique, d'un granulome épithélioïde gigantocellulaire, sans nécrose caséeuse, inconstant mais quasi pathognomonique.

L'histoire de la maladie est marquée par la succession de poussées inflammatoires émaillées de complications à type d'occlusions, fistules, abcès et, chez l'enfant, d'un retard de croissance staturo-pondéral et pubertaire.

b) Épidémiologie de la maladie de Crohn de l'enfant.

La maladie de Crohn est une affection touchant de manière prépondérante l'adulte jeune entre 15 et 40 ans. Elle n'est ce pendant pas rare chez l'enfant et notamment après l'âge de 10 ans.

L'incidence de la maladie, étudiée en France dans le Nord et la région Ouest [2] est de 4,9 pour 100000 habitants (adultes et enfants) et par an, semblable à celle recueillie dans les autres pays d'Europe du Nord.

On note l'existence d'un gradient Nord-sud entre les pays, avec une prépondérance dans les pays industrialisés du Nord de l'Europe et du continent Américain, qu'on retrouve également à l'intérieur même de la France.

De plus, l'incidence de cette maladie paraît en augmentation particulièrement dans les pays Anglo-Saxons[3].

Elle touche surtout les individus de type européen et notamment d'origine juive, chez lesquels l'incidence est cinq fois plus élevée que dans la population générale, alors qu'elle est plus rare chez les sujets d'origine africaine ou asiatique[4 5].

Dans la population pédiatrique, les études épidémiologiques sont plus rares, l'incidence en Europe du Nord est de 2 à 4 pour 100000 enfants et par an[6].

Pour la région Nord et Ouest de la France, l'incidence est de 1,6 à 2,9 pour 100.000 enfants et par an. Elle constitue 20 à 25 p. 100 de la totalité des maladies de Crohn[7 8].

Elle atteinte plus souvent le garçon que la fille avec un sex-ratio de 0,65.

Selon les équipes, le diagnostic est porté entre 10 et 16 ans dans 75% des cas, dans 25 p. 100 chez l'enfant plus jeune et 3 p. 100 chez le nourrisson[9].

On retrouve des antécédents familiaux dans environ 10 % des cas. Dans 5 % dans cas, il existe une parenté de premier degré et la prévalence familiale est 13 à 40 fois plus élevée[10 11].

Les études portant sur des jumeaux montrent un taux de concordance de 58 % chez les jumeaux monozygotes, significativement supérieur au taux des jumeaux dizygotes de 3,9 %[12 13].

c) Génétique de la maladie de Crohn.

De nombreuses observations cliniques suggèrent que les facteurs génétiques contribuent à la constitution d'une susceptibilité aux maladies inflammatoires du tube digestif. Ceci prend en compte les larges variations d'incidence et de prévalence de la maladie de Crohn dans différentes populations. Plusieurs études ont suggéré que les parents de premier degré d'un patient atteint de maladie de Crohn ont un risque de présenter la maladie augmenté d'un facteur 4 à 20[14].

Sur les 15 dernières années, un grand nombre de gènes candidats a été étudié.

L'étude de l'ADN de patients atteints de maladie de Crohn a permis d'identifier des *locus* potentiels désigné sous le terme de gène IBD1 (pour Inflammatory Bowel Disease 1), situés sur le chromosome 16.

L'étude spécifique de ce chromosome a permis la mise en évidence d'un gène responsable, au moins en partie de la maladie. Ce gène code pour un protéine cytoplasmique nommée NOD2 (ou CARD 15 = caspase activation and recruitement domain) qui est exprimée dans les macrophages et qui pourrait servir de récepteur au lipopolysaccharides bactériens, régulant peut-être l'activation du facteur nucléaire-κB et l'apoptose des macrophages.

Les patients Européens et d'Amérique du Nord souffrant de maladie de Crohn ont plus de risque d'avoir des mutations du gène de NOD2 que les sujets sains.

Paradoxalement, ces variants NOD2 résultent en une réduction de l'activation du facteur nucléaire-κB des macrophages en réponse aux lipopolysaccharides.

Les sujets homozygotes pour un variant du gène NOD2 pourraient avoir un risque accru de maladie de Crohn de 20 fois augmenté avec une prédilection particulière pour une atteinte iléale[15].

Les maladies de Crohn à développement précoce semblent être associées avec un gène situé sur le chromosome 5 à proximité des gènes codant pour une variété de récepteurs à des cytokines[16].

d) Anatomo-pathologie de la maladie de Crohn.

L'aspect histologique des lésions associe des ulcérations, une inflammation pariétale et de la fibrose lorsque la maladie est à sa phase chronique[17 18 19].

On rencontre deux formes d'ulcérations de la muqueuse, soit larges respectant la musculeuse, soit étroites, profondes et longitudinales, emportant la musculeuse et pouvant être responsable de perforations digestives et de fistules. Autour de ces zones ulcérées, se fait jour une inflammation non spécifique.

Au début de la maladie ou dans le pourtour des lésions évoluées, peuvent se voir des ulcérations aphtoïdes évocatrices de la maladie.

L'inflammation de la paroi de l'intestin est surtout typique à distance des lésions ulcérées. Elle associe une atteinte panmurale, c'est-à-dire des trois tuniques de la paroi digestive, dont le caractère nodulaire oriente vers le diagnostic. Il s'agit d'agrégats lymphoïdes ou îlots épithélioïdes. Le granulome épithélioïde gigantocellulaire est caractéristique, mais, malheureusement inconstant (environ 50 p. 100 des cas). Il est constitué d'une couronne lymphoïde, les cellules épithélioïdes

et géantes au centre sont peu nombreuses. A la différence du granulome retrouvé dans les infections à mycobactéries, il n'y a jamais, dans la maladie de Crohn, d'évolution vers la nécrose caséeuse. On le retrouve le plus souvent au niveau de l'intestin terminal, à la phase initiale de la maladie[20] [21] , au niveau des zones pathologiques et dans les ganglions lymphatiques. On peut également le trouver sur des biopsies réalisées en zone macroscopiquement saine.

La fibrose est un aspect plus tardif de la maladie apparaissant après plusieurs mois à années d'évolution et témoignant d'un processus cicatriciel. Elle est notable au niveau de la sous muqueuse en regard des trajets des fistules ou des fissures constituant des zones de sténose compliquant l'évolution de la maladie.

L'étude immuno-histochimique permet de caractériser l'inflammation au niveau des lésions. On note une augmentation des macrophages, des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et des lymphocytes T et B. Les phénotypes de plasmocytes sont de types IgG et plus particulièrement IgG2 dans la maladie de Crohn alors qu'ils sont de types IgG1 dans la rectocolite hémorragique, autre maladie inflammatoire chronique du tube digestif. Le nombre absolu de lymphocytes T est très augmenté, sans modification du rapport CD4/CD8. Il y a cependant une augmentation de l'expression des marqueurs d'activation CD25.

De nombreuses cytokines sont augmentées, ainsi, l'Interleukine 1 (Il-1) et le TNF-α, produits par les macrophages, l'interleukine 5 (Il-5) pour les polynucléaires éosinophiles et l'interféron-γ (IFN-γ), l'Interleukine 10 (Il-10) et Interleukine 2 (Il-2) pour les cellules lymphocytaires.

On a pu démontrer l'augmentation locale des leucotriènes et Prostaglandines E2 aboutissant à une élévation de la production de radicaux libres et d'oxyde nitrique.

De plus, les études récentes ont permis de caractériser l'inflammation en fonction de l'ancienneté de la maladie. Ainsi, dans la maladie de Crohn récente, on note, localement, un profil des cytokines inflammatoires de type TH2 avec élévation de l'Interleukine 4 (Il-4), des Immunoglobulines E, des chimiokines RANTES, MPC4 et des polynucléaires éosinophiles, alors que dans la maladie à la phase chronique, on retrouve un profil de type TH1 avec augmentation de l'IFN-α, de l'Il-1β et du TNF-α, associée à une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles.

Les biopsies en muqueuse saine ne retrouvent pas d'anomalie de l'expression des cytokines TH1 ou TH2.

2) Inflammation et maladie de Crohn.

L'étiologie et la pathogénie des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif sont inconnues, mais les mécanismes immunitaires y jouent un rôle fondamental dans la médiation des lésions intestinales et pour partie des manifestations systémiques. Ainsi, une hypergammaglobulinémie et l'existence d'auto anticorps sont fréquemment rencontrées. De plus, les thérapeutiques immunosuppressives font partie des traitements de référence en ce qui concerne la thérapeutique de fond de la maladie. Les corticostéroïdes restent la pierre angulaire du traitement des poussées modérées à sévères de la maladie[22] [23] [24], mais d'autres

immunosuppresseurs ont fait la preuve de leur efficacité, comme c'est le cas pour la ciclosporine[25], le méthotrexate[26] ou les anticorps monoclonaux anti-TNFα[27].

a) Immunité cellulaire.

On note une augmentation du nombre de cellules mononuclées au sein de la *lamina propria*. Une grande partie de ces cellules mononuclées de l'infiltrat inflammatoire expriment le récepteur de l'Il-2[28]. Ce dernier est exprimé à la surface des cellules lymphoïdes activées que sont les lymphocytes, les macrophages et les cellules dites Natural-Killer (NK).

Les cellules lymphoïdes comprises dans les lésions des patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique du tube digestif ont été initialement identifiées (par immunohistochimie à l'aide d'anticorps anti-CD25) comme étant des macrophages de la *lamina propria*.

Cependant, dans la maladie de Crohn, de nombreux lymphocytes T exprimant le récepteur de l'IL-2 (RIL-2) ont été mis en évidence. Ces lymphocytes T semblent avoir perdu leur tolérance vis à vis de nombreux antigènes bactériens et alimentaires normalement présents dans le tube digestif[29].

Le facteur créant ce dérèglement pourrait être l'agent causal de la maladie.

Les lymphocytes T et les macrophages peuvent libérer des récepteurs de l'Il-2 sous forme soluble in vitro et in vivo. Ces récepteurs sont significativement augmentés chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique du tube digestif[30 31].

b) Expression des antigènes HLA de classe II.

Les cellules normales de l'épithélium colique n'expriment pas les antigènes HLA de classe II. Cependant, dans les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, l'épithélium développe une forte expression des antigènes HLA-DR[32].

Cette augmentation des antigènes HLA de classe II pourrait être une conséquence d'une production d'IIFN-γ et de Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) par les lymphocytes T activés et les macrophages[33]. Le rôle de ces antigènes HLA de Classe II dans l'épithélium colique est inconnu. Leur expression est caractéristique des cellules présentant les antigènes comme le sont les lymphocytes B et les macrophages. Ainsi, les cellules épithéliales coliques positives pour les antigènes HLA de classe II pourraient alors être impliquées dans la présentation d'antigènes aux lymphocytes T comme c'est le cas de l'expression de ces antigènes HLA sur les lymphocytes B et les macrophages.

Il a été démontré que les salicylates utilisés dans les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif (acide 5-aminosalicylique) freinent l'expression des antigènes HLA induite par l'IFN-γ sur les cellules épithéliales du côlon. Cet effet pourrait être le mode d'action de ces drogues dans les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif [34].

c) Les médiateurs solubles.

Les cytokines et autres médiateurs de l'inflammation produits par les cellules lymphoïdes activées pourraient être responsables de certaines manifestations systémiques des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, comme la cachexie, le retard de croissance staturo-pondéral, la fièvre sur le plan clinique et l'élévation des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (Protéine C Réactive, orosomucoïde, fibrinogène, alpha-1-antitrypsine), la baisse de l'albumine plasmatique, de la ferritinémie et la zincémie sur le plan biologique.

Elles pourraient également jouer un rôle fondamental dans la genèse des lésions histologiques de la maladie.

i) Les cytokines proinflammatoires.

(1) Le Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-α).

Le TNF-α, libéré principalement par les macrophages, joue un rôle important dans le développement de la cachexie et de l'arrêt de croissance staturo-pondérale chez les animaux de laboratoire. Il a aussi des effets proinflammatoires et est important dans la formation des granulomes. Il cause des lésions tissulaires et promeut l'infiltration des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. La production de TNF-α dans la muqueuse intestinale est augmentée dans la maladie de Crohn [35], bien que le taux plasmatique n'en soit pas constamment augmenté[36]. Cependant, les concentrations de TNF-α dans les selles sont très élevées dans les maladies inflammatoires

chroniques du tube digestif actives, alors qu'elle redeviennent normal en cas de rémission[37].

(2) L'Interleukine-1.

L'Il-1, produite par les macrophages et de nombreuses cellules d'autres tissus, est un des médiateurs clefs de la réponse immunitaire.

Elle provoque la synthèse de médiateurs de l'inflammation comme les prostaglandines et les leucotriènes et stimule la production des agents de la phase aiguë de l'inflammation comme la Protéine C Réactive par le foie.

Elle entraîne de la fièvre.

L'Il-1 est produite en grande quantité par les cellules mononucléées du sang périphérique et elle est libérée spontanément par les cellules mononucléées de la *lamina propria* dans les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif[38] .

Dans un modèle animal (chez le lapin) de colite induite par des complexes immuns, on a observé une augmentation significative de l'expression de l'ARNm et de la synthèse d'Il-1, suivies par la production de prostaglandines et leucotriènes. Cette cascade inflammatoire pouvait alors être contrôlée par l'utilisation d'antagonistes spécifiques du récepteur de l'Il-1[39]. Ainsi, l'Il -1 pourrait être un des médiateurs clefs des réactions immunologiques et des lésions tissulaires dans les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif.

(3) L'interleukine-6.

L'Il-6 est une cytokine anticorps produite par les macrophages et les lymphocytes. C'est un facteur de croissance et de différenciation extrêmement important pour les lymphocytes T et B et un puissant inducteur de la phase aiguë de l'inflammation complété d'un régulateur de la réponse immunitaire. Le rôle de l'Il-6 dans les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif n'est pas clair, mais on observe une augmentation du taux plasmatique de cette cytokine chez les malades souffrant d'une maladie de Crohn [40 41] et des études récentes montrent l'intérêt des inhibiteurs de l'Il-6 dans le traitement de la maladie de Crohn de l'adulte, permettant de suspecter un rôle fondamental de cette cytokine dans le processus inflammatoire de la maladie[42 43].

(4) La calprotectine fécale.

Plusieurs études récentes montrent une augmentation de cette molécule dans les selles des patients en poussée de maladie de Crohn. Cette substance représente 60% des protéines du cytosol des polynucléaires neutrophiles, et est donc une représentation de l'inflammation muqueuse[44].

(5) Cytokines immunorégulatrices.

(a) Interleukine-2.

L'Il-2 est secrétée par les lymphocytes T uniquement. Elle joue un rôle majeur dans l'expansion et la différenciation de la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Mais les récepteurs de l'Il-2 ne sont pas exprimés avant que le récepteur de l'antigène ne soit activé, afin de garantir la clonalité de la réponse immunitaire des lymphocytes T. Une augmentation du nombre de lymphocytes T activés a été décrite dans la maladie de Crohn, associée à réponse immunitaire de médiation cellulaire au sein des lésions de la maladie comportant une fibrose chronique et des formations granulomateuses[45]. Des taux plasmatiques élevés d'Il-2 ont été relevés dans la maladie de Crohn associés à une libération accrue d'Il-2 par les lymphocytes de la *lamina propria*.

3) Le TGF-β[46].

a) Définition.

TGF-β=Transforming Growth Factor β.

Il s'agit d'une famille de cytokines comportant une vingtaine de représentants. On les retrouve dans la plupart des espèces animales. Ces substances sont dotées de multiples actions biologiques.

b) Synonymes.

Comme nous le verrons, le TGF-β est une substance ubiquitaire possédant des activités physiologiques multiples. Ce caractère ubiquitaire a fait qu'il a été décrit dans différents tissus de l'organisme sous des appellations différentes.

On retrouve ainsi le terme d'Aqueous humor lymphocyte inhibitory activity signifiant activité inhibitrice des lymphocytes de l'humeur aqueuse, Corneal epithelial inhibitor of stromal cell collagenase synthesis (TGF-β2), i.e. inhibiteur de l'épithélium cornéen de la synthèse des collagénases des cellules du stroma au niveau ophtalmologique, CIF-A (cartilage inducing factor A =TGF-beta-1) et CIF-B (cartilage inducing factor B =TGF-β2) au niveau des tissues cartilagineux. Il porte également les noms de DIF (differentiation-inhibiting factor), facteur inhibant la différenciation, DSF (decidual suppressor factor =TGF-β2), EIF (Epstein-Barr virus inducing factor), pour facteur d'induction de l'Epstein-Barr virus, Epithelial cell growth inhibiting factor (facteur inhibant la croissance des cellules épithéliales), G-TsF (glioma-derived T-cell suppressor factor), pour facteur inhibant l'activité des lymphocytes T dérivé des gliomes.

D'autres synonymes sont : ISF (immunosuppressive factor =TGF-beta-1), pour facteur immunosuppresseur, MDGF (milk-derived growth factor), MGF (milk growth factor), MGF-a (milk growth factor a=TGF-β2), MGF-b (milk growth factor b =TGF-β1) pour ce qui concerne le lait.

Enfin, d'autres noms utilisés pour désigner cette substance sont : PDGI (platelet-derived endothelial cell growth inhibitor =TGF-β1) i.e. inhibiteur de la croissance des cellules endothéliales dérivé des plaquettes, TCGF (transformed cell growth factor), TGI (tissue-derived growth inhibitor), pour inhibiteur de croissance dérivé des tissus, ou encore TIF-1 (tumor inducing factor-1) dans les tumeurs.

Site	Nom	Type
Œil :		
Humeur aqueuse	Aqueous humor lymphocyte inhibitor (AHLI)	
Cornée	Corneal epithelial inhibitor of stroma cell collagenase synthesis	TGF-β 2
Cartilages	Cartilage inducing factor A (CIF-A)	TGF-β 1
	Cartilage inducing factor B (CIF-B)	TGF-β 2
Système immunitaire	Immunosuppressor factor (ISF)	TGF-β 1
Lait	Milk-derived growth factor (MDGF)	
	Milk growth factor a (MGF-a)	TGF-β 2
	Milk growth factor b (MGF-b)	TGF-β 1
Endothélium	Platelet derived endothelial cell growth inhibitor (PDGI)	TGF-β 1
Croissance et	Differentiation inhibiting factor (DIF)	
différenciation	Decidual suppressor factor (DSF)	TGF-β 2
tissulaire	Epithelial cell growth inhibiting factor (ECGIF)	
	Tissue derived growth inhibitor (TGI)	

Tableau 1. Sites de sécrétion et dénomination du TGF- β.

c) TGF-β en physiologie.

i) Généralités.

Il y a 3 isoformes de TGF-β1, TGF-β2 et TGF-β3. Chaque iso forme, codée par un gène distinct, est exprimée de façon propre à chaque organe et à chaque étape du développement.

Le gène du TGF-β1 est exprimé dans les cellules endothéliales, hématopoïétiques et les cellules du tissu conjonctif.

Le gène du TGF-β2, dans les cellules épithéliales et les neurones et celui du TGF-β3, dans les cellules mésenchymateuses.

Cette cytokine est également présente dans le lait ; on trouve ainsi entre autres synonymes pour cette substance les noms de MDGF (milk-derived growth factor), MGF (milk growth factor), MGF-a (milk growth factor a = TGF-β 2) et MGF-b (milk growth factor b = TGF-β 1).

Au cours du développement, le TGF-β1 et TGF-β3 sont exprimés précocement dans les structures subissant la morphogenèse et le TGF-β2 est exprimé plus tard dans les épithéliums matures et différenciés[47].

Les trois isoformes se retrouvent de manière très conservée chez les mammifères, suggérant des fonctions biologiques essentielles.

ii) Caractéristiques biochimiques.

Les TGF-β sont des petites protéines de 25kDa, dans leur forme active, comportant 2 chaînes polypeptidiques identiques.

Chaque iso forme est synthétisé sous la forme d'un grand précurseur contenant une région appelée pro peptide en plus du TGF-β. Ce précurseur comporte de 390 à 410 acides aminé (AA) et est un monomère.

La partie C terminale de 112 AA est le facteur biologiquement actif quand il est sous forme dimérique.

Cette partie C terminale contient toujours 9 résidus cystéines, 8 de ces résidus sont impliqués dans 4 ponts intra-chaînes et un neuvième assure la dimérisation (pont inter chaîne).

Les TGF-β1, TGF-β2 et TGF-β3 ont, entre eux, 72 à 80 % d'identité de séquence. En revanche, leurs parties N terminales divergent : TGF-β1 et TGF-β2 contiennent 3 sites de N-glycosylation contre 4 pour TGF-β3.

Le tétrapéptide RGDL (Arg-Gly-Asp-Leu), impliqué comme signal de reconnaissance dans les interactions entre les protéines de la matrice extracellulaire et la surface des cellules est présent sur le TGF-β1 et 3, mais absent du TGF-β2.

iii) Modalités de sécrétion.

Le TGF-β est synthétisé sous la forme d'un précurseur (cf. ci-dessus). Il est clivé du pro peptide avant que le précurseur ne soit secrété par la cellule, mais reste lié au pro peptide au moyen de des liaisons non covalentes.

Après sécrétion, la majorité du TGF-β est stockée dans la matrice extracellulaire, sous la forme d'un complexe de haut poids moléculaire biologiquement inactif appelé TGF-β latent, composé du domaine C-Terminal actif (dimère de 25kDa) avec la partie N-Terminale du précurseur (dimère de 74kDa : Latency Associated Peptide= LAP =propeptide) et une protéine appelée « Latent TGF-β Binding Protein » = LTBP.

La liaison TGF-β-LTBP par des ponts disulfures évite que le TGF-β ne se lie à son récepteur.

Il y a 4 sortes de LTBP avec une spécificité de tissus.

In vivo, le TGF-β est libéré du complexe par une glycoprotéine multifonctionnelle de la matrice extracellulaire, la Thrombospondine1, qui semble agir en changeant la conformation de la LTBP.

Le TGF-β peut également être activé par la plasmine.

Il s'agit là de la voie d'activation commune à tous les tissus, en dehors des plaquettes, où le TGF-β est stocké dans les granules qui sont libérés lors de l'activation plaquettaire.

Après activation, le TGF-β est séquestré par la β2microglobuline et éliminé par le foie.

iv) Les gènes.

Ils contiennent 7 exons et 6 introns.

Le gène du TGF-β1 se situe sur le chromosome 19 en situation 19q13, celui du TGF-β2, sur le chromosome 1, en 1q41 et celui du TGF-β3 sur le chromosome 14 en 14q24.

v) Les récepteurs.

Il y a 3 récepteurs de membrane de haute affinité appelés type I, II et III.

Les récepteurs de type III sont les plus abondants, ils fonctionnent par liaison au TGF-β, puis en le transférant aux récepteurs signalants : les récepteurs de type I et II qui possèdent une activité Sérine/Thréonine kinase dans leurs domaines intracellulaires qui initie le signal intracellulaire par phosphorylation de plusieurs facteurs de transcription appelés Smads (de Sma et MAD=gènes homologues chez *Caernorhabditis elegans* et *Drosophila melanogaster*).

Le TGF-β se lie soit au récepteur de type III qui ensuite le présente aux récepteurs de type II, soit directement au récepteur de type II.

Une fois activés par le TGF-β les récepteurs de type II recrutent, lient et transphosphorylent les récepteurs de type I, stimulant ainsi leur activité protéine kinase.

Le récepteur de type I activé phosphoryle Smad 2ou 3 qui se lie à Smad 4.Ce complexe Smad est transféré dans le noyau où il interagit avec différents facteurs de transcription, d'une manière spécifique à chaque type de cellule, afin de réguler la transcription de nombreux gènes.

vi) Rôles en physiologie.

(1) Effets sur la prolifération cellulaire.

Les cellules en cours de prolifération réalisent un cycle divisé en 4 phases.

Pendant la phase G1 (gap1), des protéines et de l'ARNm sont synthétisés ; pendant la phase S, un nouvel ADN est formé ; pendant la phase G2 (gap2), les chromosomes nouvellement dupliqués se condensent et, durant la phase M, la cellule réalise sa mitose pour former deux cellules filles.

Le TGF-β régule la prolifération cellulaire d'une façon spécifique à chaque cellule. Dans la plupart des cellules épithéliales, endothéliales et hématopoïétiques, le TGF-β est un puissant inhibiteur de la prolifération cellulaire. Il bloque le cycle cellulaire en phase G1 par stimulation de la production de l'inhibiteur p15 des protéines kinases et en inhibant la fonction ou la production de régulateurs essentiels du cycle cellulaire (protéines kinases 2 et 4 cycline dépendantes et cyclines A et E), inhibant ainsi la

prolifération, induisant la différenciation et la mort cellulaire programmée ou apoptose.

On note, dans la maladie de Crohn, un défaut d'apoptose par intervention sur le facteur nucléaire-κB.

(2) Effets sur les fonctions cellulaires.

Le TGF-β est un des plus puissants régulateurs de la production et de l'apposition de composants de la matrice extracellulaire. Il stimule la production et influe sur les propriétés d'adhésion de la matrice extracellulaire par deux mécanismes principaux :

Tout d'abord, le TGF-β stimule les fibroblastes et les autres cellules pour produire des protéines de structure et des protéines d'adhésion, incluant le collagène, la fibronectine et les intégrines.

Ensuite, il réduit la production d'enzymes qui dégradent la matrice extracellulaire, comportant la collagénase, l'héparinase et la stromelysine (dite aussi « matrix metalloproteinase » ou métalloprotéinase de la matrice) et accroît la production de protéines qui inhibent les enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire incluant l'inhibiteur de type I de l'activateur du plasminogène et l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéase.

Le résultat net de ces effets est un accroissement de la production des protéines de la matrice extracellulaire et soit une augmentation ou une diminution des propriétés d'adhésion des cellules d'une façon spécifique à chaque type de cellule.

(3) Effets sur l'angiogenèse.

Le TGF-β stimule directement l'angiogenèse in vivo, l'expression de l'endogline du récepteur du TGF-β est accrue pendant l'angiogenèse.

(4) Effets immunosuppresseurs.

Le TGF-β qui est produit par les leucocytes, favorise leur différenciation et inhibe leur prolifération et activation. De plus, le TGF-β promeut les stimuli chimiotactiques pour la migration des leucocytes et régule la localisation de ces cellules médiée par les molécules d'adhésion. Les souris déficientes en TGF-β meurent d'inflammation gastrique, pulmonaire et cardiaque, ce qui suggère que le TGF-β possède un rôle vital de suppression de l'activation et de la prolifération de ces cellules. Les souris transgéniques déficientes en Smad3 développent des infections muqueuses chroniques.

Le TGF-β bloque la prolifération des lymphocytes B, entraînant une réduction de la production des immunoglobulines (essentiellement IgG et M, car la sécrétion d'IgA est activée par le TGF-β. La prolifération des lymphocytes T cytotoxiques est inhibée (in vitro) par le TGF-β au début de leur développement, mais leur activité n'est pas affectée.

L'activation des lymphocytes T cytotoxiques est diminuée par diminution de l'expression du récepteur de l'IL-2.

L'activité des Natural Killer est bloquée par le TGF-β même en présence de l'IFN-γ, mais pas en présence de l'IL-2.

Au début de l'inflammation, le TGF-β, à des concentrations faibles, attire les monocytes, les neutrophiles et les lymphocytes T par chimiotactisme et stimule la production d'autres cytokines. Après la maturation et l'activation de ces cellules aux sites de blessures ou d'inflammation, l'action du TGF-β, alors à des concentrations élevées, change vers une désactivation de ces cellules. La réponse du TGF-β varie en fonction de la différenciation de la cellule cible.

vii) TGF-β en pathologie.

(1) TGF- β et fibrose.

Le TGF-β, par ses effets suppresseurs du système immunitaire et inducteurs des composants de la matrice extra cellulaire, joue un rôle essentiel dans la cicatrisation. Cependant, une production excessive de TGF-β peut entraîner une apposition excessive de tissu cicatriciel conduisant à une fibrose.

Chez l'animal, la surexpression de TGF-β entraîne une fibrose rénale, hépatique et pulmonaire. Cette fibrose pathologique est médiée par le TGF-β les lésions tissulaires induisant une production accrue de TGF-β avant que la production de matrice extracellulaire n'augmente. Les niveaux de TGF-β et de son ARNm sont élevés dans les organes atteints de fibrose, de même, l'apport de TGF-β exogène

entraîne une fibrose, même en l'absence de lésion tissulaire préalable ; à l'inverse, les inhibiteurs du récepteur TGF-β réduisent ou suppriment la fibrose.

L'expression de ARNm du TGF-β et la production de TGF-β est accrue chez les patients souffrant d'une maladie fibrosante du rein, y compris la maladie de Berger, la glomérulonéphrite segmentaire et focale, la néphropathie du Lupus et les néphropathies diabétique et du VIH. L'expression de l'ARNm du TGF-β et la production de TGF-β dans le foie sont également augmentées dans les infections à virus de l'hépatite C (VHC), dans la fibrose hépatique induite par l'alcool, dans les hépatites auto immunes et, au niveau du poumon, dans les fibroses pulmonaires induites par la bléomycine et les fibroses pulmonaires dites idiopathiques, de même que dans différents organes comme la peau au cours de la sclérodermie généralisée, la myélofibrose, la vitréo-rétinopathie proliférative, dans la maladie de Crohn[48] et dans le syndrome myalgie éosinophilie.

(2) TGF-β et athérosclérose.

Le TGF-β inhibe la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses et endothéliales. L'Apolipoprotéine (a), un homologue du plasminogène, est un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire quand elle est exprimée à un niveau élevé. Chez la souris, l'expression de l'Apolipoprotéine (a), inhibe l'activation du TGF-β (par compétition avec le plasminogène qui ne peut plus, alors, scinder le TGF-β, inhibant son activation), favorisant la prolifération des cellules musculaires

lisses et le développement de lésions athéromateuses. Inversement, le traitement de souris avec un anti-œstrogène, le tamoxifène, augmente le taux sérique de TGF-β1 et empêche la formation de lésions aortiques d'athérome. Cette hypothèse est de plus soutenue par le fait que le taux sérique de TGF-β des malades présentant une athérosclérose est bas[49].

Des mutations ou une diminution d'expression du gène du récepteur de type II du TGF-β ont été détectées dans des clones de cellules de lésions d'athérosclérose.

(3) TGF-β et développement.

Les souris ayant un déficit génétiquement induit en TGF-β2 ont des malformations cardiaques, pulmonaires, cranio-faciales et urogénitales.

Les souris ayant un déficit génétiquement induit en TGF-β3 ont des fentes palatines.

Des polymorphismes des gènes du TGF-β3 ont été corrélés au développement de fentes palatines dans l'espèce humaine. Bien que le développement de ces fentes soit complexe, ces polymorphismes entrent en synergie avec des facteurs de risque environnementaux connus pour être-en partie-responsables de ces malformations (tabagisme maternel et consommation d'alcool pendant la grossesse).

viii)Implications pour le diagnostic et le pronostic de maladies humaines.

Les taux de TGF-β dans le sérum et ceux de son ARNm dans les tissus peuvent être mesurés et être utilisés comme marqueurs pour le diagnostic ou le pronostic dans certaines pathologies.

Des taux tissulaires élevés de TGF-β1 sont associés aux rejets chroniques dans les transplantations pulmonaires et avec un taux de survie plus faible chez les sujets atteints de cancer de l'estomac.

Des taux sériques élevés de TGF-β1 sont relevés chez les patients souffrant de cancer invasif de la prostate, de cancer recto colique et d'hépatite virale chronique.

L'excrétion urinaire de TGF-β1 est accrue chez les sujets présentant un carcinome hépatocellulaire.

De plus, un taux sérique élevé de TGF-β1 est corrélé avec le développement d'une fibrose chez les patientes traitées pour un cancer du sein et recevant une radiothérapie, avec la survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chronique, d'une pneumopathie interstitielle primitive, d'une maladie veino-occlusive chez les greffés et d'une fibrose péritonéale chez les malades dialysés par dialyse péritonéale continue. Enfin, une élévation précoce du taux de TGF-β2 est prédictive d'une bonne réponse au traitement chez les patientes traitées par tamoxifène pour cancer du sein.

Des mutations du gène du TGF- TGF-β 1 conduisant à une augmentation de sa synthèse ont été associées à la fibrose des tuniques vasculaires et à l'hypertension artérielle.

Des mutations conduisant à une diminution de synthèse ont, elles, été reliées à l'ostéoporose.

ix) Implications thérapeutiques.

Le rôle du TGF-β en pathologie humaine comporte deux thèmes majeurs : le premier impliquant une augmentation de l'activité du TGF-β, comme on l'observe chez les malades présentant une fibrose ou dans les cancers en progression et le second impliquant une baisse de cette activité comme on l'observe dans les situations de tumorogenèse précoce, la THH, certaines anomalies du développement et l'athérosclérose.

Pour que le TGF-β agisse, il faut que les cellules le produisent et le secrètent, qu'il soit activé ou libéré du complexe latent avant de se fixer sur ses récepteurs à la surface des cellules cibles. Il faut ensuite que le signal intracellulaire soit transmis au noyau par le biais des complexes Smad. Ces étapes sont potentiellement altérées en pathologie humaine et chacune peut représenter une cible thérapeutique éventuelle.

De nombreuses études chez l'animal, visant à étudier les situations pathologiques dans lesquelles on rencontre un déficit de l'activité du TGF-β ont montré que l'administration de TGF-β exogène pourrait favoriser la consolidation des fractures ou

défects osseux et la cicatrisation des blessures qu'elles soient aiguës ou chroniques[50 51].

Les tentatives de blocage de l'activité excessive du TGF-β ont conduit au développement d'anticorps anti-TGF-β et d'inhibiteurs naturels du TGF-β (comme la décorine). Tous deux inhibent la fixation du TGF-β à son récepteur membranaire, bloquant le signal du TGF-β. Chez la souris transgénique présentant une fibrose pulmonaire induite par la bléomycine, l'expression de Smad7, qui possède une activité inhibitrice, réduit la fibrose. De plus, l'expression d'un récepteur négatif dominant de type II chez le rat, prévient la fibrose hépatique induite par la diméthylnitrosamine. Enfin, le traitement par des anticorps anti-TGF-β supprime la fibrose rénale dans les maladies rénales compliquées de fibroses de cet organe. Après chirurgie du glaucome chez le lapin, ce type de traitement par anticorps anti-TGF-β inhibe la formation de cicatrices[52].

Chez l'homme, le succès des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) dans le traitement de la néphropathie diabétique, de l'IFN-α dans le traitement de la fibrose hépatique, de l'azathioprine et de la prédnisone dans le traitement de l'hépatite auto-immune et de l'IFN-γ-1b dans le traitement de la fibrose pulmonaire, est en partie dû à la capacité de ces drogues ou cytokines à réduire les taux sériques de TGF-β. En fait, l'efficacité des IEC pour maintenir une fonction rénale normale et de l'IFN-α dans le traitement de la fibrose hépatique est directement corrélée avec une diminution du taux sérique de TGF-β.

Dans un essai thérapeutique de phase 2 incluant 177 patients atteints de diabète, 60 % des ulcères plantaires ont guéri grâce à un traitement local par TGF-β2, contre 32 % chez les sujets traités par placebo.

Comme nous le verrons plus loin, dans la maladie de Crohn, l'utilisation de solutions pour alimentation entérale, riches en TGF-β (AL110® puis CT3211 commercialisé sous le nom de MODULEN® IBD) a permis d'obtenir des rémissions dans la maladie de Crohn de l'enfant, de manière significative, dans des études contrôlées, versus une corticothérapie par voie générale.

4) Nutrition et maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent.

a) Nutrition et étiopathogénie de la maladie de Crohn.

Bien que l'étiologie et la pathogénie de la maladie de Crohn restent à élucider, la recherche commence à apporter des réponses.

Les facteurs génétiques jouent un rôle évident et prépondérant, causant des dysfonctions immunitaires, comme on peut le constater avec les paires de jumeaux homozygotes dont le taux de concordance est de 58 % alors qu'il n'est que de 3,9 % pour des jumeaux dizygotes ; mais la relation entre les facteurs génétiques et le développement de la maladie est complexe et on suggère aujourd'hui que l'activation des cytokines proinflammatoires serait importante, causant une stimulation des cellules mononuclées responsables de la production de cytokines et de l'expression de leurs récepteurs.

Ceci permet de supposer que les gènes de ces cytokines seraient des gènes candidats importants dans les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif.

Cependant, les études concernant les associations alléliques dans la maladie de Crohn n'ont pas permis de démontrer formellement que les gènes codant pour ces cytokines sont des déterminants importants pour la susceptibilité à développer la maladie.

Étant donné l'aptitude d'antigènes spécifiques à traverser la barrière de défense de la muqueuse digestive et d'induire une réponse immunitaire, nous n'avons pas la preuve que cette réponse est, d'une certaine façon, spécifique des malades atteints de maladie de Crohn.

La réponse pourrait se trouver dans le contrôle de l'environnement de la lumière intestinale et dans la capacité de certains antigènes à pénétrer la muqueuse.

De plus divers facteurs environnementaux spécifiques ou non sont considérés comme étant associés avec l'induction ou l'exacerbation des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif.

Comme nous l'avons vu (cf. : b) Épidémiologie de la maladie de Crohn de l'enfant.), l'incidence de la maladie de Crohn est plus élevée dans les zones urbaines que dans les zones rurales et sa prévalence s'est accrue durant les dernières décennies, suivant l'urbanisation des régions alors que les facteurs génétiques prédisposant restaient, a priori, stables par ailleurs.

Tous ces éléments suggèrent que les facteurs alimentaires pourraient être importants.

Les études épidémiologiques ont démontré que les patients souffrant de maladie de Crohn ont des apports en saccharose et sucres raffinés plus élevés et des apports en fruits et légumes frais moins importants que la population générale[53]. Mais ces études ne permettent pas de dire si cette différence est primitive ou secondaire au développement de la maladie.

Dans une étude, Reif et al. ont tenté de déterminer les facteurs alimentaires prémorbides et ont suggéré que le développement de la maladie était corrélé positivement avec des apports en saccharose élevés et négativement avec las apports en fructose, magnésium et vitamine C présents dans les fruits et légumes[54].

King et al. ont décrit une intolérance au chocolat chez certains malades atteints de maladie de Crohn et une aversion chez la plupart d'entre eux pour des produits de consommation courante comme le lait de vache ou la levure de boulanger[55].

D'autres ont démontré une corrélation avec des prises importantes de soda au cola, de chewing-gum ou de chocolat qui contiennent tous des concentrations importantes en hydrates de carbone, ainsi qu'une corrélation négative avec les apports en agrumes.

Dans étude épidémiologique regroupant 819 malades atteints de maladie inflammatoire du tube digestif (594 patients atteints de recto-colite hémorragique et 225 de maladie de Crohn), Corrao et coll. ont démontré que les malades avaient reçu statistiquement moins de lait maternel que les témoins, faisant de ce mode d'alimentation du nourrisson un facteur protecteur vis à vis des maladies inflammatoires du tube digestif ou de l'allaitement artificiel un facteur de risque[56].

Il a également été suggéré que des apports alimentaires importants en lipides (notamment en acides gras de la série ω-6) seraient associés avec la survenue d'une maladie de Crohn[57].

La consommation d'huiles de poisson a été associée avec un plus bas taux de rechutes de la maladie (acides gras de la série ω-3)[58], ce qui pourrait être dû à leurs propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires[59].

Récemment, Powell et al[60] ont suggéré que des microparticules inertes, inorganiques et non nutritives comme des contaminants naturels (boues, poussières), des additifs alimentaires pourraient se mélanger avec des composants de la lumière intestinale, comme les lipopolysaccharides de la parois des bactéries, qui sont abondantes dans le tube digestif, pour former des particules antigéniques, qui, une fois absorbées par la muqueuse digestive pourraient induire une réponse immunitaire à partir des cellules mononuclées à la fois localement dans la muqueuse digestive, mais aussi dans la circulation systémique. Ces particules, particulièrement le dioxyde de titane et les aluminosilicates ont été identifiés dans les phagocytes des formations lymphoïdes intestinales. Ces dernières sont essentiellement présentes au niveau de l'intestin grêle distal, localisation préférentielle de la maladie de Crohn[61].

b) Dénutrition et maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent.

Dans la maladie de Crohn, la malnutrition protéino-énergétique (MPE) est un problème fréquent. En effet, des études américaines ont montré que 85 % des patients hospitalisés au cours d'une poussée ont une MPE[62] [63]et que 23 % des

patients ambulatoires ont des paramètres anthropométriques et biochimiques anormaux, indiquant une MPE[64].

En plus de la MPE, des déficits en vitamines, minéraux et oligo-éléments peuvent survenir chez ces patients, qu'ils soient hospitalisés ou en ambulatoire (Tableau 3).

Plusieurs déficits nutritionnels ont un retentissement clinique, comme les anomalies de l'immunité cellulaire et humorale qui surviennent chez les patients souffrant d'une MPE[65]. Chez l'enfant, le retard de croissance staturo-pondéral et de développement sexuel sont dus à des apports caloriques et azotés insuffisants[66].

Les études épidémiologiques ont ainsi démontré que dans les populations pédiatriques de malades atteints de maladie de Crohn, on pouvait retrouver (Tableau 3) 65 à 75 % de patients présentant une perte de poids parmi les enfants hospitalisés 54 % parmi les malades ambulatoires. Cette perte de poids s'associait à un retard de croissance chez 40 % des malades hospitalisés et 25 % des malades ambulatoires, compliqué d'un retard pubertaire chez 30 des malades hospitalisés.

Ces signes cliniques de dénutrition étaient associés aux stigmates biologiques que sont l'hypoalbuminémie chez 25 à 80 % des malades hospitalisé, l'anémie, chez 65 à 80 % des patients hospitalisés et 54 % des malades ambulatoires.

Nutriment	Fonction	Conséquences du déficit
Vitamine A, C et E	Antioxydants	Carcinogenèse accrue
Sélénium	Anti-radicaux libres (glutathion-peroxydase sélénodépendante)	Cardiomyopathie sévère réversible, encéphalopathie irréversible
Zinc et Cuivre	Cofacteurs de la Superoxyde-Dismutase	Inhibition de la cicatrisation (persistance de fistules)

Tableau 1.Conséquences cliniques des déficits en nutriments.

	Patients hospitalisés (%)	Patients ambulatoires (%)	Adultes	Enfants
Perte de poids	65-75[67]	54		•
Déficit de croissance	40[67]	25		•
Retard pubertaire	30	Non déterminé		•
Hypoalbuminémie	25-80[67]	0		
Anémie	65-80[67]	54		
Fer	25-50[67 68]	37-53[70]	•	•
Folates	56-62[67 69]	10[70]	•	•
Vit.B12	48[67]	3-4[70]		•
Calcium	13[67]	Non déterminé		•
Magnésium	14-33[67]	Non déterminé		•
Vitamine A	11-50[67 70]	Non déterminé	•	•
Vitamine D	23-75[67]	Non déterminé		•
Vitamine E	0[69]	Non déterminé	•	
Vitamine K	Décrit mais pas de prévalence	Non déterminé		
Zinc	40[71]	1[70]	•	•
Cuivre	Non déterminé	1-3[70]		•
Sélénium	Pas de prévalence	Pas de prévalence		

Tableau 2.Prévalance des déficits nutritionnels dans la maladie de Crohn, tous âges confondus (adapté de Han[72]).

La MPE a des conséquences cliniques diverses, comme des déficits de l'immunité humorale et cellulaire.

Chez l'enfant, le retard de croissance et pubertaire est dû à des apports protéiques et énergétiques insuffisants.

Des taux bas de vitamine D ont été associés à des maladies osseuses de manière indépendante à l'administration exogène de glucocorticoïdes, chez des patients atteints de maladie de Crohn.

Dans une étude, sur 31 patients atteints de maladie de Crohn, ayant un déficit en vitamine D, 45 % avaient des signes de rachitisme[73]. Dans une autre étude, on notait une augmentation de la densité minérale osseuse chez des patients atteints de maladie de Crohn présentant initialement une carence en vitamine D et supplémentés en cette vitamine. Cette supplémentation permettant par ailleurs la normalisation du taux sérique de cette dernière[74].

La supplémentation orale avec 1000 UI/j de vitamine D permet de prévenir la baisse de densité minérale osseuse secondaire à la maladie de Crohn[75]. Cependant plusieurs études ont contre-indiqué une posologie de vitamine D excédant 200 à 400 UI/kg/j[76].

Les vitamines A, E et C sont d'importants anti-oxydants. On a pu observer dans quelques cas cliniques de la littérature des déficits en une ou plusieurs de ces vitamines pouvant jouer un rôle dans le risque accru de carcinogenèse chez des malades porteurs d'une maladie inflammatoire chronique du tube digestif[77].

Le sélénium protège les cellules des lésions induites par les radicaux libres en jouant un rôle dans la synthèse de la Glutathion-péroxydase. On note, dans la littérature la description de plusieurs cas cliniques de malades présentant une myocardiopathie réversible potentiellement mortelle ou une encéphalopathie irréversible attribuées à un déficit en sélénium au cours de maladies inflammatoires chroniques du tube digestif[78].

Le zinc et le cuivre sont des cofacteurs de la superoxyde dismutase protégeant ainsi également les cellules des lésions induites par les radicaux libres[79].

Les déficits en zinc inhibent la transformation des acides gras essentiels en éïcosanoïdes chez l'animal. Ils peuvent également retarder la cicatrisation entretenant les fistules dans la maladie de Crohn[53].

La MPE peut avoir diverses origines dans la maladie de Crohn, dont les principales sont l'anorexie, la malabsorption, les pertes de nutriments accrues, les effets secondaires de certains traitements et les besoins protéino-énergétiques accrus.

L'anorexie est un état pathologique fréquent dans la maladie de Crohn. Elle peut résulter :

-D'un taux élevé de cytokines secondaire à l'inflammation. En effet, des études ont démontré que des rats, chez lesquels on a induit une colite, la libération de 5-hydroxytryptamine dans le noyau péri ventriculaire de l'hypothalamus est diminuée parallèlement à la prise alimentaire. L'injection de p-chlorophénylalanine, qui diminue la libération de 5-hydroxytryptamine, permet l'augmentation de la prise alimentaire chez ces animaux. De plus, l'injection d' Il-1 dans l'hypothalamus, stimule

la libération locale de 5-hydroxytryptamine. Ainsi, des taux élevés d' Il-1 comme on en rencontre dans les maladies de Crohn en poussée ou au début, pourrait être responsable d'une anorexie, participant à la dénutrition.

-D'une dysgueusie secondaire à une carence en zinc, cuivre ou nickel.

-D'un goût métallique induit par la prise de métronidazole, parfois utilisé dans le traitement de la maladie.

-D'une crainte de déclencher des douleurs abdominales ou des selles diarrhéiques après la prise alimentaire ou d'une odynophagie secondaire à une aphtose buccale.

Une malabsorption est souvent présente chez les enfants atteints de maladie de Crohn.

On la rencontre dans les formes étendues avec inflammation extensive ou après résections multiples, réduisant la surface d'absorption intestinale.

De plus, les résections iléales induisent une malabsorption en sels biliaires, conduisant à une malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles et en vitamine B12, cette vitamine non liposoluble étant absorbée au niveau de l'iléon proximal.

Un syndrome de pullulation microbienne provoqué par une résection de la valvule iléo-cæcale ou un syndrome de l'anse borgne peuvent également induire une malabsorption.

Une entéropathie exsudative survient dans les zones inflammatoires entraînant des pertes de protéines accrues, accompagnées par d'autres nutriments.

Elle est due à des défects dans les jonctions serrées de l'épithélium et à un drainage lymphatique altéré, mais aussi aux ulcérations muqueuses.

Les médicaments utilisés dans la maladie de Crohn contribuent souvent au développement de déficits en nutriments. Parmi ceux-là, on peut citer la sulfasalazine, responsable de malabsorption des folates, les corticostéroïdes diminuant l'absorption digestive du calcium et augmentant son excrétion urinaire, la cholestyramine induisant une malabsorption des graisses, des vitamines liposolubles et du calcium. Par ailleurs, la sulfasalazine, le 5-ASA et le métronidazole entraînent nausées, vomissement, dysgueusie et dyspepsie participant à la réduction des prises alimentaires.

La MPE peut également s'expliquer par des besoins énergétiques et protéiques accrus.

Les besoins énergétiques ont été calculés à l'aide de la formule de Harris-Benedict, utilisant un facteur d'ajustement de 1,75 pour un état catabolique net.

- **Dépense énergétique de Base chez l'homme = DEB (kCal/j) = 66 + (13,7*P) + (5*H) - (6,8*A)**
- **DEB chez la femme (kCal/j)=655 + (9,6*P) + (1,7*H) – (4,7*A)**
- **DE Totale=DEB*Facteur d'activité*facteur lésionnel**

P=poids en kg ; H=hauteur en cm ; A=age en année. Facteur d'activité =repos au lit=1,2 ; hors du lit=1,3 ; fièvre=ajouter 13 % pour chaque °C. Facteur lésionnel : chirurgie=1,1-1,2 ; infection=1,2-1,6 ; m. de Crohn active=1,75 ; trauma=1,1-1,8 ; sepsis=1,4-1,8.

Il a ainsi été estimé que la dépense énergétique de base n'était que de 19 % plus élevée que ce qui était attendu par la formule de Harris-Benedict, montrant que les besoins énergétiques accrus n'étaient pas dus à celle-là. Les études ultérieures ont rapporté que les besoins caloriques sont augmentés seulement chez les malades avec une maladie inflammatoire chronique intestinale dont le poids est inférieur à 90% du poids idéal. Une étude a rapporté que les dépenses énergétiques ne sont pas augmentées chez les malades de maladie inflammatoire chronique du tube digestif par rapport à des adultes normaux d'un groupe contrôle.

La disparité de ces résultats est due au fait que les études regroupent des populations de malades inhomogènes en terme de sévérité de l'atteinte inflammatoire du tube digestif.

Ainsi, il n'y a pas un niveau de preuve suffisant pour recommander des apports énergétiques au-delà de ce qui est couramment conseillé pour un individu sain de même âge et sexe, en dehors des situations de poussée inflammatoire.

Cependant une part importante de ces malades et notamment ceux ayant un poids en deçà des 90 % du poids idéal, pourrait bénéficier d'une étude par calorimétrie indirecte afin d'évaluer leurs besoins énergétiques de manière précise.

Les besoins protéiques sont, pour leur part, souvent accrus par rapport à la population générale. L'inflammation entraîne un catabolisme protidique avec protéolyse endogène, rendant négative la balance azotée. Ces effets sont médiés par les cytokines, les éïcosanoïdes, les corticoïdes exogènes et endogènes et les catécholamines.

Pour rendre positive la balance azotée, des apports protéiques de 1 à1,5 g/kg/j sont nécessaires, chez les patients dénutris ou septiques, ils doivent atteindre 2 g/kg/j de protéines.

Tous ces éléments font de la prise en charge nutritionnelle des patients atteints de maladie de Crohn un des points essentiels du traitement de cette affection, particulièrement dans les populations pédiatriques dans lesquelles les malades sont en cours de croissance.

5) Prise en charge thérapeutique actuelle de la maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent.

Malgré les progrès récents réalisés dans la compréhension des mécanismes à l'origine de la maladie et de ses manifestations cliniques et biologiques, aucun traitement ne permet, pour l'instant, de guérir cette affection et les thérapeutiques actuelles ne sont que suspensives pour les poussées inflammatoires de la maladie. Cependant, on assiste actuellement à la publication de nombreuses études concernant des traitements efficaces pour maintenir une rémission lorsque celle-ci a été rendue possible.

Les modalités thérapeutiques dans la maladie de Crohn agissent à différents niveaux du système inflammatoire et immunitaire.

Bien que les thérapeutiques traditionnelles comme les corticostéroïdes et les aminosalicylates soient toujours la pierre angulaire du traitement des malades souffrant des maladies de Crohn, les médicaments immunosuppresseurs, telles

l'azathioprine et la 6-mercaptopurine ont, pris une place grandissante dans la prise en charge des formes cortico-dépendantes ou corticorésistantes de la maladie.

De plus, une prophylaxie post-opératoire par certains antibiotiques (métronidazole), les aminosalicylés ou les immunomodulateurs pourrait être efficace en prévention des rechutes après une résection chirurgicale.

De plus, d'autres agents immunosuppresseurs, autrefois réservés à la prévention des rejets de greffes d'organe sont venus renforcer l'arsenal thérapeutique existant déjà dans la prise en charge de cette maladie.

a) Traitement chirurgical de la maladie de Crohn.

La chirurgie ne permet pas de guérir les malades atteints d'une maladie de Crohn, mais, au cours de leur vie, 50 à 90 % des malades seront opérés.

En pédiatrie, 20 à 30 % des malades subiront une intervention chirurgicale en rapport avec la maladie ou une de ses complications. En moyenne, cette intervention survient dans les trois ans suivant le diagnostic de la maladie[80].

La chirurgie peut avoir, au cours de la maladie, une indication urgente en cas de complication aiguë, telle une perforation digestive, un abcès, une hémorragie digestive massive, incontrôlable ou une occlusion intestinale.

Ces indications urgentes représentent, selon les études épidémiologiques et les équipes, de 5 à 10 % des indications chirurgicales au cours de la maladie de Crohn.

On peut également rencontrer des indications chirurgicales non urgentes au cours de l'évolution de la maladie. Ainsi, en cas de sténose digestive sévère, de fistule entéro-

cutanée récidivante, de lésion ano-périnéale ou urologique, la chirurgie peut être d'une aide précieuse pour le traitement de ces complications non aiguës[81].

En cas d'atteinte colique diffuse rebelle, on peut être amené à réaliser une colectomie avec anastomose iléorectale, voire une coloprocectomie avec iléostomie définitive. L'anastomose iléo-anale est contre-indiquée du fait des risques de récidive sur l'iléon et l'anus.

La chirurgie permet d'obtenir de bons résultats immédiats sur la croissance staturo-pondérale et l'activité physique, mais on note un taux de rechute clinique important à deux ans de 50 % et un taux de rechute endoscopique de 80 % à un an[82].

Ainsi, la place de la chirurgie dans la maladie de Crohn est limitée.

b) Traitement médicamenteux de la maladie de Crohn.

Il comporte les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens et le immunosuppresseurs.

Pour la plupart, les études réalisées sur le sujet concernent une population adulte et les études sur l'enfant sont rares et comportent habituellement un nombre restreint de sujets.

i) Les aminosalicylés.

La sulfasalazine a été tout d'abord utilisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en combinant l'activité antibactérienne des sulfonamides avec action anti-inflammatoire des salicylés[83].

Svartz[84] le premier utilisa ce composé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et démontra une diminution inattendue de la symptomatologie digestive chez les patients porteurs d'un recto-colite hémorragique (RCH) concomitante.

Il est maintenant clairement établi que la sulfasalazine est très bénéfique pour le traitement de la maladie de Crohn[85] et de la RCH et, avec les 5-aminosalicylés, elle constitue le médicament le plus prescrit dans les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif[86].

La sulfasalazine est composée de sulfapyridine liée à de l'acide 5-aminosalicylique.

Elle est faiblement absorbée au niveau du tube digestif haut et est scindé en deux par les enzymes de la flore colique en acide 5-aminosalicylique et sulfapyridine[87].

La sulfapyridine est absorbée principalement au niveau du côlon puis acétylée dans le foie.

Le composé acide 5-aminosalicylique est faiblement absorbé au niveau du côlon (10% à 20%) et est excrété dans les selles sous forme d'acide 5-aminosalicylique acétylé[88].

Le radical 5-aminosalicylique semble posséder l'activité anti-inflammatoire de la molécule, alors que le radical sulfapyridine, responsable de la plupart des effets

secondaires, n'agit que comme transporteur du radical 5-aminosalicylique, évitant son absorption au niveau de l'intestin grêle proximal pour permettre sa libération au niveau du côlon.

Bien que le mode d'action spécifique de la sulfapyridine et de l'acide 5-aminosalicylique soit mal connu, ils ont des activités anti-inflammatoires dont certaines sont intéressantes dans la maladie de Crohn.

Ils semblent avoir une action sur la cascade inflammatoire de l'acide arachidonique, notamment sur la synthèse des prostaglandines et du thromboxane, la voie de la lipo-oxygénase et sur l'inhibition de la Platelet-Activating-Factor (PAF) synthase[89].

L'acide 5-aminosalicylique inhibe par ailleurs la production d' Il-1, diminue l'action des lymphocytes et des monocytes et réduit la production d'immunoglobulines par les plasmocytes. De plus, la sulfasalazine inhibe le NF $\kappa\beta$[90].

A la différence de la RCH, l'efficacité de la sulfasalazine dans la maladie de Crohn n'est pas claire et elle dépend de l'activité de la maladie et de son site.

Le nécessaire clivage de la molécule par les bactéries coliques en limite l'intérêt pour les formes de la maladie de Crohn limitées à l'intestin grêle.

Deux études randomisées contrôlées versus placebo, la National Cooperative Crohn's Disease Study et l'European Cooperative Crohn's Disease Study ont évalué plus de 500 malades, permettant de montrer qu'une posologie de 3 à 5 g/j de sulfasalazine est plus efficace que le placebo chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn iléo-colique ou colique, alors qu'il n'y a pas de bénéfice dans les formes limitées à l'intestin grêle[91 92].

Bien qu'elle soit couramment prescrite en traitement de fond de la maladie, il n'existe que peu d'études contrôlées pour soutenir cette pratique. Aucune des deux études précédemment citées n'a pu démontrer le bénéfice d'une dose d'entretien de 1,5 à 3 g/j de sulfasalazine.

Le développement de préparations d'aminosalicylate sans sulfamide (5-ASA, mésalazine) a permis aux cliniciens d'accroître la quantité de principe actif libérée au niveau du site de la maladie tout en limitant les effets indésirables de ce type de traitement. Ainsi, actuellement, cette molécule représente le traitement de première intention des formes en première poussée ou après chirurgie.

Des préparations à usage local ont aussi été par la suite développées, à type de pommades rectales, suppositoires (Pentasa® suppos, Pentasa® Rectal) pour la prise en charge des maladies de Crohn avec atteinte distale.

Malgré l'hétérogénéité clinique de la maladie de Crohn et à la différence de ce que nous venons de voir pour la sulfasalazine, il y a des preuves démontrant l'intérêt du 5-ASA dans le traitement de la maladie en poussée, mais aussi dans la prévention des rechutes[93].

Bien que la mésalazine soit capable de maintenir une rémission obtenue sans corticostéroïde, lorsque ces derniers deviennent nécessaires, elle ne permet plus de prévenir les rechutes chez les malades cortico-dépendants, lorsqu'on tente un sevrage de la corticothérapie[94].

ii) Les corticostéroïdes.

Les corticostéroïdes forment la classe thérapeutique la plus fréquemment utilisée dans le traitement de la maladie de Crohn modérée à sévère.

Malgré cette utilisation très répandue, le mécanisme d'action de ces médicaments dans la maladie de Crohn reste en partie mystérieux.

La production des éicosanoïdes est réduite par inhibition de la phospholipase A2, évitant la libération de l'acide arachidonique des membranes cellulaires.

De plus, les corticostéroïdes inhibent les fonctions du NFκβ, diminuant ainsi la sécrétion des cytokines proinflammatoires telles l' Il-1 et l' Il-2[95].

Les effets cellulaires directs des corticostéroïdes comportent une diminution des fonctions phagocytaires des polynucléaires neutrophiles, des propriétés d'adhésion et de chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et des monocytes[96].

De plus, les corticostéroïdes ont une activité anti-diarrhéique dans les maladies inflammatoires du tube digestif en augmentant l'absorption du sodium et de l'eau[97].

Les corticostéroïdes ont une efficacité prouvée dans la maladie de Crohn modérée à sévère.

Les premières études cliniques, non contrôlées, ont montré un taux de réponse à ce type de traitement évalué à 75 % dans la maladie de Crohn active[98]. Les études contrôlées randomisées qui ont suivi ont été tout aussi démonstratives.

Dans la National Cooperative Crohn's Disease Study, comportant 85 patients avec une maladie de Crohn active, les sujets étaient randomisés pour recevoir de la prednisone à la posologie de 0,25 à 0,75 mg/kg/j ou un placebo. Après 17 semaines de traitement 60 % des malades traités avec de la prédnisone étaient en rémission de leur maladie alors que dans le groupe « placebo », la rémission n'avait été obtenue que chez 30% des malades.

Dans la European Cooperative Crohn's disease Study, 47 malades avec une maladie de Crohn active recevaient 48 mg de méthylprédnisolone avec une décroissance à 12 mg sur 6 semaines. Il y avait, dans l'ensemble, un bénéfice de la corticothérapie pour toutes les localisations de la maladie.

Selon les données de la littérature, les corticoïdes à libération iléale (budésonide) ont une activité quasi équivalente à la corticothérapie par voie générale dans les maladies de Crohn de localisation iléocolique droit à une dose de 9 mg/kg[99]. Ces stéroïdes ont un premier passage hépatique entraînant leur destruction évitant ainsi les effets secondaires généraux.

Bien que les corticostéroïdes soient un traitement dont l'efficacité est prouvée dans la maladie de Crohn active, les études cliniques offrent des résultats contradictoires concernant l'utilisation de cette classe thérapeutique en traitement d'entretien de la maladie[100] en raison de ses effets secondaires.

En règle générale, quand la rémission clinique a été obtenue, on réalise une décroissance de la corticothérapie jusqu'à un niveau dépendant de la réponse clinique.

Ces molécules constituent un traitement de choix des poussées, mais n'ont pas d'intérêt en traitement de fond de la maladie.

iii) Les immunosuppresseurs.

(1) L'azathioprine et la 6-mercaptopurine.

L'azathioprine (Imurel®) et la 6-mercaptopurine sont des analogues des bases puriques couramment employées dans le traitement de la maladie de Crohn cortico-dépendante en rémission sous corticothérapie.

L'azathioprine est rapidement absorbée puis convertie en 6-mercaptopurine qui est rapidement transformée en métabolite final actif, l'acide thioninosinique. Ce dernier est un inhibiteur de la synthèse des bases puriques et de la prolifération cellulaire.

Ces agents altèrent également la réponse immunitaire par inhibition de l'activité des cellules NK et suppression des fonctions cytotoxiques des lymphocytes T. Cet effet explique le délai d'action prolongé de cette classe thérapeutique de 3 à 6 mois.

Les études cliniques, contrôlées ou non ont permis de définir les indications ce type de traitement dans la maladie de Crohn pour la prise en charge des malades ne répondant pas à la corticothérapie par voie systémique[101].

Les premières études concernant l'utilisation de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine dans le traitement de la maladie de Crohn active ne permettaient pas de conclure à une efficacité de ce médicament dans cette indication. Ceci était dû à la petite taille des échantillons utilisés et à des durées de suivi trop courtes.

Des études cliniques plus longues avec un plus grand échantillon ont permis de démontrer l'effet bénéfique de ces agents[102].

Une méta-analyse de 8 études a montré un taux de réponse de 56% après 4 mois de traitement chez les patients avec une maladie de Crohn active traités par azathioprine à la posologie de 2,0 à 2,5 mg/kg/j ou 6-mercaptopurine à la posologie de 1,0 à 1,5 mg/kg/j[103].

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont également des agents d'épargne cortisonique efficaces dans la maladie de Crohn [104] . On trouve également dans la littérature des preuves de l'efficacité de ces molécules dans le traitement des atteintes périnéales actives et les fistules.

Le délai d'action de plusieurs semaines avec ces médicaments analogues des bases puriques est un élément à prendre en compte lorsqu'on souhaite les utiliser dans les formes actives de la maladie de Crohn.

Les premières études évaluant l'intérêt de l'administration intraveineuse d'azathioprine dans le traitement des poussées de la maladie de Crohn chez les patients cortico-dépendants ou cortico-résistants ont initialement été prometteuses, mais les essais contrôlés ont démontré qu'il n'y avait pas de bénéfice à utiliser la voie parentérale quand les patients recevaient déjà une dose de 2 mg/kg/j per os.

La pratique actuelle du traitement fait appel à la mesure du taux sérique résiduel du 6-TGN, seul vrai témoin de la métabolisation par le patient. En effet, cette métabolisation dépend de systèmes enzymatiques (MTHFR et TPMT Thio-Purine Méthyl Transférase), pour lesquelles on dispose de l'étude du génotype et de

l'activité enzymatique. Il est important de surveiller ces taux du fait de la toxicité médullaire de la molécule.

(2) Le méthotrexate.

Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase entraînant une inhibition de la synthèse de l'ADN.

Les propriétés anti-inflammatoires pourraient être dues à une diminution de la production de l' Il-1 ou à une induction de l'apoptose de populations de cellules T[105].

Une étude multicentrique contrôlée versus placebo incluant 141 patients a démontré qu'une dose hebdomadaire de 25 mg de méthotrexate par voie parentérale (sous-cutanée ou intramusculaire) pendant 16 semaines est 2 fois plus efficace pour permettre une décroissance de la corticothérapie ou de maintenir une rémission qu'un placebo (39% versus 19%, p=0,025)[106].

Bien que des doses plus faibles de méthotrexate oral aient des succès rapportés, une étude contrôlée comparant une dose hebdomadaire de 12,5 mg per os de méthotrexate avec la 6-mercaptopurine ou un placebo n'a pu démontré la supériorité du méthotrexate ni sur la réduction des doses de corticoïdes, ni sur l'induction d'une rémission[107].

L'intérêt du méthotrexate en traitement de fond de la maladie de Crohn n'est pas prouvé. Une étude, cependant, rapporte le bénéfice du méthotrexate oral continu dans la maladie de Crohn. Une autre étude suggère que les patients cortico-

résistants qui répondent initialement à un traitement oral ou parentéral par méthotrexate, perdent cette efficacité après un an de traitement.

Actuellement, il est établi que la prescription peut se faire su une durée prolongée de 18 mois avec une posologie initiale de 25 mg/s et décroissance progressive de 2 fois 20% à partir de 6 mois de traitement. La surveillance est hépatique, pulmonaire et hématologique. Son efficacité est actuellement estimée à 40 à 60 % de maintien en rémission.

(3) La ciclosporine A.

La ciclosporine A altère la cascade immuno-inflammatoire en agissant comme un puissant inhibiteur de la réponse médiée par les cellules T.

Bien que la ciclosporine agisse principalement par inhibition de la synthèse de l' Il-2 par les lymphocytes T adjuvants, elle diminue également le recrutement des lymphocytes T cytotoxiques et bloque la synthèse de cytokine comme l' Il-3, l' Il-4, l'IFN-γ et le TNF-α[108].

En comparaison de l'azathioprine, de la 6-mercaptopurine et du méthotrexate, la ciclosporine a un délai d'action beaucoup plus bref, justifiant son utilisation dans les maladies inflammatoires du tube digestif résistantes et sévères.

Environ 60% des patients réfractaires (cortico-résistants ou avec complication à type de fistule) répondent à un traitement par ciclosporine A[109].

En cas de fistule réfractaire, le taux de réponse à un traitement intraveineux par ciclosporine à la posologie de 4 mg/kg/j serait de 80% en une moyenne de 7,9 jours[110].

Bien qu'une étude ait démontré l'intérêt de la ciclosporine orale à la posologie de 7,5 mg/kg/j dans la maladie de Crohn chronique active, une grande étude sur le traitement d'entretien n'a permis pas de démontrer le bénéfice d'un traitement oral par la ciclosporine à faible dose (5 mg/kg/j) pour la prévention des rechutes[111].

Son utilisation est actuellement quasiment abandonnée en dehors du traitement héroïque de quelques formes réfractaires.

On note avec ce produit une toxicité rénale et immunologique et lors son utilisation on observe un échappement régulier et rechute à la fin du traitement.

(4) Les anticorps anti-TNF-α[112].

Le TNF-α est une cytokine inflammatoire clef possédant de nombreuses propriétés d'importance dans l'inflammation intestinale.

Produit par des macrophages activés, il entraîne l'activation d'autres macrophages et la maturation des polynucléaires neutrophiles induisant des protéases importantes pour la destruction tissulaire, activant la sécrétion des ions chlorures par les cellules de l'épithélium intestinal, augmentant la perméabilité épithéliale et induisant les agents de la phase aiguë de l'inflammation.

Le TNF-α peut également induire l'expression des molécules d'adhésion, contribuant ainsi au recrutement des monocytes, lymphocytes et granulocytes.

L'expression du TNF-α est augmentée dans les modèles animaux de colite et dans les maladies inflammatoires du tube digestif chez l'homme[113].

Ces données ont permis le développement d'un anticorps anti-TNF-α chimérique monoclonal (appelé cA2 dans les premières études, puis Infliximab dont le nom commercial est Rémicade®). Les premières études ouvertes ont produit des réponses rapides et remarquables accompagnées dans de nombreux cas par une normalisation de l'aspect de la muqueuse sur les examens endoscopiques[114].

Une étude ultérieure a démontré qu'une posologie de 1 mg/kg est largement insuffisante pour avec seulement 20 % de réponse clinique 12 semaines après une perfusion unique d'infliximab. Des doses relativement élevées de 5, 10 ou 20 mg/kg produisent des taux de réponse à 12 semaines de 50 à 80 % des patients.

Des examens endoscopiques précis ont permis de confirmer la capacité du produit à induire une normalisation de l'aspect de la muqueuse dans les 4 semaines qui suivent le traitement[115].

La première étude[116] contrôlée randomisée en double aveugle versus placebo sur l'infliximab incluait 108 patients avec une maladie de Crohn active malgré d'autres traitements. Tous les patients avaient une maladie modérée à sévère et ils avaient tous connu un échec du traitement par méthotrexate, 6-mercaptopurine ou azathioprine ou avaient des symptômes persistants sous prednisone, 6-mercaptopurine, azathioprine ou acide 5-aminosalicylique. Ils étaient randomisés pour recevoir une perfusion de 5, 10 ou 20 mg/kg d'infliximab ou un placebo.

Dans cette étude, parmi les patients traités par infliximab, 65 % ont obtenu une réponse clinique à la quatrième semaine, définie comme une baisse du score de l'index d'activité CDAI (Crohn's Disease Activity Index) de 70 points ou plus. Ces résultats étaient très statistiquement significatifs comparés aux résultats du groupe placebo qui montraient un taux de réponse clinique de 16 %.

Un tiers des patients traités par infliximab étaient en rémission clinique à 4 semaines de traitement définie par une baisse du CDAI de plus de 70 points et un CDAI final à 150 points ou moins, comparé à 4 % seulement dans le groupe placebo.

De plus, la réponse était rapide, la plupart des réponses étaient observées dans les 2 premières semaines après l'injection.

Les doses les plus élevées n'avaient pas plus d'effet. Le taux de réponses cliniques dans le groupe de malades traités avec une posologie de 5 mg/kg était de 81 %, alors que les malades recevant 10 ou 20 mg/kg avaient un taux de réponse de 50 et 64 %. Bien que les différences ne soient pas significatives, ces résultats suggèrent que des 5 mg/kg sont au moins aussi efficaces que les doses plus importantes.

Au cours de ces études, on a observé la guérison de fistules entéro-cutanées chez les malades traités par infliximab. De ce fait, une étude clinique contrôlée randomisée a été menée afin d'évaluer l 'efficacité des anticorps anti-TNF-α dans cette indication[117]. Des patients avec une ou plusieurs fistules entéro-cutanées étaient randomisés pour recevoir de l'infliximab à la dose de 5 ou 10 mg/kg ou du placebo. Un suivi clinique à 0, 2, 6 et 26 semaines était réalisé. Parmi les 94 patients enrôlés, 90 % avaient des fistules péri-anales, les autres avaient des fistules dans

d'autres zones cutanées. Soixante huit pourcents des patients ayant reçu de l'infliximab à 5 mg/kg avaient une réponse clinique comparé à 26 % dans le groupe placebo. Dans le groupe de malades traités à la posologie de 1à 5 mg/kg, le taux de réponse clinique était de 56%.

Ainsi, l'infliximab est devenu une molécule de choix dans le traitement de la maladie de Crohn active réfractaire ou compliquée de fistules.

Actuellement ses indications sont parfaitement codifiées :

- Dans les fistules digestive : protocole à 5 mg/kg en perfusion de 2 heures à J0, S2 et S6.
- Dans les formes de MC corticorésistantes et résistantes aux immunodépresseurs : perfusion à 5mg/kg tous les deux mois.

Une surveillance de la tolérance infectieuse s'impose, en particulier tuberculose sévère et risque d'échappement progressif par fabrication d'anticorps anti Infliximab. De plus le coût de ce traitement est très élevé.

iv) Les antibiotiques.

(1) Le métronidazole.

Les agents microbiens ont été impliqués comme stimulant du processus immuno-inflammatoire dans les maladies inflammatoires chroniques du tube digestif.

Ainsi de nombreuses recherches ont tenté de déterminer les indications d'une antibiothérapie dans la maladie de Crohn.

Parmi les agents anti-microbiens, le métronidazole est celui qui a été le plus étudié dans cette maladie. Cet antibiotique possède de surcroît des propriétés immunosuppressives. En effet, il a des effets identiques à ceux de la sulfasalazine dans la maladie de Crohn et, à la posologie de 20 mg/kg/j a une efficacité supérieure à un placebo dans la maladie de Crohn peu à modérément active[118].

Le métronidazole est également efficace dans les atteintes périnéales de la maladie.

En outre, on trouve des données dans la littérature soutenant l'utilisation du métronidazole en prévention des rechutes après résection iléale, bien que cet effet semble s'épuiser dans les deux à trois ans suivant la chirurgie[119].

Cependant, cet antibiotique n'est pas dénué d'effet secondaire. À côté des effets indésirables bénins à type de nausée, goût métallique et réaction disulfiram-like, on en rencontre d'autres à type de neuropathie périphérique potentiellement irréversible et, pour certains de carcinogenèse qui en limitent l'utilisation pour des durées de quatre mois maximum.

(2) La ciprofloxacine.

La ciprofloxacine est devenu une alternative au métronidazole comme antibiotique de la maladie de Crohn, son efficacité est jugée similaire à la mésalazine[120].

De plus, elle est bénéfique dans le traitement des maladies de Crohn péri anales et fistuleuses, seule ou en association au métronidazole[121].

v) Indications thérapeutiques du traitement médicamenteux dans la maladie de Crohn.

Les options thérapeutiques offertes aux médecins qui ont en charge des malades soufrant de maladie de Crohn dépendent de la sévérité et de l'activité de la maladie, ainsi, en cas de maladie très modérée, le traitement reposera sur des aminosalicylates oraux, du métronidazole oral et éventuellement du budésonide oral ou de la ciprofloxacine.

En cas de maladie modérément active, on aura recours à des corticostéroïdes oraux avec une utilisation préférentielle du budésonide dans les formes iléales ou dans celles avec atteinte colique gauche. On pourra également utiliser de l'azathioprine ou de la mercaptopurine.

Dans les maladies de Crohn sévères, il convient de prescrire des corticostéroïdes oraux ou parentéraux, du méthotrexate sous-cutané ou intraveineux ou de l'infliximab intraveineux.

Dans la maladie de Crohn réfractaire, le traitement médicamenteux reposera sur l'infliximab par voie intraveineuse.

En résumé, en cas de maladie de Crohn en poussée, on utilisera la mésalazine si besoin associée au budésonide ou aux autres corticoïdes par voie générale (prednisone). La prévention des rechutes, on aura recours à la mésalazine, à l'azathioprine, au méthotrexate ou à l'Infliximab.

c) Traitement nutritionnel de la maladie de Crohn.

i) Buts.

Le but premier des traitements nutritionnels dans la maladie de Crohn est de lutter contre la dénutrition présente dans la maladie elle-même ou induite par les différentes thérapeutiques utilisées dans cette affection.

Dans la population pédiatrique, le support nutritionnel a pour autre intérêt d'éviter un retard de croissance ou pubertaire et de le corriger lorsqu'il est installé.

Par ailleurs, un support nutritionnel est communément utilisé dans la période préopératoire, lorsque la chirurgie est nécessaire, dans le dessein d'en améliorer la tolérance.

Enfin, des études récentes et de plus en plus nombreuses semblent démontrer l'efficacité des traitements nutritionnels pour induire une rémission dans la maladie de Crohn, au même titre que les traitements médicamenteux habituellement utilisés. De plus, les traitements nutritionnels semblent actifs pour maintenir une rémission de la maladie lorsque celle-ci a été obtenue.

ii) Méthodes.

(1) Nutrition parentérale totale (NPT).

La NPT est utilisée dans la maladie de Crohn dans la période préopératoire, afin d'éviter les complications de la chirurgie.

La NPT préopératoire permet d'améliorer les paramètres nutritionnels, comme l'albuminémie et le poids. Les résultats de ce traitement varient selon les études, mais une étude suggère qu'il serait efficace essentiellement chez les patients sévèrement dénutris (albumine <35 g/l et transferrine <1,5 g/l) et seulement si ce traitement a été conduit pendant les 5 jours précédant la chirurgie[122].

Des études suggèrent l'efficacité de la NPT pour induire une rémission de la maladie. Mais la plupart de ces études ne comportaient pas un nombre suffisant de malades ou n'étaient pas des essais cliniques randomisés.

Ainsi, en 1976, Mac Fayden[114] et collaborateurs, dans une étude incluant 52 malades recevant une NPT pendant une durée de 26 à 36 jours, rapportaient un taux de rémission initial de 79 %. Mais cette étude ne comportait pas de groupe contrôle.

En 1980, l'équipe d'Elson[115] étudiait 20 malades alimentés par voie parentérale exclusive pendant une durée moyenne de 36 jours. Dans cette série, on notait un taux de mise en rémission initiale de 65 % et un taux de rémission à long terme de

15 %. Cette étude ne comportait pas non plus de groupe contrôle et l'échantillon paraissait faible pour permettre de tirer des conclusions définitives des résultats qu'elle apportait.

En 1983, Muller[116] et collaborateurs publiaient une étude similaire avec un taux de rémission initial de 83,3 % et un taux de rémission à long terme de 27%. Là encore, le nombre de patients inclus était faible (n=30) et il n'y avait pas de contrôle.

Quelques études ont ensuite tenté de comparer l'efficacité de la NPT aux thérapeutiques de référence pour ce qui concerne la maladie de Crohn active (cf. Tableau 4), toutes semblaient démontrer une tendance de la nutrition entérale à être efficace pour induire une rémission de la maladie, mais aucune ne comportait un nombre de sujets suffisant pour constituer un niveau de preuve suffisant en faveur de ce type de traitements.

Étude	Nombre de sujets	Durée de la TPN (j)	Rémission initiale	Rémission à long terme	Thérapeutique concurrente
MacFayden[123]	52 TPN	26-36	41 (79 %)	NR	NR
Elson[124]	20 TPN	36	13 (65 %)	3 (15 %)	NR
Muller[125]	30 TPN	84	25 (83,3 %)	8 (27 %)	0
Lerebours[126]	20 TPN	42	19 (95 %)	3 (15 %)	Prednisone
Dickinson[127]	6 TPN	19	4 (67 %)	1 (17 %)	Prednisone
	3 stéroïdes		3 (100 %)	0 (0 %)	
McIntyre[128]	9 TPN	7	9 (100 %)	3 (33 %)	Prednisone
Jones[129]	16 TPN	7-14	14 (87,5 %)	NR	Aucune
Greenberg[130]	17 TPN	21	12 (71 %)	5 (29 %)	Prednisone
Total	170 TPN	7-84	137 (81 %)	23/102(23%)	

Tableau 4. Études prospectives sur la TPN en premier traitement de la maladie de Crohn.

(2) Nutrition entérale.

Initialement utilisée comme support nutritionnel préopératoire, la nutrition entérale est utilisée depuis les années 80 dans la maladie de Crohn, afin de corriger les effets de la malnutrition, incluant le retard de croissance et le retard pubertaire.

Différents types de solution sont utilisés : des solutions élémentaires, dont les apports azotés sont constitués d'acides aminés, des solutions semi élémentaires, dont les apports azotés sont des oligopeptides et des solutions polymériques, dont les apports azotés sont des protéines entières .

Les solutions élémentaires ont longtemps étaient réputées préférables du fait de l'absence d'antigène, mais les études les plus récentes ne montrent pas de différence entre ces trois types de formules sur le risque de rechute de la maladie sous traitement. De plus les solutés élémentaires et semi élémentaires sont souvent moins bien acceptés que les formules polymériques compte tenu de leur caractère moins sapide. Ainsi, particulièrement dans les populations de malades pédiatriques, on a aujourd'hui recours de manière préférentielle aux solutés polymériques, mais il n'y a pas, sur ce sujet de consensus et le choix des indications de chaque type de formule est laissé au libre arbitre du prescripteur.

En plus de leur intérêt comme traitement de support nutritionnel, permettant de lutter contre les conséquences nutritionnelles de la maladie et les complications de la dénutrition qu'elle induit, ces formules semblent être capables d'induire, dans les populations pédiatriques, une rémission dans la maladie de Crohn active et, pour certains, de maintenir une rémission lorsque celle-ci a été obtenue.

Cependant, les études randomisées comportant un nombre suffisant de malades sont rares et les résultats ne sont pas toujours faciles à interpréter.

Les études réalisées sur le sujet dans des populations de malades adultes montrent toutes une supériorité de la corticothérapie dans le traitement de la maladie de Crohn en poussée (cf. tableau 5).

Études	Pourcentage de rémission (%)			Odds Ratio
	Nutrition entérale	Stéroïdes	Différence N.E.-stéroïdes	
Population adulte				
Lochs et al.[131]	53	85	-32	0,32
Malchow et al.[132]	41	73	-32	0,28
Gonzalez-Huix et al.[133]	80	88	-8	0,55
Lindor et al.[134]	22	50	-28	0,32
Gorard et al.[135]	45	85	-40	0,19
O'Morain et al.[136]	82	80	+2	1,12
Population pédiatrique				
Sanderson et al.[137]	89	88	-1	1,13
Seidman et al.[138]	80	67	+13	1,92
Seidman et al.[139]	75	90	-15	0,38

Dans ces études, les critères de rémission étaient basés sur le CDAI ou simple CDAI ou l'index de van Hees.

Tableau 5.Études contrôlées du traitement nutritionnel versus corticostéroïdes dans la maladie de Crohn.

Dans les populations pédiatriques, les rares études réalisées sur le sujet présentent des résultats plus contrastés. Cependant, peu de ces études atteignent un niveau de preuve suffisant pour valider l'utilisation de telles thérapeutiques dans cette indication, car elles comportent pour la plupart un nombre limité de malades et ne sont pas randomisées.

Ainsi, en 1987 Sanderson et collaborateurs publiaient une étude comportant 17 enfants atteints de maladie de Crohn active. De manière randomisée, ces patients recevaient soit un traitement médicamenteux constitué par une corticothérapie à forte dose (ACTH intramusculaire à la posologie de 2 UI/kg/j pendant 5 jours, puis corticothérapie orale par prédnisolone à la posologie de 2 mg/kg/j) associée à de la sulfasalazine à la posologie de 50 mg/kg/j, soit un traitement nutritionnel par un mélange élémentaire administré par une sonde naso-gastrique, avec des apports énergétiques suivant les apports recommandés pour l'âge de chaque enfant.

Huit patients étaient traités par nutrition entérale et 8 malades l'étaient par traitement médicamenteux.

Dans cette étude, l'activité de la maladie diminuait nettement de façon similaire dans le groupe nutrition et dans le groupe stéroïde, avec un maintien de la rémission 12 semaines après le début du traitement alors que le traitement nutritionnel était achevé. Cependant les résultats de cette étude sont difficiles à interpréter, du fait de l'absence d'indication sur le nombre de patients réussissant à entrer en rémission et compte tenu de la petite taille des échantillons.

L'étude de Okada[140], en 1990, comportait 20 patients souffrant de maladie de Crohn en poussée. Les dix premiers malades inclus dans l'étude étaient assignés à recevoir un mélange nutritionnel de type élémentaire, correspondant à un apport de 40 à 60 kCal/kg/j, administré par le biais d'une sonde naso-duodénale. Les dix sujets suivants étaient traités par corticothérapie (prédnisolone à la posologie de 0,7

mg/kg/j pendant huit jours puis décroissance de 5 mg/semaine), avec des apports alimentaires correspondant à 2250 kCal/j.

Dans cette étude, les traitements étaient attribués dans l'ordre chronologique d'entrée, sans randomisation.

L'étude de Okada montrait un taux de rémission de 80 % dans le groupe de malades traités par nutrition entérale et 30 % dans le groupe de malades traités par corticothérapie.

Pour les auteurs, ces résultats suggéraient fortement qu'un traitement nutritionnel par un produit d'alimentation entérale de type élémentaire est supérieur à la corticothérapie pour traiter la maladie de Crohn de l'adulte en poussée.

Cette étude souffre de deux défauts majeurs qui en rendent les résultats quasi inutilisables. Tout d'abord, il n'y avait pas de randomisation pour l'attribution des traitements et enfin il n'y a qu'un nombre très limité de sujets.

En 1991, Lochs publiait une étude clinique prospective comparant le traitement médicamenteux à la nutrition entérale. Dans cette étude, les patients atteints de maladie de Crohn active étaient randomisés pour recevoir un mélange nutritionnel oligopéptidique ou une association de méthylprédnisolone (48 mg/j puis décroissance progressive) et de sulfasalazine (3g/j).

L'analyse des résultats de cette étude permettait de conclure que la nutrition entérale était moins efficace que l'association des deux drogues utilisées pour induire une rémission dans la maladie de Crohn active de l'adulte.

En 1993, dans une étude prospective randomisée contrôlée, Gonzalez-Huix et collaborateurs semblaient démontrer l'efficacité de la nutrition entérale pour induire une rémission dans la maladie de Crohn active.

Cette étude comportait 32 malades dont 17 dans le groupe traité par nutrition entérale et 15 dans le groupe de malades traités par corticostéroïdes. Les patients remplissant les critères d'inclusion c'est à dire présentant une maladie de Crohn active clinique (douleur abdominale, diarrhée, fièvre, perte de poids, anorexie) et biologique (VS> 30 mm/H, hémoglobine< 12 g/100ml pour les hommes et 11,5 g/100ml pour les femmes, protéine C réactive>3mg/l, index d'activité de Van Hees (VHAI) > 120) étaient inclus sur une période de trois ans (Novembre 1988 à Novembre 1991). Les malades éligibles pour l'étude étaient ensuite randomisés pour recevoir un traitement de référence de la maladie de Crohn en poussée par corticothérapie par voie générale (prednisone orale à la posologie de 1mg/kg/j) ou un traitement par un mélange de nutrition entérale de type polymérique par sonde naso-gastrique 20 H/24, correspondant à un apport énergétique de 2200 kCal/j. Dans cette étude, l'analyse des résultats montrait que les deux traitements étaient efficaces pour induire à la fois une rémission clinique et biologique, avec un taux de mise en rémission équivalent dans les deux groupes et un pourcentage de diminution de l'index d'activité utilisé dans l'étude comparable. Il n'y avait pas de différence sur le risque de rechute secondaire au cours du suivi. Ces résultats suggéraient que la nutrition entérale polymérique est aussi efficace que la corticothérapie pour induire

une rémission à court terme dans la maladie de Crohn active de l'adulte. Cette étude qui a l'avantage d'être une étude prospective randomisée versus traitement de référence, possède le défaut de ne comporter qu'un nombre restreint de malades, rendant l'interprétation de ses résultats délicate.

En 1994, Beattie et collaborateurs[141] publiaient une étude dans laquelle 7 enfants souffrant d'une maladie de Crohn de l'intestin grêle en poussée étaient traités par une formule polymérique de nutrition entérale riche en TGF-β2 développée à partir d'un lait sans lactose initialement utilisé dans la reprise d'alimentation des nourrissons après la phase aiguë des gastro-entérites aiguës virales. Les malades étaient inclus de manière successive sans randomisation et ils ne recevaient ce mélange pour seul apport nutritionnel pendant huit semaines.

Dans cette étude, les auteurs montraient que tous les malades présentaient une amélioration de l'activité de la maladie, du dosage de la protéine C réactive qui est revenue à son niveau de base, associé à une élévation de l'albuminémie et une bonne prise pondérale après 8 semaines de traitement.

De plus, on constatait une diminution de l'inflammation muqueuse sur les pièces de biopsies iléales chez six enfants avec une guérison anatomopathologique complète chez deux.

Cependant, à l'évidence, cette étude ne comportait pas un nombre suffisant de malades dont le traitement par nutrition entérale n'était pas comparé à un autre traitement, de plus il ne s'agissait pas d'une étude randomisée. Par conséquent, ces

résultats ne peuvent que faire suspecter une certaine efficacité de ce traitement, mais ne la démontre pas formellement.

La même année, Ruuska[142] publiait une étude randomisée comparant une alimentation entérale polymérique à la corticothérapie (Solupred®). Cette étude incluait 19 sujets présentant soit une maladie de Crohn de diagnostic récent, soit en rechute de leur maladie.

Parmi ces enfants, 10 étaient assignés de manière randomisée pour recevoir une alimentation entérale de type polymérique (Nutrison® standard, Nutricia) et 9 pour recevoir une corticothérapie par voie générale de type prédnisolone haute dose.

Les deux traitements étaient menés pendant 11 semaines.

Dans les deux groupes, les critères cliniques et biologiques d'activité de la maladie s'amélioraient de manière rapide en une moyenne de 2 semaines (baisse du PCDAI comparable dans les deux groupes de 45 au début du traitement à 132 mois après la fin du traitement dans le groupe alimentation entérale et de 46 à 12 dans le groupe traité par corticothérapie). On observait une rechute dans chaque groupe 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Cette étude semble démontrer que l'alimentation entérale polymérique est aussi efficace que la corticothérapie pour induire une rémission dans la maladie de Crohn de l'enfant en poussée. Cependant, le nombre de sujets de cette étude paraît faible pour apporter un niveau de preuve suffisant.

L'étude de Saverymuttu en 1995, comparant la nutrition entérale à la corticothérapie, montrait dans un abstract, un taux de rémission de 29 % dans le groupe stéroïde et de 50 % dans le groupe nutrition entérale. Mais, dans cette étude, on notait une co-intervention avec les antibiotiques dans le groupe nutrition entérale.

En 1995, Griffiths et collaborateurs publiaient une méta-analyse sur le traitement nutritionnel comme thérapie de première intention de la maladie de Crohn active de l'enfant et de l'adulte[143].

Le but de cette étude était de comparer la probabilité de réponse clinique à un traitement par un soluté de nutrition entérale à celle de la corticothérapie et d'évaluer l'importance de la composition de ce soluté sur l'efficacité.

Pour ce faire, les études cliniques randomisées contrôlées comparant une nutrition entérale exclusive par un mélange nutritionnel avec la corticothérapie et celles comparant les formules élémentaires aux non élémentaires étaient identifiées et étudiées. Le taux de rémission clinique de maladies de Crohn actives était extrait, fondé sur les patients en attention de traitement et des Odds ratios pour la probabilité de réponse clinique au traitement utilisé

Huit études remplissaient les conditions nécessaires pour être incluses dans cette méta-analyse (Lochs, Malchow, Gonzalez-Huix, Lindor, Gorard, O'Morain, et 2 études de Seidman), elles regroupaient un total de 413 patients.

Après analyse des résultats de ces études, les auteurs concluaient à une plus grande efficacité de la corticothérapie par rapport à la nutrition entérale, avec un odds ratio moyenné de 0,35 et un intervalle de confiance de 95%.

Dans cinq études comprenant 134 malades, il n'y avait pas de différence d'efficacité entre les formules élémentaires et les formules non élémentaires (odd ratio moyenné de 0,87 avec intervalle de confiance de 95%).

Les auteurs concluaient donc dans cette grande méta-analyse que la corticothérapie est plus efficace que la nutrition entérale pour induire une rémission dans la maladie de Crohn de l'adulte et de l'enfant. De plus, ils ne concluaient pas sur la deuxième question posée, du fait de la petite taille des échantillons des études comparant les différents types de formules de nutrition entérale, mais l'analyses des données ne permet pas de soutenir le fait que les formules élémentaires soient supérieures aux formules polymériques en terme d'efficacité pour induire une rémission.

Cependant, cette méta-analyse ne distinguait pas les études chez l'enfant des études chez l'adulte, ne permettant pas de conclure pour les populations pédiatriques.

En 2000, Heuschkel et collaborateurs publiaient une méta-analyse sur la nutrition entérale et les corticoïdes en traitement de la maladie de Crohn active de l'enfant[144].

Dans cette analyse, les études comparant la nutrition entérale exclusive aux corticostéroïdes étaient identifiées. Elles étaient ensuite évaluées sur l'hétérogénéité et le risque relatif d'induire une rémission avec la nutrition entérale était obtenu.

Dans cinq études randomisées comportant 147 malades au total, la nutrition entérale était aussi efficace que la corticothérapie pour induire une rémission (RR = 0,95, intervalle de confiance de 95%). L'ajout de deux études supplémentaires non randomisées ne modifiait pas significativement le résultat. Selon les auteurs, un minimum de 10 études supplémentaire égales en taille à la plus grosse étude rapportée (soit 68 malades pour l'étude de Seidman en 1993) seraient nécessaires pour démontrer un avantage de la corticothérapie sur la nutrition entérale.

Selon les auteurs, après analyse de ces résultats, il n'y a pas de différence entre la corticothérapie et la nutrition entérale dans le traitement de la maladie de Crohn de l'enfant en poussée et ajoutant à cela le fait que la nutrition entérale permet d'améliorer la trophicité, la croissance et le développement des malades, **la nutrition entérale serait un meilleur choix thérapeutique de première intention pour des enfants atteints de maladie de Crohn en poussée.**

En 2000, Fell[145] démontrait la diminution de l'expression des cytokines pro inflammatoires (IL-1, IL-8 et de l'INF γ) et une élévation de l'expression du TGF-β, chez des sujets atteints de maladie de Crohn, soumis à un traitement par une diète polymérique appelée CT3211 (MODULEN®). Ces modifications étaient accompagnées d'une baisse de l'activité clinique de la maladie.

Cependant, cette étude ne comportait pas de groupe contrôle et les patients étaient inclus de manière chronologique.

Plus récemment, en 2000, Ruemmele[146], dans une revue de la littérature, démontrait que le traitement nutritionnel est efficace pour induire une rémission, même si son efficacité n'égale pas celle de la corticothérapie.

Une étude de Seidman, en 1996, démontrait l'efficacité de la nutrition entérale pour maintenir une rémission, de manière aussi efficace qu'une corticothérapie alternée, permettant de proposer une nouvelle indiction de ce type de traitement dans la maladie de Crohn.

En 2000, Verma et al publiaient une étude[147] comportant une série de 39 malades consécutifs porteurs d'une maladie de Crohn en rémission. Parmi ces patients, 21 recevaient un produit de nutrition entérale élémentaire palatable (Elemental 028®, SHS), en plus de leur alimentation normale. Ces malades étaient comparés à 18 patients conservant une alimentation normale, sur une période de 12 mois. Dans cette étude, on constatait une amélioration du poids et de l'indice de Quételet pendant la période de nutrition entérale dans le groupe utilisant Elemental 028, prouvant l'intérêt de ce type de produit pour améliorer l'état nutritionnel des malades.

La nutrition entérale peut être utilisée seule comme unique apport alimentaire, habituellement par sonde naso-gastrique, en débit continu sur 24 heures ou en NEDC nocturne, permettant un traitement ambulatoire et une vie diurne normale.

Dans les traitements d'attaque des maladies de Crohn au début ou en poussée, ces thérapeutiques sont utilisées sans autre aliment que de l'eau et pour certain du thé,

pour une durée de 8 semaines, suivies d'une réintroduction progressive d'une alimentation diversifiée, sur une période de 2 mois avec apport d'un nouvel aliment tous les 2 jours.

L'utilisation d'une sonde naso-gastrique est habituelle, du fait la mauvaise palatabilité de la plupart des formules utilisées ici. Cependant, les laboratoires pharmaceutiques ont fait des efforts dans ce sens et des formules dont le goût est mieux accepté ont été créées, permettant une prise orale tout au long de la journée.

En support nutritionnel, cette alimentation peut être utilisée en maintenant une alimentation buccale normale.

L'apport calorique est habituellement de 50 à 70 kcal/kg de poids idéal/jour.

iii) Indications du traitement nutritionnel de la maladie de Crohn.

(1) Nutrition parentérale totale.

La nutrition parentérale totale a pour but de corriger les malnutritions sévères lorsqu'il y a contre-indication à la nutrition entérale, c'est-à-dire dans toutes les situations où on ne peut pas utiliser le tube digestif pour les apports nutritionnels.

On les rencontre dans les hémorragies massives, les perforations digestives, le syndrome d'intestin court, les occlusions digestives et mégacôlon toxique.

Par ailleurs, de nombreuses équipes se servent de cette méthode en traitement nutritionnel pré et post-opératoire.

Dans ces indications, le but de la nutrition parentérale est de mettre le malade en situation d'anabolisme, ce qui permet de mieux le préparer à l'agression que constitue la chirurgie digestive (diminution des complications de la chirurgie) et, en période post-opératoire, d'assurer des apports énergétiques suffisants pour permettre une bonne cicatrisation digestive et cutanée.

(1) Nutrition entérale.

La nutrition entérale possède des indications communément admises au cours de la maladie de Crohn, il s'agit des malades en première poussée de la maladie, des patients souffrant d'un retard staturo-pondéral et/ou pubertaire, des malades en rechute après un traitement par corticothérapie, des formes corticorésistantes et/ou cortico-dépendantes, des sténoses digestives modérées. Enfin, on utilise ces techniques en traitement de fond de la maladie, sous la forme de cures de nutrition entérale cyclique (1mois sur 4).

Chapitre 2 : Étude personnelle : Évaluation de la prescription d'un mélange nutritionnel riche en TGF-β2 dans le traitement de la maladie de Crohn de l'enfant.

1) Introduction.

Comme nous l'avons vu, la prise en charge nutritionnelle est un des points importants du traitement des enfants et adolescents souffrant de maladie de Crohn.

Les produits de nutrition entérale sont utilisés depuis une vingtaine d'années dans la dans la stratégie thérapeutique de cette maladie.

Il s'agissait initialement d'un support nutritionnel afin de lutter contre la dénutrition protéino-énergétique et ses conséquences sur l'immunité et le développement staturo-pondéral, pubertaire et intellectuel des enfants souffrant d'une maladie de Crohn.

Cependant de nombreuses études (cf. ci-dessus) ont semblé démontrer l'intérêt de mélanges nutritionnels pour traiter, prévenir ou espacer les poussées de la maladie. Parmi ces mélanges, le CT3211 possède une originalité dans la mesure où il est particulièrement riche en TGF-β2 lui conférant, peut être des propriétés anti-inflammatoires. Mais les études sur ce produit sont relativement rares et peu nombreuses sont celles qui regroupent un nombre suffisant de sujets pour emporter la conviction. De plus, bien que la prescription de ce produit soit relativement

fréquente, elle n'a jamais, à notre connaissance, bénéficié d'une évaluation dans notre pays.

À l'initiative du Docteur Alain Morali du service de Médecine Infantile 3 du Professeur Vidailhet, nous nous sommes proposés, par une étude rétrospective multicentrique, d'évaluer la prescription, la tolérance et dans la mesure du possible, l'efficacité de ce mélange nutritionnel riche en TGF-β2 dans la maladie de Crohn de l'enfant.

2) Méthode et patients.

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique, de type questionnaire portant sur 14 centres de pédiatrie en France et au Luxembourg (Lyon Édouard Herriot (n=12), Paris Necker Enfants Malades (n=12), Marseille La Timone (n=9), Rennes (n=9), Paris Saint-Vincent-de-Paul (n=8), Lille (n=7), Nancy (n=6), Tours (n=6), Amiens (n=5), Reims (n=4), Paris Robert Debré (n=3), Strasbourg (n=3), Sens (n=1), Luxembourg (n=1)). Les questionnaires étaient remplis d'une part par les cliniciens prenant en charge des enfants porteurs d'une maladie de Crohn dans chaque centre et d'autre part par l'auteur en ce qui concerne les observations de Lyon, Paris Necker et Debré et Nancy.

Étaient inclus les patients (enfants et adolescents), atteints de maladie de Crohn traités par Modulen®.

La population de notre étude est constituée de 81 enfants dont l'âge moyen au diagnostic initial est de 11,3 ans (±2,8ans), ayant reçu pendant plus d'un mois un apport nutritionnel par Modulen®, entre Septembre 1999 et Avril 2002..

Les paramètres relevés étaient le poids, l'indice de Quételet, les paramètres biologiques de l'inflammation (VS, PCR, hématocrite) et nutritionnels (albuminémie) et un index clinique et biologique d'activité de la maladie, le PCDAI[148] (pour Pediatric Crohn's Disease Activity Index). Cet index, proposé par Hyams et collaborateurs en 1991, regroupe des éléments subjectifs comme le degré de douleur abdominale, l'aspect des selles, l'état général, des manifestations extra digestives (fièvre, arthrites, rash, uvéite), des éléments de l'examen clinique, la taille et le poids et des éléments de la biologie (valeur de l'hématocrite, vitesse de sédimentation érythrocytaire et albuminémie), permettant ainsi d'évaluer les malades sur le plan clinique et biologique. Une poussée inflammatoire de la maladie se définissant par un PCDAI supérieur à 10 et pour certains supérieur à 20. Dans notre étude, nous retenons la valeur de PCDAI au-delà de20 pour définir une poussée.

Les paramètres d'évaluation de notre étude étaient relevés le jour du début du traitement puis à 1, 2, puis 3 mois après le début du traitement par Modulen® (J0, M1, M2, M3).

Modulen® est un produit de nutrition entérale développé à partir d'un lait sans lactose pour nourrisson (AL110®), naturellement riche en TGF-β2, dont la composition a été modifiée afin de répondre aux besoins nutritionnels particuliers de l'enfant et de l'adolescent atteints de maladie de Crohn.

Le produit apporte 1 kCal par millilitre, constitué de protides à hauteur de 14% de l'apport énergétique total, sous forme de caséine exclusivement, expliquant sa forte teneur en TGF-β2 (1,73 ng/mg protéine), car cette molécule circule dans le lait sous

forme liée à la caséine du lait[149]. Le procédé industriel de fabrication de cet aliment permet de conserver la forte teneur en TGF-β2 de la caséine prévenant sa dénaturation (selon les indications du fabricant).

Les lipides constituent 42 % de l'apport énergétique total dont 25 % sous forme de triglycérides à chaîne moyenne, les acides gras saturés représentant 62% des lipides, soit 53,9 g pour 2000kCal. Les acides gras insaturés constituent 26 % des lipides soit 22,8 g pour 2000 kCal.

Les acides gras essentiels constituent quant à eux 12 % des lipides soit 10,2 g pour 2000 kCal, avec un rapport entre acide gras essentiels de la série n-6 divisés par les acides gras essentiels de la série n-3 de 11,5.

Les glucides représentent quant à eux 44 % de l'apport énergétique total, dont le saccharose à hauteur de 60 g dans 2000 kCal.

Anamnèse (1semaine)

Douleur abdominale :

absente	(0)
Très modérée, brève, n'interférant pas avec les activités	(5)
Modérée à sévère, plus longues, persistantes, affectant les activités ou nocturnes	(10)

Selles : (par jour)

0 à 1 selle liquide, pas de sang	(0)
Jusque 2 selles semi-moulées avec un peu de sang ou 2-5 selles liquides	(5)
Saignement macroscopique ou jusque 6 selles liquides ou diarrhée nocturne	(10)

État général :

Pas de limitation des activités, bon EG	(0)
Difficultés occasionnelles dans le maintien d'activités adaptées à l'âge	(5)
Limitation fréquente de l'activité, mauvais EG	(10)

Laboratoire

Hématocrite (%)

<10 ans	>33	(0)	11à14 G	>35	(0)
	28-32	(2,5)		30-34	(2,5)
	<28	(5)		<30	(5)
11à19F	>34	(0)	15à19G	>37	(0)
	29-33	(2,5)		32-36	(2,5)
	<29	(5)		<32	(5)
VS (mm/H) :	<20	(0)	Albumine (g/l) :	>3,5	(0)
	20-50	(2,5)		3,1-3,4	(5)
	>50	(5)		<30	(10)

Examen clinique

Poids :

Gain ou perte/stabilité volontaire	(0)
Stabilité involontaire, perte 1-9%	(5)
perte>10%	(10)

Taille :

Au diagnostic :

< 1 couloir de diminution (courbes)	(0)
1, <2 couloirs de diminution	(5)
>2 couloirs de diminution	(10)

Suivi :

Vélocité de croissance -1DS	(0)
Vélocité de croissance<-1DS, >-2DS	(5)
Vélocité de croissance<-2DS	(10)

Abdomen :

Insensible, pas de masse	(0)
Sensible, ou masse sans sensibilité	(5)
Sensible défense, masse définie	(10)

Maladie Périrectale :

Absente ou asymptomatique	(0)
1 ou 2 fistules indolentes, écoulement peu abondant, pas de douleur	(5)
Fistule active, écoulement, douleur ou abcès	(10)

Manifestations extra-intestinales :

(fièvre 38°5 pdt 3 jours la semaine passée, arthrite, uvéite, érythème noueux, pyoderma gangrenosum)

Aucune	(0)
Une	(5)
deux	(10)

Score total =

Tableau 6. Critères d'évaluation du PCDAI.

Nutriments	Composition
TGF-béta2	1,73 ng/mg protéine
Énergie	1kCal/ml
Osmolarité	315 mOsm/l
Protéines	14% de l'AET sous forme de caséine
Lipides	42% de l'AET, 25% TCM
Glucides	44% de l'AET

Tableau 7 : Composition du Modulen®. (AET = apport énergétique total).

Modulen® ne contient pas de lactose, ni de gluten, il s'agit d'un produit de nutrition sans résidu.

Les analyses statistiques ont été réalisée par Jean-Marc Virion du Service d'Évaluation et Épidémiologie Clinique du CHU de Nancy (Professeur Legras).

A l'inclusion, l'âge moyen de nos patients était de 13,1 ans (±2,8), il y avait 60 % de garçons.

Le diagnostic de maladie de Crohn était certain dans 79% des cas.

Il y avait une atteint iléale dans 75 % des cas.

Le Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) permettant de juger de l'activité de la maladie était à 34,6 (±11,2) caractérisant une maladie de Crohn en poussée moyenne à sévère (cf. Tableau 8).

L'évolutivité de la maladie était de 1,5 (±0,8) poussées par an avant la mise sous traitement par Modulen®.

Les modalités des apports de Modulen étaient les suivantes : on notait un volume moyen de 1978ml/j (± 648) pendant 134 (±132) jours, par nutrition entérale en débit continu par sonde naso-gastrique (41%) ou per os (59 %) (cf. Tableau 9).

Il s'agissait de la première poussée de la maladie dans 21% des cas et d'une indication première intention pour 49%. Modulen® était administré comme seul traitement chez 11 sujets (11/81) ou en association avec les traitements habituels de la maladie de Crohn en poussée ou en traitement de fond (corticoïdes, immunodépresseurs, mésalazine).

À l'inclusion, le poids était de 36,5kg (±10,5), correspondant à un index de masse corporel de Quételet (BMI) de 16,2 (±2,7).

Le nombre de selles moyen était alors de 3,0 (±2,2) selles par jour.

Sur le plan biologique, on notait une vitesse de sédimentation érythrocytaire à 38 (±24,9) mm à la première heure, le dosage de la Protéine C réactive était alors à 45,9 (±38) mg/l avec une albuminémie à 31,1 (±5,8) g/l et un hématocrite à 34,6 % (±3,9) (cf. Tableau 10).

L'analyse statistique des données épidémiologiques recueillies ici permet de mettre en évidence un certain nombre d'éléments. Tout d'abord, il semble que les garçons aient plus d'atteintes oesogastriques (47,37 versus 25,00 %), mais la différence si elle est notable, n'est pas significative (p=0,07). de même, il semble que les atteintes oesogastriques soient plus fréquentes dans les maladies de Crohn certaines (48,8

versus 22,2 %). Cette différence quoique importante, n'est pas non plus significative (p=0,13).

Par ailleurs, il y a une probabilité significativement plus importante d'atteinte oesogastrique lorsqu'il existe une atteinte colique droite (55,6 versus 25,7 %, p=0,0164). De même, on note un risque plus important de ce type de localisation en cas d'atteinte pancolique (75,00 versus 33,3 %, p=0,024).

Enfin, on note que la probabilité d'avoir une atteinte oesogastrique est plus importante dans le groupe de malades ayant prise le traitement par sonde d'alimentation et non per os (60,0% versus 24,3%, p=0,0045) signifiant que ce mode d'alimentation est préféré chez les malades avec ce type d'atteinte, peut être parce que la prise per os est moins bien tolérée dans ce cas, du fait des douleurs ou sensations désagréables qu'elle peut entraîner s'il existe des lésions oesophagiennes.

Âge moyen (ans)	13,1 (±2,8)
Garçons (%)	60
Maladie de Crohn certaine (%)	79
Évolutivité (poussées/an)	1,5 (±0,8)
Première poussée de la maladie	21%

Tableau 8. Caractéristiques de la population à l'inclusion.

volume moyen de prise (ml/j)	1978 (± 648)
Durée de prise (jours)	134 (±132)
NEDC par sonde naso-gastrique (%)	41
Modulen® pris per os (%)	59
Modulen® seul traitement	n=11 (13,6 %)

Tableau 9. Modalités de prise du Modulen®.

	poids à J0 (kg)	BMI à J0	nombre de selles /j	VS à J0(mm /H)	PCR (mg/l) J0	albumin émie J0 (g/l)	Hématocrite J0 (%)	PCDAI J0	
									≤ **20**
moyenne	36,5	16,2	3,0	38,1	45,9	31,1	34,6	36,4	6,9%
écart type	10,5	2,7	2,2	24,9	38,0	5,8	3,9	11,2	
médiane	35,7	15,9	3,0	29,0	28,9	31,0	35,0	35,0	
maximum	75,0	27,8	12	117	162	46	45	65	
minimum	15,1	10,9	1	5	3	19	25	5	

Tableau 10. Critères d'évaluation cliniques et biologiques à l'inclusion (J0).

3) Résultats.

Sous traitement par Modulen®, le poids augmente significativement entre le début de traitement et la fin du premier mois, le poids moyen passant de 36,5 (± 10,5) kg à 38,7 (±10,5) kg entre le premier jour de traitement et la fin du premier mois (p<0,0001), pour atteindre un maximum de 40,7 (±9,8) kg à la fin du troisième mois de traitement par Modulen®, avec là encore une différence statistiquement significative (p<0,0001) (cf. Fig.1).

On observe une augmentation parallèle significative de l'index de Quételet qui passe ainsi de 16,2 (± 2,7) kg/m2 (p<0,0001) au premier jour de traitement, puis 17,1 (±2,5) kg/m2 à la fin du premier mois, 17,8 (±2,2) kg/m2 à la fin du deuxième mois et enfin 17,9 (±2,4) kg/m2 à la fin du troisième mois de traitement par Modulen® (p<0,0001) (cf. Fig.2).

La fréquence des selles est elle aussi modifiée significativement sous traitement avec un nombre moyen de selle passant de 3,0 (±2,2) le premier jour du traitement à 1,9 (±1,6) à la fin du premier mois (p=0,0021), puis 2,2 (±2,4) à la fin du deuxième mois. Enfin, le nombre de selles moyen par jour est à 1,8 (±1,0) (p<0,0001) à la fin du troisième mois de traitement.

Parallèlement à cette amélioration clinique, on constate une diminution des paramètres inflammatoires avec un dosage de la protéine C réactive qui baisse significativement de 45,9 (± 38) mg/l le premier jour du traitement à 14,4 (± 13,8) mg/l le dernier jour du premier de traitement par Modulen®, puis a tendance à remonter à 17,7 (±24,3) mg/l à la fin du deuxième mois de traitement et 21,4 (±35,3)mg/l, représentant toujours une amélioration significative par rapport au premier jour (cf. Fig.3).

La mesure de la vitesse de sédimentation des globules rouges nous apporte les mêmes renseignements. Elle est à 38,1 (±24,9) mm à la première heure lors du premier examen, correspondant à une inflammation biologique, baisse significativement à 24,7 (±19,0) mm à la première heure à la fin du premier mois (p=0,0007), puis on constate une nouvelle ascension à 25,2 (±18,3) mm à la première heure lors de l'examen de la fin du deuxième mois, mais une nouvelle baisse secondaire à 23,9 (±16,7) mm à la première lors de la dernière évaluation de la fin du troisième mois. Correspondant à une baisse significative de ce paramètre d'inflammation entre le premier jour de l'étude et la dernière évaluation à M3 (p=0,05) (cf. Fig.4).

Concomitamment à cette baisse des paramètres de l'inflammation, on constate une augmentation significative du taux de l'albumine plasmatique. On observe ainsi des

baisses de l'albuminémie dans les carences nutritionnelles et les dénutritions protéino-énergétiques.

Sous traitement par Modulen ®, l'albuminémie passe de 31,1 (±5,8) g/l le premier jour du traitement à 36,0 (±7,0) g/l à la fin du premier mois, représentant une augmentation significative du dosage de cette protéine plasmatique (p=0,0047). À la fin du deuxième mois de traitement, l'albuminémie est à 35,5 (±8,2), puis 36,0 (±6,4) lors de la dernière évaluation de M3. Ainsi, comme pour la Protéine C Réactive, il semble y avoir une tendance à un retour vers la situation biologique observée au début du traitement, pouvant peut être correspondre à un épuisement de l'efficacité du traitement par Modulen® à la fin du troisième mois suivant le début du traitement (cf. Fig.5).

La mesure de l'hématocrite a, elle aussi, ce type d'évolution, avec une valeur initiale à 34,6 (±3,9) % lors de l'examen de J0, puis on observe une baisse significative de ce paramètre à 35,7 (±4,4) % à la fin du premier mois de traitement par Modulen® (p=0,0439), une ascension secondaire à 36,2 (±4,6) % à la fin du deuxième mois de traitement et enfin une nouvelle baisse à 35,8 (±5,2) lors de l'évaluation de M3, mais la différence n'atteint pas, là, la significativité (p=0,36) (cf. Fig.6).

Enfin, l'index d'activité de la maladie de Crohn de l'enfant, PCDAI, choisi ici pour évaluer l'activité globale clinique et biologique de nos patients suit une évolution parallèle aux autres paramètres étudiés (cf. Fig. 7).

Ainsi, lors de l'examen du premier jour de traitement, on trouve un PCDAI à 36,4 (±11,2), correspondant à une maladie de Crohn de l'enfant en poussée inflammatoire modérée à sévère, il diminue de manière significative (p<0,0001) lors de l'examen de fin de premier mois de traitement avec une valeur à 18,7 (±11,4), ce qui correspond à une mise en rémission de la maladie sous traitement, puis 17,0 (±14,4) à la fin du deuxième mois. Enfin, le PCDAI est évaluer à 18,1 (±13,0) lors de l'évaluation de la fin du troisième mois après le début du traitement, représentant toujours une baisse significative de ce paramètre d'activité de la maladie par rapport au début du traitement (p<0,0001).

Il est notable que le PCDAI témoigne d'une mise en rémission de la maladie dès la fin du premier mois de traitement et que cet index d'activité reste sous le seuil des 20 points signifiant une mise en rémission prolongée au moins jusqu'à l'évaluation à trois mois après le début du traitement par Modulen®. Ainsi, le pourcentage de rémission passe de 6,9% lors de l'évaluation de J0 à 68,3 % à M1, puis 76 % à M2 et enfin 73 % lors de l'évaluation de M3 (cf. Fig 12.).

L'ensemble des résultats globaux est résumé dans le tableau nommé tableau 12.

On constate par ailleurs que le taux de mise en rémission à un mois est plus élevé chez les garçons que je chez les filles (81 versus 52 %) (p=0,0045), toutes autres choses étant égales par ailleurs.

En revanche, la probabilité d'être toujours en rémission lors de l'évaluation de M3 parait plus importante chez les filles que chez les garçons (77,8 versus 55,6 %) sans que cette différence ne soit, là, significative (p=0,26).

De même, la probabilité d'une mise en rémission à la fin du premier mois de traitement est plus importante si la maladie de Crohn est probable plutôt que certaine (93 versus 54 %) (p=0,009), ce qui pourrait signifier une maladie plus jeune dans son évolution, donc peut être plus sensible à ce type de thérapeutiques nutritionnelles. Cette différence persiste à M3 (81,8 versus 50,0 %), mais sans atteindre la significativité (p=0,008).

De plus, le traitement semble plus efficace en l'absence d'atteinte périnéale (mise en rémission 74,3% versus 33,3%, p=0,004), observées souvent dans les maladies de Crohn chroniques évoluées. Cette différence ne se retrouve pas de manière significative trois mois après le début du traitement. En dehors de cette atteinte, le site de la maladie ne semble pas avoir d'influence significative sur l'efficacité du traitement, mise à part l'existence des localisations sigmoïdiennes pour lesquelles la probabilité d'être en rémission lors de l'évaluation de M3 est de 83,3% contre 46,6% en l'absence de cette atteinte, la différence étant statistiquement significative (p=0,04).

De la même façon, on observe une tendance à plus d'efficacité au premier mois si le traitement est prescrit en première poussée de la maladie (77,8% versus 65,6%), mais cette différence n'est pas significative (p=0,49).

La tolérance et l'observance du traitement paraît bonne dans son ensemble, mais les résultats sur ce sujet ne sont pas statistiquement exploitable du fait du manque de données dans cette étude rétrospective

Nous définissons au sein de la population de l'étude 4 sous-groupes de malades dont l'étude nous paraissait a priori intéressante.

Nous appellerons groupe A un groupe de 11 malades, qui reçoit le Modulen comme seul traitement de la maladie pendant toute la période étudiée. Il n'y a pas de différence significative entre ce groupe et le reste de la population de l'étude concernant le poids, le BMI, la vitesse de sédimentation, la protéine C réactive sérique, l'albuminémie, l'hématocrite ou le PCDAI à JO.

On note simplement un nombre de selles moyen par jour significativement plus bas dans ce groupe par rapport au reste de la population de l'étude, suggérant que ces malades ont peut être une expression digestive moins marquée que la population générale de nos patients (cf. Tableau 11).

Sous traitement, on ne note pas de différence significative entre ce groupe et le reste de la population.

Le pourcentage de rémission, caractérisé par un PCDAI inférieur à 20 passe ici de 14,3% au J0 à 80% aux M1, M2 et M3 (cf. Fig.13).

	Nombre de selles JO		Nombre de selles M1		Nombre de selles M3	
	Groupe A	Reste de la population	Groupe A	Reste de la population	Groupe A	Reste de la population
moyenne	1,21	3,24	0,88	2,00	1,08	1,95
Déviation standard	0,31	1,85	0,44	1,69	0,37	0,98
Différence moyenne	2,O2		1,12		0,87	
Différence déviation standard	2,09		1,6		0,93	
p=	<0,0001		0,003		0,0011	

Tableau 11.Comparaison Groupe A par rapport au reste de la population.

De même, on délimite au sein de la population de l'étude un groupe de malades ayant reçu le Modulen sans autre thérapeutique au début du traitement, que nous appellerons groupe B.

Ce groupe, constitué de 10 malades est initialement différent du reste de la population de l'étude. En effet, les malades qui le constituent ont un poids significativement plus élevé à l'inclusion (44,2 ± 5,7 versus 35,4 ± 10,6, p=0,01), un nombre de selles plus bas (1,9 ± 1,08 versus 3,2 ± 2,3, p=0,01), signifiant peut être une maladie moins active, même si aucune différence significative sur le PCADI n'est mise en évidence ici.

Sous traitement par Modulen l'évolution du pourcentage de rémission nous montre O% de rémission à J0, puis une mise en rémission à 100% lors des évaluations de M1 et M2 et une baisse secondaire de ce pourcentage à M3 à 75 % (cf. Fig. 14).

Au cours de l'évolution, on constate une différence significative sur le dosage de la protéine C réactive qui devient significativement plus bas dans le groupe B (5 ± 0 versus 14,8 ± 13,8, $p<0,0001$) par rapport au reste des malades à M1, différence qui se maintient à M3 mais sans atteindre la significativité (12,6 ± 11,5 versus 22,9 ± 37,7, $p=0,24$).

Parallèlement, l'index de Quételet s'améliore à M3 de manière significative dans ce groupe par rapport au reste de la population de l'étude, avec un BMI moyen de 19,6 ± 1,8 contre 17,7 ± 2,4 kg/m². Ainsi, le fait d'apporter Modulen® comme seul traitement permettrait d'améliorer l'état nutritionnel des malades, au moins au début de la prise en charge. Cependant dans ce groupe d'autres thérapeutiques ont été secondairement utilisées après la mise sous Modulen®, rendant l'analyse de ces résultats complexe. Les autres paramètres mesurés conservent leur différence significative initialement observée à J0 (nombre de selles et poids) (cf. Fig. 9.)

Le troisième groupe individualisé (groupe C) est constitué par les malades traités par Modulen® au cours de leur première poussée de la maladie (cf. Fig. 10 pour suivi de l'évolution du PCDAI dans ce groupe).

Pour ce groupe, il existe une différence significative avec le reste de la population de l'étude concernant l'indice de Quételet à J0 qui est plus bas dans le groupe C que chez le reste des sujets (14,7 ± 1,9 versus 16,6 ± 2,7 kg/m², $p=0,01$), la vitesse de sédimentation à J0 (54 ± 26 versus 34 ± 23 mm/H, $p=0,006$) qui est significativement plus élevée et l'hématocrite à J0 (32 ± 3,5 versus 35 ± 3,8, $p=0,007$)

significativement plus bas, caractérisant un groupe de malades plus dénutris et avec des paramètres inflammatoires plus élevés que la population de l'étude.

Dans le suivi, ce groupe n'évolue pas différemment de la population dont il est issu et aucune différence significative n'est retrouvée par la suite. L'évolution du pourcentage de rémission sous traitement par Modulen nous montre des valeurs passant de 7,1% à 78 % à M1, puis 63 % à M2 et 71 % à M3 (cf. Fig. 15).

Cependant on notera que Modulen est prescrit en première poussée chez des malades présentant une dénutrition et une inflammation sensiblement plus marquées que le reste de nos patients.

Enfin, nous individualisons un groupe nommé groupe D, constitué par les malades présentant une atteinte iléale. L'effectif est ici de 59 malades, semblables à la population générale de l'étude concernant l'âge et le sexe.

À la mise sous Modulen®, les paramètres mesurés ne sont pas différents entre le groupe D et le reste de la population, que ce soit les paramètres biologiques d'inflammation, ceux évaluant l'état nutritionnel ou encore les critères cliniques d'activité de la maladie.

Contrairement à ce qui est habituellement décrit dans la littérature, au cours de l'évolution sous et après l'administration de Modulen®, les malades du groupe D semblent répondre moins favorablement que les autres patients au traitement.

En effet, si la vitesse de sédimentation est plus basse lors de l'évaluation de J0 (37,6 ± 24,4 versus 39,6 ± 27,0, p=0,81), sans que cette différence ne soit significative, on

note une augmentation de ce paramètre lors de l'examen de M3 en défaveur de ce groupe (26,7 ± 17,4 versus 15,8 ± 11,7, p=0,02).

De plus, on note une tendance à avoir une protéine C réactive plus élevée dans ce groupe à J0, mais de manière non significative (48,1 ± 37 versus 40,3 ± 41, p=0,47) et, lors de l'évaluation de M3, une nette différence (26,5 ± 40,3 versus 8,3 ± 8,1, p=0,037) atteignant le seuil de significativité, démontrant une plus grande inflammation biologique dans ce groupe à cette date.

Enfin, le PCDAI, index d'activité clinique et biologique de la maladie suit une évolution semblable dans ce groupe (cf. Fig. 11). On ne note en effet aucune différence concernant ce paramètre lors des évaluations de J0 et M1 et, au contraire, le PCDAI est nettement plus élevé dans le groupe D par rapport au reste de la population de l'étude. Ainsi, on relève un PCDAI à 20,0 ± 13,2 définissant une maladie de Crohn en poussée modérée dans le groupe D, alors que la reste de la population étudiée a, au même moment, un PCDAI à 12,0 ± 11,1, constituant une maladie de Crohn quiescente.

Le pourcentage de rémission sous traitement par Modulen évolue de 0% lors de l'évaluation de J0, puis 64 %, 43 % et 80 % respectivement lors des pointages de M1, M2 et M3 (cf. Fig. 16). Cependant, probablement du fait de la petite taille des effectifs étudiés, cette différence n'est pas significative, mais dessine malgré tout une tendance forte (p=0,09).

Ces résultats, s'ils contredisent ce qui est habituellement admis, sont cohérents avec ceux d'une étude très récente de Fagbemi[150] en 2002 qui, dans une étude

prospective non contrôlée non randomisée, a étudié l'expression muqueuse de TGF-β et IFN-γ par méthode immuno-histochimique au niveau de l'iléon et du côlon, chez 15 enfants porteurs d'une maladie de Crohn (médiane 13,8 ans) traités pendant 8 semaines par un mélange nutritionnel riche en caséine à haut rapport d'acides gras n-6/n-3 (ACD004, Nestlé) et chez 7 patients avec une colite intermédiaire traités par Modulen® IBD. Chez 6 de ces enfants, on réalisait un cytométrie de flux afin de dénombrer les lymphocytes producteurs de TNF-α, d'IFN-γ, d'Il-10 et de TGF-β, avant et après traitement par Modulen® IBD. Dans cette étude, la réponse à la nutrition entérale comportait une augmentation du nombre de lymphocytes régulateurs dans le côlon. De manière surprenante pour les auteurs, la réponse la plus significative concernant l'augmentation d'expression du TGF-β se faisait au niveau de l'iléon alors que la réponse histologique maximale (amélioration de l'aspect de la muqueuse digestive) survenait au niveau du côlon. Pour les auteurs, la réponse immunologique serait détournée vers d'une réponse TH1 vers la production de lymphocytes régulateurs par cette thérapeutique.

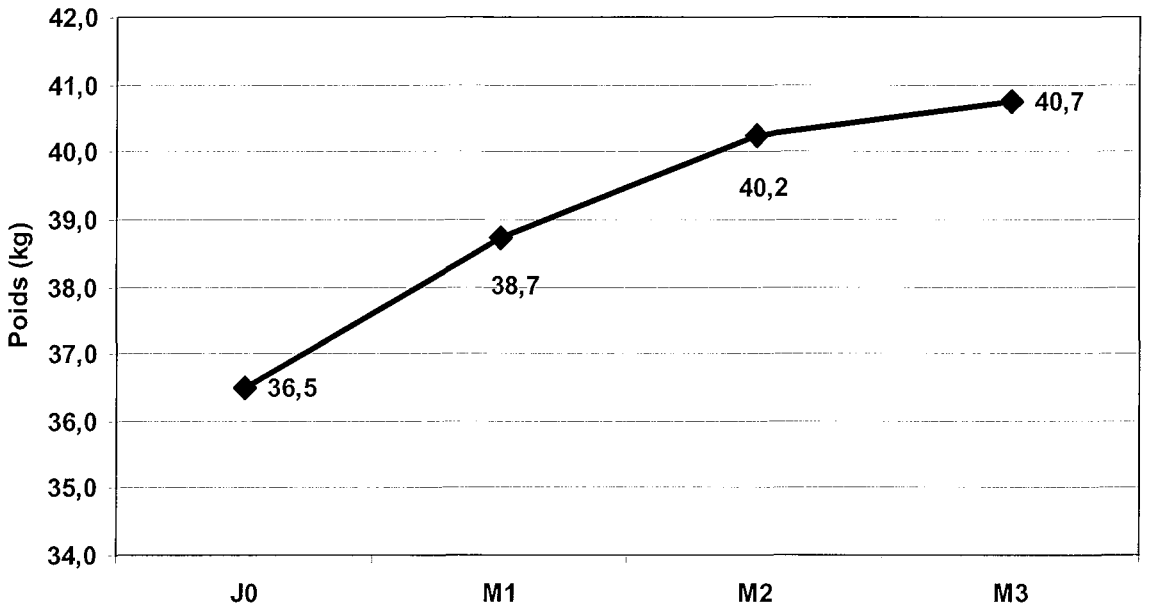

Fig.1. Evolution du poids sous Modulen®.

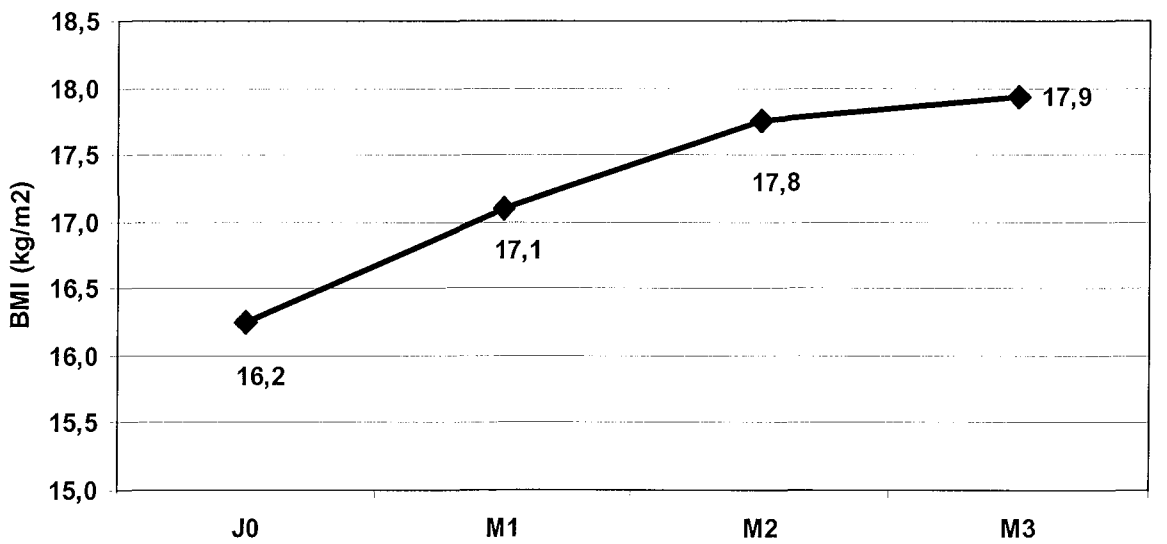

Fig.2. Evolution du BMI sous Modulen®.

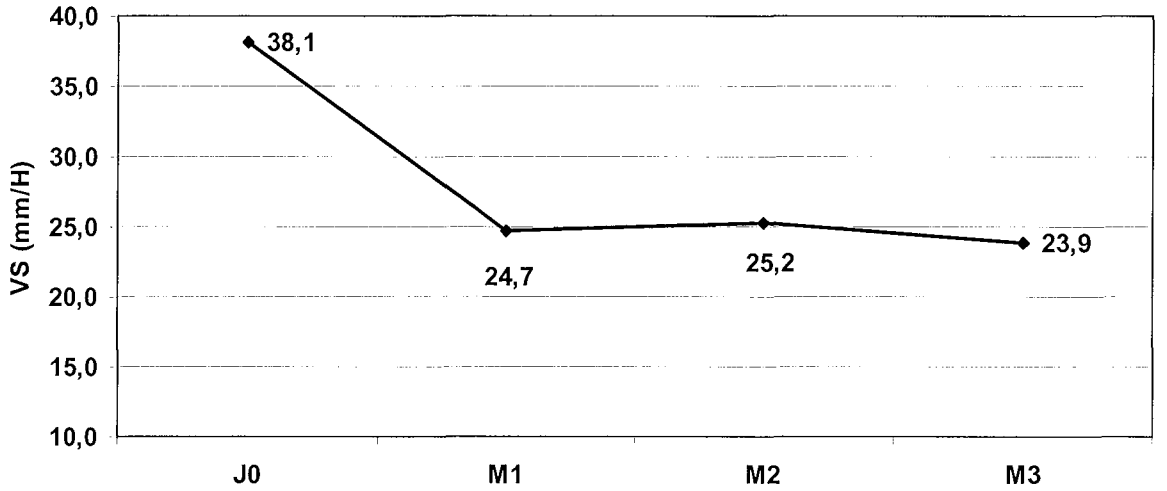

Fig.3.Evolution de la VS sous Modulen®.

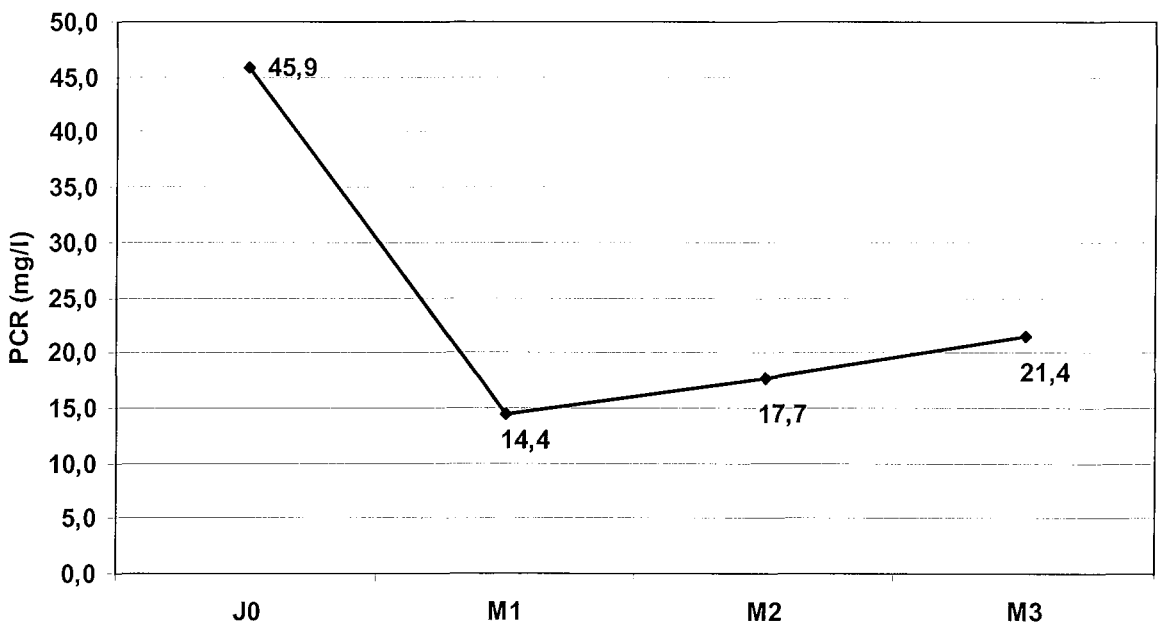

Fig.4.Evolution de la PCR sous Modulen®.

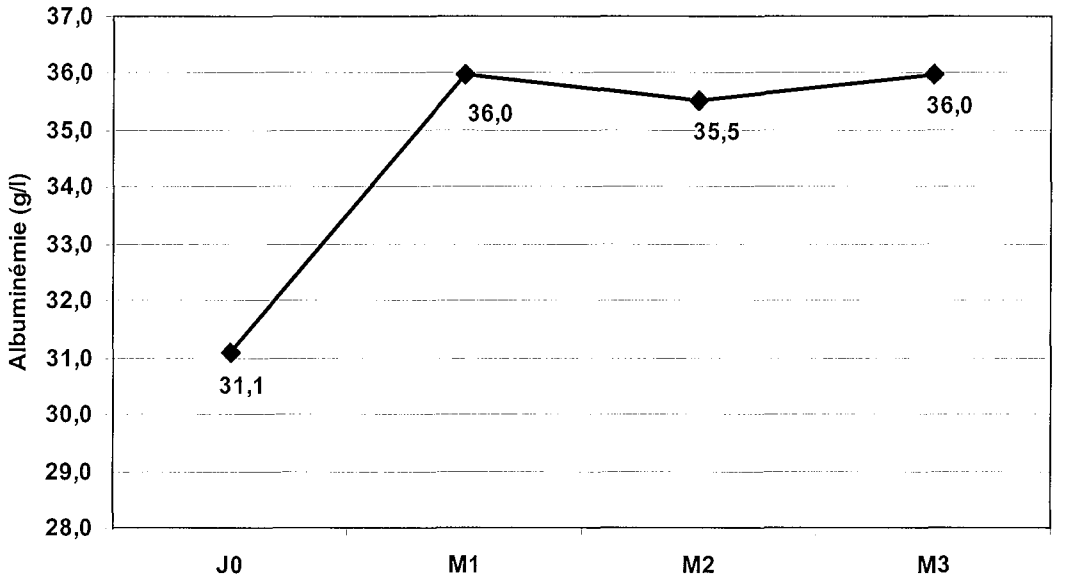

Fig.5.Evolution de l'albuminémie sous Modulen®.

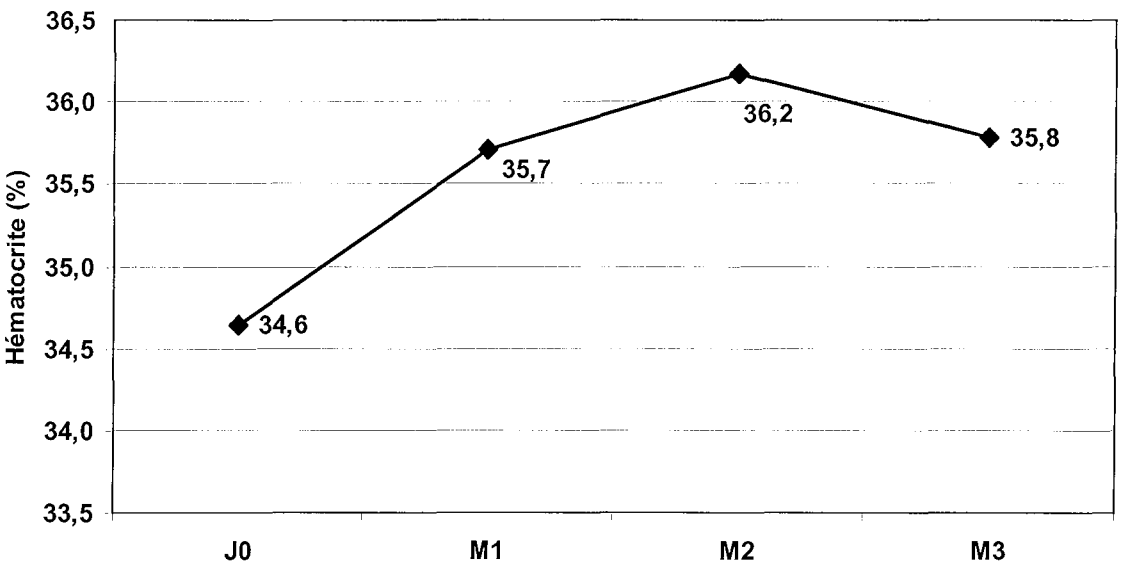

Fig.6.Evolution de l'hématocrite sous Modulen®.

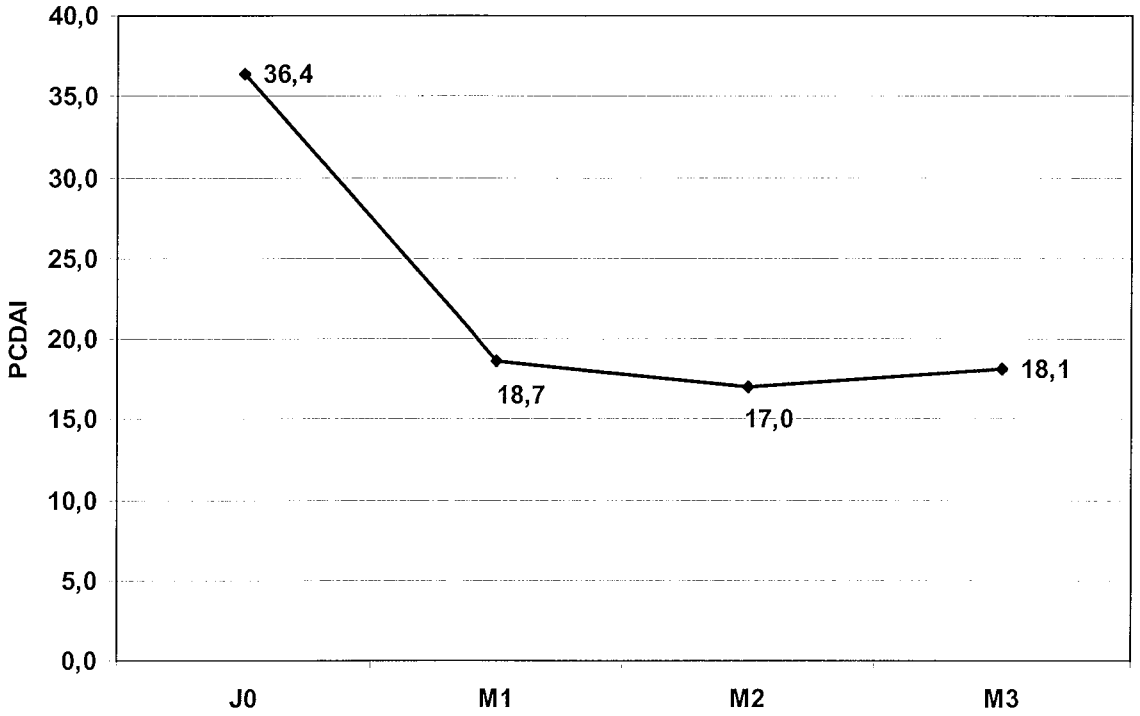

Fig.7.Evolution du PCDAI sous Modulen.

	Poids (kg)	BMI	Nb de selles (/j)	VS (mm/h)	PCR (mg/l)	Albuminémie (g/l)	Hématocrite (%)	PCDAI
J0	36,5 (±10,5)	16,2 (±2,7)	3,0 (±2,2)	38,1 (±24,9)	45,9 (±38,0)	31,1 (±5,8)	34,6 (±3,9)	36,4 (±11,2)
M1	38,7 (±10,5)	17,1 (±2,5)	1,9 (±1,6)	24,7 (±19,0)	14,4 (±13,8)	36,0 (±7,0)	35,7 (±4,4)	18,7 (±11,4)
M2	40,2 (±9,0)	17,8 (±2,2)	2,2 (±2,4)	25,2 (±18,3)	17,7 (±24,3)	35,5 (±8,2)	36,2 (±4,6)	17,0 (±14,4)
M3	40,7 (±2,4)	17,9 (±2,4)	1,8 (±1,0)	23,9 (±16,7)	21,4 (±35,3)	36,0 (±6,4)	35,8 (±5,2)	18,1 (±13,0)

Tableau 12. Évolution des critères d'évaluation sous Modulen®.

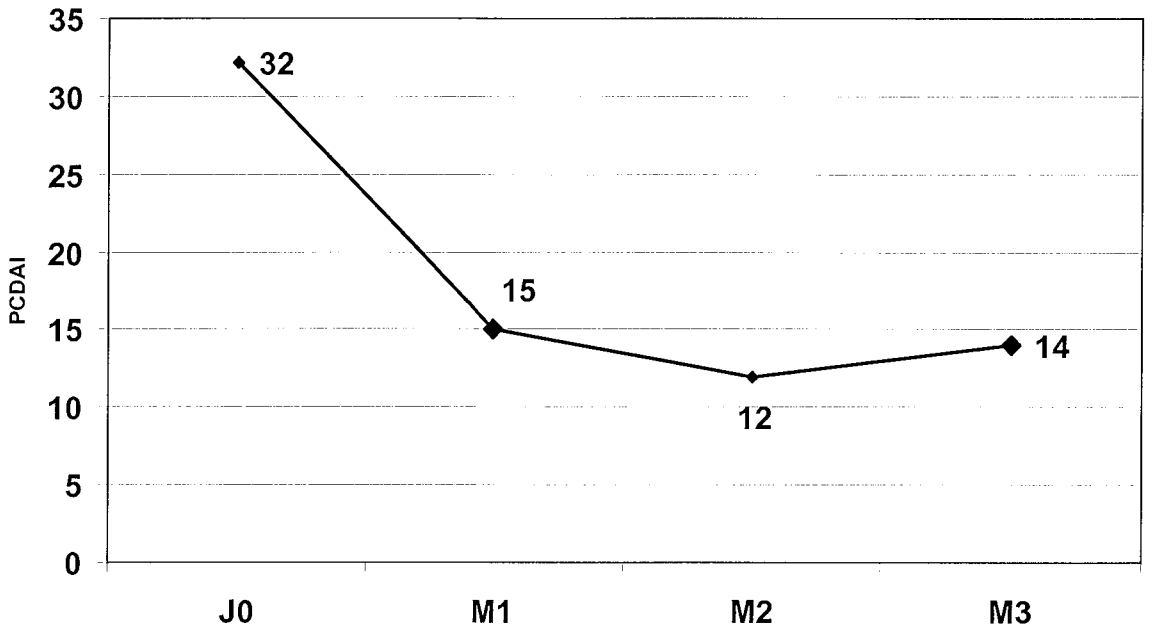

Fig. 8. Evolution du PCDAI groupe A

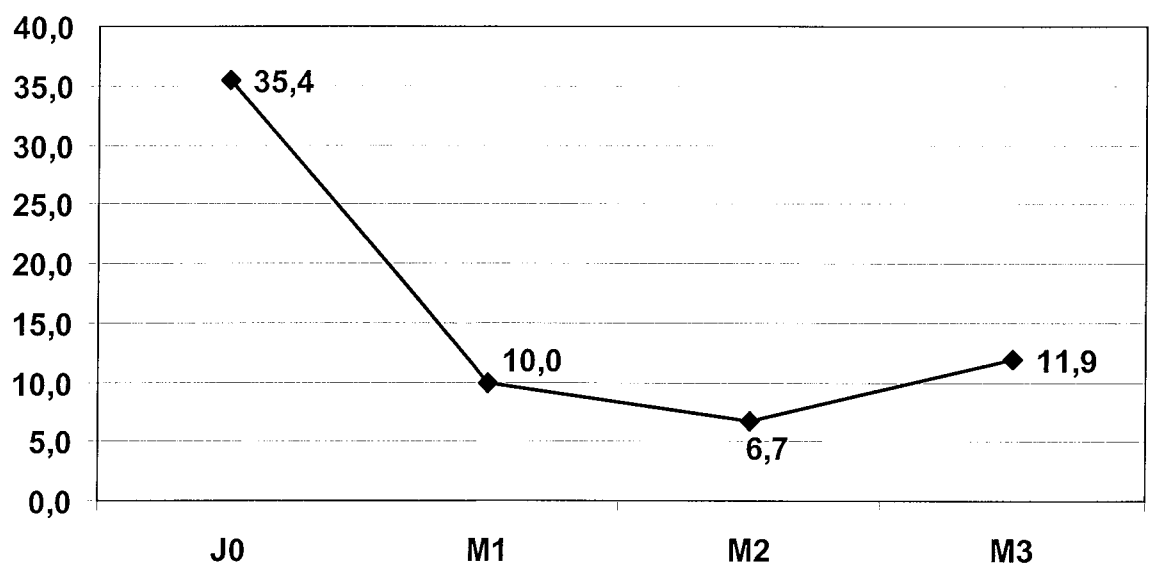

Fig. 9.Evolution du PCDAI groupe B

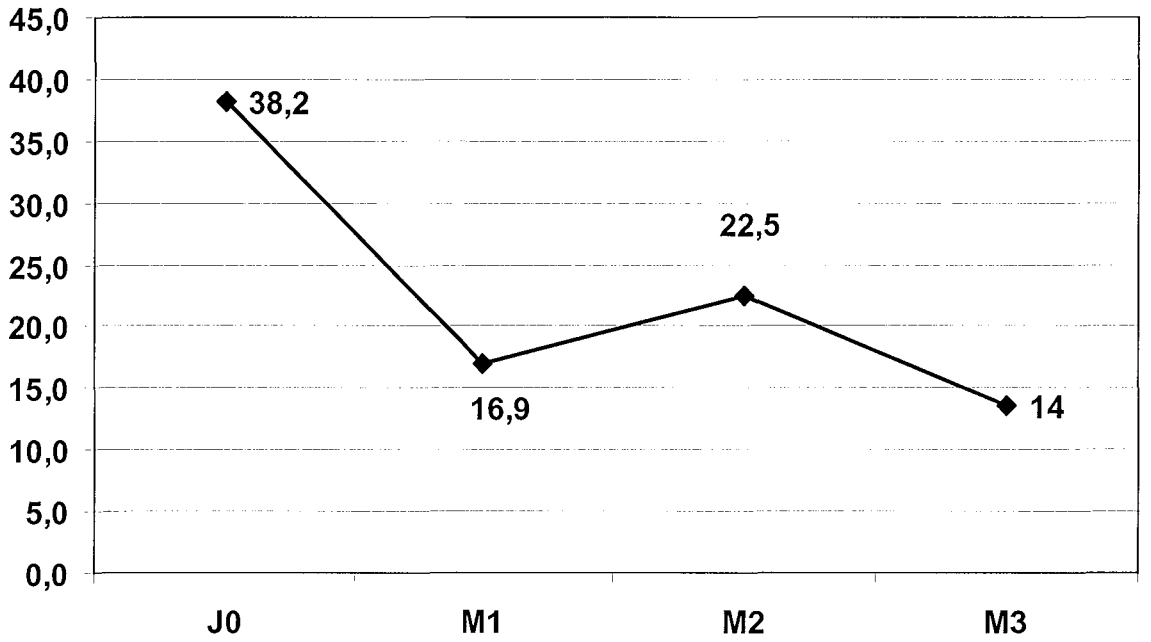

Fig. 10. Evolution du PCDAI groupe C

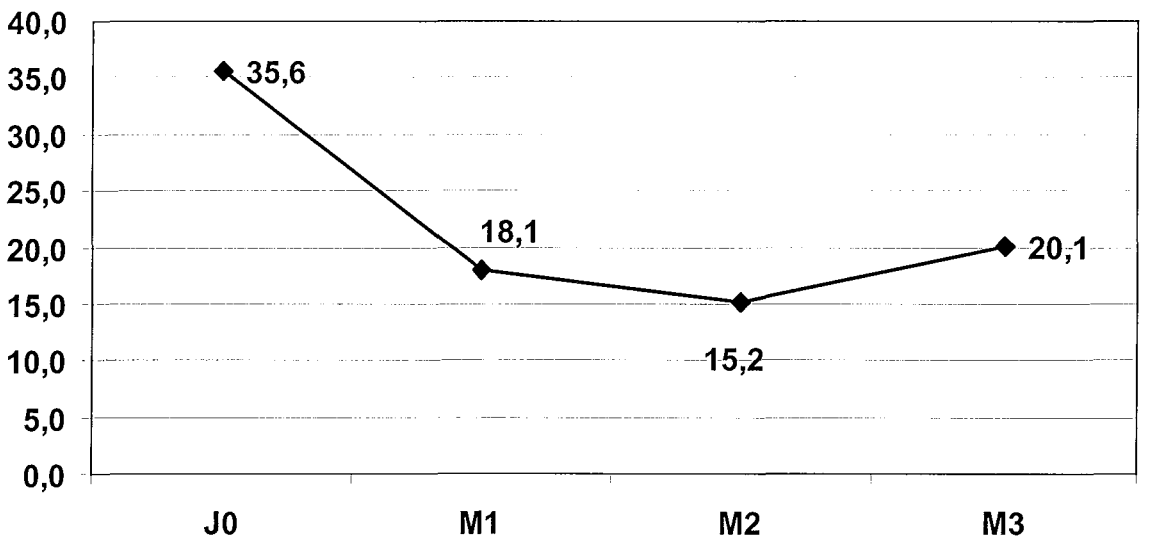

Fig. 11. Evolution du PCDAI groupe D.

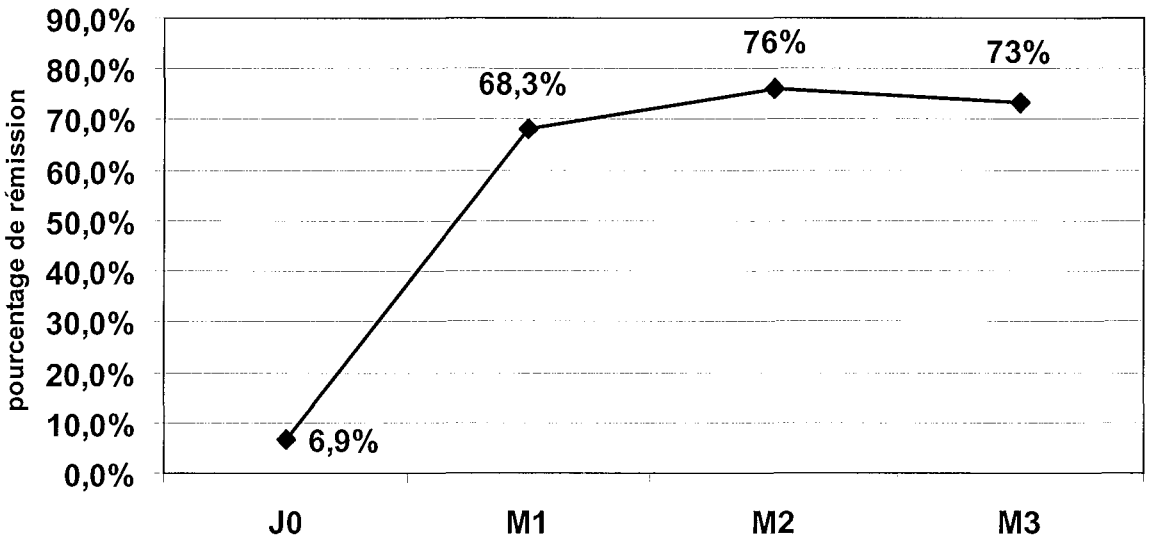

Fig. 12. Pourcentage de rémission sous Modulen dans le groupe n=81.

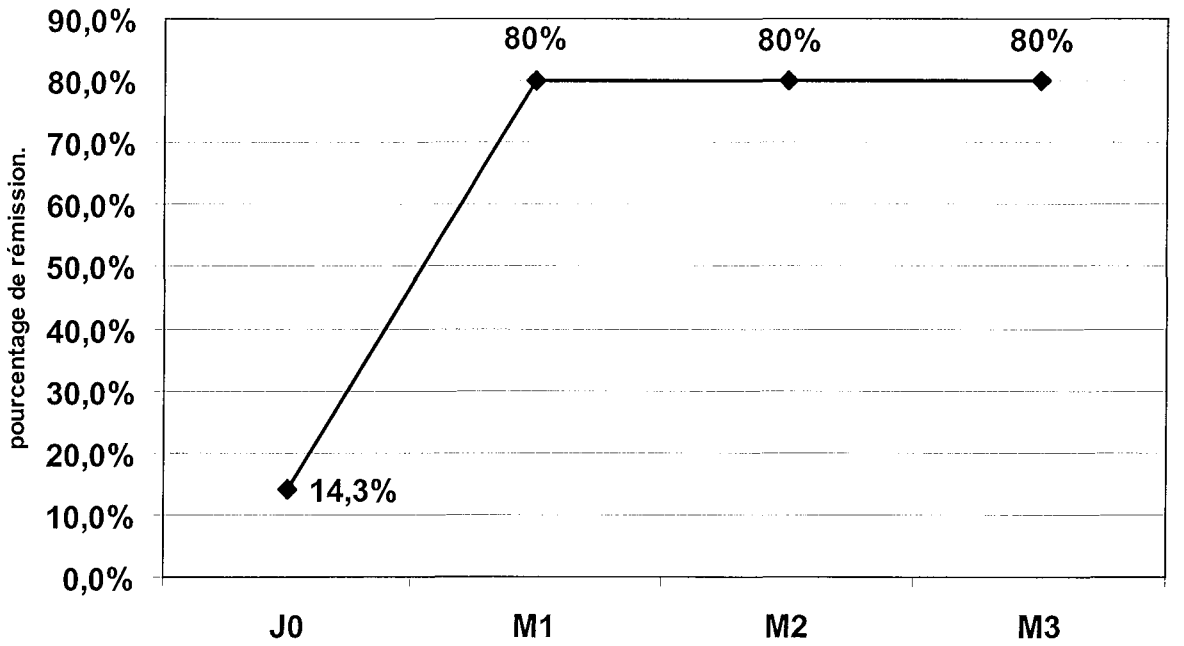

Fig.13. Pourcentage de mise en rémission sous Modulen groupe A.

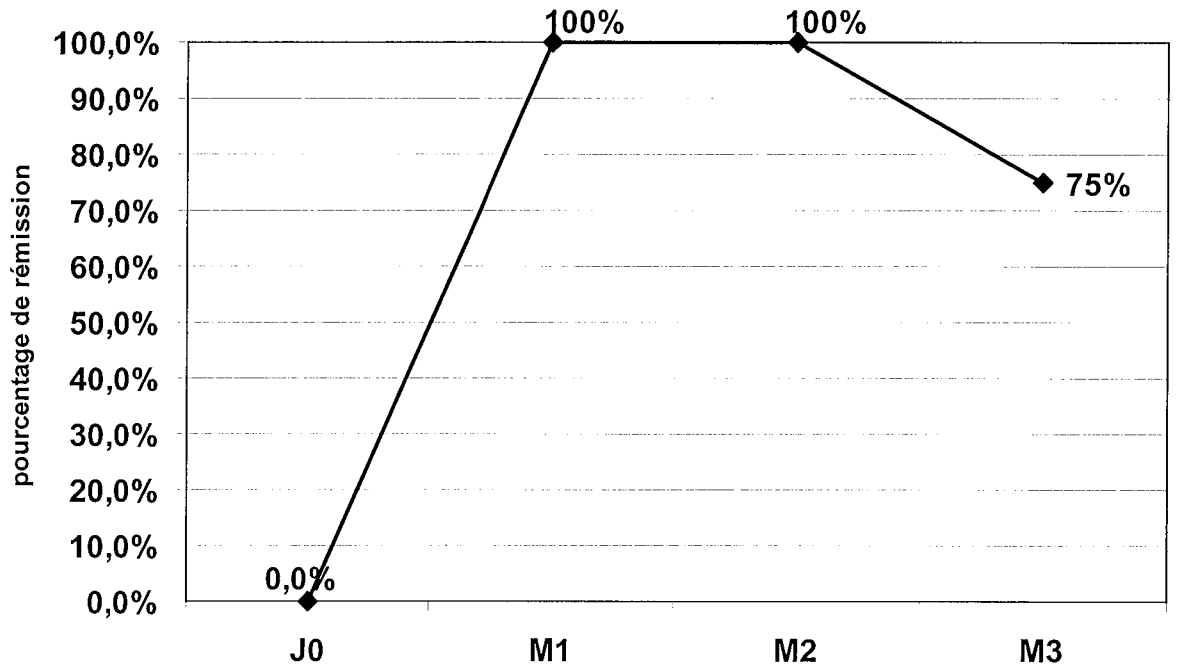

Fig 14.Pourcentage de rémission sous Modulen groupe B.

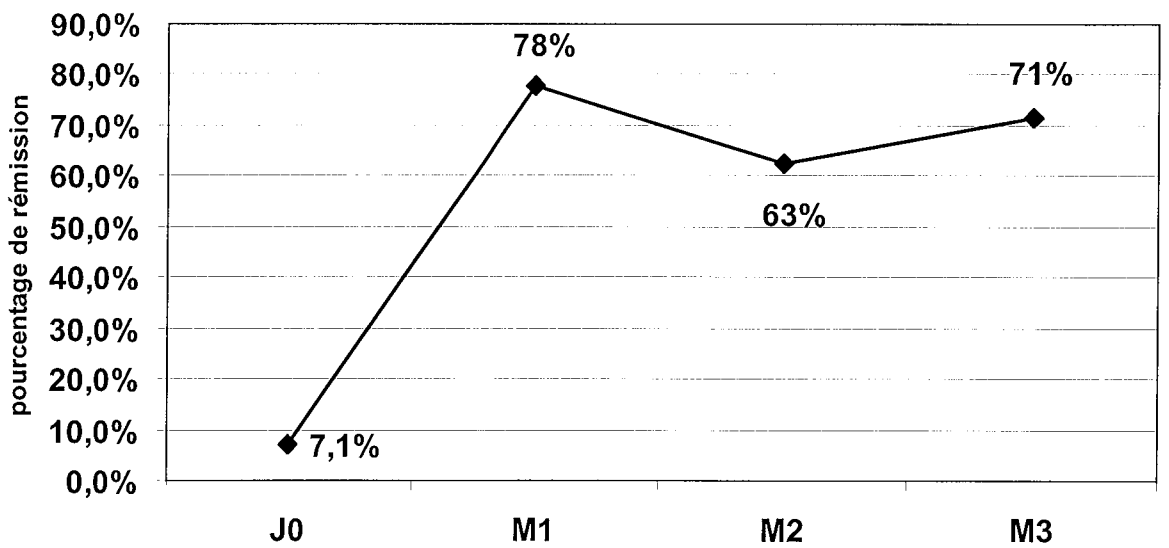

Fig. 15. Pourcentage de rémission sous Modulen groupe C.

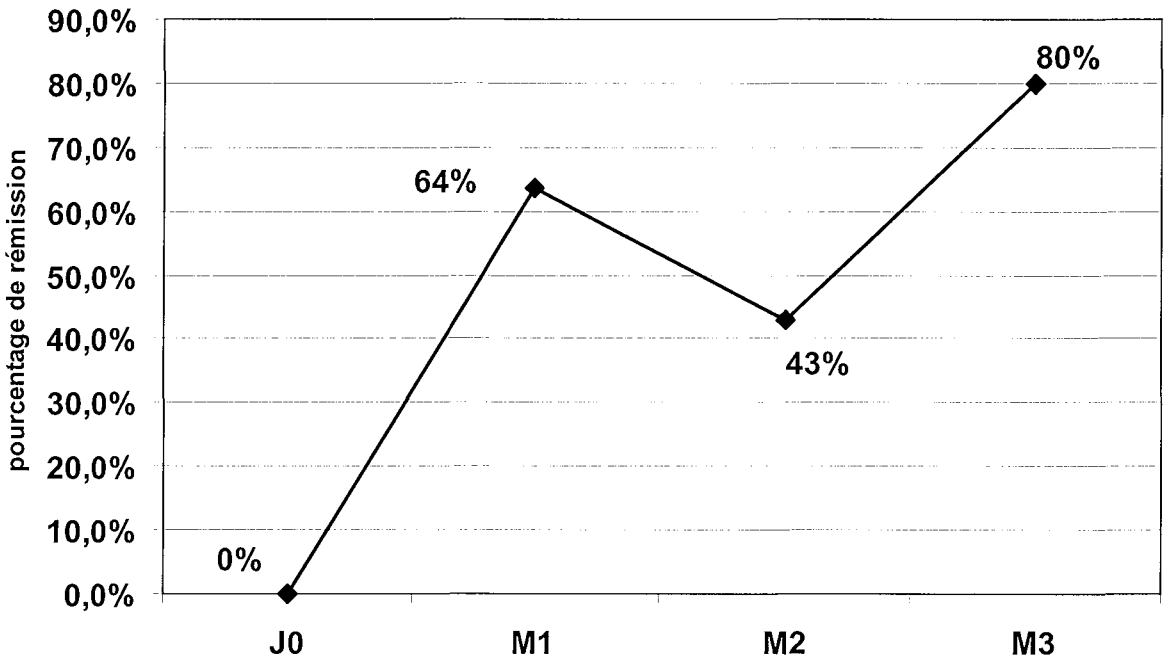

Fig. 16. Poucentage de mise en rémission sous Modulen groupe D.

4) Discussion.

Notre étude, multicentrique rétrospective non contrôlée non randomisée, représentant, à notre connaissance, la plus grosse série de malades sur le sujet, met en évidence l'intérêt du traitement nutritionnel de la maladie de Crohn de l'enfant et de l'adolescent.

Notre souhait était de faire un état des lieux de la prescription du Modulen chez l'enfant dans les centres de gastropédiatrie ce qui n'avait jamais été réalisé jusque là et de décrire l'évolution des paramètres nutritionnel et inflammatoires chez ces patients. En l'absence de groupe contrôle utilisant un placebo ou un traitement

réputé actif dans la poussée, nous ne pouvons pas affirmer l'efficacité du produit utilisé.

Les traitements nutritionnels permettent de lutter efficacement contre la dénutrition et de favoriser la croissance chez des patients pour qui elle revêt une particulière importance.

Par ailleurs, il est notable que les patients recevant, entre autres thérapeutiques, du Modulen® ont une inflammation (PCR=-20,8mg/l, VS=-11,6 mm/h à M1) et une activité de la maladie (PCDAI=-16,8, 60% de mise en rémission) qui diminuent parallèlement à une augmentation du poids et du de l'indice Quételet.

Ces résultats viennent corroborer les résultats d'autres études, qui ont démontré l'intérêt du traitement nutritionnel de la maladie de Crohn.

Ainsi, comme nous l'avons vu plus haut, pour Fell et al, le traitement par un mélange de nutrition entérale riche en TGF-β permet la mise en rémission de 79 % des enfants traités après 8 semaines (n=29). Cette rémission clinique est associée à une amélioration de l'aspect endoscopique et à une diminution de l'expression des cytokines pro inflammatoires (ARNm de l'IFN-γ au niveau de l'iléon, ARNm de l' Il–8 au niveau du côlon).

Pour Phylactos[151], le traitement par un mélange riche en TGF-β pendant 8 semaines, permet la mise en rémission de 13 patients sur 14 (n=14) avec normalisation du PCDAI et baisse de la PCR (20 à 1 mg/l) et de l'expression du TGF-β (12,8 à 9,6 pg/ml), sans modification de la Superoxyde-Dismutase ni de la Glutathion Peroxydase suggérant que l'effet constaté ne provient pas d'un effet anti-oxydant du

mélange, mais bien d'une activité anti-inflammatoire peut être liée à la présence de TGF-β2 en grande concentration dans le mélange.

Notre étude permet d'apporter des informations sur les modalités actuelles de prescription et d'utilisation du Modulen. De plus, elle démontre l'intérêt de ce type de produits en support nutritionnel dans la maladie de Crohn de l'enfant et une tendance à améliorer le statut inflammatoire. Cependant, des études prospectives randomisées seraient nécessaires afin d'affirmer le caractère bénéfique de ce type de produits sur le statut inflammatoire de malades atteints d'une maladie de Crohn.

Bibliographie

1 Crohn BB, Ginsburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis, a pathology and clinical entity. JAMA, 1932 ; 99 : 1323-1329.

2 Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). Gut, 1994 ; 35 : 1433-1438.

3 Binder V. Épidémiologie et génétique des maladies inflammatoires de l'intestin. In R Modigliani. Maladies inflammatoires de l'intestin. Paris, Doin, 1988 : 1-12.

4 Binder V. Épidémiologie et génétique des maladies inflammatoires de l'intestin. In R Modigliani. Maladies inflammatoires de l'intestin. Paris, Doin, 1988 : 1-12.

5 Hugot JP, Thomas G, Binder V. Épidémiologie et génétique des maladies inflammatoires de l'intestin. Presse Méd, 1998 ; 27 : 29-33.

6 Leichtner AM, Jackson WD, Grand RJ. Crohn's disease in WA Walker. Pediatric gastro-intestinal disease, 2nd Ed. St Louis, Boston, London, 1996 : 692-711.

7 Tourtelier Y, Dabadie A, Tron I, Alexandre JL, Robaskiewicz M, Cruchant E, Seyrig JA, Heresbach D, Bretagne JF. Incidence of inflammatory bowel disease in children in Brittany (1994-1997). Breton association of study and research on digestive system diseases (Abermad). Arch Pediatr 2000 ; 7 :377-384.

8 Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A, Lemahieu M, Lemaire B, Colombel JF, Cortot A. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). Gut. 1994 ; 35 : 1433-1438.

9 Cézard JP. Hugot JP. Mougenot JF, Navarro J. in Gastroentérologie Pédiatrique Navarro J, Schmitz J, Flammarion Médecine-Sciences. 2000, Paris, 2ème édition. Pathologie de l'intestin grêle et du colon. Maladie de Crohn : 354-374.

10 Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical pattern in Crohn's disease. A statistical study of 615 cases. Gastroenterology 1975 ; 68 : 627-635.

11 Hugot JP, Cezard, JP, Thomas G. Binder V. Épidémiologie et génétique des maladies inflammatoires de l'intestin. In Presse Méd 1998 ; 27 : 29-33.

12 Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut 1988 ; 29 : 990-996.

13 Purrmann J, Bertrams J, Borchard F, Cleveland S, Berges W, Strohmeyer G. Crohn's disease in four members of a family, two of whom are dizygotic twins. Hepato-gastroenterol 1990 ; 37 : 81-82

14 Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TIA, Binder V. Familial occurence of inflammatory bowel disease. N Eng J Med 1991 ; 43 : 210-215.

15 Hugot JP, Chamaillard M Zouali H. Association of NOD2 leucin-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature 2001 ; 411 : 599-603.

16 Rioux JD, Daly MJ, Silverberg MS. Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn disease. Nat Genet 2001 ; 29 : 223-228.

17 Colin A, Heck EJ, Sweiller P. Maladie de Crohn chez l'adulte. In JJ Bernier. Gastroentérologie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1984 : 975-1001.

18 Morson B, Dawson IMP. In Gastrointestinal pathology. Oxford, London, Edimburg, Melbourne, Blackwell scientifics publications, 1972, 676 pages.

19 Navarro J, Cézard JP. Maladie de Crohn de l'enfant. In JJ Bernier. Gastroentérologie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1984 : 1001-1008.

20 Chambers TJ, Morson BC. The granuloma in Crohn's disease. Gut 1979 ; 20 : 269-274.

21 Colin A, Heck EJ, Sweiller P. Maladie de Crohn chez l'adulte. In JJ Bernier. Gastroentérologie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1984 : 975-1001.

22 Hanauer SB. Drug therapy in inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1996 ; 334 : 841-847.

23 Stein RB, Hanauer SB. Medical therapy for inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1999 ; 28: 297-321.

24 Marteau P. Budesonide in acute attacks of Crohn disease of medium intensity. Gastroentérol Clin Biol 1995 ; 19 : 459-460.

25 Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, Lauritsen K, de Muckadell OS, Williams N, MacDonald AS, Tanton R, Molina F, Campanini MC. A placebo-controlled, double-

blind, randomized trial of cyclosporin therapy in activ chronic Chron's disease. N Engl J Med 1989 ; 321 : 845-850.

26 Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Koval J, Wong CJ, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JWD. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. N Engl J Med 2000 ; 342 : 1627-1632.

27 Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. N Engl J Med 1997 ; 337 : 1029.

28 Choy MY, Walker-Smith JA, Williams CB, MacDonald TT. Differential expression of CD25 (interleukin-2 receptor) on lamina propria T cells and macrophages in intestinal lesions in Crohn's disease and ulcerative colitis. Gut 1990 ; 31 : 1365-1360.

29 Braegger C. Immunopathogenesis of chronic inflammatory bowel disease. Acta Paediatr Suppl 1994 ; 395 : 18-21.

30 Mueller C, Knoflach P, Zielinski CC. T-cell activation in Crohn's disease. Gastroenterology 1990 ; 98 : 639-646.

31 Brynskov J, Tvede N, Andersen CB, Vilien M. Increased concentrations of interleukin 1beta, interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptors in endoscopical mucosal biopsy specimens with active inflammatory bowel disease. Gut 1992 ; 33 : 55-58.

32 Selby WS, Janossy G, Mason DY, Jewell DP. Expression of HLA-DR antigens by colonic epithelium in inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol 1983 ; 53 : 614-618.

33 Kvale D, Brandtzaeg P, Lövhaug D. Up-regulation of the expression of secretory component and HLA molecules in a human colonic cell by tumor necrosis factor alpha and gamma interferon. Scand J Immunol. 1988 ; 28 : 351-357.

34 Crotty B, Hoang P, Dalton HR, Jewell DP. Salicylates used in inflammatory bowel disease and colchicine impair interferon-gamma induced HLA-DR expression. Gut 1992 ; 33 : 59-64.

35 MacDonald TT, Hutchings P, Choy MY, Murch S, Cooke A. Tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma production measured at the single cell level in normal and inflamed human intestine. Clin Exp Immunol 1990 ; 81 : 301-305.

36 Murch S,Lamkin VA, Savage MO, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Serum concentration of tumour necrosis factor-alpha in chilhood chronic inflammatory bowel disease. Gut 1991 ; 32 : 913-917.

37 Braegger CB, Nicholls S, Murch S,Stephen S, MacDonald TT.Tumour necrosis factor-alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. Lancet 1992 ; 339 : 89-91.

38 Mahida YR, Wu K, Jewell DP. Enhanced production of interleukin-1 beta by mononuclear cells isolated from mucosa with active ulcerative colitis or Crohn's disease. Gut 1989 ; 30 : 835-838.

39 Cominelli F, Nast CC, Clark BD, Schindler R, Lierena R, Eysselein VE, Thompson RC, Dinarello CA. Interleukin 1 (IL-1) gene expression, synthesis and effects of specific IL-1 receptor blockade in rabbit immune complex colitis. J Clin Invest 1990 ; 86 : 972-980.

40 Gross V, Andus T, Caesar I, Roth M, Schölmrich J. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. Gastroenterology 1992 ; 102 : 514-519.

41 Brown KA, Back SJ, Ruchelli ED, Markowitz J, Mascarenhas M, Verma R, Piccoli DA, Baldassano RN. Lamina propria and circulating interleukin-6 in newly diagnosed pediatric inflammatory bowel disease patients.Am J Gastroenterol 2002 ; 97 :2603-2608.

42 Ito H, Hirotani T, Yamamoto M, Ogawa H, Kishimoto T. Anti-IL-6 receptor monoclonal antibody inhibits leukocyte recruitment and promotes T-cell apoptosis in a murine model of Crohn's disease. J Gastroenterol 2002 ; 37 Suppl 14:56-61.

43 Ito H. Anti-interleukin-6 therapy for Crohn's disease. Curr Pharm Des 2003 ; 9 : 295-305.

44 Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001 ; 33 :14-22.

45 Choy MY, Walker-Smith JA, Williams CB, MacDonald TT. Differential expression of CD25 (interleukin-2 receptor) on lamina propria T cells and macrophages in intestinal lesions in Crohn's disease and ulcerative colitis. Gut 1990 ; 31 : 1365-1360.

46 Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor-β in human disease. N Eng J Med 2000 ; 342 : 1350-1358.

47 Taipale J, Saharinen J, Keski-Oja J. Extracellular matrix-associated transforming growth factor-β : role in cancer cell growth and invasion. Adv Cancer Res 1998 ; 17 : 529-545.

48 Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of Transforming Growth Factor-β in Human disease. N Eng J Med 2000 ; 342 : 1350-1358.

49 Grainger DJ, Witchell CM, Metcalfe JC. Tamoxifen elevates transforming growth factor-β and suppresses diet induced formation of lipid lesions in mouse aorta. Nat Med 1995 ; 1 : 1067-1073.

50 Beck LS, Wong RL, DeGuzman L, Lee WP, Ongipattanakul B, Nguyen TH. Combiation of bone marrow and TGF-β1 augment the healing of critical sized bone defects. J Pharm Sci 1998 ; 87 : 1379-1386.

51 Sporn MB, Roberts AB. A major advance in the use of growth factors to enhance wound healing. J Clin Invest 1993 ; 92 : 2565-2566.

52 Cordeiro MF, Gay JA, Khaw PT. Human anti-transforming factor-β2 antibody : a new glaucoma anti-scarring agent. Invest Ophtalmol Vis Sci 1999 ; 40 : 2225-2234.

53 Mahmud N, Weir DG. The urban diet and Crohn's disease : is there a relationship ? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001 Feb ;13 : 93-5.

54 Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. Gut 1997 ; 54 : 367-371.

55 King TS, Woolner Jt, Hunter JO. The dietary management of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 1997 ; 11 : 17-31.

56 Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, Trallori G, Papi C, Andreoli A, Di Paolo M, Riegler G, Rigo GP, Ferrau O, Mansi C, Ingrosso M, Valpiani D. Risk of iflammatory bowel disease attribuable to smoking, oral contraception and brestfeeding in Italy : a nationwide case-control study. Int J Epidemiol 1998 ; 27 : 397-404.

57 Shoda R, Matsueda K, Sigwa Y, Umeda N. Epidemiological analysis of Crohn's disease in Japan : increased dietary intake of n-6 polyinsaturated fatty acids and animal protein related to the increased incidence of Crohn's disease in Japan. Am J Clin Nutr 1996 ; 63 : 741-745.

58 Belluzi A, Brignola C, Camperi M, Pera A, Boschi, Miglioli M. Effect of an enteric coated fish oil preparation on relapses in Crohn's disease. N Engl J Med 1996 ; 334 : 1557-1560.

59 Calder PC. Immunomodulatory and antiinflammatory effects of n-3 polyinsaturated fatty acid. Proc Nutr Soc 1996 ; 55 : 737-774.

60 Powell JJ, Harvey RSJ, Ashwood P, Gershwin ME, Thompson RP. Immune potentiation of ultrafine dietary particles in normal subjects and patients with inflammatory bowel disease. J Autoimmuno 2000 14 ; 99-105.

61 Powell JJ, Ainley CC, Harvey RS, Mason IM, Kendall MD, Sankey EA, Dhillon AP, Thompson RP. Characterisation of inorganic microparticles in pigment cells of human gut asociated lymphoid tissue. Gut 1996 ; 38 : 390-395.

62 Gassull MA, Abad A, Cabre E, Gonzalez-Huix F, Gine JJ, Dolz C. Enteral nutrition in inflammatory bowel disease. Gut 1986 ; 27 : 76-86.

63 Wall AJ, Kirsner JB. Ulcerative colitis and Crohn disease of the colon : Symptoms, signs and laboratory aspects. In Kirsner JB, Shorter RG (eds) : Inflammatory bowel disease. Philadelphia, Lea & Febiger. 1975 : 101-108.

64 Gee MI, Grace MG, Wensel RH, Sherbaniuk R, Thomson AB. Proteio-energy malnutrition in gastroenterology outpatients : increased risk in Crohn disease. J Am Diet Assoc 1985 ; 85 : 1466-1474.

65 Bistrian BR, Sherman M, Blackburn GL. Cellular immunity in adult marasmus. Arch Int Med 1977 ; 137 : 1408-1411

66 Gryboski JD. Crohn's disease in children 10 years old and younger : Comparison with ulcerative colitis. J Ped Gastroenterol Nutr 1994 ; 18 : 174-182.

67 Driscoll RH, Rosenberg IN. Total parenteral nutrition in inflammatory bowel disease. Med Clin North Am 1978 ; 62 : 185-201.

68 Hoffbrand AV, Stewart JS, Booth CC, Mollin DL. Folate defiency in Crohn's disease : incidence, pathogenesis and treatment. BMJ 1968 ; 2 : 71-75.

69 Fernandez-Banares F, Abad-Lacruz A, Xiol x, Gine JJ, Dolz C, Cabre E, Esteve M, Gonzalez-Huix F, Gassull MA.. Vitamin status in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1989 ; 84 : 744-748.

70 Imes S, Pinchbeck BR, Dinwoodie A, Walker K, Thomson AB. Iron, folate vitamin B12, zinc, and copper status in outpatients with Crohn's disease : effect of diet counseling. J Am Diet Assoc 1987 ; 87 : 28-30.

71 MacClain C, Soutor C, Zieve L. Zinc defiency : a complication of Crohn's disease. Gastroenterology 1980 ; 78 : 272-279.

72 Han PD, Burke A, Baldassano RN, Rombeau JL, Liechtenstein GR. Nutrition in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin Of N Am 1999 ; 28 : 423-443.

73 Vogelsang H, Ferenci P, Woloszczuk W, Resch H, Herold C, Frotz S, Gangl A. Bone disease in vitamine D-deficient in patient with Crohn's disease. Dig, Dis Sci 1989 ; 34 : 1094-1099.

74 Driscoll RH Jr, Meredith SC, Sitrin M, Rosenberg IH. Vitamin d deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 1982 ; 83 : 1252-1256.

75 Vogelsang H, Ferenci P, Resch H, Kiss A, Gangl A. Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's diseaseby long term oral vitamin D supplementation. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995 ; 7 : 609-614.

76 Committee on Dietary Allowances-food and nutrition board : Fat soluble vitamins. In Recommended Dietary Allowances. Washington, DC, National Academy Press. 1980 : 55-71.

77 Tseng M, Murray SC, Kupper LL, Sandler RS. Micronutriments and the risk of colorectal adenomas. Am J Epidemiol 1996 ; 144 : 1005-1014.

78 Kawakubo K, Iida M, Matsumoto T, Mochizuki Y, Doi K, Aoyagi K, Fujishima M. Progressive encephalopathy in a Crohn's disease patient on long term parenteral nutrition : possible relationship to selenium deficiency. Postgrad Med J 1994 ; 70 : 215-219.

79 Dreosti IE. The physiological biochemistry and anti-oxidant activity of the trace elements : Copper, manganese, selenium, and zinc. Clin Biochem Rev 1991 ; 12 : 127-129.

80 Besnard M, Jaby O, Mougenot JF, Ferkdadji L, Debrun A, Faure C, Delagausie P, Peuchmaur M, Aigrain Y, Navarro J, Cezard JP. Postoperative outcome of Crohn's disease in 30 children. Gut 1998 ; 43 : 634-638.

81 Puntis, J, McNeish AS, Allan RS. Long term prognosis of Crohn's disease with onset in childhood and aolescence. Gut 1984 ; 25 : 329-336.

82 Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. Gastroenterology 1995 ; 108 : 1617-1621.

83 Gaginella TS, Walsh RE. Sulfasalazine : Multiplicity of action. Dig Dis Sci 1992 ; 37 : 801-812.

84 Svartz N. Sulfasalazine : II. Some notes on the discovery and the developpement of salazopyrin. Am J Gastroenterol 1988 ; 83 : 497-503.

85 Greenfield SM, Punchard NA, Teare JP, Thompson RP. Review article : the mode of action of aminosalicylates in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 1993 ; 7 : 369-383.

86 Hanauer SB. Drug therapy in inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1996 ; 334 : 841-847.

87 Greenfield SM, Punchard NA, Teare JP, Thompson RP. Review article : the mode of action of aminosalicylates in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 1993 ; 7 : 369-383.

88 Hanauer SB. Drug therapy in inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1996 ; 334 : 841-847.

89 Hanauer SB, Meyer S, Sachar DB : The pharmacology of anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. In Kirsner JB, Shorter RG (eds) : Inflammatory bowel disease, ed 4. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995 ; 643-663.

90 Wahl C, Liptay S, Adler G, Schmid RM. Sulfasalazine : A potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B. J Clin Invest 1998 ; 101 : 1163-1174.

91 Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Becktel JM, Best WR, Kern F Jr, Singleton JW. National Cooperative Crohn's Disease Study (NCCDS) : Results of drug treatment. Gastroenterology 1979 ; 77 : 847-869.

92 Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H: European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS) : Results of drug treatment. Gastroenterology 1984 ; 86 : 249-266.

93 Hanauer JB. Up date on mesalazine for inflammatory bowel disease. Res Clin Forums 1998 ; 20 : 203-208.

94 Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Dapoigny M, Costil V, Veyrac M, Duclos B, Soule JC, Gendre JP, Galmiche JP, Danne O, Cadiot G, Lamouliatte H, Belaiche J, Mary JY. Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission : Effects on steroid withdrawal and remission maintenance. Groupe d'Etude Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology 1996 ; 110 : 688-693.

95 Zimmermann MJ, Jewell DP. Cytokines and mechanisms of action of glucocorticoids and aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 1996 ;10 Suppl 2:93-8; discussion 99.

96 Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR, Balow JE. Glucocorticoid therapy immune-mediated diseases : Basic and clinical correlates. Ann Intern Med 1993 ; 119 : 1198-1208.

97 Urayama S, Chang EB. Mechanisms and treatment of diarrhea in inflammatory bowel disease. In Inflammatory Bowel Disease 1997 : 3 : 114-131.

98 Hanauer SB, Stathopoulos G. Risk-benefit assessment of drugs used in treatment of inflammatory bowel disease. Drug Safe 1991 ; 6 : 192-219.

99 Greenberg GR, Feagan GB, and the Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group : Oral budesonid for active Crohn's disease. N Engl J Med 1994 ; 331 : 836-841.

100 Sachar DB. Maintenance therapy in ulcerative colitis and Crohn's disease. J Clin Gastroenterol 1995 ; 20 : 117-122.

101 Sanborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease : Azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine and methotrexate. Am J Gatrsoenterol 1996 ; 91 : 423-433.

102 Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine : a long term randomized double blind study. N Engl J Med 1980 ; 302 : 981-987.

103 Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-MP in Crohn's disease : a meta-analysis. Ann Intern Med 1995 ; 122 : 132-142.

104 Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2000 : CD000067.

105 Genestier L, Paillot R, Fournel S, Ferraro C, Miossec P, Revillard JP. Immunosuppressive properties of methotrexate : apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T-cells. J Clin Invest 1998 ; 102 : 322-328.

106 Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M. The North American Crohn's Study Group Investigators. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. N Eng J Med 1995 ; 332 : 292-297.

107 Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, Shirin C, Reisfeld I, Broide E, Lavy A, Fich A, Eliakim R, Patz J, Villa Y, Arber N, Gilat T. Methotrexate in chronic active Crohn's disease : A double-blind , randomized, Israeli multicenter trial. Am J Gastroenterol 1997 ; 92 : 2203-2209.

108 Langford CA, Klippel JH, Balow JE, James SP, Sneller MC. Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of auto-immune disease. Ann Intern Med 1998 ; 129 : 49-58.

109 Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. In Inflammatory Bowel Disease 1995 ; 1 : 48-63.

110 Hanauer SB, Smith MB. Rapid closure of Crohn's disease fistulas with continuous intraveinous cyclosporin A. AmJ Gastroenterol 1993 ; 88 : 646-649.

111 Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, Laupacis A, Fedorak RN, Kinnear D, Saibil F, Groll A, Archambault A, Gillies R. For the Canadian Crohn's Prevention Trial investigators : Low dose cyclosporin A for treatment of Crohn's disease. N Eng J Med 1994 ; 330 : 1846-1851.

112 Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2002 ; 347 (6) 417-429.

113 Nicholls S, Stephens S, Braegger CP, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Cytokines in stools of children with inflammatory bowel disease or infective diarrhoea. J Clin Pathol 1993 ; 46 : 757-760.

114 Van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, Woody J. Treatment of Crohn's diseasze with anti-tumor necrosis factor alpha chimeric monoclonal antibody (cA2). Gastroenterology 1995 ; 109 : 129.

115 McCabe RP, Woody J, van Deventer SJ. A multicenter trial of cA2 anti-TNF chimeric monoclonal antibody in patients with active Crohn's disease. Gastroenterology 1996 ; 110 : A962.

116 Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. N Engl J Med 1997 ; 337 : 1029.

117 Van Deventer SJ, van Hogenzand R, Present D. Controlled study of anti-TNF-α treatment for enterocutaneous fistulae complicating Crohn's disease. Gut 1997 ; 41 : A2.

118 Ursing B, Alm T, Barany F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevels J, Huitfeldt B, Jarnerot G, Krause U, Krook A, Lindstrom B, Nordle O, Rosen A. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease : The Cooperative Crohn's Disease Study in Sweeden. Gastroenterology 1982 ; 83 : 550-562.

119 Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R. Controlled trial of metronidazole for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. Gastroenterology 1995 ; 108 : 1617-1621.

120 Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, Notteghem B, Mary JY. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). Am J Gastroenterol 1999 ; 94 : 674-678.

121 Greenbloom SL, Steinhart AH, Greenberg GR. Combination of ciprofloxacine and metronidazole for active Crohn's disease. Can J Gastroenterol 1998 ; 12 : 53-56.

122 Rombeau JL, Barot LR, Williamson CE, Mullen JL. Preoperative total parenteral nutrition and surgical outcome in patients with inflammatory bowel disease. Am J Surg 1982 ; 143 :139-143.

123 MacFayden BV Jr, Dudrick SJ. Inflammatory bowel disease-a new method of treatment. Acta Chir Scand Suppl1976 ; 466 : 90-91.

124 Elson CO, Layden TJ, Nemchausky BA, Rosenberg JL, Rosenberg IH. An evaluation of total parenteral nutrition in the management of inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1980 ; 25 : 42-48.

125 Muller JM, Keller HW, Erasmi H, Pichlmaier H. Total parenteral nutrition as the sole therapy of acute Crohn's disease-a prospective study. Br J Surg 1983 ; 70 : 40-43.

126 Lerebours E, Messing B, Chevalier B, Bories C, Colin R, Bernier JJ. An evaluation of total parenteral nutrition in the management of steroïd-dependent and steroïd-resistent patients with Crohn's disease. J Parenter Enteral Nutr 1986 ; 10 : 274-278.

127 Dickinson RJ, Ashton MG, Axon AT, Smith RC, Yeung CK, Hill GL. A controlled trial of intraveinous hyperalimentation and total bowel rest as an adjuct to the routine therapy of acute colitis. Gastroenterology 1980 ; 79 : 1199-1204.

128 McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, Lennard-Jones JE, Lerebours E, Hecketsweiler P, Galmiche JP, Colin R. A controlled trial of bowel rest in the treatment of acute severe colitis. Gut 1986 ; 27 : 481-485.

129 Jones VA. Comparison of total parenteral nutrition and elemental diet in inductiion of remission in Crohn's disease : a long-term maintenance of remission by personalized food exclusion diets. Dig Dis Sci 1987 ; 32 (12 suppl) : 100S-107S.

130 Greenberg GR, Fleming CR, Jeejeebhoy KN, Rosenberg IH, Sales D, Tremaine WJ. Controlled trial of bowel rest and nutritionnal support in the management of Crohn's disease. Gut 1988 ; 29 : 1309-1315.

131 Lochs H, Steinhardt HJ, Klaus-Wentz B, Zeitz M, Vogelsang H, Sommer H, Fleig WE, Bauer P, Schirrmeister J, Malchow H. Comparison of enteral nutrition and drug treatment in active Crohn's disease. Result of the European Cooperative Crohn's disease Study IV. Gastroenterology 1991 ; 101 : 881-888.

132 Malchow H, Steinhardt HJ, Lorenz-Meyer H, Strohm WD, Rasmussen S, Sommer H, Jarnum S, Brandes JW, Leonhardt H, Ewe Kn Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study III. Scand J Gastroenterol 1990 ; 25 : 235-244.

133 Gonzalez-Huix F, de Leon R, Fernandez-Banares, Esteve M, Cabre E, Acero D, Abad-Lacruz A, Figa M, Guilera M, Planas R, Gassull MA. Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease : a prospective steroïd controlled trial. Gut 1993 ; 34 : 778-782.

134 Lindor KD, Fleming R, Burnes JU, Nelson JK, Ilstrup DM. A randomized prospective trial comparing a defined formula diet, corticosteroïds, and a defined formula diet plus corticosteroïds in active Crohn's disease. Mayo Clin Proc 1992 ; 67 : 328-333.

135 Gorard DA, Hunt JB, Payne-James JJ, Palmer KR, Rees RGP, Clark ML, Farthing MJG Misiewicz JJ, Silk DBA. Initial response and subsequent course of Crohn's disease treated with elemental diet or prednisolone. Gut 1993 ; 34 : 1198-1202.

136 O'Morain C, Segal AW, Levi AJ, Valman HB. Elemental diet in acute Crohn's disease. Arch Dis Child 1983 ; 53 : 44-47.

137 Sanderson IR, Udeen S, Davies PSW, Savage MO, Walker-Smith JA. Remission induced by an elemental diet in small bowel Crohn's disease. Arch Dis Child 1987 ; 61 : 123-127.

138 Seidman EG, Lohoues MJ, Turgeon J, Bouthillier L, Morin CL. Elemental diet versus prednisone as initial therapy in Crohn's disease : early and long term results (abstr). Gastroenterology 1991 ; 100 : 250A.

139 Seidman EG, Griffiths AM, Jones A, Issenman R, The Canadian Paediatric Crohn's disease Study Group. Semielemental diet versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease in children and adolescents (abstr). Gastroenterology 1993 ; 104 : A778.

140 Okada M, Yao T, Yamamoto T, Takenaka K, Imamura K, Maeda K, Fujita K. Controlled trial comparing elemental diet with prednisolone in the treatment of active Crohn's disease. Hepato-gastroenterol 1990 ; 37 : 72-80.

141 Beattie RM, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A, Huggett AC, Domizio P, MacDonald TT, Walker-Smith JA. Polymeric nutrition as the primary therapy in children with small bowel Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 1994 ; 8 : 609-615.

142 Ruuska T, Savilahti E, Mäki M, Örmälä T, Visakorpi JK. Exclusive whole protein diet versus prednisolone in the treatment of acute Crohn's disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994 ; 19 : 175-180.

143 Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. Gastroenterology 1995 ; 108 : 1056-167.

144 Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000 ; 31 : 8-15.

145 Fell JME, Paintin M, Arnaud-Battandier F, Beattie RM, Hollis A, Kitching P, Donnet-Hugues A, MacDonalds TT, Walker-Smith JA. Mucosal healing and fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. Alim Pharma Ther 2000 :14 ; 281-289.

146 Ruemmele FM, Roy CC, Levy E, Seidman EG. Nutrition as primary therapy in pediatric Crohn's disease: fact or fantasy? J Pediatr 2000 ;136 : 285-291.

147 Verma S, Kirkwood B, Brown S, Giaffer MH. Oral nutritional supplementation is effective in the maintenance of remission in Crohn's disease. Dig Dis Liv 2000 ; 32 : 769-774.

148 Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, Griffiths AM, Katz AJ, Grand RJ, Boyle JT, Michener WM, Levy JS, Lesser ML. Developpement and validation of Pediatric Crohn's Disease Activity Index. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991 ; 12 : 439-447.

149 Playford RJ, Woodman AC, Clark P, Watanapa P, Vesey D, Deprez PH, Williamson RC, Calam J. Effect of luminal growth factor preservation on intestinal growth. Lancet. 1993 ; 341 : 843-848.

150 Fagbemi AO, Afzal NA, Hay C, Ashwood P, Torrente F, Thomson MA, Heuschkel RB, Murch SH. TGF-β and IFN-γ response to polymeric enteral nutrition

therapy in acute Crohn's disease in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002 ; 34 : 468.

151 Phylactos AC, Fasoula IN, Arnaud-Battandier F, Walker-Smith JA, Fell JM. Acta Paediatr 2001 ; 90 : 883-888.

VU

NANCY, le **15 SEPTEMBRE 2003**
Le Président de Thèse

Professeur **M. VIDAILHET**

NANCY, le **23 SEPTEMBRE 2003**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **29 SEPTEMBRE 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La maladie de Crohn de l'enfant est une maladie inflammatoire chronique du tube digestif dont l'origine est pour le moment encore indéterminée. Son évolution est caractérisée par la survenue de poussées de douleurs abdominales, de diarrhée et d'un syndrome inflammatoire clinique et biologique responsables d'une altération de l'état général et d'une dénutrition protéino-énergétique aboutissant à un retard de croissance staturo-pondéral et pubertaire, particulièrement dommageable dans les populations pédiatriques. Cette particularité de l'enfant, individu en croissance, fait de la prise en charge nutritionnelle de ces malades un des points importants du traitement.

Dans ce travail, nous revenons sur l'épidémiologie de la maladie, sur les connaissances que nous avons de sa physiopathologie et de l'anatomopathologie.
Nous exposons par la suite les modalités actuelles de traitement de cette maladie chez l'enfant, qu'il s'agisse des traitements médicamenteux ou chirurgicaux.
Ensuite, nous insistons sur la prise en charge nutritionnelle de ces malades et, par une revue de la littérature, nous développons les modalités récentes du traitement nutritionnel de la maladie, permettant on seulement de corriger la malnutrition protéino-énergétique, mais aussi, comme le prouvent de nombreuses études, d'améliorer le statut inflammatoire des malades.
Enfin, nous confrontons à ces données récentes de la littérature, notre étude personnelle évaluant la prescription d'un mélange nutritionnel riche en TGF-β2 dans la maladie de Crohn de l'enfant.
Cette étude rétrospective internationale multicentrique, menée entre septembre 1999 et avril 2002, comportait 81 malades, répartis sur 14 centres. Tous les malades recevaient du Modulen®, un mélange nutritionnel riche en TGF-β2, seul ou en association avec une autre classe thérapeutique.
Sous traitement par Modulen®, on constatait une augmentation significative du poids, de l'indice de Quételet, associée à une baisse significative des critères biologiques d'inflammation utilisés et du PCDAI, score clinico-biologique d'activité de la maladie et une augmentation significative des paramètres biologique du statut nutritionnel.
Cette évolution était noté de manière similaire chez les malades ne recevant pas d'autre traitement pendant l'étude.
Ainsi, notre étude démontre que sous traitement par un mélange nutritionnel riche en TGF-β2, le statut inflammatoire et nutritionnel des enfants atteints de maladie de Crohn s'améliore significativement, ce qui est cohérent avec les données de la littérature.
Cependant, notre étude étant rétrospective et non contrôlée, une étude prospective randomisée contrôlée serait souhaitable afin de confirmer ces résultats.

Nutritional therapy of Crohn's disease in children. Place of a specific polymeric diet containing Transforming Growth Factor-β2.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE-ANNÉE 2003

MOTS CLEFS : Maladie de Crohn de l'enfant, traitement nutritionnel, inflammation, nutrition entérale, mélange polymérique, TGF-β2, étude multicentrique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY