



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2024

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement le 19 Janvier 2024 à POITIERS
par Madame **GUILLERME Marie**

**Impact de la micronutrition sur les maladies
inflammatoires chroniques de l'intestin**

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur Toxicologie

Membres : Madame LESQUELEN Magali, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Madame PINET Caroline, MCF physiologie

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Poitiers

LISTE DES ENSEIGNANTS Année universitaire 2023 – 2024

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – Assesseur pédagogique pharmacie
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – Directeur de la section pharmacie

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie

- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

Enseignement de l'anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier les membres du jury.

À Monsieur FAUCONNEAU Bernard, je suis honorée que vous ayez accepté de présider ce jury et du temps que vous m'accordez.

À ma directrice de thèse, Madame PINET Caroline, pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils et votre patience tout le long de la rédaction de ce travail. Vous avez su m'écouter et me guider comme je l'espérais, merci pour tout.

À Madame LESQUELEN Magali. Je suis honorée et reconnaissante que tu fasses partie de ce jury. Je te remercie pour tes conseils, ta gentillesse et ta présence ; apprendre à tes côtés est une chance incroyable, merci.

À mes parents, pour m'avoir permis de réaliser ces études de pharmacie sans jamais manquer de rien, pour votre soutien, votre amour et vos encouragements quelques soient les difficultés que j'ai pu rencontrer. Ma plus grande ambition tout au long de cette vie est de réussir à marcher dans vos pas, avoir votre courage, votre détermination et vous rendre fiers. Je suis ici grâce à vous et je ne pourrai vous remercier assez.

À Louis et Pauline, pour votre soutien même à distance. Merci d'avoir cru en moi et d'être là depuis mon premier jour sur Terre (et un peu avant aussi). Je suis reconnaissante et incroyablement chanceuse de vous avoir comme frère et sœur.

À Marin, je te remercie pour ton soutien, ton amour et ta patience même pendant les moments difficiles.

À ma deuxième famille, mes amies, présentes depuis le premier jour de ces études. Merci pour vos rires, votre amour et votre soutien, de Londres à Nouméa. À tous ces moments passés entre Goulettes, et tous les autres futurs.

À mes deux astres, Jade et Maïwenn. Merci pour tout car j'ai une chance incroyable de vous avoir à mes côtés. Ces études auraient été bien différentes sans vous, sans la lune et le soleil pour briller.

Enfin, je remercie également toute l'équipe de la Pharmacie Saint Hilaire. Je vous remercie pour votre accueil, pour votre soutien et votre bienveillance.

Sommaire

Liste des abréviations	6
Liste des figures et des annexes	9
Introduction	10
I. Exploration des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).....	11
A. Epidémiologie descriptive.....	11
B. Généralités sur l'interface digestive.....	12
1. Constitution de la paroi digestive.....	12
2. Le système immunitaire intestinal.....	14
3. Le microbiote intestinal.....	15
C. Maladie de Crohn (MC)	17
D. Rectocolite hémorragique (RCH).....	17
E. Description des MICI.....	18
1. Physiopathologie/Pathogénèse des MICI.....	18
2. Facteurs génétiques	19
3. Facteurs de risque environnementaux et MICI	20
4. Microbiote et MICI	20
5. Mécanismes cellulaires	22
6. Manifestations histologiques.....	24
7. Diagnostic.....	25
8. Prise en charge et recommandations des MICI.....	27
II. Les fondamentaux de la nutrition.....	29
A. Généralités sur la nutrition	29
1. Définitions.....	29
2. Les nutriments	31
a) Les macronutriments	32
i. Les protéines	32
ii. Les lipides.....	33
iii. Les glucides	36
b) Les micronutriments.....	38
B. La micronutrition, une branche de la nutrition.....	41
1. Généralités.....	41
2. Rôle connu de certains micronutriments et impact de leur supplémentation.....	42
a) Le zinc	43
b) Le sélénium	43
c) Le calcium	44

d)	Le fer	45
e)	Les vitamines.....	46
3.	Les compléments alimentaires	48
III.	La nutrition dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	49
A.	Besoins nutritionnels	49
B.	Impact des différents micronutriments dans les MICI.....	50
C.	Approche pluridisciplinaire.....	55
1.	Impact psychologique	55
2.	Relation avec un expert en nutrition	58
3.	Lien entre hôpital et officine	59
D.	Solution à l'officine.....	61
1.	Place du conseil nutritionnel dans le devoir officinal	61
a)	Législation (devoir d'information et de conseils du pharmacien ; entretien pharmaceutique ; actualisation des connaissances).....	61
2.	En pratique	62
a)	Elaboration de fiches conseils	62
b)	Apport de micronutriments par l'alimentation ou par compléments alimentaires 63	
c)	Suivi du patient.....	65
IV.	Limites et discussion	66
	Conclusion.....	68
	Annexes.....	69
	Références	80
	Résumé et mots-clés.....	89
	Abstract and key words	90
	Serment de Galien	91

Liste des abréviations

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AG : Acide Gras

AGMI : Acide Gras Monoinsaturé

AGPI : Acide Gras Polyinsaturé

AGS : Acide Gras Saturé

AIEC : *Escherichia Coli* Adhérentes et Invasives

ALA : Acide Alpha-linoléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANC : Apports Nutritionnels Conseillés

ANCA : *Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies* (= Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles)

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Autorité Nationale de Santé du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide Ribonucléique

ASCA : *Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies* (= Anticorps anti *Saccharomyces cerevisiae*)

ATP : Adénosine Triphosphate

CDAI : *Crohn's Disease Activity Index*

CDEIS : *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*

CF : Calprotectine Fécale

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : CytoMégaloVirus

CPS : Carte de Professionnel de Santé

CRP : Protéine C-réactive

CSP : Code de Santé Publique

DC : *Dendritic Cell* (= Cellule dendritique)

DDM : Dépistage de Déficience Micronutritionnelle

DET : Dépense Énergétique Totale

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DHA : Acide Docosahexaénoïque

DMP : Dossier Médical Partagé

DU : Diplôme Universitaire

EBV : Virus d'Epstein-Barr

EFSA : *European Food Safety Authority* (= Autorité européenne de sécurité des aliments)

EPA : Acide Eicosapentaénoïque

ETP : Education Thérapeutique du Patient

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GALT : *Gut Associated Lymphoid Tissue* (= Tissu lymphoïde associé à l'intestin)

HAS : Haute Autorité de Santé

IEDM : Institut Européen de Diététique et Micronutrition

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie Résonance Magnétique

LSS : Limite Supérieure de Sécurité

MC : Maladie de Crohn (= *CD : Crohn's Disease*)

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MMP : *Matrix Metalloproteinase* (= Métalloprotéinase matricielle)

NF- κ B : *Nuclear Factor κ B*

NFS : Numération Formule Sanguine

NOD2/CARD15 : *Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2/Caspase Recruitment Domain-containing protein 15*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

QA : Questionnaire Alimentaire

RCH : Rectocolite Hémorragique (= *UC : Ulcerative Colitis*)

RNP : Référence Nutritionnelle pour la Population

SES-CD : *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*

TGF : *Transforming Growth Factor* (= Facteur de croissance transformant)

Th1 : *Lymphocyte T helper 1*

Th17 : *Lymphocyte T helper 17*

TLR : *Toll Like Receptor*

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor α* (= Facteur α de nécrose tumorale)

Tregs : Lymphocytes T régulateurs

UCDAI : *Ulcerative Colitis Activity Index*

UCEIS : *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*

UE : Union Européenne

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure 1 : Evolution de l'incidence et de la prévalence des MICI dans les pays déclarants les données avant 1960 (A), de 1960 à 1979 (B) et après 1980 (C).....	11
Figure 2 : Aspects histologiques des différents segments de la paroi digestive	13
Figure 3 : Structure de la muqueuse intestinale, en équilibre entre barrière protectrice et absorption	14
Figure 4 : Le microbiote intestinal tout au long de la vie Cela montre l'évolution de la composition du microbiote au cours de la vie et les facteurs influençant les différents changements.	16
Figure 5 : Facteurs de risque des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ..	19
Figure 6 : Altération du microbiote intestinal et réponses immunitaires dans les MICI. TGF, transforming growth factor; MMP, matrix metalloproteinase; DC, dendritic cell.....	22
Figure 7 : Altération de la muqueuse intestinale dans les MICI	23
Figure 8 : Comparaison de la muqueuse colique normale, dans la MC et la RH (schématique, histologique, apparence par endoscopie)	24
Figure 9 : Pourcentage de personnes atteints de MICI avec une autre maladie.....	29
Figure 10 : Classification des nutriments	31
Figure 11 : Les différents acides aminés	33
Figure 12 : Classification des lipides	34
Figure 13 : Les principaux acides gras.....	35
Figure 14 : La classification des glucides	37
Figure 15 : Les vitamines	40
Figure 16 : Les minéraux et oligo-éléments.....	41
Figure 17 : Micronutriments dans différents aliments	48
Figure 18 : Facteurs contribuant à la carence en vitamine D.....	54
Figure 19 : Bactéries retrouvées dans le microbiote intestinal.....	55
Figure 20 : Intégration de la démarche d'éducation thérapeutique (ETP) à la stratégie	57
Figure 21 : Les différents nutriments et leurs sources dans l'alimentation	64

Liste des annexes

Annexe 1 : Bilan biologique initial d'une MICI.....	67
Annexe 2 : Scores d'activité des MICI.....	68
Annexe 3 : Traitements pharmaceutiques des MICI (Recommandations de la HAS).....	72
Annexe 4 : Questionnaire de dépistage de déficience micronutritionnelle.....	76
Annexe 5 : Questionnaire alimentaire	77

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des pathologies dont la prévalence augmente dans les pays industrialisés. Ces affections handicapent la vie de millions de personnes à travers le monde. Dans le contexte de la santé gastro-intestinale, il est important d'étudier tous les facteurs pouvant avoir un impact sur ces maladies et pouvant être des moyens de prévention et/ou de traitement.

Dans ce contexte, la micronutrition émerge comme un champ de recherche prometteur, car elle se concentre sur l'étude des effets des vitamines, des minéraux, des acides gras essentiels, des antioxydants et d'autres composés nutritifs à l'échelle moléculaire sur la santé et le bien-être. De plus en plus d'études suggèrent que la micronutrition peut jouer un rôle crucial dans la modulation de l'inflammation, la régulation de la réponse immunitaire, et la préservation de l'intégrité de la muqueuse intestinale.

Cette thèse se propose donc d'explorer en profondeur le lien entre la micronutrition et les MICI, en examinant comment les micronutriments spécifiques peuvent influencer le développement, la progression et la gestion de ces maladies. L'objectif principal est d'apporter des éclaircissements scientifiques solides sur l'efficacité des interventions micronutritionnelles pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de MICI, et éventuellement, contribuer à l'élaboration de nouvelles stratégies de traitement complémentaires ou préventives. En tant que futur pharmacien, il me semble essentiel de pouvoir proposer et conseiller de nouvelles solutions pour aider les malades à vivre au mieux avec leur maladie.

Pour atteindre cet objectif, cette thèse se divise en plusieurs chapitres qui aborderont tout d'abord les MICI, puis la micronutrition, pour finir sur l'impact de cette approche sur les MICI. En somme, cette recherche vise à éclairer les connaissances actuelles sur l'impact de la micronutrition sur les MICI et à ouvrir la voie à de nouvelles perspectives dans la prise en charge de ces affections.

I. Exploration des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

A. Epidémiologie descriptive

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), qui incluent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, sont considérées comme une priorité de santé publique en gastro-entérologie en raison de leur prévalence croissante, de leur caractère chronique, de leur impact significatif sur la qualité de vie des patients et de leur coût direct et indirect élevé^{1,2,3}. Les MICI évolutives sont classées comme des affections de longue durée et sont prises en charge à 100% par l'assurance maladie.

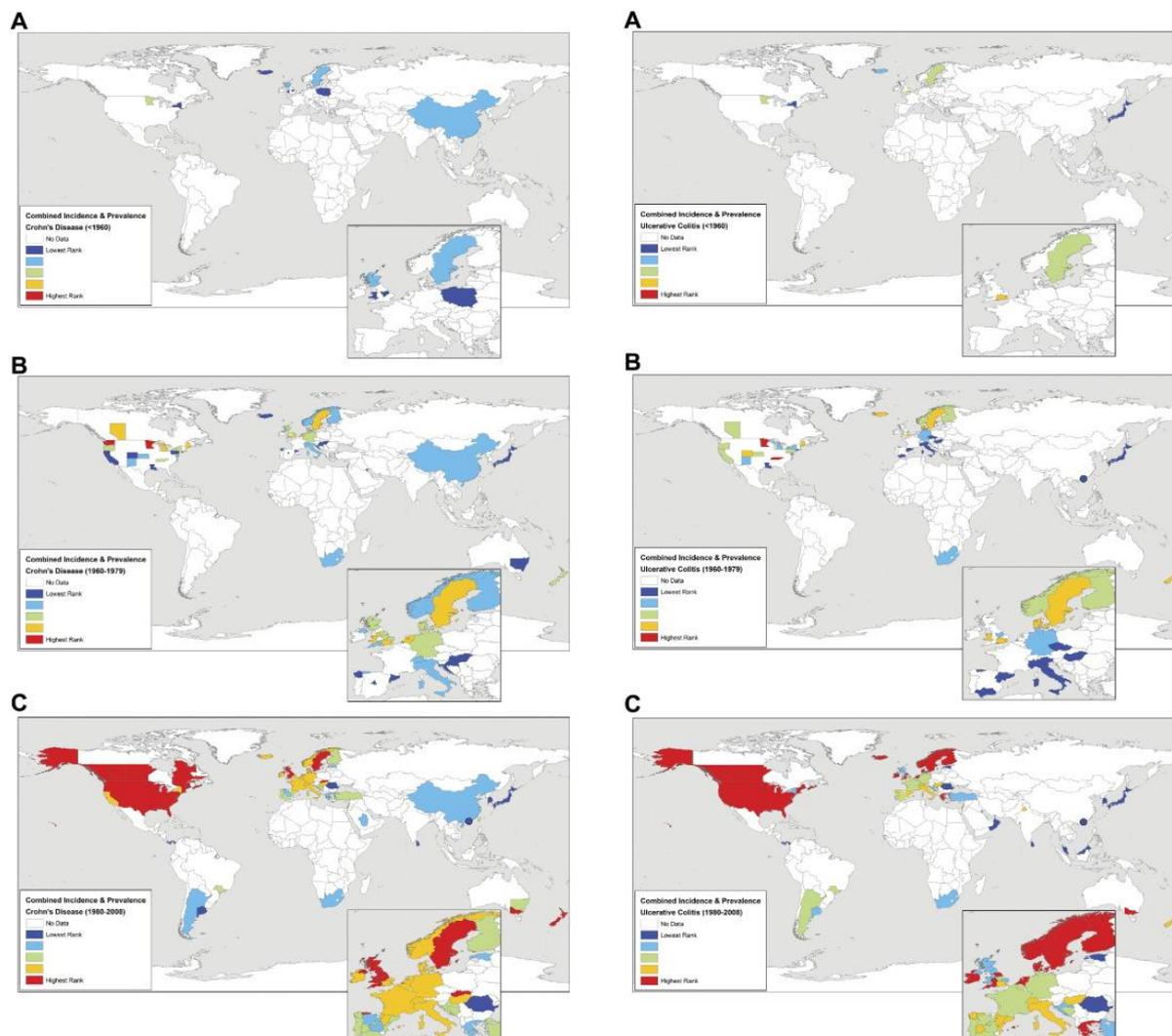


Figure 1 : Evolution de l'incidence et de la prévalence des MICI dans les pays déclarants les données avant 1960 (A), de 1960 à 1979 (B) et après 1980 (C). Les valeurs de l'incidence et la prévalence ont été classées en faible (bleu foncé et bleu clair), intermédiaire (vert) ou élevé (jaune et rouge).

Gauche : Maladie de Crohn ; Droite : Rectocolite hémorragique

Source : Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*⁴

Entre 1945 et 1980, les pays industrialisés, en particulier les pays européens, ont connu une augmentation significative des cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). On estime que ces maladies touchent environ 2,5 millions de personnes dans le monde,

avec une prévalence d'un peu plus d'un cas pour 1 000 habitants dans les pays industrialisés. En France, il y aurait près de 200 000 personnes atteintes de MICI, avec environ 6 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, soit environ 17 nouveaux cas par jour. Au niveau mondial, la répartition géographique de ces maladies n'est pas homogène (*voir Figure 1*), avec une fréquence plus élevée dans les pays développés tels que l'Europe et l'Amérique du Nord, mais aussi en Australie et en Asie du Sud-Est⁴.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ont tendance à apparaître chez les adultes jeunes, avec un pic de fréquence entre 25 et 30 ans, mais peuvent également survenir plus tard, entre 50 et 60 ans. Environ 10 % des patients diagnostiqués sont des enfants ou des adolescents de moins de 17 ans, soit environ 9 000 cas en France. Chez ces jeunes patients, la maladie peut être particulièrement grave, car elle peut évoluer sur une plus longue période au cours de leur vie, et peut poser des problèmes de prise en charge spécifique, notamment pour garantir une croissance et un développement adéquats.

B. Généralités sur l'interface digestive

Le système digestif, qui s'étend de la bouche à l'anus et inclut les glandes salivaires, le foie et le pancréas ainsi que le système immunitaire, est une entité anatomique et fonctionnelle complexe.

L'intestin est considéré comme une interface digestive, au niveau de laquelle la muqueuse et la flore intestinale interagissent en coordination symbiotique avec le milieu extérieur, c'est-à-dire les aliments. L'intestin représente la plus grande surface d'échange de l'organisme, avec plus de 300 m² chez l'adulte, en raison de la longueur de l'intestin grêle et des nombreux replis de la muqueuse digestive. La fonction principale de l'intestin est l'absorption des nutriments, qui sont dégradés par des processus mécaniques, chimiques et enzymatiques, aidés par des bactéries pour certains, en de plus petites molécules qui sont ensuite absorbées au niveau de la muqueuse⁵.

1. Constitution de la paroi digestive

Le tube digestif est composé de cinq couches histologiques, ou tuniques (*voir Figure 2*), tout au long de sa longueur : la muqueuse, qui se compose d'un épithélium de revêtement et de tissu conjonctif, la musculaire-muqueuse, qui est une fine couche de muscle lisse, la sous-muqueuse, qui est formée de tissu conjonctif, la musculuse, qui est constituée d'une couche de muscle lisse circulaire et d'une couche de muscle lisse longitudinale, et enfin la tunique externe (séreuse).

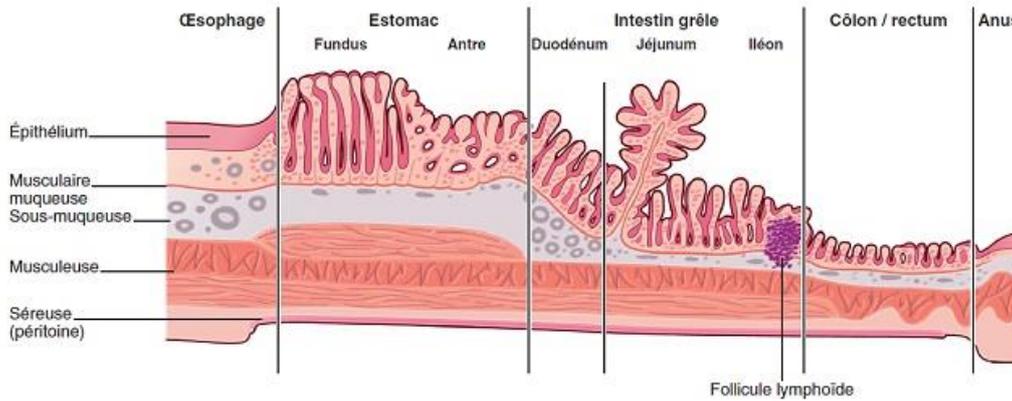


Figure 2 : Aspects histologiques des différents segments de la paroi digestive

Source : Collège des universitaires en hépato-gastroentérologie, Beaugerie et Sokol, 2014⁶

Les différents segments de l'intestin ont une structure bien distincte et, de l'œsophage à l'anus, la muqueuse reflète les fonctions de chaque portion : l'estomac est constitué de nombreuses cellules sécrétrices de mucus, pepsine, acide chlorhydrique ou encore facteur intrinsèque et gastrine servant à transformer les aliments en nutriments. L'intestin grêle est ensuite essentiellement constitué d'entérocytes puisque c'est l'organe dédié à l'absorption des nutriments, en particulier le jéjunum où l'on retrouve de très nombreux replis appelés villosités. Suivent enfin l'iléon puis le côlon dans lesquels les cryptes contiennent de nombreuses cellules sécrétrices de mucus et de défensines.

L'épithélium intestinal constitue une barrière physique entre le milieu extérieur (lumière du tube digestif) et le milieu interne. On retrouve différents types de cellules disposées en monocouche⁷ :

- Les entérocytes, cellules les plus représentées tout au long de l'intestin, possèdent au niveau de leur pôle apical une bordure en brosse. Le pôle basal est en contact direct avec un capillaire sanguin. La fonction principale des entérocytes est donc l'absorption des nutriments et de l'eau mais ils permettent aussi le transport membranaire des micronutriments. Les entérocytes sont également capables de sécréter des cytokines afin de répondre à une infection.
- Les cellules de Paneth, situées à la base des cryptes, surtout iléales, ont un rôle très important de défense. Elles sécrètent des peptides anti-microbiens (lectine C, lysozyme, phospholipase A2, α défensines) et participent également au maintien des cellules souches afin de permettre le renouvellement de l'épithélium.
- Participant à la surveillance immunitaire, les cellules caliciformes sécrètent des mucines, des peptides et des peptides anti-microbiens formant un mucus qui joue le rôle de barrière physico-chimique contre les pathogènes. Les cellules caliciformes

représentent 4% des cellules duodénales et jusqu'à 16% des cellules du côlon distal. Ce pourcentage élevé au niveau du côlon est expliqué par la fonction principale de l'épithélium à ce niveau : réabsorber l'eau des matières fécales et agir comme une barrière contre les bactéries⁸.

- Les cellules entérochromaffines (ou entéroendocrines) qui sécrètent différents médiateurs endocriniens et dérivent de cellules souches, sont impliquées dans le renouvellement de l'épithélium, l'homéostasie énergétique et la prise alimentaire.
- Les cellules souches, les cellules M et les cellules Tuft sont également présentes au niveau de l'épithélium intestinal.

2. Le système immunitaire intestinal

Les surfaces muqueuses, en particulier celles de l'intestin, jouent un rôle crucial dans la régulation immunitaire innée et adaptative, en raison de leur contact direct et constant avec l'environnement extérieur⁹. Ainsi, les tissus lymphoïdes (appelés GALT pour *Gut Associated Lymphoid Tissue*) situés sous la muqueuse (dans la *lamina propria*), comprenant notamment les plaques de Peyer, jouent un rôle clé dans la reconnaissance de la flore commensale et des agents pathogènes, afin d'assurer une défense immunitaire rapide et efficace (voir Figure 3). La muqueuse intestinale abrite également de nombreuses cellules immunitaires telles que des macrophages, des polynucléaires et des cellules dendritiques, qui sont présentes pour combattre toute infection éventuelle.

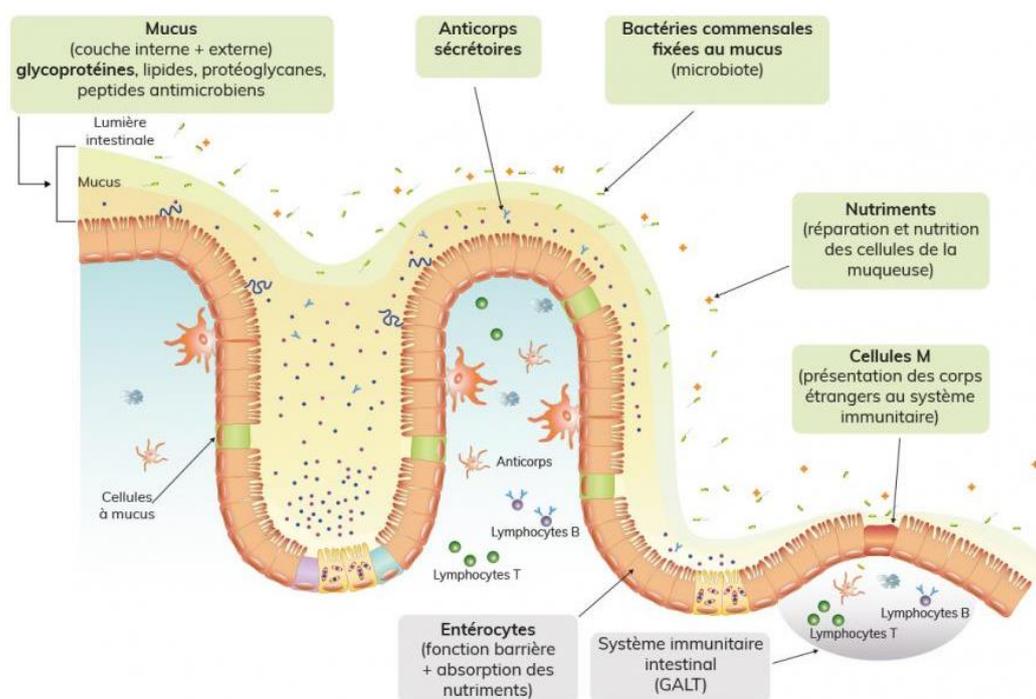


Figure 3 : Structure de la muqueuse intestinale, en équilibre entre barrière protectrice et absorption

Source : <https://www.pensante.fr/la-structure-de-lepithelium-intestinal>¹⁰

Les micro-organismes pathogènes sont détectés et capturés par les cellules de l'épithélium intestinal, puis transférés au système immunitaire intestinal pour être éliminés avant de pénétrer la muqueuse.

Les cellules de l'épithélium sont fortement liées les unes aux autres et recouvertes de mucus qui piège les micro-organismes (*voir Figure 3*). La monocouche épithéliale intestinale forme une barrière perméable aux nutriments, à l'eau et aux électrolytes, tout en limitant l'entrée d'agents pathogènes grâce à des jonctions serrées, adhérentes, des desmosomes et des jonctions communicantes. Les cellules épithéliales sont également capables de reconnaître et de distinguer les micro-organismes (pathogènes ou commensaux) grâce à des récepteurs membranaires tels que les TLR (*Toll Like Receptor*) et des récepteurs intracellulaires tels que NOD2/CARD15 (*Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2/Caspase Recruitment Domain-containing protein 15*), permettant ainsi de présenter les antigènes aux lymphocytes T naïfs⁸.

3. Le microbiote intestinal

Dans pratiquement toutes les espèces animales, y compris chez l'Homme, un microbiote (anciennement appelé flore) est associé à chaque muqueuse, notamment la peau, la bouche, le vagin, les poumons, le système digestif et même la surface oculaire.

Le microbiote fait référence à l'ensemble des populations de micro-organismes qui peuplent l'intestin d'un individu, tels que les bactéries, les virus et les levures. Chez l'Homme, le microbiote est principalement concentré dans le côlon et se compose principalement de bactéries (98 %). Il représente un organe à part entière, avec près de 60 000 milliards de bactéries, pesant jusqu'à 40 % du poids fécal (soit 1 à 2 kg). Le microbiote humain est unique pour chaque individu, comme une empreinte génétique, avec environ 160 espèces différentes par personne, soit dix fois le nombre de cellules du corps humain, ainsi que 19 000 fonctions et une activité métabolique bactérienne importante. Bien qu'il existe un socle commun d'une soixantaine d'espèces environ (200 000 gènes) dominant chez l'Homme, chaque microbiote est qualitativement et quantitativement unique¹¹.

Le microbiote se développe dès la vie *in utero* via le placenta et le méconium, puis se renforce à la naissance au contact de la flore vaginale pour les enfants nés par voie basse, ou au contact de l'environnement pour ceux nés par césarienne (*voir Figure 4*). Enfin, l'allaitement, la diversification alimentaire, l'hygiène, les traitements (médicaux notamment l'antibiothérapie), l'environnement et la génétique contribuent à façonner la composition du microbiote durant les premières années de vie.

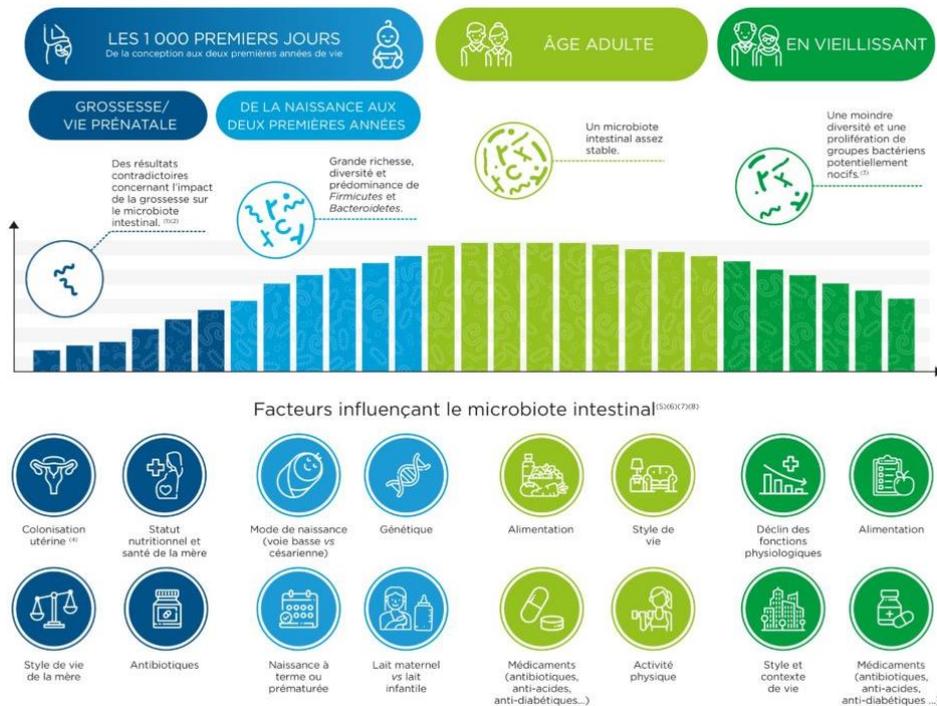


Figure 4 : Le microbiote intestinal tout au long de la vie

Cela montre l'évolution de la composition du microbiote au cours de la vie et les facteurs influençant les différents changements.

Source : <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/levolution-du-microbiote-intestinal-au-cours-de-la-vie-a-decouvrir-en-infographie/>¹²

La densité de micro-organismes le long du tube digestif est généralement constante entre les individus, avec une augmentation progressive de la bouche au côlon, où elle atteint environ 10^{12} bactéries par gramme de contenu intestinal. Toutefois, la composition et la diversité du microbiote peuvent varier tout au long de la vie, en fonction de l'âge et des éventuelles pathologies rencontrées. Les événements hormonaux de la vie adulte tels que la puberté et la grossesse peuvent également entraîner des modifications dont la nature n'est pas encore bien comprise. À partir de 65 ans, divers facteurs tels que la polymédication, l'hospitalisation et l'alimentation peuvent contribuer à une diminution de la diversité, bien que cela puisse varier considérablement d'un individu à l'autre.

Les conditions environnementales, l'alimentation et les différents types de stress auxquels une personne est exposée peuvent également altérer la composition des différentes espèces microbiennes.

Le microbiote est bien plus qu'une simple collection de micro-organismes. En effet, il s'agit d'un système structuré complexe composé de nombreuses interactions entre les micro-organismes, l'épithélium et le mucus qui constituent ensemble une véritable barrière protectrice. De plus, le microbiote interagit continuellement avec l'organisme entier *via* l'intestin, stimulant le système immunitaire grâce à sa relation étroite avec l'épithélium intestinal. Enfin, le

microbiote participe également au métabolisme en dégradant des nutriments et en synthétisant certaines molécules.

En raison de ces interactions, le microbiote a été identifié comme un facteur majeur dans diverses pathologies, qu'elles soient digestives ou non^{10,11,12,13}.

C. Maladie de Crohn (MC)

Décrite pour la première fois en 1932 par un médecin américain du nom de Burril B Crohn, la maladie de Crohn peut toucher l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus^{17,18}. Les lésions associées à cette maladie sont segmentaires et discontinues, avec des zones de paroi saine alternant avec des ulcérations aphthoïdes ou linéaires, souvent profondes. Ces lésions peuvent parfois entraîner des fissures, des fistules (c'est-à-dire des canaux pathologiques entre la paroi de l'intestin et la peau, ou entre organes) et des sténoses. Il convient de noter que les lésions ano-périnéales sont spécifiques de la maladie de Crohn.

Les symptômes de la maladie de Crohn varient en fonction de l'emplacement et de la gravité de l'inflammation. Les signes les plus courants incluent des douleurs abdominales, de la diarrhée, de la fatigue, une perte de poids et une perte d'appétit. Les poussées inflammatoires sont souvent accompagnées de manifestations extra-intestinales telles que des douleurs articulaires, des lésions cutanées ou oculaires.

Malheureusement, il n'y a actuellement aucun traitement curatif ni moyen de prévention pour cette maladie. La médecine peut seulement se concentrer sur le contrôle des symptômes pour soulager les patients et prévenir les complications¹⁹.

La maladie de Crohn est relativement courante, avec une prévalence d'environ une personne sur mille et une incidence de six cas pour 100 000 habitants. Elle est généralement diagnostiquée chez les personnes âgées de 20 à 30 ans, bien qu'elle puisse survenir à tout âge, et est plus fréquente chez les femmes. Chez les patients plus jeunes, cette maladie a tendance à être plus étendue que chez les patients âgés de 60 ans au moment du diagnostic. Environ 60% des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont attribuables à la maladie de Crohn²⁰.

D. Rectocolite hémorragique (RCH)

La rectocolite hémorragique est caractérisée par des lésions continues qui débutent dans le rectum et peuvent s'étendre de manière continue sur l'ensemble du colon, sans jamais atteindre d'autres parties du tube digestif. Ces lésions sont souvent superficielles et provoquent

une perte de sang rouge vif dans les selles, appelée rectorragie. Contrairement à la maladie de Crohn, la distribution des lésions est diffuse et continue, limitée à la muqueuse et, dans de rares cas, à la partie superficielle de la sous-muqueuse. Les ulcérations sont superficielles mais peuvent évoluer vers des ulcérations plus profondes sans pour autant former de fistules.

La rectocolite hémorragique évolue par poussées inflammatoires, qui peuvent altérer l'état général, provoquer des douleurs abdominales et rectales, des rectorragies et des diarrhées avec émission de glaires.

En France, la prévalence de la rectocolite hémorragique est également d'une personne sur mille, avec une incidence d'environ 5 cas pour 100 000 habitants. Cette pathologie est généralement diagnostiquée entre 30 et 40 ans, mais peut survenir à tout âge, avec une prévalence légèrement plus élevée chez les hommes. Environ 40% des cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont diagnostiqués comme étant une rectocolite hémorragique²¹.

E. Description des MICI

1. Physiopathologie/Pathogénèse des MICI

Bien que ces maladies soient multifactorielles et complexes, des mécanismes pathologiques importants ont été identifiés et sont considérés comme jouant un rôle clé dans la pathogénèse de ces maladies.

Les MICI sont caractérisées par une inflammation chronique du tube digestif qui semble être le résultat d'une perturbation de la réponse immunitaire de l'intestin vis-à-vis de certains éléments de la flore intestinale.

Dans des conditions normales, les cellules immunitaires présentes dans l'intestin aident à lutter contre les infections et les pathogènes. Cependant, chez les personnes atteintes de MICI, le système immunitaire réagit de manière excessive et anormale à des substances normalement présentes dans l'intestin, telles que les bactéries commensales, les aliments et les composants de la muqueuse intestinale. Cette réaction inflammatoire chronique provoque des lésions tissulaires et les symptômes invalidants observés chez ces personnes.

De nombreux facteurs semblent influencer le risque de développer une MICI ou son évolution. Bien que ces maladies ne soient pas strictement héréditaires, de nombreux gènes de susceptibilité ont été identifiés, suggérant une composante génétique dans leur apparition.

Toutefois, des études indiquent que ces mutations génétiques augmentent seulement la susceptibilité aux maladies, sans être suffisantes pour déclencher la maladie.

Des facteurs environnementaux et l'impact du microbiote intestinal ont également été identifiés comme des éléments fondamentaux dans la pathophysiologie des MICI (voir Figure 5). Bien que l'étiologie précise soit encore mal comprise, il est désormais évident que la combinaison de ces différents facteurs conduit à une dérégulation de l'équilibre symbiotique entre le microbiote et son hôte, responsable d'une activation excessive et incontrôlée du système immunitaire intestinal^{22,23,24,25}.

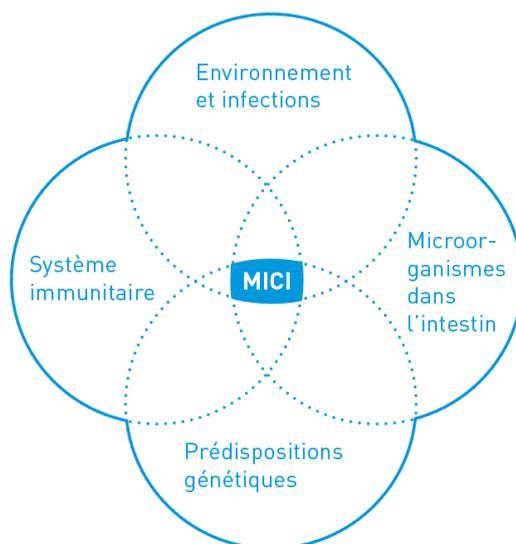


Figure 5 : Facteurs de risque des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Source : <https://ma-vie-avec-mici.ch/aperçu-de-la-mici/mici>²⁶

2. Facteurs génétiques

La susceptibilité aux MICI a été évoquée depuis longtemps en raison de la présence d'un nombre élevé de cas dans certaines ethnies, d'associations rares avec des maladies génétiques et surtout par l'observation de cas familiaux où la similitude dans la présentation de la maladie est souvent observée, ainsi que la concordance entre des jumeaux.

Depuis 2001, date à laquelle le premier gène de susceptibilité à la maladie a été identifié (NOD2/CARD15 sur le chromosome 16), près d'une centaine d'autres gènes ont été découverts. Bien que le risque absolu pour les parents du 1er degré (père, mère, frère-sœur, enfant) de contracter la maladie soit d'environ 1% (contre 0,1% dans la population générale) en tenant compte de la fréquence de ces maladies, ce risque peut atteindre 6% si plusieurs membres de la fratrie sont atteints²⁷.

Toutefois, il n'y a actuellement aucune recommandation pour une enquête génétique systématique. Les parents de patients atteints de la maladie de Crohn peuvent être informés du

risque accru qu'ils courent, afin d'éviter de fumer (le tabagisme est le seul facteur de risque clairement identifié) et de consulter rapidement en cas de symptômes digestifs évocateurs.

Le rôle des gènes de susceptibilité, leurs interactions et les conséquences de leurs mutations font l'objet de recherches intenses, mais leur contribution à la physiopathologie des MICI reste modeste et il est important de noter que les MICI ne sont jamais des maladies strictement héréditaires^{28,29}.

3. Facteurs de risque environnementaux et MICI

Diverses études ont démontré l'influence de l'environnement sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Par exemple, lors de l'installation de populations migrantes dans des pays industrialisés occidentaux, des cas de MICI ont été observés chez des personnes qui étaient auparavant épargnées dans leur pays d'origine. Cette corrélation claire entre l'apparition des MICI et les changements environnementaux a incité de nombreuses études visant à identifier les facteurs qui déclenchent ou aggravent ces maladies³⁰. Actuellement, les seuls facteurs environnementaux indiscutablement associés aux MICI sont le tabagisme et l'appendicectomie³¹. Paradoxalement, le tabagisme a un effet protecteur vis-à-vis des poussées chez les patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH), en réduisant la perméabilité de la paroi intestinale et en augmentant la production de mucus dans le côlon. Cependant, il est préjudiciable à la maladie de Crohn (MC), augmentant le risque de chirurgie ou le risque d'infarctus.

De même, une appendicectomie réalisée avant l'âge de 20 ans réduit de 70 % le risque de développer une RCH, mais semble augmenter le risque de MC. En ce qui concerne d'autres facteurs environnementaux tels que l'alimentation, l'antibiothérapie, les contraceptifs et la vaccination, il n'y a pas encore de consensus sur leur association avec les MICI.

Il convient de souligner qu'aucun facteur de risque isolé n'est suffisant pour le développement de ces maladies, car il existe des interactions complexes entre chaque facteur qui contribuent à l'apparition des MICI.

4. Microbiote et MICI

La physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) est étroitement liée à la composition du microbiote intestinal, comme en témoignent de nombreuses études¹³. Les patients atteints de MICI présentent fréquemment une perturbation de l'équilibre du microbiote intestinal, qui affecte non seulement les bactéries, mais aussi la composante fongique. Cette dysbiose se manifeste par une diminution de la diversité et de la composition

du microbiote, ainsi qu'une désorganisation complète, entraînant une production excessive de cytokines inflammatoires.

Actuellement, il est largement reconnu que le microbiote joue un rôle clé dans le développement des MICI.

Différentes observations illustrent ce fait³² :

- Chez les malades atteints de MICI, différentes populations bactériennes sont modifiées (dysbiose). Des bactéries potentiellement pathogènes (telles que *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* et *Mycobacterium paratuberculosis*) sont trouvées en excès tandis que la concentration de bactéries bénéfiques du groupe des *Firmicutes* est diminuée à la fois en espèces et en proportion.
- Les localisations les plus fréquentes des MICI coïncident avec les zones où se trouvent la plus haute densité de bactéries dans le tube digestif (iléon terminal et côlon).
- Chez les patients pour lesquels une intervention chirurgicale s'était avérée nécessaire, le risque de récurrence précoce est d'autant plus important que le taux d'une certaine bactérie (*Faecalibacterium prausnitzii*, bactérie sécrétant une protéine aux effets anti-inflammatoires par inhibition de la voie NF- κ B sur des modèles de colites expérimentales) est bas.
- Dans les modèles animaux de MICI, l'administration de cette bactérie ou des molécules qu'elle sécrète réduit l'inflammation intestinale et améliore nettement la survie. De même, une maladie inflammatoire intestinale ne se développe pas si les animaux sont maintenus en milieu stérile dès la naissance.

Les régions intestinales riches en micro-organismes, à savoir l'iléon distal et le côlon, sont particulièrement touchées par l'inflammation chez les patients atteints de MICI (voir Figure 6). Les microbes intestinaux, y compris les bactéries, les virus et les champignons, et les réponses immunitaires dysfonctionnelles, engageant Tregs, T-helper 1 (Th1), et Th17, sont impliqués dans la pathogenèse des MICI. Pendant l'homéostasie, les microbes intestinaux induisent un phénotype de tolérance immunitaire chez l'hôte, tandis que dans des conditions inflammatoires comme les MICI, les antigènes des microbes dysbiotiques activent les cellules Th1 et Th17, entraînant des lésions tissulaires, une diminution de la couche de mucus, la pénétration microbienne et la persistance dans les tissus intestinaux. Cette lésion muqueuse entraîne une plus grande absorption des antigènes microbiens, des ligands du TLR et des organismes viables qui perpétuent les réponses immunitaires. Cette inflammation est étroitement liée à des taux élevés de cytokines, dont certaines sont sécrétées par les bactéries *Escherichia coli* adhérentes invasives (AIEC). Cette bactérie intracellulaire a la capacité de survivre et de se multiplier dans

les macrophages sans induire la mort cellulaire, ce qui entraîne une production accrue de TNF- α ³³.

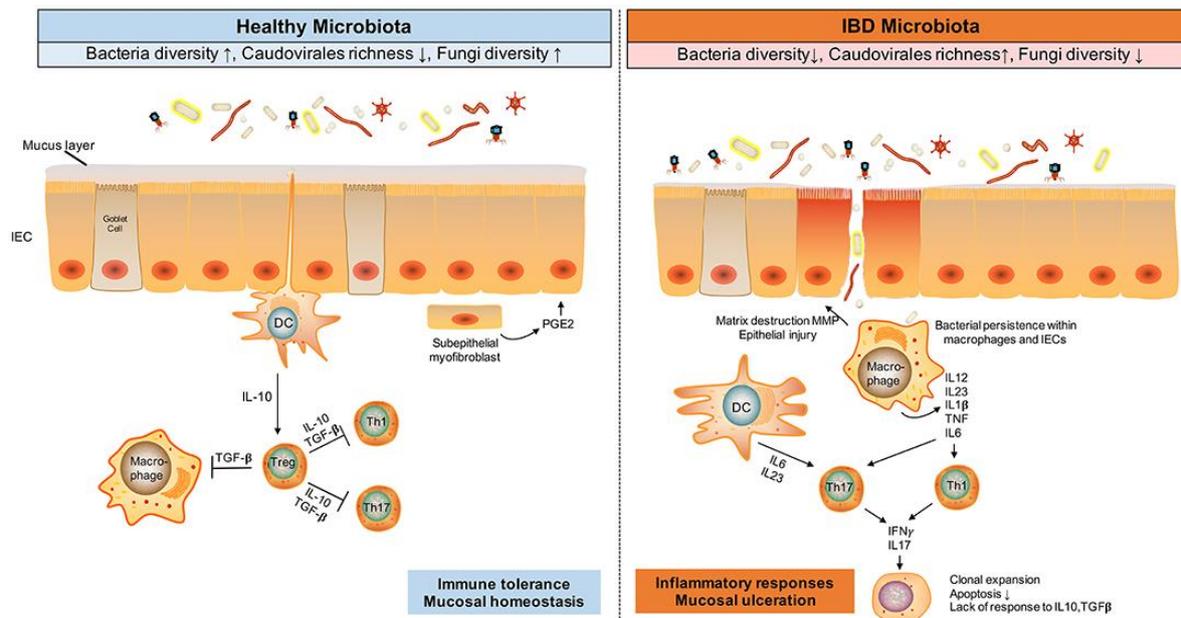


Figure 6 : Altération du microbiote intestinal et réponses immunitaires dans les MICI.

TGF, transforming growth factor ; MMP, matrix metalloproteinase ; DC, dendritic cell.

Source : Qiu P, Ishimoto T, Fu L, Zhang J, Zhang Z, Liu Y. The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Front Cell Infect Microbiol*³⁴.

Toutes ces observations ouvrent la voie à de nouvelles perspectives de recherche et à la mise en place de nouveaux outils diagnostics et de nouveaux espoirs thérapeutiques et préventifs.

5. Mécanismes cellulaires

Des dysfonctionnements du système immunitaire sont observés dans les MICI, impliquant des anomalies de la réponse immunitaire innée et de la réponse immunitaire spécifique (voir Figure 7). La réponse immunitaire innée constitue la première ligne de défense immédiate et non spécifique de l'organisme. Elle mobilise un ensemble de mécanismes qui entraînent notamment une augmentation de la perméabilité de l'intestin vis-à-vis des bactéries du tube digestif. Ces bactéries peuvent alors induire une inflammation et attirer des cellules immunitaires dans la paroi intestinale. Ces cellules immunitaires spécialisées vont déclencher une réponse immunitaire spécifique contre des composants de la propre flore intestinale du malade, contribuant à l'entretien de l'inflammation de l'intestin grêle ou du côlon et à la perte d'intégrité de la barrière muqueuse.

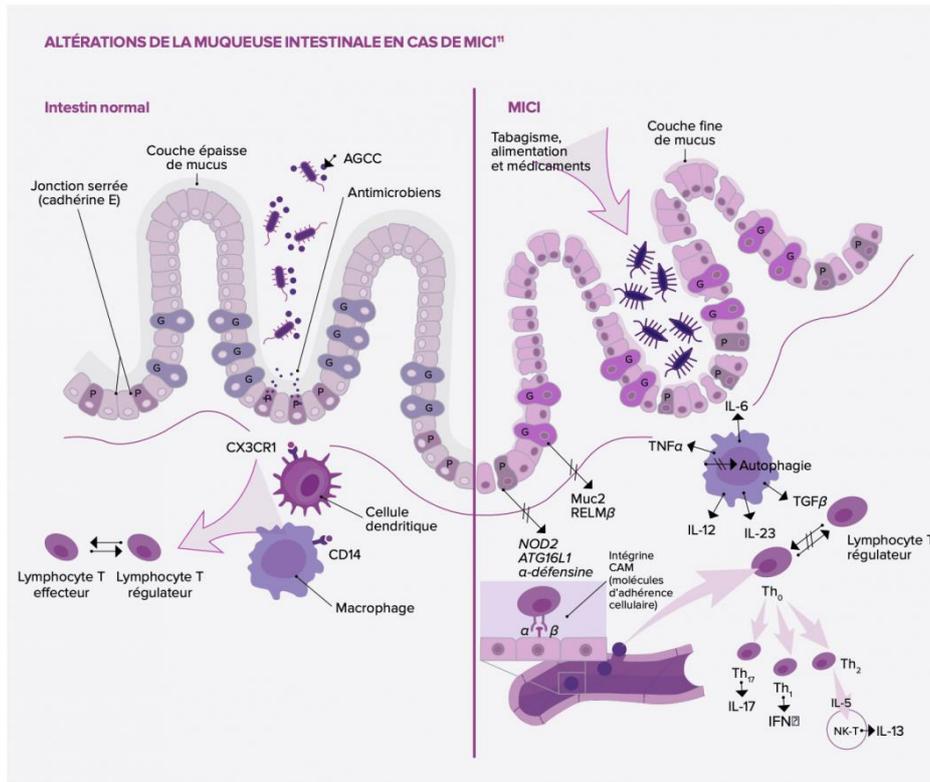


Figure 7 : Altération de la muqueuse intestinale dans les MICI

Source : <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/role-de-lepithelium-intestinal-et-de-la-reponse-immunitaire-immee>³⁵

L'équilibre des micro-organismes dans l'intestin est perturbé par la dysbiose, favorisant les bactéries "délétères" pro-inflammatoires au détriment des bactéries "protectrices". Cette perturbation du microbiote est amplifiée par une altération de l'intégrité de la barrière intestinale. En effet, la diminution de la production de mucus par les cellules en gobelet et de défensines par les cellules épithéliales et de Paneth, favorise les contacts directs et prolongés entre les bactéries et l'épithélium intestinal.

De plus, la perte de certaines jonctions serrées entre les cellules épithéliales entraîne une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale aux bactéries intestinales, favorisant leur invasion de la *lamina propria*. Ainsi, la dysbiose intestinale et la perte d'intégrité de la barrière muqueuse se combinent pour faciliter l'invasion de la muqueuse intestinale et déclencher l'activation du système immunitaire³⁶.

En plus des perturbations observées au niveau de la dysbiose et de la perméabilité intestinale, il est important de souligner les dysfonctionnements du mécanisme de l'autophagie chez les patients atteints de MICI. L'autophagie est un mécanisme cellulaire qui permet la dégradation des constituants cellulaires endommagés ou inutiles *via* le lysosome. Elle joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie cellulaire en recyclant les composants et organites endommagés de la cellule ainsi que dans le développement du système immunitaire *via* la

présentation antigénique par les complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH). Ce processus peut être déclenché par des infections microbiennes, l'accumulation de protéines malformées ou encore le stress oxydatif.

Chez les patients atteints de MICI, un dysfonctionnement de l'autophagie entraîne une accumulation d'agents pathogènes dans les cellules intestinales, ce qui contribue à la dysbiose. Cette accumulation de micro-organismes favorise une réponse exacerbée du système immunitaire, qui contribue à la destruction des tissus intestinaux et à la chronicité de l'inflammation.

6. Manifestations histologiques

D'un point de vue histologique, il y a des différences entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (voir Figure 8).

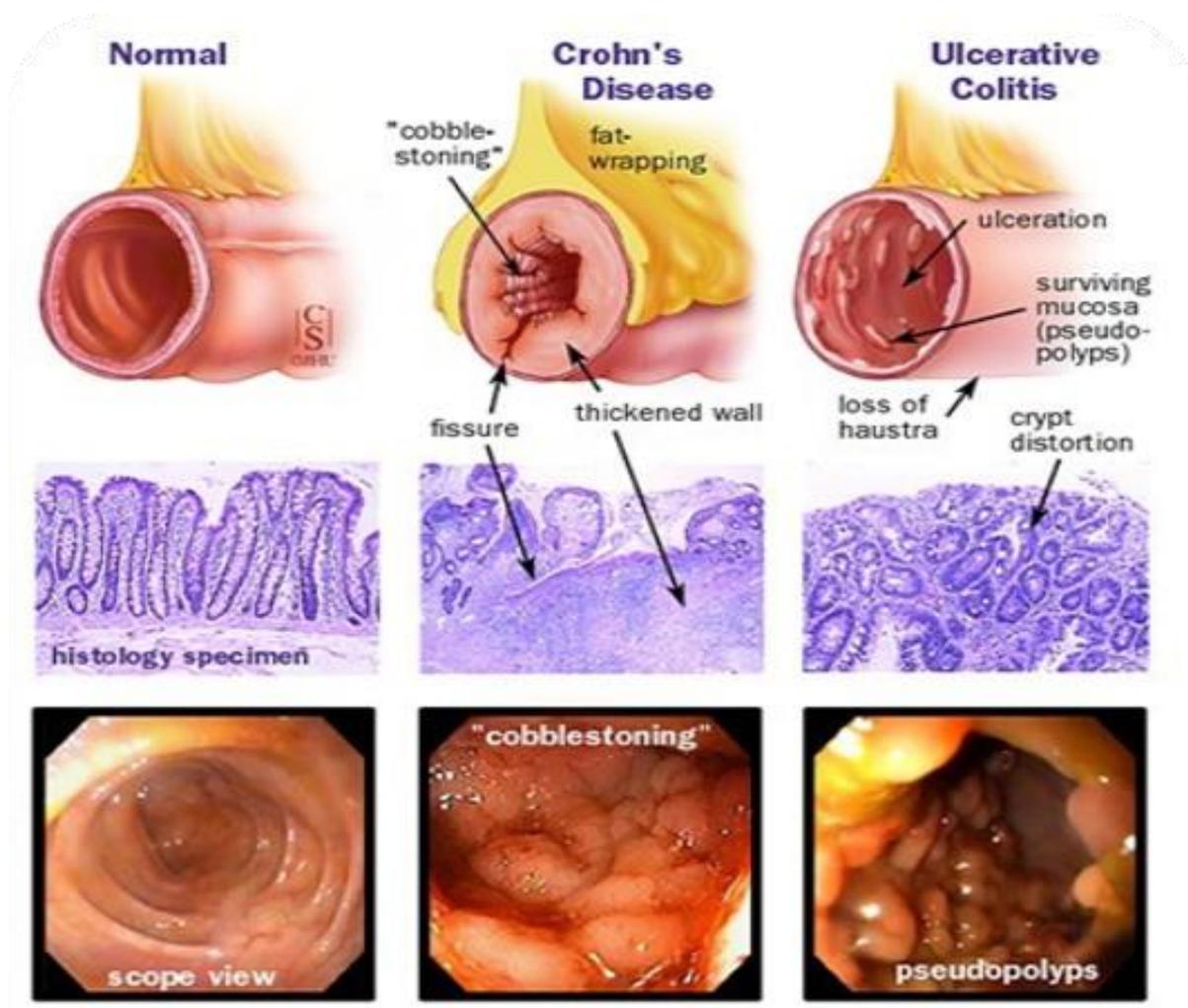


Figure 8 : Comparaison de la muqueuse colique normale, dans la MC et la RH (schématique, histologique, apparence par endoscopie)

Source :

https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/_docs/_pdfs/small_large_intestine/ulcerative_colitis.pdf³⁷

Dans la maladie de Crohn, l'inflammation débute au niveau des cryptes et peut affecter toute l'épaisseur de la paroi du tube digestif, de la muqueuse à la tunique externe, entraînant une inflammation transmurale. Cette inflammation peut s'accompagner d'ulcérations, de fissures et altérer l'architecture de la paroi en modifiant l'aspect des cryptes et des villosités. La présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse dans l'épaisseur de la paroi intestinale, le mésentère et les ganglions lymphatiques régionaux est caractéristique de la maladie de Crohn, bien que cela ne soit pas systématiquement retrouvé.

La rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn présentent des différences histologiques distinctes. Dans le cas de la RCH, les résultats endoscopiques et histologiques montrent une inflammation continue, qui est habituellement limitée à la muqueuse superficielle et sous-muqueuse du rectum et du colon, sans affecter les couches plus profondes de la paroi intestinale. Cette inflammation est caractérisée par une infiltration variable de cellules impliquées dans la réponse immunitaire. Contrairement à la maladie de Crohn, il n'y a pas de présence de granulomes sans nécrose caséuse, en lien avec la prédominance de lymphocytes T auxiliaires 2. Les altérations tissulaires dans la RCH comprennent la perte des haustrations, une perturbation de l'architecture de la muqueuse avec des ramifications, des distorsions et des atrophies des cryptes, ainsi qu'une diminution de la densité de celles-ci. Il y a également la présence d'ulcérations et d'abcès cryptiques, une déplétion en cellules caliciformes et en mucine, ainsi que la présence de cellules de Paneth "métaplasiques" dans le colon, normalement confinées dans l'intestin grêle. La perte du schéma vasculaire typique peut également être observée dans la rectocolite hémorragique^{38,39}.

7. Diagnostic

La confirmation du diagnostic repose sur des éléments endoscopiques, histologiques, radiologiques (scanner, IRM surtout) et/ou biochimiques. Cependant, l'imagerie par scanner est souvent réservée aux situations d'urgence : suspicion d'occlusion, de perforation ou de colectasie.

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) sont des pathologies particulièrement préoccupantes en termes de douleur. La MC et la RCH évoluent par crises, appelées poussées, qui peuvent durer plusieurs semaines, voire plusieurs mois, entrecoupées de périodes de rémission. Les patients souffrent alors de douleurs abdominales, d'une diarrhée chronique, d'une fatigue constante et d'une perte de poids. Environ 1 cas sur 5 présente des manifestations extra-intestinales, parfois graves, qui peuvent révéler la maladie, notamment au niveau buccal, cutané, articulaire et oculaire. La prise en charge médico-chirurgicale est souvent

complexe, avec des complications non rares et parfois inaugurales, telles que la colite grave, les fistules, les sténoses et la dégénérescence cancéreuse, dont le risque est 18 fois supérieur à celui de la population générale après 20 ans d'évolution d'une forme pancolique.

Le diagnostic est généralement établi lors d'une poussée, mais les symptômes sont peu spécifiques et intermittents, ce qui rend difficile l'évaluation précise de la pathologie. De ce fait, de nombreux scores ont été développés pour évaluer la sévérité et l'évolution de la maladie chez un même patient.

Il va reposer sur un ensemble de critères cliniques comme les diarrhées ou encore les douleurs abdominales ; un bilan biologique complet (*voir Annexe 1*) (syndrome inflammatoire, carences nutritionnelles éventuelles, sérologies, calprotectine fécale...) ; endoscopiques, histologiques et radiologiques⁴⁰.

Le dosage de la calprotectine fécale (CF) est recommandé pour le diagnostic initial. C'est le marqueur biologique le plus sensible de l'inflammation intestinale dans les MICI avec une bonne corrélation avec les indices d'activité endoscopique. Le dosage initial de la CF permet à la fois d'ajouter un argument au diagnostic (même si elle n'est pas spécifique des MICI et peut être augmentée dans les diagnostics différentiels et en particulier infectieux) et d'anticiper le suivi puisque son contrôle permettra d'évaluer la réponse au traitement ou le risque de rechute. Le seuil de positivité retenu récemment pour le diagnostic de MICI par le consensus est de 150 µg /g de selles.

Parmi les examens biologiques, la recherche de marqueurs sérologiques spécifiques peut être utilisée pour différencier la MC de la RCH : les ANCA ou anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles et des ASCA ou anticorps anti-*Saccharomyces Cerevisiae* sont les marqueurs sérologiques les plus utilisés pour étudier les MICI⁴¹. Ils ne sont néanmoins pas recommandés pour le diagnostic de routine.

Différents scores existent pour quantifier l'activité de la MICI, en se basant sur des critères différents (*voir Annexe 2*) :

- Le CD-AI (*Crohn's Disease Activity Index*), le CD-EIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*), l'indice d'Harvey-Bradshaw ou le SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*) peuvent être utilisés pour la maladie de Crohn ;
- L'UC-DAI (*Ulcerative Colitis Activity Index*) ou l'UC-EIS (*Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*) pour la RCH.

8. Prise en charge et recommandations des MICI

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin ne disposent à ce jour d'aucun traitement curatif. Le but principal du traitement est de contrôler rapidement les symptômes lors des poussées et de maintenir la rémission en utilisant un traitement d'entretien. L'arrivée des immunosuppresseurs et des thérapies biologiques, principalement les anti-TNF α , a changé la prise en charge et la surveillance de ces maladies.

Plusieurs traitements peuvent être utilisés pour les MICI^{42,43} (voir Annexe 3) :

- Les dérivés aminosalicylés : ils sont très utilisés dans la rectocolite hémorragique pour leurs effets anti-inflammatoires et sont également efficaces pour réduire le risque de survenue de cancer colorectal.
- Les corticoïdes : ils constituent le traitement de base des poussées d'intensité moyenne ou sévère. Cependant, leur utilisation doit être limitée à de courtes périodes pour éviter les effets secondaires. Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés en traitement d'entretien car ils ne sont pas efficaces pour prévenir le risque de récurrence.
- Les immunosuppresseurs : ils agissent de manière ciblée sur certains composants du système immunitaire. L'azathioprine, le 6-mercaptopurine et le méthotrexate sont les immunosuppresseurs les plus souvent prescrits en traitement d'entretien. Leur délai d'action étant de quelques mois, ils ne peuvent être utilisés seuls pour le traitement des poussées.
- Les biothérapies : l'infliximab (appelé Rémicade en Europe) et l'adalimumab (Humira) sont des anticorps monoclonaux qui neutralisent le TNF α , une molécule inflammatoire produite en excès au cours des MICI. Ces traitements peuvent être utilisés pour les poussées réfractaires, les formes fistulisantes et comme traitement d'entretien.
- Les antibiotiques : ils sont prescrits pour traiter la prolifération de bactéries dans l'intestin.
- Les antidiarrhéiques : ils ralentissent la traversée des aliments dans l'intestin pour réduire les diarrhées.
- Les antispasmodiques : ils combattent les douleurs abdominales en agissant sur les fibres nerveuses, les fibres musculaires ou les deux.

En complément d'une alimentation adaptée, il peut parfois être nécessaire d'avoir recours à un traitement nutritionnel par nutrition artificielle pour atteindre la rémission des poussées évolutives de la maladie de Crohn et/ou pour maintenir un état nutritionnel satisfaisant. Cette assistance nutritionnelle peut être administrée soit par voie entérale (à travers une sonde

nasogastrique), soit par voie parentérale (par voie veineuse), et peut être réalisée à l'hôpital ou à domicile.

Dans les cas où la maladie évolue de manière défavorable ou présente des complications telles que des sténoses ou des fistules, une intervention chirurgicale peut être nécessaire. Dans certains cas, cela peut impliquer la création de stomies temporaires ou permanentes. Cependant, pour la maladie de Crohn, la chirurgie ne constitue pas un traitement définitif, et environ 3 patients sur 4 y auront recours à un moment donné de leur vie. Bien que cela puisse offrir une période de rémission prolongée, la maladie a tendance à réapparaître avec le temps. En revanche, pour la rectocolite hémorragique, la chirurgie permet une guérison définitive de la maladie grâce à l'ablation complète du côlon, également connue sous le nom de colectomie totale.

Les protocoles thérapeutiques peuvent représenter une opportunité pour les patients atteints de MICI. Malgré les progrès significatifs réalisés ces dernières années, certains patients ne répondent pas aux traitements standards. Ces protocoles visent donc à tester de nouvelles alternatives thérapeutiques et à optimiser les stratégies de prise en charge existantes.

L'éducation thérapeutique des patients revêt une importance primordiale pour garantir une bonne observance des traitements et une qualité de vie optimale. Les professionnels de santé doivent être attentifs à l'accompagnement psychologique des patients et les aider à mener une vie aussi normale que possible, malgré la nature chronique et incurable de ces maladies⁴⁴. De plus, il existe de nombreux patients atteints de MICI avec une autre pathologie, ce qui accentue l'importance d'un suivi médical (*voir Figure 9*).

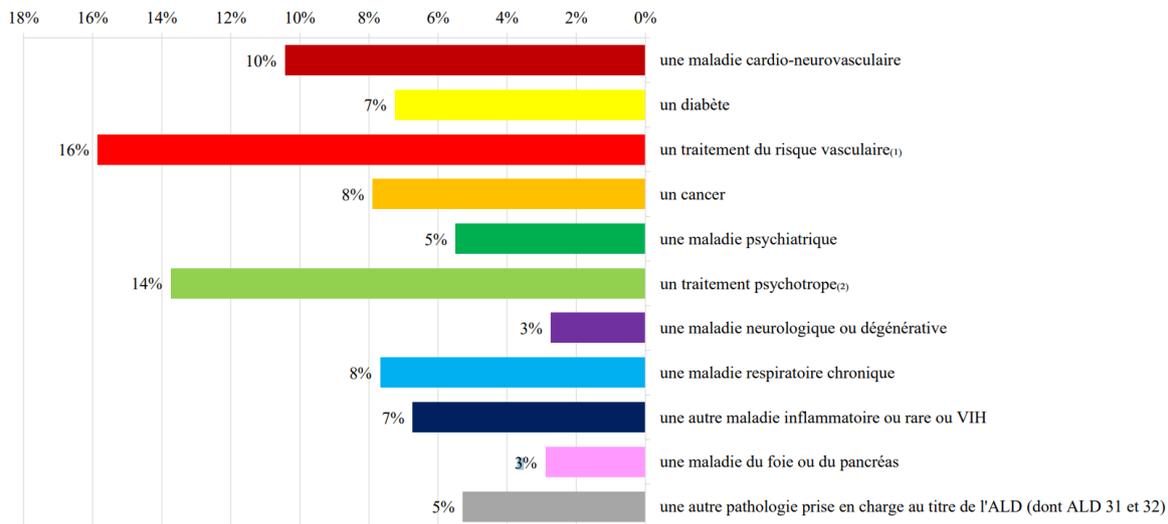


Figure 9 : Pourcentage de personnes atteints de MICI avec une autre maladie

Source : Assurance Maladie - Personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales en 2021⁴⁵

Malheureusement, l'alimentation est souvent négligée dans la prise en charge des MICI, les seules recommandations actuelles étant de maintenir une alimentation diversifiée et équilibrée. Pourtant, un suivi nutritionnel est essentiel car les MICI peuvent affecter considérablement l'état nutritionnel du patient : dénutrition, carences en vitamines et en micronutriments. Des études ont également montré que certains nutriments peuvent avoir un impact sur l'intestin : les régimes riches en gras et en sucre peuvent augmenter la perméabilité intestinale, les acides gras saturés peuvent activer la voie TLR4, et la consommation d'antioxydants peut réduire le risque d'inflammation de la muqueuse intestinale.

II. Les fondamentaux de la nutrition

A. Généralités sur la nutrition

1. Définitions

La nutrition peut être définie de manière claire selon Jean Trémolières, l'un des fondateurs de l'école nutritionnelle française, dans un de ses ouvrages⁴⁶. Selon lui, la nutrition est « la science de l'alimentation, englobant la connaissance des aliments, la nutrition cellulaire, la digestion des aliments, la physiologie de la nutrition à l'échelle pluricellulaire et le comportement alimentaire ». Cette définition met en évidence les multiples aspects de la nutrition, allant des propriétés des aliments à leurs effets sur les cellules, ainsi que leur ressenti et leur impact sur la santé.

Denis Riché, diététicien du sport, complète cette perspective dans son ouvrage⁴⁷ consacré à la micronutrition : « cette science, consiste alors à décrire la composition nutritionnelle des denrées comestibles, dans le but d'établir des conseils relatifs à une assiette « moyenne », qui apporterait à l'individu modèle, l'ensemble des nutriments identifiés et considérés isolément

dont il aurait besoin ». Cette approche vise à établir des recommandations nutritionnelles pour répondre aux besoins de chacun⁴⁷.

La nutrition prend en compte les processus physiologiques de transformation des aliments en nutriments (le métabolisme) et les circonstances pathologiques telles que la dénutrition ou le diabète qui peuvent la modifier.

En comprenant ces mécanismes physiologiques et en tenant compte des conditions pathologiques, la nutrition est une discipline intéressante pour les cliniciens, car c'est un outil indispensable à la croissance, à la prévention et au traitement de la maladie. La nutrition est composée de trois catégories principales : les macronutriments, les micronutriments et l'eau qui joue un rôle crucial en assurant l'hydratation et en participant à de nombreuses fonctions métaboliques.

L'alimentation est donc une composante essentielle à l'hygiène de vie, avec comme principe fondamental le maintien d'un certain équilibre entre les besoins et les apports alimentaires, que ce soit au niveau qualitatif ou quantitatif.

Le besoin en nutrition se réfère à l'énergie libérée à partir des aliments et nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme. Cette énergie est vitale pour divers organes (foie, reins, cœur, cerveau...) ainsi que pour des fonctions telles que la respiration, la digestion, la circulation sanguine, l'équilibre de la température corporelle... Les besoins et les apports sont alors deux concepts opposés qui doivent s'équilibrer. En effet, lorsque les apports dépassent les besoins, un excès de poids apparaît par stockage énergétique. À l'inverse, lorsque les besoins sont plus importants que les apports, le corps puise dans ses réserves et entraîne une perte de poids.

Pour maintenir leur fonctionnement, les cellules de l'organisme ont donc deux types de besoins :

- Les besoins énergétiques
- Les besoins nutritionnels

Le besoin énergétique, exprimé en calories, représente la quantité d'énergie nécessaire à un individu pour couvrir ses dépenses énergétiques. La dépense énergétique totale (DET) englobe la dépense de chaleur, correspondant à la somme des dépenses énergétiques de repos, postprandiale et les dépenses liées à l'activité physique. Ce chiffre varie en fonction de chaque individu, diminuant avec l'âge et augmentant avec l'activité physique. Il est également influencé par l'état de santé de l'individu. Pour un adulte en bonne santé pratiquant une activité physique modérée, elle est estimée à 1800 kcal pour la femme et à 2200 kcal pour l'homme⁴⁸.

Les besoins nutritionnels font référence à la quantité de nutriments et d'énergie assurant un maintien des fonctions physiologiques et un état de santé normal chez l'être humain. Les besoins nutritionnels minimaux représentent la plus petite quantité de nutriments nécessaire au maintien des grandes fonctions de l'organisme, prévenant ainsi les carences alimentaires. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) correspondent à la quantité de nutriments nécessaire pour couvrir l'ensemble des besoins physiologiques. Tenant compte des facteurs de variation (sexe, âge, situations physiologiques), elles constituent des repères de consommation propres à chaque catégorie d'individus.

2. Les nutriments

Les nutriments sont des composés essentiels fournis par l'alimentation, indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Ils jouent un rôle crucial dans l'apport d'énergie, les réactions métaboliques, ainsi que dans les processus de croissance et de protection. On distingue les macronutriments, comprenant les lipides, les glucides et les protéines, et les micronutriments regroupant les vitamines et les minéraux (voir Figure 10). Ces deux groupes de nutriments contribuent de manière différente aux besoins nutritionnels et à la santé globale de l'organisme.

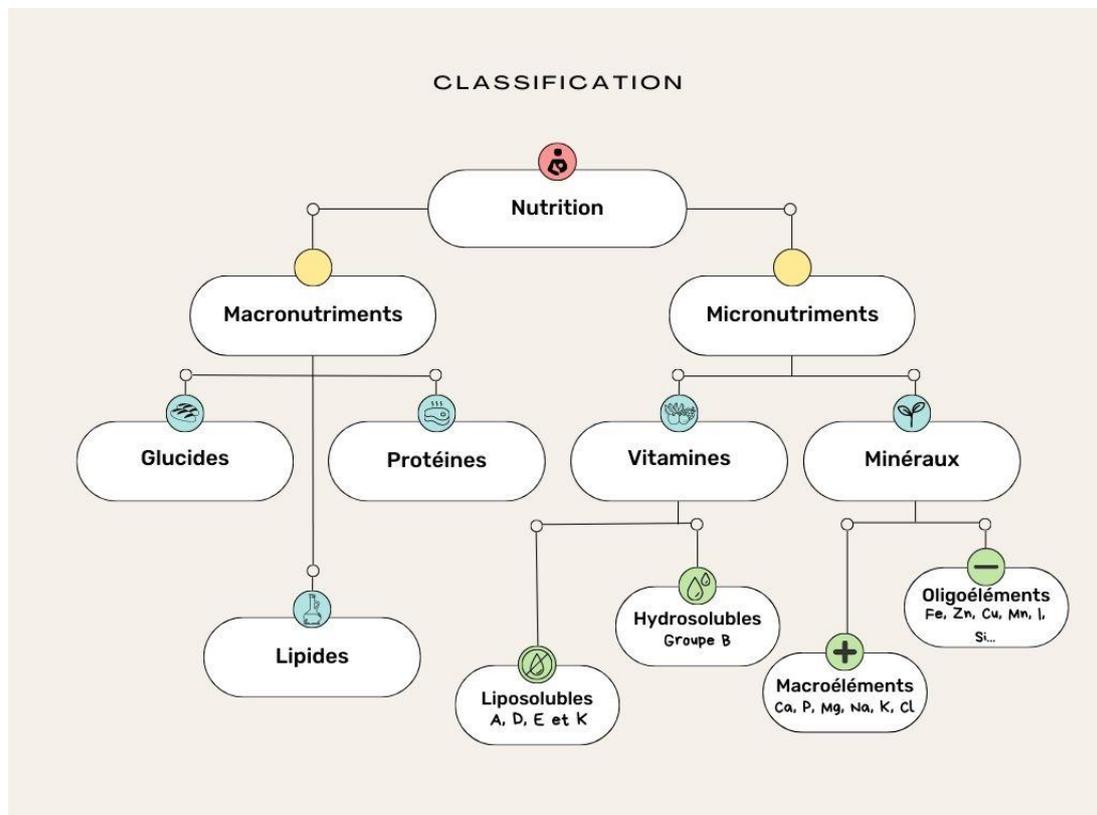


Figure 10 : Classification des nutriments

a) *Les macronutriments*

Au XIX^e siècle, la macronutrition a vu le jour grâce aux avancées de la biochimie, qui ont permis de décrire les macronutriments tels que les glucides, les lipides et les protéines, ainsi que d'étudier leurs interactions au sein de l'organisme. Ces macronutriments sont indispensables en quantités suffisantes, allant d'un gramme à plusieurs dizaines de grammes par jour. Outre leur apport énergétique, les protéines et les lipides fournissent également des composés que notre corps est incapable de synthétiser par lui-même, tels que les acides gras essentiels.

i. Les protéines

Les protéines, connues également sous le nom de protides, constituent environ 20 % de la masse corporelle et subissent un renouvellement constant. Un déficit ou un excès de protéines peut être préjudiciable à l'organisme. Les aliments d'origine animale sont principalement riches en protéines de haute qualité nutritionnelle (en termes de teneur en acides aminés et de digestibilité), tandis que les protéines végétales sont moins digestibles que leurs homologues animales⁴⁹.

Les acides aminés sont les éléments constitutifs de base des protéines. Ces protéines sont formées par des chaînes d'acides aminés reliées par des liaisons peptidiques, dont la séquence est déterminée par le code génétique. Ces chaînes peuvent subir des modifications post-traductionnelles telles que l'ajout de ramifications, la fixation de glucides, de lipides, de minéraux, etc. Elles peuvent adopter différentes structures en se repliant sur elles-mêmes dans l'espace.

L'apport en protéines doit permettre de répondre aux besoins en acides aminés essentiels de l'organisme. Cet apport est nécessaire pour maintenir la masse protéique totale. L'organisme utilise 20 acides aminés protéinogènes, dont 9 ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent donc être apportés par l'alimentation. Ce sont les acides aminés essentiels. Les 11 autres acides aminés sont non essentiels, car l'organisme est capable de les synthétiser directement (*voir Figure 11*).

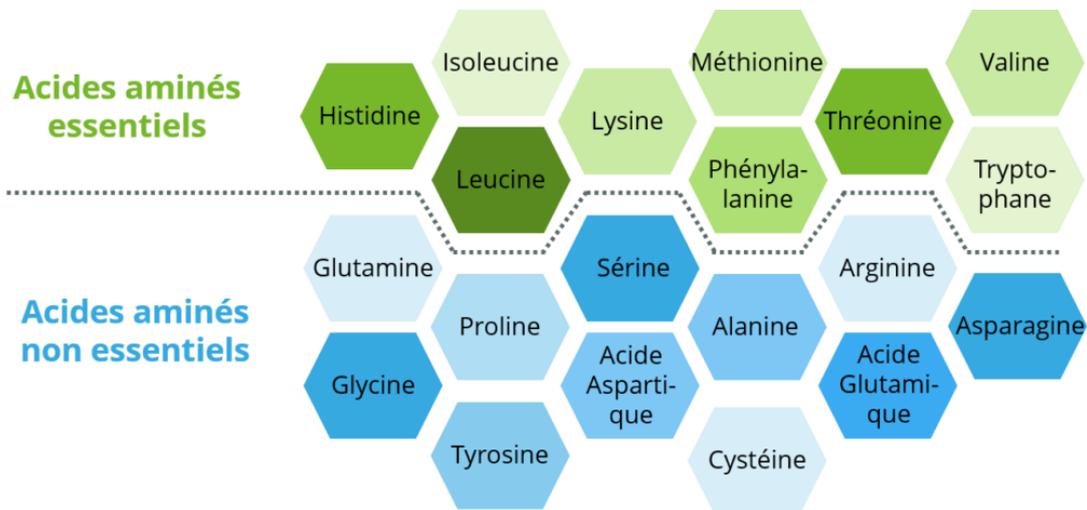


Figure 11 : Les différents acides aminés

Source : <https://www.elysia-bioscience.com/spike-keratine-titine-et-hemoglobine-quel-est-le-point-commun-lodysee-de-la-cellule-5-proteines/>⁶⁰

Les protéines jouent un rôle fondamental dans plusieurs domaines. Elles sont impliquées dans la structure de diverses composantes de l'organisme, telles que le collagène et les protéines du cytosquelette, ainsi que dans la mobilité grâce à des protéines comme l'actine et la myosine. Les protéines contribuent également aux défenses immunitaires, au métabolisme, à la régulation des processus enzymatiques, à la communication intra- et inter-cellulaire *via* des hormones, des médiateurs, des récepteurs et des transporteurs. De plus, elles jouent un rôle dans le contrôle de la transcription des gènes. Par ailleurs, les protéines constituent une source essentielle d'azote pour l'organisme. L'azote est particulièrement important car il est un composant essentiel des protéines, des neurotransmetteurs, de l'ARN et de l'ADN.

ii. Les lipides

Les lipides, également connus sous le nom de matières grasses ou graisses, sont des éléments essentiels pour l'organisme, tout comme les autres macronutriments. Ils sont principalement constitués d'acides gras (AG), qui comprennent un groupement carbonyle et une chaîne carbonée. On peut les classer en deux grandes catégories (*voir Figure 12*) :

- Les lipides simples, parmi lesquels on trouve les triglycérides qui sont formés d'un glycérol estérifié à trois acides gras.
- Les lipides complexes, comprenant les phospholipides (avec l'ajout d'un groupe phosphate), les lipoprotéines et les glycolipides. Il est important de souligner que, bien que sa composition diffère considérablement des autres lipides, le cholestérol fait partie de la famille des lipides complexes.

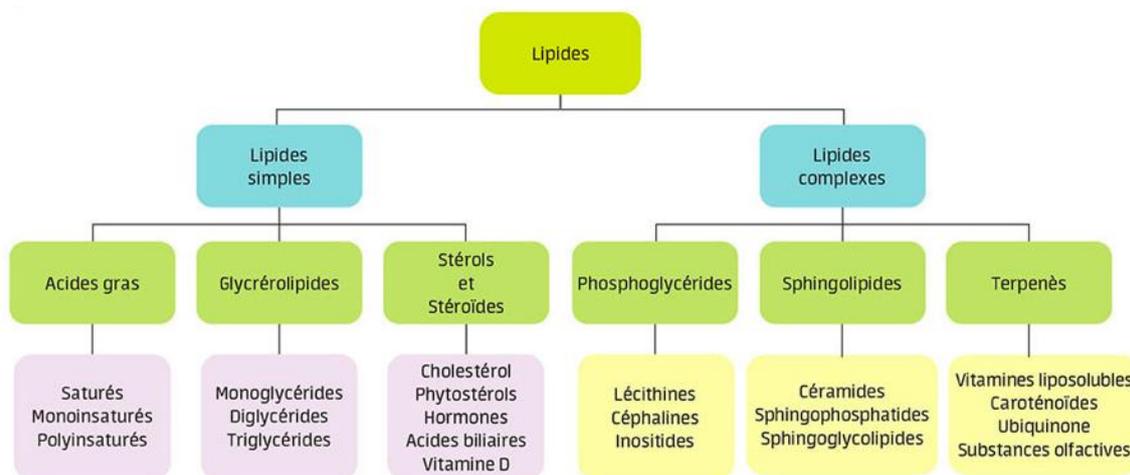


Figure 12 : Classification des lipides

Source : Bélanger M., LeBlanc M.-J. et Dubost M. (2020) La nutrition. 5e édition. Chenelière éducation⁵¹

Les acides gras sont la sous-famille lipidique la plus abondante dans notre organisme. Ce sont des chaînes d'atomes de carbone de longueur variable liées à des atomes d'hydrogène, et elles se terminent par une fonction acide. Les acides gras se distinguent par le nombre de liaisons doubles qu'ils contiennent, ce qui les classe en trois groupes principaux : les acides gras saturés (AGS), les acides gras monoinsaturés (AGMI) et les acides gras polyinsaturés (AGPI) (voir Figure 13).

Les acides gras saturés sont des acides gras ne contenant aucune double liaison carbone-carbone. Ils sont présents dans des aliments tels que les graisses animales, les produits laitiers et certains produits végétaux comme l'huile de coco.

Les acides gras monoinsaturés contiennent une seule double liaison carbone-carbone dans leur structure. On les retrouve notamment dans l'huile d'olive, l'huile d'avocat et les fruits à coque.

Les acides gras polyinsaturés possèdent deux ou plusieurs doubles liaisons carbone-carbone. Ils sont présents dans des aliments tels que les poissons gras (saumon, sardine), les graines de lin, les noix et les huiles de tournesol et de maïs.

Ces différentes catégories d'acides gras jouent des rôles importants dans le fonctionnement de l'organisme et peuvent avoir des effets différents sur la santé.

ACIDES GRAS	NOMBRE D'ATOMES DE CARBONE	FORMULE CHIMIQUE	SOURCE
Saturés			
Acide butyrique	4	C ₃ H ₇ COOH	Beurre
Acide caproïque	6	C ₅ H ₁₁ COOH	Beurre
Acide caprylique	8	C ₇ H ₁₅ COOH	Noix de coco
Acide caprique	10	C ₉ H ₁₉ COOH	Huile de palme
Acide laurique	12	C ₁₁ H ₂₃ COOH	Noix de coco
Acide myristique	14	C ₁₃ H ₂₇ COOH	Huile de muscade
Acide palmitique	16	C ₁₅ H ₃₁ COOH	Graisses
Acide stéarique	18	C ₁₇ H ₃₅ COOH	Graisses
Acide arachidique	20	C ₁₉ H ₃₉ COOH	Huile d'arachide
Monoinsaturés			
Acide palmitoléique	16	C ₁₅ H ₂₉ COOH	Beurre
Acide oléique	18	C ₁₇ H ₃₃ COOH	Huile d'olive
Polyinsaturés			
Acide linoléique	18	C ₁₇ H ₃₁ COOH	Huile de lin
Acide linoléique	18	C ₁₇ H ₂₉ COOH	Huile de lin
Acide arachidonique	20	C ₁₉ H ₃₁ COOH	Huile d'arachide

Figure 13 : Les principaux acides gras
Source : Matériaux de contactologie, Martin Dion, 2005⁵²

Les acides gras essentiels sont des acides gras polyinsaturés qui ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et doivent donc être apportés par l'alimentation. Ces acides gras essentiels comprennent :

- L'acide alpha-linolénique (ALA), qui est un précurseur de l'acide docosahexaénoïque (DHA) et de l'acide eicosapentaénoïque (EPA). Ils font partie de la famille des acides gras oméga-3. L'ALA se trouve notamment dans l'huile de noix, l'huile de lin et l'huile de soja. Le DHA et l'EPA se trouvent principalement dans les poissons gras (comme le foie de morue). Le DHA joue un rôle dans le développement de la rétine et du cerveau, ainsi que dans la structure des membranes cellulaires. L'EPA, quant à lui, aide à prévenir les maladies cardiovasculaires en réduisant le taux de triglycérides, possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-allergiques.
- L'acide linoléique, qui est un acide gras de type oméga-6, joue un rôle hypocholestérolémiant. On le retrouve dans l'huile de noix, de lin et le beurre par exemple.

Les lipides sont apportés à l'organisme par deux voies : la voie exogène, qui provient de l'apport alimentaire sous forme de triglycérides présents dans les produits d'origine animale, végétale ou transformés, et la voie endogène, qui implique la synthèse des acides gras par certaines cellules de l'organisme.

Les lipides jouent deux rôles principaux dans l'organisme :

- Ils agissent comme une source de stockage d'énergie sous forme de triglycérides, notamment dans les tissus adipeux.
- Ils ont un rôle structurel en tant que constituants des phospholipides, qui sont présents dans les membranes cellulaires.

Les lipides remplissent également plusieurs fonctions importantes :

- Ils agissent comme une réserve d'énergie, car les lipides alimentaires fournissent 9 kcal pour 1 g, ce qui en fait le nutriment le plus énergétique.
- Ils agissent comme un isolant thermique, car les tissus adipeux contribuent à la régulation de la température corporelle.
- Ils jouent un rôle dans la structure cellulaire, car les phospholipides, qui sont principalement composés d'acides gras polyinsaturés (AGPI), sont essentiels pour maintenir l'intégrité des cellules et faciliter la transmission des signaux.
- Ils servent de précurseurs pour la synthèse de diverses molécules :
 - o Le cholestérol participe à la synthèse des acides biliaires, des hormones stéroïdiennes et de la vitamine D.
 - o Les AGPI permettent la production d'hormones stéroïdes et d'eicosanoïdes (tels que les prostaglandines, le thromboxane, les leucotriènes) qui jouent un rôle dans les processus inflammatoires, vasculaires et immunitaires.
- Les phospholipides sont les principaux composants du surfactant pulmonaire.
- Ils facilitent le transport des vitamines liposolubles, telles que les vitamines A, D, E et K, qui sont absorbées en présence de graisses alimentaires.
- Ils sont impliqués dans la croissance et la protection, notamment les acides gras oméga-3 et oméga-6, qui jouent un rôle dans le développement du système nerveux central, les réactions immunitaires et inflammatoires⁵³.

iii. Les glucides

Les glucides, également connus sous le nom d'hydrates de carbone ou saccharides, sont des composés chimiques qui contiennent de l'hydrogène, de l'oxygène et du carbone. Ils jouent un rôle crucial dans la production et le stockage d'énergie. Les glucides sont essentiels au bon fonctionnement des cellules, en particulier des muscles, du cerveau, du cœur et des globules rouges. Ils peuvent être classés en différents types de glucides (*voir Figure 14*) en fonction de la longueur de leur chaîne carbonée et du nombre de sucres qui les composent⁵⁴ :

- Monosaccharides (glucose, fructose, galactose) et disaccharides : saccharose (glucose-fructose), lactose (glucose-galactose), maltose (glucose-glucose) ;

- Oligosaccharides (3 à 9 unités de sucres simples), séparés en deux sous-familles selon le type de liaison entre deux sucres :
 - Liaisons α , pouvant être hydrolysées par les enzymes digestives pancréatiques : il s'agit des maltodextrines ;
 - Liaisons β , ne pouvant être hydrolysées et appartenant donc aux glucides fermentescibles : fructo-oligosaccharides, galacto-oli-gosaccharides et xylo-oligosaccharides ;
- Polysaccharides (plus de 9 unités de sucres simples), qualifiés parfois de glucides complexes, séparés également en :
 - α -glucanes : l'amidon et l'amylopectine;
 - Polysaccharides non amyliacés appartenant aux fibres alimentaires (cellulose, hémicellulose, dont les β -glucanes), pectine, etc.

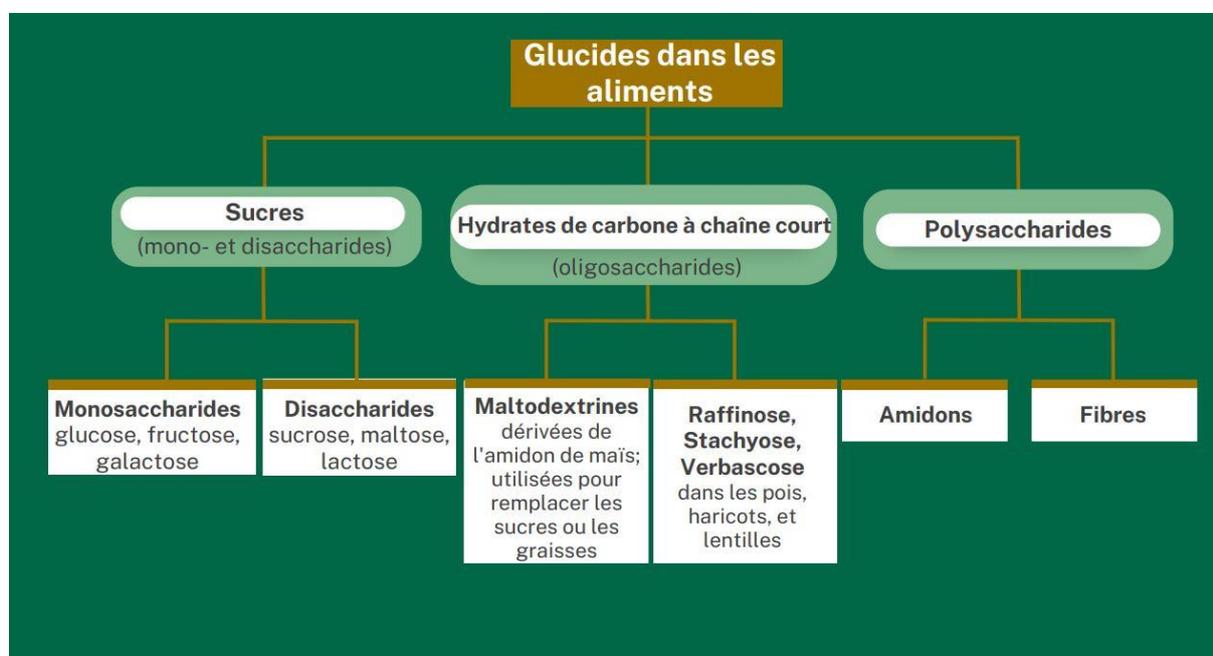


Figure 14 : La classification des glucides
 Source : <https://sugar.ca/sugar-basics/carbohydrate-and-sugars-terminology?lang=fr>⁵⁵

Le glucose, le fructose et le galactose sont les trois molécules de base des glucides. Dans notre alimentation, nous trouvons deux groupes de glucides : les glucides assimilables, qui sont digérés par les enzymes digestives, et les glucides non assimilables, notamment les fibres, qui sont digérés par les bactéries intestinales.

Les glucides jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement de l'organisme en raison des multiples fonctions qu'ils assurent :

- Ils fournissent de l'énergie : 1 g de glucides libère 4 kcal.
- Ils servent de réserves énergétiques : les glucides alimentaires sont stockés sous forme de glycogène, qui est synthétisé par le foie et les muscles.

- Ils participent à la structure de l'organisme : les glucides font partie de la composition de l'ADN, de l'ARN, des membranes cellulaires (où ils jouent un rôle dans la reconnaissance entre les cellules) et de divers tissus conjonctifs, tels que le cartilage.

L'étude de la macronutrition et des interactions entre les différents macronutriments nous permet de mieux comprendre l'importance de maintenir un équilibre adéquat dans notre alimentation quotidienne. Il est essentiel de veiller à un apport approprié en glucides, lipides et protéines afin de maintenir un état nutritionnel optimal et de favoriser le bon fonctionnement de notre organisme. Les glucides, les lipides et les protéines constituent la partie "énergétique" de notre alimentation, et une bonne assimilation de ces macronutriments est associée à un apport optimal en micronutriments.

b) Les micronutriments

Les micronutriments sont des éléments minéraux essentiels pour l'organisme, nécessaires en très petites quantités allant d'un microgramme à un gramme. Ils sont dépourvus de calories et ne peuvent pas être synthétisés en quantités suffisantes par l'organisme, ce qui les rend essentiels. Un nutriment est qualifié d'essentiel si les conditions suivantes sont remplies :

- Il est présent dans les tissus sains de l'organisme.
- Sa concentration est constante ou relativement constante chez les individus en bonne santé.
- Sa carence entraîne des anomalies structurales ou physiologiques.
- L'apport du micronutriment déficient corrige les anomalies structurales ou physiologiques.
- Une carence spécifique en ce micronutriment entraîne toujours des modifications biochimiques spécifiques.
- Ces modifications peuvent être prévenues et corrigées lorsque la carence en micronutriments est prévenue ou traitée.

Les micronutriments, peu abondants dans l'organisme, vont se révéler indispensables à la survie, à la croissance et à la reproduction. On distingue donc⁵⁶ :

- Les vitamines (*voir Figure 15*) sont des molécules organiques essentielles à la vie, nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut pas synthétiser lui-même. Il existe treize vitamines au total, qui forment une famille d'éléments très diversifiés en termes de structure chimique et de fonctions multiples. On distingue deux grands types de vitamines : les vitamines liposolubles et les vitamines hydrosolubles. Les vitamines liposolubles comprennent les vitamines A, D, E et K. Elles sont absorbées en même

temps que les graisses alimentaires et peuvent être stockées dans l'organisme. Les vitamines hydrosolubles regroupent les vitamines du groupe B (B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12) et la vitamine C. Elles sont mieux absorbées que les vitamines liposolubles, et seules les vitamines B1, B9 et B12 sont stockées dans le foie et certains tissus⁵⁷ ;

- Les éléments minéraux (*voir Figure 16*) indispensables sont classés en macroéléments et en oligoéléments. Les macroéléments comprennent le calcium, le phosphore, le magnésium, le sodium, le potassium et le chlore, qui sont nécessaires en plus grandes quantités. Les oligoéléments, également appelés éléments traces, comprennent le fer, le zinc, le cuivre, le manganèse, l'iode, le sélénium, le molybdène, le fluor, le cobalt, le chrome, le silicium, le vanadium, le bore et le lithium. Ces éléments minéraux jouent des rôles importants dans le fonctionnement de l'organisme.

L'importance vitale des micronutriments nutritifs est démontrée par l'apparition de symptômes clinico-biologiques de carences, qui peuvent être réversibles grâce à une supplémentation adéquate. Les carences se produisent lorsque les apports en micronutriments sont chroniquement insuffisants, en deçà d'un seuil critique. Les carences sont donc les seules maladies nutritionnelles à proprement parler, car elles résultent uniquement d'un déficit (quelle qu'en soit la cause) et peuvent être guéries si ce déficit est corrigé.

	Nom chimique et unité usuelle	Rôle physiologique	Pathologie carencielle	Stockage	ANC adulte	
					H	F
Liposolubles						
Vitamine A	Rétinol (UI) Bêta-carotène (µg ER)	Vision et différenciation cellulaire	Héméralopie et xérophtalmie	Foie et tissu adipeux	800 µg	600 µg
Vitamine D	Cholécalciférol D3 Ergocalciférol D2 (UI et µg)	Métabolisme phosphocalcique	Rachitisme et ostéomalacie	Tissu adipeux Muscles	5 µg	5 µg
Vitamine E	Tocophérols et tocotriénols (UI et mg de d'α-tocophérol)	Oxydoréduction		Tissu adipeux Muscles Foie	12 mg	12 mg
Vitamine K	Phylloquinone K1 Ménaquinone K2 (µg)	Coagulation	Hémorragie	Foie	45 µg	45 µg
Hydrosolubles						
Vitamine B1	Thiamine (mg)	Coenzymes du métabolisme des glucides, lipides et protéides	Bériberi		1,3 mg	1,1 mg
Vitamine B2	Riboflavine (mg)				1,6 mg	1,5 mg
Vitamine PP ou B3	Acide nicotinique et nicotinamide ou niacine (mg ou mg EN)			Synthèse à partir du tryptophane	14 mg	11 mg
Vitamine B5	Acide panthoténique (mg)				5 mg	5 mg
Vitamine B6	Pyridoxine (mg)				1,8 µg	1,5 µg
Vitamine B8	Biotine (µg)			Foie	50 µg	50 µg
Vitamine B9	Acide folique Polyglutamates (µg)				330 µg	300 µg
Vitamine B12	Cobalamines (µg)				2,4 mg	2,4 mg
Vitamine C	Acide ascorbique (mg)	Oxydoréduction	Scorbut	Foie	110 mg	110 mg

Figure 15 : Les vitamines

Source : Nutrition préventive et thérapeutique, Jean-Michel Lecerf et Jean-Louis Schlienger, 2014⁵⁶

	Rôle physiologique	Carences	Apports nutritionnels conseillés
Calcium	Formation des os et des dents Coagulation sanguine Transmission nerveuse Fonction musculaire	Déficit de minéralisation osseuse	900 mg Hommes > 65 ans 1200 mg Femmes > 55 ans 1200 mg
Phosphore	Métabolisme énergétique Constitution des membranes et des phospholipides Formation osseuse	Carence grave rare	750 mg
Potassium	Fonctionnement du système nerveux et musculaire Sécrétion acide gastrique Excrétion de protons par le rein	Troubles neurologiques et cardiaques	Besoin minimum : 400 à 600 mg Apports observés : 2 000 à 6 000 mg
Magnésium	Cofacteur enzymatique Métabolisme énergétique Stabilisation membranaire Transcription de l'ADN et synthèse protéique	Hyperexcitabilité neuromusculaire Troubles métaboliques	Hommes : 420 mg Femmes : 360 mg
Fer	Constitution de l'hémoglobine et de la myoglobine	Anémie ferriprive Diminution de la résistance aux infections Diminution des capacités intellectuelles et physiques	Hommes : 9 mg Femmes < 55 ans : 16 mg Femmes > 55 ans : 9 mg
Zinc	Cofacteur enzymatique Synthèse protéique et des prostaglandines Structure de certaines hormones Métabolisme des acides gras polyinsaturés Antioxydant	Déficit immunitaire Oligospermie Troubles cutanés Agueusie Retard de croissance	Hommes : 12 mg Femmes : 10 mg
Cuivre	Cofacteur enzymatique Minéralisation osseuse Neurotransmission Immunité Métabolisme du fer	Carence grave rare	Hommes : 2 mg Femmes : 1,5 mg
Iode	Synthèse des hormones thyroïdiennes	Crétinisme Goitre	150 µg
Sélénium	Cofacteur enzymatique (glutathion peroxydases, désiodases...) Antioxydant	Déficit immunitaire Cardiomyopathie	Hommes : 60 µg Femmes : 50 µg
Chrome	Homéostasie glucidique (cofacteur de l'insuline)	Diminution de la tolérance au glucose	Hommes : 65 µg Femmes : 55 µg
Manganèse	Métabolisme glucidique et lipidique	Non déterminé	Besoins : 1 à 2,5 mg

Figure 16 : Les minéraux et oligo-éléments

Source : Nutrition préventive et thérapeutique, Jean-Michel Lecerf et Jean-Louis Schlienger, 2014⁵⁶

B. La micronutrition, une branche de la nutrition

1. Généralités

La micronutrition, dérivée de la nutrition, vise à répondre aux besoins spécifiques en micronutriments de chaque individu. Elle repose principalement sur une alimentation

diversifiée, tout en pouvant être complétée par une approche personnalisée si nécessaire. Son objectif est d'étudier l'impact des micronutriments sur la santé et de favoriser une optimisation individualisée du statut en micronutriments de l'organisme. En effet, chaque individu présente une grande variabilité biologique et des besoins uniques à un moment précis. Ainsi, la micronutrition s'attache à adapter l'alimentation d'une personne à son profil personnel. Son principe fondamental consiste en une prise en charge nutritionnelle individualisée, détectant d'éventuels dysfonctionnements et visant à les corriger.

La prise en charge micronutritionnelle n'est en aucun cas opposée à la pratique médicale. Au contraire, lorsqu'elle est correctement menée, elle peut renforcer les bénéfices de l'approche médicale et réduire ses effets secondaires. La micronutrition propose des solutions complémentaires en fournissant des conseils de santé axés sur l'alimentation, complétés par une approche micronutritionnelle adaptée aux besoins individuels de chaque patient.

Nous accordons une grande importance aux micronutriments en raison de leur rôle essentiel dans de nombreux processus métaboliques et dans la libération d'énergie. Un déséquilibre ou une déficience en ces micronutriments peut entraîner des troubles fonctionnels potentiels⁵⁸. Les domaines d'application de la micronutrition sont donc nombreux et variés, incluant la prévention des maladies cardiovasculaires et du syndrome métabolique, le retardement du vieillissement et des maladies dégénératives, la prévention de l'ostéoporose, du surpoids, des troubles de l'humeur et du sommeil, ainsi que des troubles du système digestif. La micronutrition peut également être utilisée dans la prise en charge des sportifs pour optimiser leurs performances, leur tolérance à l'entraînement et leur récupération.

Dans certaines situations physiologiques ou pathologiques, le risque de carences vitaminiques peut être accru. Il est donc important d'assurer des apports adéquats voire augmentés en micronutriments lors des périodes de grossesse, d'allaitement, d'activité physique intense, ainsi que chez les jeunes enfants, les personnes âgées, les personnes souffrant d'alcoolisme, les végétaliens et les individus atteints du syndrome de malabsorption intestinale. Ces groupes de personnes sont plus susceptibles de nécessiter une attention particulière pour maintenir un statut vitaminique optimal.

2. Rôle connu de certains micronutriments et impact de leur supplémentation

L'étude approfondie des différents micronutriments a permis de comprendre leurs multiples rôles dans le corps humain et de reconnaître l'importance de la supplémentation en fonction des

troubles fonctionnels étudiés. Ici, je vais développer certains micronutriments connus comme étant déficients dans les MICI.

a) Le zinc

Prenons l'exemple du zinc, qui joue un rôle essentiel en participant à la synthèse des protéines et en accomplissant diverses fonctions⁵⁹ :

- Il contribue au maintien d'une bonne santé des cheveux, des ongles, de la peau et des os.
- Il est nécessaire au bon fonctionnement du métabolisme de la vitamine A.
- Il participe au métabolisme des glucides, des acides gras et des macronutriments.
- Il est impliqué dans le fonctionnement normal de la cognition.
- Il soutient le fonctionnement adéquat du système immunitaire.
- Il intervient dans la division cellulaire correcte et la synthèse normale de l'ADN.
- Il joue un rôle protecteur contre l'oxydation des cellules.

Des études récentes suggèrent également que le zinc joue un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie intestinale en régulant les cellules épithéliales intestinales, les cellules immunitaires hôtes et les bactéries commensales intestinales⁶⁰.

Il est recommandé d'assurer un apport en zinc situé entre 15 et 30 mg par jour. Toutefois, il est important de noter qu'un excès de zinc peut présenter des risques de toxicité pour le système immunitaire et entraîner des troubles digestifs. Par conséquent, il est nécessaire de respecter les recommandations d'apport.

En cas de carence en zinc, plusieurs problèmes de santé peuvent survenir, tels que des infections fréquentes, des troubles cutanés tels que l'acné, les ongles cassants, la dermatite séborrhéique, une altération du goût et de l'appétit, ainsi que des problèmes de fertilité et d'impuissance chez les hommes, et un retard de croissance chez les enfants.

Il est également important de mentionner que la surcharge en zinc, que ce soit en raison d'une supplémentation excessive, de maladies héréditaires ou d'une intoxication industrielle, peut entraîner une carence en cuivre qui pourrait entraîner des problèmes neurologiques comme une faiblesse au niveau des membres ou des engourdissements⁶¹.

b) Le sélénium

Le sélénium est un oligoélément présent en très petites quantités dans l'organisme. Il s'accumule principalement dans des organes tels que le foie, les reins, les muscles, la glande thyroïde et l'hypophyse, sous forme de sélénocystéine et de sélénométhionine. Parmi ses propriétés, le sélénium est largement reconnu comme un antioxydant puissant. En association

avec des vitamines antioxydantes, il joue un rôle protecteur contre les effets nocifs des radicaux libres. De plus, il participe activement au métabolisme des hormones thyroïdiennes et exerce une action stimulante sur le système immunitaire. Enfin, le sélénium est également connu pour sa capacité à réduire les effets toxiques de certains xénobiotiques, en particulier les métaux lourds⁶².

L'apport quotidien recommandé en sélénium est de 55 µg/jour, tandis que des taux supérieurs à 400 µg/jour sont considérés comme toxiques. Les carences en sélénium sont rares, mais lorsqu'elles se produisent, elles se manifestent par des troubles cardiovasculaires, des problèmes cutanés, des infections fréquentes et une faiblesse musculaire douloureuse. En revanche, une supplémentation excessive en sélénium peut entraîner divers problèmes, notamment une chute de cheveux, des symptômes digestifs tels que des nausées, des vomissements et des diarrhées, de la fatigue et des éruptions cutanées. Il convient de noter que cette liste de conséquences n'est pas exhaustive⁶³.

c) *Le calcium*

Le calcium est le minéral le plus abondant dans le corps humain, représentant environ 1 à 2 % du poids total corporel. Il constitue essentiellement le squelette humain, représentant 99 % de sa composition. Son rôle principal est la construction et le renouvellement du squelette en favorisant la minéralisation osseuse. Associé au phosphore sous forme d'hydroxyapatite, le calcium confère au squelette ses propriétés mécaniques.

En plus de son rôle dans la minéralisation osseuse, le calcium exerce de multiples effets grâce à sa fonction de second messager et à son action sous forme d'ions (Ca^{++}), qui permettent le couplage électromécanique. Le calcium se lie facilement à de nombreuses protéines de liaison et intervient dans l'activation de plusieurs systèmes enzymatiques. Par conséquent, le calcium joue un rôle dans les domaines suivants⁶⁴ :

- La contraction musculaire, y compris la contraction cardiaque ;
- La coagulation sanguine ;
- La mobilité, les échanges et la division cellulaires ;
- La perméabilité membranaire ;
- La sécrétion d'hormones, telles que l'insuline ;
- La libération de neurotransmetteurs ;
- La transmission de l'influx nerveux ;
- Le maintien de l'intégrité des membranes.

Ces différents rôles soulignent l'importance cruciale du calcium dans de nombreuses fonctions vitales de l'organisme.

L'absorption du calcium est proportionnelle à la vitamine D et sa biodisponibilité est directement liée au phosphore. Le calcium, en combinaison avec la vitamine D, a été largement étudié dans la prévention nutritionnelle de l'ostéoporose et au cours du vieillissement. Cette association semble donner de meilleurs résultats qu'une supplémentation unique en calcium⁶⁵.

La référence nutritionnelle pour la population (RNP) indique un apport quotidien de 1000 mg pour les individus de moins de 24 ans et de 950 mg pour ceux de 24 ans et plus, avec une limite supérieure de sécurité fixée à 2500 mg par jour⁶³. Une carence en calcium peut entraîner des problèmes tels que l'ostéomalacie, l'ostéoporose, une augmentation du risque de fractures et le rachitisme chez les enfants. Les manifestations cliniques d'une hypercalcémie modérée peuvent inclure des troubles digestifs tels que la constipation, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales et l'iléus, ainsi que des atteintes rénales comme la polyurie, la nycturie et la polydipsie, ainsi que des symptômes neuromusculaires tels qu'une faiblesse musculaire.

d) *Le fer*

Le fer se présente dans l'organisme sous deux formes : le fer héminique et le fer non héminique. Il joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques. Le fer est indispensable à la synthèse de l'hémoglobine (nécessaire à l'oxygénation des tissus) et de la myoglobine (protéine musculaire permettant de stocker l'oxygène). Il est également nécessaire à la fabrication d'enzymes impliquées dans la synthèse de l'ADN. De plus, le fer participe au transport des électrons par les cytochromes pour la synthèse de l'ATP mitochondrial, au transport des électrons en tant que cofacteur des oxydo-réductases, des mono-oxygénases (impliquées dans la synthèse de la L-dopa et de la sérotonine) et des dioxygénases (nécessaires à la synthèse de la L-carnitine), ainsi que de plusieurs peroxydases.

L'EFSA a confirmé que l'apport nutritionnel en fer présente des avantages démontrés pour la santé et contribue notamment à⁶⁶ :

- La formation normale des globules rouges et de l'hémoglobine ;
- Au transport de l'oxygène dans l'organisme ;
- Un métabolisme normal de production d'énergie ;
- Un bon fonctionnement du système immunitaire ;
- Un développement cognitif normal et à une bonne fonction cognitive ;

- La division normale des cellules ;
- La réduction de la fatigue et de l'asthénie.

D'un point de vue assimilation alimentaire du fer, certains facteurs l'influencent. La vitamine C favorise son absorption, tandis que les tannins présents dans le thé, le café et le vin l'entravent. L'apport adéquat en fer est représenté par la référence nutritionnelle pour la population (RNP) qui recommande une dose de 11 mg par jour pour les adultes et les femmes présentant des pertes menstruelles faibles à modérées. La limite supérieure de sécurité (LSS) est de 14 mg⁶³. Il est important de noter que seulement 10 % du fer alimentaire peut être absorbé par l'intestin.

La carence en fer est la carence minérale la plus répandue dans le monde, entraînant une anémie. Ses symptômes incluent la fatigue physique et mentale, la faiblesse, la pâleur et la difficulté de concentration. En cas de carence modérée, des crampes musculaires, une diminution des performances physiques, des difficultés de concentration, une résistance réduite aux infections, des cheveux et des ongles cassants, ainsi qu'un déséquilibre dans la thermogénèse peuvent se manifester⁶⁷. Chez les enfants, l'anémie ferriprive est associée à des perturbations du développement des fonctions cognitives, car le fer est essentiel pour un bon développement cérébral.

En dehors de la carence, une accumulation excessive de fer dans l'organisme peut se produire. Une consommation excessive de fer peut entraîner des vomissements, une diarrhée et des douleurs abdominales.

e) *Les vitamines*

La plupart des vitamines, notamment celles du groupe B, jouent un rôle essentiel dans la synthèse et le catabolisme des éléments nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme, tels que les acides aminés, les acides gras, les glucides, les protéines et les nucléotides, favorisant ainsi la croissance et la multiplication cellulaire. Certaines vitamines, comme les vitamines A, C et E, possèdent également des propriétés antioxydantes qui contribuent à ralentir le vieillissement cellulaire et le développement des radicaux libres. Par ailleurs, chaque vitamine a des rôles spécifiques bien définis⁶⁸ :

- La vitamine A intervient dans les mécanismes de la vision, de prolifération cellulaire, de différenciation des tissus (cutanés, intestinaux, respiratoires) et de défense immunitaire ;

- La vitamine D maintient l'homéostasie du calcium et du phosphate nécessaire à la minéralisation osseuse ;
- La vitamine K permet la synthèse des facteurs de coagulation II, VII, IX et X ;
- La vitamine B6 contribue à la transformation de l'homocystéine en cystéine, elle participe aussi au métabolisme des glucides et à la libération du glucose à partir du glycogène. Elle intervient dans la synthèse de certains neuromédiateurs : GABA, dopamine et sérotonine. Un apport suffisant de vitamine B6 permet donc de réguler l'activité hormonale, de participer au fonctionnement correct du métabolisme énergétique et du système immunitaire et de former les hématies.
- La vitamine B9, sous forme d'acide folique et de folate, permet à l'organisme de diminuer la fatigue, de réguler le taux d'homocystéine dans le sang, d'assurer l'hématopoïèse, de participer au fonctionnement correct du système immunitaire ;
- La vitamine B12 participe à la synthèse des globules rouges mais intervient également dans le cycle de l'homocystéine (acide aminé ayant une capacité pro-inflammatoire) en favorisant sa transformation en méthionine. La vitamine B12 possède donc des propriétés anti-inflammatoires.

Les vitamines jouent un rôle fondamental dans le maintien de la vie. Une alimentation équilibrée et variée permet de répondre aux besoins de l'organisme en vitamines. Par ailleurs, des apports adéquats en vitamines sont essentiels pour prévenir de nombreuses maladies, telles que les maladies liées au vieillissement, les maladies cardiovasculaires et les cancers. Cependant, une consommation excessive de vitamines ne procure pas de bénéfices supplémentaires à un organisme qui fonctionne déjà « normalement », et une surconsommation peut même avoir des effets toxiques à moyen ou long terme.

Toutes ces micronutriments peuvent être obtenus à partir de l'alimentation, bien que leurs proportions varient (*voir Figure 17*). Il peut néanmoins être nécessaire de compléter les apports en vitamines par le biais de suppléments, tels que les compléments alimentaires, en fonction du régime alimentaire individuel.

Viande	Fer, zinc, vitamines B1 à B8, B12, sélénium
Charcuterie	Fer, zinc, vitamines B1 à B12
Œufs	Vitamines B1, B2, B5, B8, B9, fer, iode, sélénium
Poisson	Fer, zinc, sélénium, iode, vitamines B1 à B8, B12, A, D
Fruits de mer	Iode, magnésium, zinc
Produits laitiers	Calcium, phosphore, potassium, iode, vitamines B1 à B8, B12, A, D
Fruits	Vitamine C, β -carotène, vitamine B9, vitamine E, potassium
Légumes	Vitamine C, β -carotène, vitamine B9, vitamine E, vitamine K, potassium
Céréales	Magnésium, vitamines B1 à B9, zinc
Foie	Vitamines B, B9, B12, A, fer, zinc
Beurre	Vitamine A
Légumineuses	Fer, magnésium, potassium, zinc
Huiles	Vitamine E
Oléagineux	Magnésium, vitamine E
Soja	Fer, vitamine E
Levures	Vitamine B1 à B9

Figure 17 : Micronutriments dans différents aliments

Source : Nutrition préventive et thérapeutique, Jean-Michel Lecerf et Jean-Louis Schlienger, 2014⁵⁶

3. Les compléments alimentaires

Le concept de compléments alimentaires a été publié au Journal Officiel des Communautés Européennes n° L 183 du 12 juillet 2002 et transposé dans le droit français avec le décret n°2006-352 du 20 mars 2006.

Les compléments alimentaires sont des « *denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité* »⁶⁹.

Leur but est donc de compléter un régime alimentaire normal ou habituel et ne peut pas se substituer à celui-ci.

Pour être vendus, les compléments alimentaires ne nécessitent pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Ils font l'objet d'une déclaration auprès de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). Elle

examine leurs compositions et réalise des contrôles par l'intermédiaire de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) en cas de doute.

Les industriels sont responsables de la conformité des compléments alimentaires mis sur le marché avec les dispositions réglementaires en vigueur. Ils doivent donc veiller à respecter les normes de sécurité et d'information du consommateur. Toutes les allégations revendiquées doivent avoir été autorisées et se retrouvent inscrites dans le règlement (UE) n°432/2012 de la commission du 16 mai 2012⁷⁰.

III. La nutrition dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

A. Besoins nutritionnels

Les recommandations diététiques pour les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) varient en fonction de l'état de la maladie. Il est important de noter qu'il n'existe pas de régime universellement recommandé pour obtenir une rémission chez les patients atteints de MICI en phase active. Cependant, pour les patients atteints de la maladie de Crohn présentant des sténoses intestinales et des symptômes occlusifs, il peut être judicieux de consulter un professionnel de la santé pour discuter d'options telles qu'une alimentation à texture modifiée ou une nutrition entérale en aval de la sténose. De plus, un régime pauvre en fibres peut être envisagé dans certaines situations.

Il est essentiel de veiller à ce que les patients atteints de MICI, qu'ils soient en phase active ou en rémission, maintiennent une hydratation adéquate pour réduire le risque de complications thrombo-emboliques. En période de rémission, il est recommandé de consulter un diététicien dans le cadre d'une approche de prise en charge multidisciplinaire afin de s'assurer que les besoins nutritionnels sont bien pris en compte et d'éviter les troubles nutritionnels.

Il convient de noter qu'il n'y a pas de régime spécifique à suivre pendant les phases de rémission, car la restriction excessive de fibres alimentaires peut entraîner des carences en micronutriments. Ainsi, la prise en charge diététique doit être adaptée à chaque patient en fonction de ses besoins individuels. Idéalement, elle devrait s'inscrire dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique du patient.

En dehors des périodes de poussées, les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont généralement des besoins énergétiques similaires à ceux de la

population générale. Cependant, lorsqu'une MICI est active, les besoins en protéines augmentent, et il est recommandé d'apporter de 1,2 à 1,5 gramme de protéines par kilogramme de poids corporel par jour chez l'adulte. En revanche, pendant les phases de rémission, les besoins en protéines sont comparables à ceux de la population générale, soit environ 1 gramme de protéines par kilogramme de poids corporel par jour.

B. Impact des différents micronutriments dans les MICI

Les MICI sont des maladies inflammatoires qui causent de nombreux désagréments en termes de nutrition. En effet, la rectocolite hémorragique et plus particulièrement la maladie de Crohn, sont souvent associées à une dénutrition chez le patient. Celle-ci est la conséquence de plusieurs facteurs : une diminution des apports, une malabsorption de certains nutriments, une anomalie métabolique liée à l'inflammation avec une augmentation des besoins nutritionnels, ainsi que la prise de certains médicaments. Il est estimé qu'environ un tiers des patients atteints de MICI présentent un IMC inférieur à 20, ce qui traduit une malnutrition protéino-énergétique. Les patients atteints de MICI peuvent éprouver une diminution de leur appétit en raison de symptômes tels que les nausées et les douleurs abdominales, ce qui peut entraîner une inappétence. De plus, la crainte d'aggraver une poussée de la maladie peut conduire certains patients à limiter leur apport alimentaire de manière excessive et à adopter des régimes restrictifs.

La malabsorption est principalement observée chez les patients atteints de la maladie de Crohn touchant l'intestin grêle ou ayant subi une résection chirurgicale d'une partie de l'intestin grêle, empêchant localement le passage de nutriments. Cependant, la malabsorption peut également être liée à une augmentation des pertes digestives par diarrhées et/ou stéatorrhée. Par ailleurs, certaines situations vont provoquer une augmentation des besoins nutritionnels. L'inflammation locale ou un traitement par corticothérapie, vont entraîner une augmentation des besoins protéiques du patient. La présence d'infection, de fièvre ou d'abcès vont, elles également, augmenter les besoins énergétiques de l'organisme.

Les MICI entraînent donc des carences micronutritionnelles relativement fréquentes, avec particulièrement une atteinte du statut vitaminique avec diminution du taux de riboflavine (vitamine B2), biotine (vitamine B8), folate (vitamines B9), vitamine A, vitamine B1 et vitamine C. De plus, en cas d'atteinte iléale de la maladie, les taux sériques de vitamine B12 peuvent également être réduits.

Cette malnutrition, fréquente au cours de ces maladies, peut engendrer ou aggraver des problèmes osseux comme l'ostéoporose ou l'ostéomalacie. De plus, des études mettent en

évidence un potentiel impact de ces carences micronutritionnelles sur les jonctions épithéliales intestinales, la communauté microbienne et les changements cellulaires comme l'autophagie, qui pourraient ainsi contribuer à la pathogenèse des MICI.

Chez l'enfant atteint d'une MICI, un retard de croissance peut être observé. Il a été démontré que la croissance des enfants atteints de la maladie de Crohn était plus lente que chez ceux porteurs d'une rectocolite hémorragique. De nos jours, moins de retards de croissance sont rapportés en raison d'un diagnostic plus précoce et d'une meilleure prise en charge. Néanmoins, en raison de ce risque, le poids et la taille de l'enfant doivent être surveillés de près lors de la prise en charge médicale et médicamenteuse de la MICI.

Les carences les plus souvent rencontrés chez les patients atteints de MICI sont les carences en Fer, en vitamines B9, en vitamine B12, en vitamine D, en Calcium, en Zinc et en Sélénium.

La carence en Fer peut avoir diverses origines. Elle peut résulter d'un régime inadapté prolongé ne fournissant pas suffisamment de fer, mais également de la présence d'une hémorragie intestinale entraînant une perte en fer, ou d'une absorption insuffisante de fer par le jéjunum ou le duodénum à cause d'une inflammation locale sur ces zones. Cette carence en fer est très fréquente chez ces patients, et est souvent responsable d'une anémie qui est la manifestation extradiigestive la plus fréquente des MICI. Cette anémie peut être amplifiée par une inflammation chronique, ou bien par des carences en vitamines B12 et/ou en vitamines B9. L'anémie doit être diagnostiquée et corrigée le plus tôt possible car elle est à l'origine de nombreuses signes clinique : de la fatigue, des maux de tête, des troubles du sommeil, de l'anorexie, d'une diminution des performances physiques et cognitives ou des vertiges.

La supplémentation en fer a pour objectif de normaliser la valeur de l'hémoglobine et les réserves martiales. En l'absence d'antécédent d'intolérance au fer oral, le fer oral doit être considéré en première intention en cas d'anémie modérée et de maladie en rémission. Le fer intraveineux doit être considéré en première intention chez des patients avec une hémoglobine inférieure à 10g/dL, une maladie active ainsi qu'en cas d'antécédent d'intolérance au fer oral ou en cas d'indication d'agents érythropoïétiques.

Cette supplémentation doit être suivie dans le temps, notamment grâce aux dosages de l'hémogramme, la ferritine et la protéine C-réactive qui doivent être évalués tous les 6 à 12 mois en cas de rémission, tous les 3 mois au moins en cas de maladie active. La dose choisie doit être évaluée avec précaution, car des études expérimentales⁷¹ sur animaux ont mis en évidence qu'un excès de fer pourrait engendrer une dysbiose intestinale, avec une augmentation

de bactérie du genre *Deftuviitaleaceae*, *Ruminococcaceae* et *Coprococcus* et une diminution de celles du genre *Lachnospiraceae* et *Allobaculum* (voir Figure 20).

Les carences en vitamines B9 (groupe des folates) et en vitamines B12 (la cobalamine) sont elles aussi courantes chez ces patients, probablement à cause d'une alimentation trop pauvre en ces vitamines, mais surtout à cause d'une mauvaise absorption intestinale. En effet, les localisations intestinales d'absorption des folates et de la cobalamine sont très restreintes. La vitamine B9 n'est absorbée qu'au niveau du jéjunum, et la vitamine B12 n'est absorbée qu'au niveau de l'iléon terminal. Lors d'une inflammation localisée au niveau de ces zones, l'absorption est significativement diminuée. Elle l'est d'autant plus en cas de chirurgie de résection intestinale sur ces zones.

La supplémentation semble être une bonne approche, notamment car certaines vitamines B possèdent des rôles dans la colonisation bactérienne, la modulation de la virulence bactérienne et sont nécessaires dans les interactions hôte/pathogène lors de la mise en place de la défense de l'hôte. Par exemple, certains entéro-pathogènes comme *Salmonella typhimurium* (voir Figure 20) (bactérie provoquant des troubles gastrointestinaux) utilisent l'éthanolamine afin d'exprimer leur gène de virulence et de permettre leur croissance. Cependant, *S. Typhimurium* est capable d'utiliser cette source de carbone en provoquant la production par l'intestin d'un accepteur d'électron respiratoire : l'ion tétrathionate. L'intestin convertit normalement le sulfure d'hydrogène ambiant en thiosulfate, qui s'oxyde par la suite en ion tétrathionate s'il y a présence d'une inflammation. En induisant une inflammation intestinale, *S. Typhimurium* acquiert la capacité d'utiliser un substrat simple et abondant, l'éthanolamine et évite la compétition nutritionnelle car les autres bactéries ne possédant pas cette capacité (voir Figure 18). Afin d'utiliser l'éthanolamine, la bactérie a besoin de vitamine B12 comme co-facteur et est capable d'en synthétiser même en conditions anaérobiques.

Ainsi, une supplémentation en vitamine B12 n'aura pas un impact sur le métabolisme de l'éthanolamine mais exercera plutôt une influence sur l'inflammation. Étant une vitamine avec des effets anti-inflammatoires, une augmentation en vitamine B12 permettra d'inhiber la transformation de thiosulfate en ion tétrathionate et donc d'inhiber le métabolisme de l'éthanolamine. Ainsi, *S. Typhimurium* ne pourra exprimer son gène de virulence.^{72,73,74}

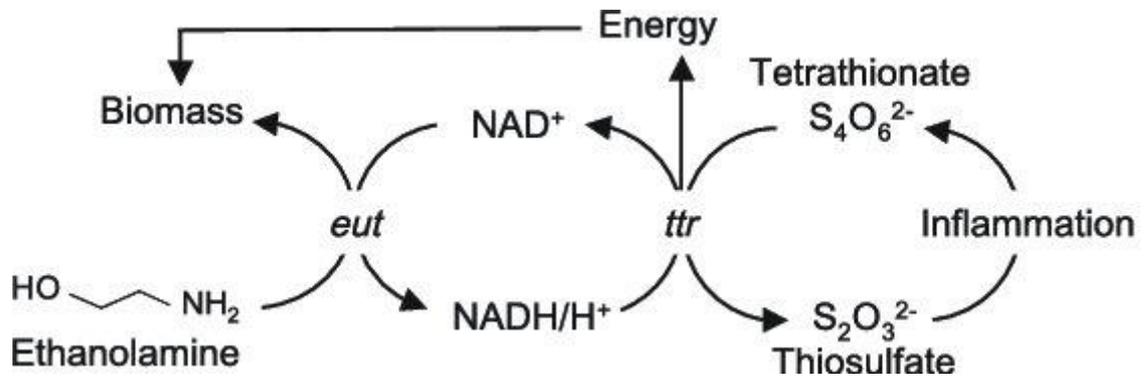


Figure 18 : Métabolisme de l'éthanolamine dans un contexte d'inflammation
 Source : Intestinal inflammation allows *Salmonella* to use ethanolamine to compete with the microbiota, Parameth Thiennimitra⁷⁵

La carence en vitamine D est elle aussi courante chez les patients atteints de MICI et plus particulièrement en cas de maladie de Crohn⁷⁶. De très nombreux facteurs peuvent être responsables de cette carence : une insuffisance des apports nutritionnels suite à une malnutrition, une résection chirurgicale au niveau de l'iléon terminal, le tabagisme, une diminution de l'activité physique, une diminution de l'exposition au soleil, une corticothérapie prolongée, un indice de masse corporelle supérieur à 30, ou encore l'âge avancé du patient associé à une plus grande ancienneté de la maladie intestinale (voir Figure 19)⁷⁷.

Actuellement, de nombreuses études s'intéressent au lien entre l'activité de la maladie et la carence en vitamine D. Il est ainsi recommandé de supplémenter tous les patients qui présentent une carence en vitamine D, d'autant plus que celle-ci est un facteur de risque de survenue d'une fracture ostéoporotique.

La vitamine D et l'impact de sa supplémentation sont le sujet de beaucoup d'essais cliniques, qui mettent en évidence de nombreux effets positifs afin de maintenir la santé et prévenir l'apparition de maladies chroniques^{78,79}. Cette supplémentation semblerait induire de nombreux changements durables et significatifs au niveau du microbiote.

Par exemple, la supplémentation en vitamine D3 diminue significativement l'abondance de gamma-protéobactéries et augmente la richesse bactérienne chez l'Homme⁸⁰. Dans cette étude, il est montré que la vitamine D3 module le microbiote au niveau de la partie supérieure du tube digestif, ce qui pourrait expliquer son influence positive sur les maladies gastro-intestinales, comme les MICI ou les infections bactériennes. La vitamine D possédant des propriétés immunomodulatrices, il semblerait logique qu'elle puisse impacter la colonisation microbienne du tube digestif^{79,80,81}.

La supplémentation en vitamine D a été étudiée⁸⁴ chez des patients atteints de RCH active, à une dose de 40 000UI/semaine pendant 4 semaines, et conclut à une réduction de l'inflammation avec également une augmentation en *Entérobactéries* (voir Figure 20) au

niveau intestinal. Une étude⁸⁵ chez des patients avec la MC met également en évidence un impact positif avec une modification de la composition bactérienne intestinale et une augmentation de souches bactériennes potentiellement bénéfiques.

De plus, la vitamine D semblerait agir en diminuant la perméabilité intestinale et ainsi pourrait permettre de diminuer le risque de développer certaines complications graves⁸⁶.

Dénutrition (carence d'apports)
Malabsorption
Entéropathie exsudative
Résection chirurgicale (iléon en particulier)
Diminution de l'activité physique
Diminution de la biodisponibilité
Diminution de l'exposition au soleil
Tabagisme
Corticothérapie prolongée
Traitement anti-épileptique
Longue durée de la maladie
Âge avancé
Pigmentation sombre de la peau
Indice de masse corporelle > 30
Polymorphismes génétiques influençant le métabolisme de la vitamine D

Figure 19 : Facteurs contribuant à la carence en vitamine D
Source : *Vitamin D and Crohn's Disease in the Adult Patient*, Abigail Basson⁷⁷

Une résection intestinale peut également entraîner une carence en calcium chez les patients atteints de MICI. Celle-ci doit être surveillée et corrigée car elle peut être à l'origine d'une déminéralisation osseuse et ainsi, augmenter le risque d'ostéopénie.

Une étude de 18 mois⁸⁷ sur la souris a permis de mettre en lumière que la supplémentation en calcium (5,25 g/kg de calcium) augmente la diversité du microbiote et le nombre de bactéries du genre *Ruminococcus* et *Akkermansia* (voir Figure 20).

En conclusion, les études mettent en évidence un impact de la supplémentation sur le microbiote intestinal. La physiopathologie des MICI étant étroitement liée à la composition du microbiote intestinal, et notamment à la dysbiose du microbiote, une supplémentation permettant de rétablir un certain équilibre pourrait permettre de réduire voire de faire disparaître l'apparition des poussées. Bien que ces maladies soient multifactorielles et complexes, le microbiote joue un rôle clé et le maintien de son équilibre pourrait permettre de limiter l'apparition des MICI. La supplémentation en différents micronutriments pourrait être ainsi une option curative mais également préventive...

Cependant, cette supplémentation doit être étudiée, adaptée et individualisée vis-à-vis de l'hôte et de ses déficits. En effet, il est important de conduire d'autres études afin d'éviter toute réaction inverse par « supplémentation excessive », qui pourrait avoir des effets négatifs sur le microbiote.

Bactéries connues pour être anti-inflammatoires	Bactéries connues pour être pro-inflammatoires
<ul style="list-style-type: none"> - Akkermansia - Bifidobactéries - Entérocoques - Eubactéries - Faecalibactéries - Lactobacilles - Oxalobactéries - Parabactéroïdes - Ruminocoques - Coprococoques 	<ul style="list-style-type: none"> - Acinétobacter - Clostridium - Turicibacter - Haemophilus - Helicobacter - Klebsiella - Escherichia - Prévotelle - Salmonelle - Streptocoque - Sutterella - Alistipe

Figure 20 : Bactéries retrouvées dans le microbiote intestinal
Source : <https://thebioarte.com/fr/composants-du-microbiote-intestinal/>⁸⁸

C. Approche pluridisciplinaire

Les MICI sont des maladies multifactorielles et complexes, qui évoluent dans le temps et peuvent être handicapantes au quotidien pour les patients. Certains facteurs de risque de développer la maladie (stress, microbiote) mettent en évidence l'importance d'établir une démarche autour du patient, unique à son mode de vie, qui mettra en relation plusieurs professionnels de santé afin de prendre en charge tous les aspects de la maladie.

1. Impact psychologique

Le rôle du stress dans le déclenchement d'une poussée de la maladie de Crohn, suscite différentes interprétations. Une étude⁸⁹ révèle qu'il existe une augmentation de 2,8 fois du risque de rechute chez les patients ayant vécu des événements stressants dans leur vie, entraînant ainsi un stress chronique, par rapport à ceux qui n'ont pas été soumis à un tel stress. Cette constatation suggère que le stress peut jouer un rôle significatif dans le déclenchement de poussées de la maladie de Crohn.

D'autres variables psychosociales ont également été testées. Le manque de soutien social semblerait être une variable prédictive du taux de rechute dans la maladie de Crohn. En effet, les résultats d'étude⁹⁰ laissent supposer que les patients bénéficiant d'un soutien social de qualité ont tendance à connaître un taux de rechute moins élevé dans la maladie de Crohn. Il

semblerait que ces patients aient 1,5 fois moins de risque de voir leur maladie se détériorer lorsque leur soutien social est solide.

Par ailleurs, l'impact de l'anxiété et de la dépression, ainsi que leurs effets néfastes sur les taux de rechute, a également été scruté. Les individus les plus déprimés et anxieux semblent connaître davantage de rechutes de la maladie, tout comme ceux qui ont une faible qualité de vie. Les auteurs⁹¹ avancent que ces résultats peuvent être expliqués par les conséquences somatiques des troubles de l'humeur sur le système immunitaire. Ces éléments mettent en lumière l'importance de prendre en compte les aspects psychosociaux dans la gestion et le traitement de la maladie de Crohn.

De nombreuses associations de patients atteints de MICI existent, qui permettent au patient d'être encadré, conseillé, et aidé par des personnes connaissant et vivant avec la maladie. Ce soutien psychologique et moral est très important et bénéfique pour les patients, qui se sentent inclus et non seuls.

Il semble pertinent de prendre en compte l'aspect psychosocial de cette maladie, notamment en accompagnant le patient et les différentes représentations qu'il donne à sa maladie. L'importance de rendre un patient acteur de sa maladie notamment grâce à l'éducation thérapeutique (ETP), met en évidence la nécessité d'une coordination des différents professionnels de santé et acteurs autour et avec le patient (*voir Figure 21*). En étant actif, le patient est alors responsable dans la gestion de son traitement selon des facteurs liés à sa vie personnelle voire professionnelle.

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Il est pratiqué par des professionnels de santé formés, au sein d'un programme autorisé. Cela peut être :

- Soit le professionnel de santé qui a proposé l'ETP, s'il juge que l'apprentissage des compétences par le patient ne nécessite pas l'intervention d'emblée d'autres professionnels de santé
- Soit une équipe pluriprofessionnelle formée, lorsque l'apprentissage des compétences par le patient nécessite l'intervention de professionnels de santé de spécialités différentes.

L'arrêté du 2 août 2010⁹² (modifié par l'arrêté du 14 janvier 2015), relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient précise que

l'acquisition des compétences nécessaires pour dispenser ou coordonner l'ETP requiert une formation d'une durée minimale de quarante heures d'enseignements théoriques et pratiques, pouvant être sanctionnée notamment par un certificat ou un diplôme. Ces compétences s'acquièrent dans le cadre soit de la formation initiale soit du développement professionnel continu pour les professionnels de santé. En pratique, l'enseignement de l'ETP fait l'objet de plusieurs Diplômes Universitaires (DU) et de formations de niveau 1 (40 heures).

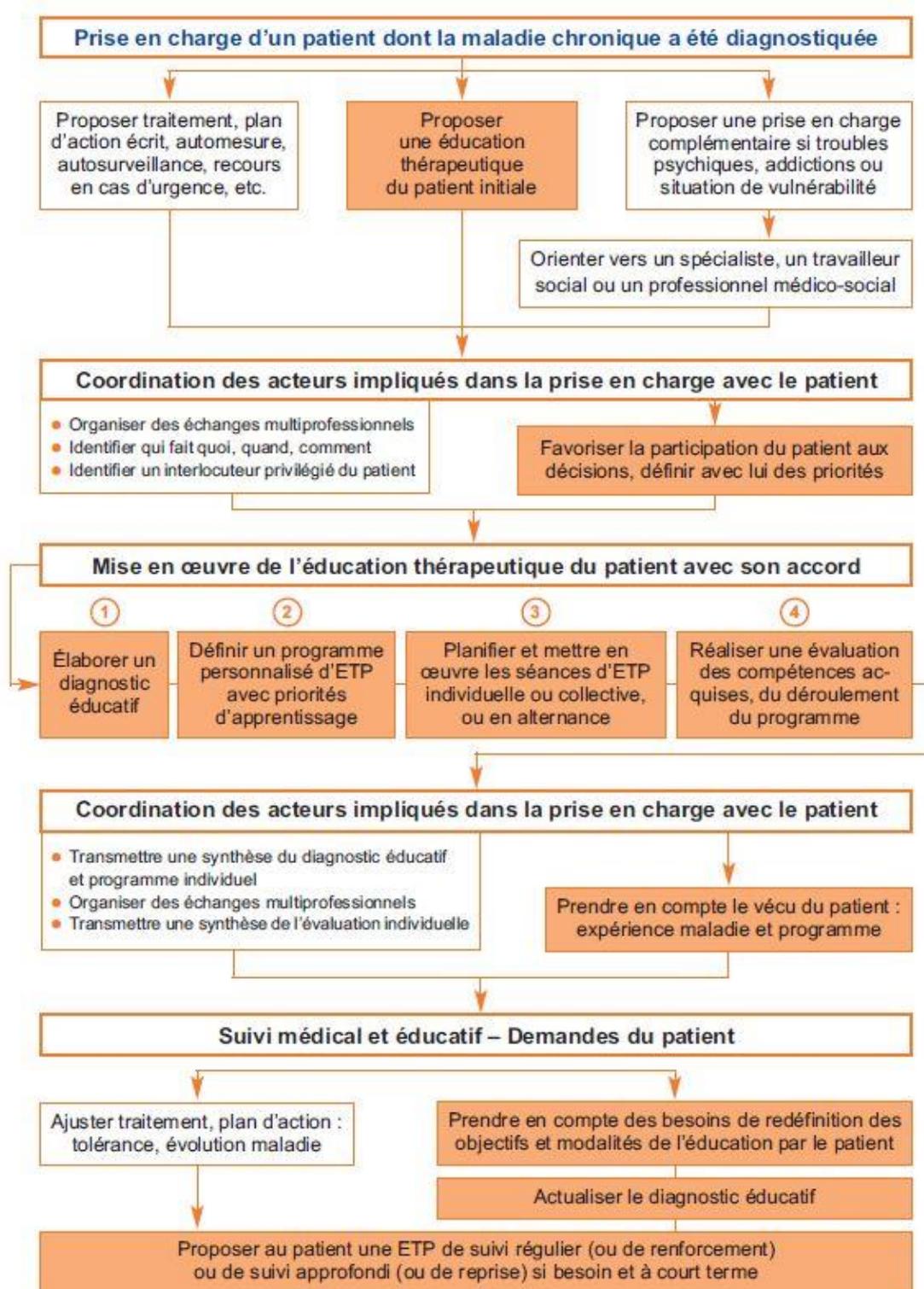


Figure 21 : Intégration de la démarche d'éducation thérapeutique (ETP) à la stratégie
Source : Haute Autorité de Santé (HAS)⁹³

2. Relation avec un expert en nutrition

Une supplémentation en micronutriments n'est pas anodine et peut être défavorable, notamment si elle est non adaptée ou si cela conduit à une supplémentation excessive. Cela peut même avoir des effets néfastes. Il est donc important pour le patient d'être en relation avec un expert en nutrition et plus spécialement en micronutrition.

Cet expert peut être un micro-nutritionniste, un médecin généraliste formé en micronutrition ou même un pharmacien avec un diplôme en micronutrition.

De manière générale, il existe des questionnaires, utilisables en consultation ou en entretien, qui permettent d'identifier le statut micronutritionnel du patient. Ces questionnaires, mis au point par l'Institut Européen de Diététique et Micronutrition (IEDM), peuvent être un questionnaire de dépistage de déficience micronutritionnelle (DDM) (*voir Annexe 4*) ou un questionnaire alimentaire (QA) (*voir Annexe 5*) par exemple. Ces outils de diagnostic sont composés de questions très simples sur l'alimentation et le comportement nutritionnel et vont tenter de repérer d'éventuels déséquilibres alimentaires. L'alimentation ne conditionne pas à elle seule le statut micronutritionnel d'un individu, ainsi d'autres informations seront nécessaires pour établir un lien, et émettre des hypothèses. Une enquête plus précise mettra en évidence les troubles évoqués spontanément ou ignorés. Une enquête sur les traitements médicamenteux en cours sera également nécessaire pour mettre en évidence d'éventuelles interactions médicaments-micronutriments. Les résultats obtenus, s'ils mettent en évidence une suspicion de déficit micronutritionnel chez le patient, justifient une exploration biologique complémentaire afin de confirmer le diagnostic. La durée de la consultation varie de 30 minutes à une heure.

Ces questionnaires présentent des limites car ils sont soumis aux aléas des réponses à l'interrogatoire qui peuvent être volontairement ou involontairement incomplètes selon l'individu et qui sollicitent la mémoire du patient. De plus, les quantités sont parfois difficiles à estimer de façon précise. Le risque peut être de surestimer des prises alimentaires réduites ou au contraire de sous-estimer des prises importantes. Afin, que le patient soit le plus honnête possible concernant ses habitudes alimentaires, un climat de confiance devra être instauré au préalable et dénué de tout jugement.

Les dosages biologiques permettent de mesurer la concentration d'une substance dans un liquide de l'organisme. Ainsi, ils permettent de confirmer ou réfuter ce que la première phase

a mis en exergue. Ils peuvent également contribuer à mesurer l'impact du changement alimentaire et de la complémentation proposés par le médecin.

Chaque conseil est propre à chaque patient et adapté aux informations obtenues lors de la consultation (alimentation, dosage biologique, antécédents familiaux et personnels, mode de vie). Les conseils relatifs à la micronutrition peuvent être proposés après une demande spontanée du patient mais peuvent aussi compléter une ordonnance.

3. Lien entre hôpital et officine

Une coordination ville/hôpital est indispensable dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Selon la HAS, la coordination des soins est « l'organisation délibérée des activités de soins d'un patient entre plusieurs acteurs du système de santé. Elle implique la mobilisation de personnels et d'autres ressources nécessaires à la prise en charge du patient et est souvent gérée par l'échange d'informations entre les participants responsables de différents aspects des soins ».

La coordination des soins ne peut avoir lieu que si certains éléments essentiels sont réunis :

- Implication des différents intervenants dans la prise en charge d'un patient
- Interdépendance
- Connaissance des ressources disponibles et du rôle de chacun
- Echange d'informations entre les intervenants, de façon efficace, en temps réel, et sécurisé afin d'assurer le respect du secret médical

L'objectif visé est de permettre au patient de bénéficier de la bonne réponse, au bon endroit et au bon moment.

Cette coordination est bénéfique pour le patient mais également pour les professionnels de santé. Cela permet aux patients d'avoir un suivi plus rapproché et en temps réel, qui peut permettre une gestion des effets indésirables plus précoce. En effet, les traitements utilisés dans les MICI sont lourds et peuvent entraîner des conséquences handicapantes chez les patients. Cela permet également au patient d'avoir un professionnel de santé de proximité (le pharmacien d'officine), qui connaît sa maladie, lors des phases de poussées. Les différents symptômes peuvent ainsi être pris en charge rapidement. Les bénéfices pour les professionnels de santé sont une meilleure connaissance de leurs patients, de leurs modes de vie mais également une possibilité de partage de tâches. En effet, certaines missions peuvent être réalisées en ville, auprès de professionnels de santé avec une formation suffisante. Cela est également avantageux pour le patient et peut avoir un effet positif sur la charge mentale de la maladie.

Les pharmaciens d'officine sont les professionnels de santé de ville en première ligne. Même si certains traitements des MICI ne sont pas dispensés par le pharmacien de ville, les patients s'y rendent pour des soins de support, des conseils et des avis dans la prise en charge de leur maladie. Cet attachement et la fréquence élevée des venues du patient, font de l'officine un lieu propice à la coordination ville/hôpital portée par le pharmacien. Il est le seul professionnel actuellement qu'un patient peut rencontrer au comptoir de son officine sans rendez-vous préalable et auprès duquel il peut recevoir un conseil gratuit. Cependant, avec des traitements de plus en plus complexes, il apparaît que ce premier contact s'avère insuffisant et mérite d'être complété par un échange plus long, structuré voire valorisé. Les entretiens thérapeutiques sont déjà une pratique connue et utilisée pour permettre un échange plus détaillé.

La prise en charge étant partagée entre la ville et l'hôpital, une communication efficace est indispensable pour permettre la continuité des soins et la complémentarité des professionnels de santé. Le Dossier Médical Partagé (DMP) est un service public proposé gratuitement qui a comme objectif d'améliorer cette communication. Il s'agit d'un dossier médical informatisé, une sorte de carnet de santé numérique pour les patients. Il permet aux professionnels de santé autorisés d'accéder aux informations utiles à la prise en charge d'un patient et de partager avec d'autres professionnels de santé des informations médicales : antécédents, allergies éventuelles, traitement médicamenteux habituel, comptes-rendus d'hospitalisation et de consultation, résultats d'examens biologiques⁹⁴. Cela a pour but de faciliter la prise en charge coordonnée des patients, d'améliorer la qualité et la continuité des soins entre tous les professionnels de ville et d'hôpital.

Le DMP ne remplace aucunement les dossiers professionnels comme le dossier pharmaceutique en ville ou les dossiers patients informatisés dans les établissements hospitaliers. Le DMP n'est pas exhaustif puisqu'il contient uniquement les documents et informations nécessaires à la coordination des soins. C'est un « outil de partage » sans double saisie, alimenté par les documents produits dans les logiciels métiers des professionnels ou des établissements hospitaliers.

L'accès au DMP d'un patient est réservé aux professionnels de santé qui le prennent en charge, avec son autorisation, et l'identification est faite par la carte de professionnel de santé (CPS). Cette carte CPS est dorénavant délivrée gratuitement par l'Agence française de la santé numérique (ASIP Santé) à tous les professionnels libéraux et salarié. Les pharmaciens sont appelés à jouer un rôle essentiel dans le déploiement de ce service, en tant qu'acteurs de proximité.

D. Solution à l'officine

1. Place du conseil nutritionnel dans le devoir officinal

L'exercice professionnel des pharmaciens est encadré par de nombreux textes de loi. Parmi eux, le Code de déontologie pharmaceutique, élaboré par le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens, oriente le pharmacien dans son activité quotidienne. Comportant deux parties principales, il énonce l'ensemble des devoirs et des interdictions de la profession, le non-respect de ces règles étant passible de sanction disciplinaire. Les soixante-dix-sept articles qui constituent ce code font partie intégrante du Code de la Santé Publique (CSP). Depuis la loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » du 21 juillet 2009, de nouvelles missions sont données au pharmacien, dont l'exercice évolue et s'élargit notamment au suivi et à l'accompagnement du patient dans sa globalité.

a) Législation (devoir d'information et de conseils du pharmacien ; entretien pharmaceutique ; actualisation des connaissances)

L'information et le conseil sont un devoir et représentent une part importante de l'activité officinale. En conformité avec l'article R.4235-2 du CSP, « [le pharmacien] doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale ». Aussi, selon l'article R.4235-48 du CSP, « [il] doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;
- La préparation éventuelle des doses à administrer ;
- La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament.

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicament qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient ».

Cette éducation thérapeutique et l'accompagnement des patients est notamment primordiale dans le cadre de maladies chroniques, comme les MICI, où il est essentiel que le patient soit acteur de sa maladie et puisse acquérir des connaissances et compétences afin de mieux vivre avec sa pathologie.

La notion de conseils nutritionnels a tout à fait sa place dans la définition de la politique de prévention, qui, comme l'indique l'article L.1417-1, « a pour but d'améliorer l'état de santé de la population en évitant l'apparition, le développement ou l'aggravation des maladies ou accidents et en favorisant les comportements individuels et collectifs pouvant contribuer à réduire le risque de maladie et d'accident ». Le conseil diététique, outil de promotion de la santé,

s'inscrit ainsi dans cette politique de prévention qui permet « de donner à chacun les moyens de protéger et d'améliorer sa propre santé. La politique de prévention tend notamment :

- A réduire les risques éventuels pour la santé liés aux multiples facteurs susceptibles de l'altérer, tels [...] l'alimentation [...]
- A entreprendre des actions de prophylaxie et d'identification des facteurs de risque ».

La délivrance de conseils nutritionnels dans la pratique quotidienne du pharmacien adhère totalement à ces nouvelles missions de service public, en vue de protéger et d'améliorer l'état de santé de la population, par la diffusion de messages de prévention, d'éducation et d'accompagnement du patient. Dans le cadre des MICI, ces conseils sont d'autant plus importants de par l'influence de la nutrition dans l'évolution de la maladie.

Le pharmacien, possédant un rôle important d'acteur de santé et s'inscrivant dans un système de soins, peut mettre en place des entretiens individuels afin de personnaliser une prise en charge du patient et de l'optimiser. Cela fait partie des nouvelles missions d'accompagnement et de conseil inscrites dans la convention nationale pharmaceutique du 4 avril 2012. Les entretiens individuels doivent « notamment permettre de renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients ». Ils sont applicables à l'ensemble des maladies chroniques, afin de garantir un suivi et un soutien du patient vis-à-vis de sa maladie. La dispensation de conseils nutritionnels s'inscrit tout à fait dans ce cadre.

L'article R.4235-11 du CSP indique que « les pharmaciens ont le devoir d'actualiser leurs connaissances ». De cette manière, le pharmacien intervient dans le système de soin comme un professionnel de santé compétent et apte à exercer son art en garantissant des prestations de qualité auprès du public. La possession de fiches conseils en matière de nutrition peut se révéler être une méthode efficace de maintien ou d'ajustement des connaissances, profitable à toute l'équipe officinale (moyennant une actualisation régulière des données scientifiques).

2. En pratique

a) Elaboration de fiches conseils

L'élaboration de fiches conseils apparaît comme un moyen de « développer des actions d'information et d'éducation pour la santé ; [et de] développer également des actions d'éducation thérapeutique » auprès des patients, par les pharmaciens. Ces fiches conseils, simples mais précises et actualisées, sont des moyens de sensibiliser et d'éduquer les patients mais également l'équipe officinale, et d'obtenir une réponse homogène de leur part en adéquation avec les dernières préconisations scientifiques, visant à promouvoir et à améliorer la santé publique.

Afin de délivrer des informations de qualité, les conseils nutritionnels rédigés doivent reposer sur une littérature actualisée et validée scientifiquement. Ainsi, les renseignements fournis par ces fiches sont tirés des recommandations de bonne pratique, d'analyses et de rapports récents élaborés au sein d'agences et d'organismes sanitaires nationaux et internationaux : HAS, ANSES, INPES, InVS, INSERM, Cespharm, ANSM, Assurance Maladie, OMS, SSMG... Ces données se basent aussi sur des ouvrages de nutrition et de diétothérapie conçus par des médecins et des nutritionnistes, et sont complétées par des articles scientifiques mis en ligne.

Les fiches conseils doivent pouvoir être consultables à tout moment par l'équipe officinale mais également accessibles aux patients. Elles peuvent être sous format informatique ou sous format papier, avec une construction favorisant la lisibilité des informations, de façon synthétique et compréhensible pour tout le monde. Le format du papier pourrait être plus pratique, que ça soit mis à disposition dans les locaux réservés aux entretiens pharmaceutiques, ou devant le comptoir afin de pouvoir être facilement consultables par le patient. Les fiches conseils pourraient même être photocopiées afin de permettre au patient de pouvoir l'emporter chez lui, ce qui lui permettrait d'avoir accès aux différentes informations dès que nécessaire.

Les fiches conseils doivent être les plus complètes possible, pour apporter des informations sur tous les aspects de la maladie, de façon synthétique : les aliments à éviter lors des poussées, les conseils associés aux différents symptômes, la prise en charge possible et les conseils sur l'hygiène de vie. Une fiche plus détaillée sur les différentes classes thérapeutiques et les conseils associés peut également être mise à disposition du patient. L'association Afa Crohn RCH France a élaboré de nombreuses fiches sur ces sujets.

b) Apport de micronutriments par l'alimentation ou par compléments alimentaires

En théorie, une alimentation équilibrée et diversifiée apporte les besoins en micronutriments nécessaires. Mais durant certaines périodes de vie, régimes ou maladies, il peut y avoir l'apparition de certains déficits que même une alimentation normale ne suffit pas à compenser.

La connaissance des différents micronutriments présents dans les aliments (*voir Figure 22*) peut permettre d'intégrer ces aliments en plus grandes quantités dans son alimentation, afin d'apporter les micronutriments manquants de l'alimentation habituelle. Néanmoins, dans le cas

des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, il peut y avoir une diminution d'ingestion d'aliments, une malabsorption causée par l'inflammation ou des altérations métaboliques induites par certains traitements, ce qui augmente le risque de carence vitaminique et/ou minérale. Ces carences sont d'autant plus importantes en raison de l'intensité des diarrhées et des pertes sanglantes, notamment au moment des poussées.

Nutriments	Source alimentaire
Calcium	Produits laitiers (lait, fromage), légumes verts (épinard, brocoli), fruits (cassis, orange), légumineuses et oléagineux
Vitamine B9	Abats, légumineuses, pâtes, noix, graines de tournesol, légumes (épinard, asperge)
Fer	Viandes, abats, volailles, poissons, œufs, tofu, épinards et pommes de terre
Zinc	Huîtres, bœuf, poulet, champignons, légumineuses
Vitamine D	Poissons gras, œufs, foie de bœuf, lait de vache, de soja et de riz
Vitamine B12	Poissons gras, bœuf, agneau, jaune d'œuf, fruits de mer

Figure 22 : Les différents nutriments et leurs sources dans l'alimentation
 Source : Nutrition préventive et thérapeutique, Jean-Michel Lecerf et Jean-Louis Schlienger, 2014⁵⁶

Lorsque l'alimentation n'est pas suffisante, la supplémentation est un moyen rapide et efficace pour lutter contre une carence en un micronutriment spécifique. Cette supplémentation peut avoir lieu grâce à des compléments alimentaires, à condition d'être encadrée, de satisfaire une qualité certaine, et d'avoir une observance de la part du patient.

La prise de compléments alimentaires ne remplace pas un régime alimentaire équilibrée et diversifiée, et doit être mise en place après avoir cerner les déficits présents chez la personne. Le pharmacien est ainsi très important lors de la mise en place d'une supplémentation car c'est le professionnel de santé que les patients vont consulter. Il délivre des compléments alimentaires conformes aux allégations et aux qualités respectant les normes européennes et françaises.

c) Suivi du patient

Quel que soit le statut nutritionnel de départ du patient, la surveillance passe par la mesure du poids, le calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), l'évaluation de l'appétit, l'évaluation de la consommation alimentaire et la force musculaire.

La pesée doit se faire toujours sur le même dispositif. L'appétit et la consommation alimentaire doivent être estimés par une échelle visuelle analogique ou verbale, par une échelle semi-quantitative (portions), au mieux être calculés par un diététicien.

La force musculaire peut être mesurée par mesure de la force de préhension. La bio-impédancemétrie électrique, d'utilisation facile et rapide, peut être utilisée pour voir l'évolution de la composition corporelle, notamment juger de l'évolution des différentes masses (maigre, musculaire, et grasse) et de leurs indices respectifs.

Il est nécessaire de surveiller l'état bucco-dentaire, les capacités de mastication et de déglutition du patient, car ce sont des symptômes de manifestation extra-digestive des MICI.

Les données biologiques sont également surveillées afin de suivre l'état nutritionnel mais également l'état inflammatoire du patient. Les différents micronutriments sont recueillis afin d'observer l'évolution de la prise en charge nutritive. L'inflammation peut être évaluée par les valeurs de la protéine C-réactive, de l'orosomucoïde, l'albuminémie et la pré-albuminémie. Cependant, ces facteurs peuvent être moins fiables car il existe des cas où ces marqueurs étaient normaux malgré une inflammation intestinale.

Les examens de suivi fiables et précis de la maladie sont plus invasifs pour le patient, comme la coloscopie, l'entéro-IRM... La surveillance est essentielle pour surveiller l'apparition de complications, comme les fistules, les abcès ou à long terme un cancer.

Le suivi du patient doit prendre en compte tous les aspects de la maladie et l'évaluation de l'efficacité et l'impact de tous les traitements utilisés.

Ainsi, un entretien avec le patient permet d'aborder l'évolution de la maladie, notamment avec l'apparition et la fréquence des poussées, et la présence ou non d'une amélioration grâce à la prise en charge nutritionnelle. Cet² entretien, réalisable par le pharmacien d'officine, est le moment pour évoquer les aspects psychologiques et environnementaux, facteurs ayant un impact sur l'activité des MICI. Le pharmacien d'officine est en première ligne pour soutenir et aider le patient à vivre avec cette maladie chronique.

Ce suivi aborde de nombreux facteurs et confirme la nécessité d'une coordination entre les différents professionnels de santé afin de synthétiser tous les résultats. Une adaptation ou

une poursuite de la prise en charge sera alors mise en place, de façon individualisée et adaptée au mode de vie du patient.

Le suivi des MICI est crucial, car il permet d'anticiper pour mieux agir.

IV. Limites et discussion

Les MICI sont des maladies multifactorielles et complexes, avec une incidence en forte croissance depuis 40ans. Actuellement, il est largement reconnu que le microbiote joue un rôle clé dans le développement des MICI, et cela semble être un aspect important à étudier afin de prévenir l'apparition de la maladie, mais également réduire son activité si diagnostiquée.

Cependant, chaque personne développe la maladie de façon unique, en fonction des facteurs de vie de la personne. Les facteurs environnementaux, génétiques ont un impact sur la maladie, qui semblent être difficilement contrer par une intervention sur le microbiote. Les MICI sont liées à un ensemble de facteurs qui doivent tous être pris en compte afin d'établir une prise en charge adaptée.

De plus, les différentes études étudiant l'impact de la micronutrition sur ces maladies sont majoritairement des études à petite échelle. Il semble être important d'effectuer des études avec un nombre de données plus important, afin de pouvoir observer ou non des conclusions similaires. Un plus grand nombre d'études permettraient également de connaître dans quelles conditions optimales, de mode et de durée d'administration, et dans quels groupes de malades, cette supplémentation engendrait un effet positif sur la maladie.

Les micronutriments ont effectivement un impact sur le corps humain, malade ou non, et des déséquilibres sont toujours nuisibles à long terme. Toutefois, une supplémentation doit être envisagée après avoir fait des examens complets afin de connaître le déficit exact du malade. La supplémentation doit être individualisée et une norme cible doit être choisie au préalable afin de ne pas sur-supplémenté le patient.

Si cette supplémentation est faite avec des compléments alimentaires, il est important de souligner la réglementation très souple de la mise sur le marché de ces produits. En effet, une AMM n'est pas nécessaire pour les commercialiser, mais plutôt une déclaration à la DGCCRF. Cependant, de graves risques liés à leur utilisation existent. Leur statut doit être réétudier afin de modifier leur image de « produits inoffensifs ».

Pour finir, les pharmaciens sont des acteurs importants dans la prise en charge des malades et leurs suppléments, notamment avec des conseils actualisés et une délivrance adaptée. Cela nécessite une communication complète et sécurisée entre les professionnels de santé autour du patient mais également une formation des pharmaciens en micronutrition. Ces deux aspects sont actuellement des freins et longs à mettre en place. En effet, il n'y a pour le moment, aucun système universel permettant la coordination de soins et l'enseignement de la micronutrition est peu présent dans les études de Pharmacie. Leurs mises en place nécessitent des moyens financiers et humains importants et sont chronophages.

La micronutrition est une perspective prometteuse dans la prévention et le traitement de ces maladies chroniques et un espoir d'améliorer la qualité de vie de milliers de personnes.

Conclusion

Cette recherche a apporté des éclaircissements sur l'impact de la micronutrition sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Nous avons examiné les effets des micronutriments sur l'inflammation et l'intégrité de la muqueuse intestinale, ainsi que les résultats des études cliniques disponibles.

Nos recherches ont montré que la micronutrition peut jouer un rôle important dans la modulation de l'inflammation associée aux MICI, et qu'elle peut potentiellement contribuer à améliorer la qualité de vie des patients. La supplémentation afin de soigner les déficits paraît être une solution efficace afin de lutter contre des signes cliniques handicapants. Cependant, il est important de souligner que, bien que ces résultats soient prometteurs, des études supplémentaires sont nécessaires pour consolider ces conclusions et développer des protocoles de traitement spécifiques.

Les MICI sont des maladies complexes, et leur gestion requiert une approche multidisciplinaire. La micronutrition ne devrait pas être considérée comme un substitut aux traitements médicaux conventionnels, mais plutôt comme un complément potentiellement bénéfique. Les futures recherches devraient se concentrer sur des essais cliniques à plus grande échelle, des études longitudinales à long terme et des approches personnalisées pour mieux comprendre comment les besoins en micronutriments varient d'un individu à l'autre.

Cette thèse souligne la nécessité d'une collaboration continue entre les chercheurs en nutrition, les gastro-entérologues, les pharmaciens et autres professionnels de la santé pour explorer davantage le rôle de la micronutrition dans la gestion des MICI. Les perspectives sont prometteuses, et en poursuivant cette voie de recherche, nous pourrions éventuellement élaborer des recommandations plus précises pour l'intégration de la micronutrition dans les protocoles de traitement des MICI, offrant ainsi de nouveaux espoirs aux patients vivant avec ces affections chroniques.

Annexes

Annexe 1 : Bilan biologique initial d'une MICI

NFS plaquettes	CRP	Calprotectine fécale
Ionogramme sanguin, urée, créatininémie, albuminémie	Bilan martial avec ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine	Vitamine B12, folates
Anticorps anti Hbs, Antigènes anti Hbs, Anticorps anti Hcs	Sérologies rougeole et varicelle	Sérologies VHC, EBV, CMV, VIH
Quantiféron	Coproculture, recherche de toxines de <i>Clostridium difficile</i>	

Il a été élaboré conjointement par des équipes belges françaises et suisses réunies au sein du GETAID. Le CDEIS représente le standard de référence pour une évaluation endoscopique de l'activité.

1. Estimer la surface occupée par les lésions et les ulcérations en pourcentage pour chaque segment exploré:

		0%	50%	100%
Iléon	lésions	_____	_____	_____
	ulcérations	_____	_____	_____
Caecum et côlon droit	lésions	_____	_____	_____
	ulcérations	_____	_____	_____
Transverse	lésions	_____	_____	_____
	ulcérations	_____	_____	_____
Sigmoïde et côlon gauche	lésions	_____	_____	_____
	ulcérations	_____	_____	_____
Rectum	lésions	_____	_____	_____
	ulcérations	_____	_____	_____

2. Mesurer à l'aide d'un centimètre chacun des segments de droite, reporter les chiffres au niveau des colonnes 4 et 5 du tableau suivant et remplir les colonnes 1 et 2 pour calculer le CDEIS

	Ulcérations creusantes <i>Noter 12 si présentes</i>	Ulcérations superficielles <i>Noter 6 si présentes</i>	Surface des ulcérations (0-10 cm)	Surface des lésions (0-10 cm)	Somme
Iléon					
Côlon droit					
Transverse					
Côlon gauche					
Rectum					

TOTAL (somme de toutes les cases) = []
 TOTAL/nombre de segments explorés = []
 + 3 si sténose ulcérée = []
 et + 3 si sténose non ulcérée = []

CDEIS : []

Interprétation selon l'ECCO consensus 2012 :

Le CDEIS varie de 0 à 44

0 : absence de lésion

44 : lésions les plus sévères

Rémission endoscopique définie par un CDEIS ≤ 7

Définition de cicatrisation muqueuse = Disparition d'ulcération de la muqueuse

L'indice de Harvey-Bradshaw est d'une utilisation plus facile que le CDAI en pratique quotidienne, le recueil des données se faisant lors de la consultation mais des fluctuations importantes peuvent être observées d'un jour à l'autre. Il est étroitement corrélé au CDAI.

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

Interprétation selon le consensus ECCO 2010 :

- ◆ Maladie non active : <4
- ◆ Activité légère de la maladie : HBI ≥ 4 et ≤ 8
- ◆ Activité modérée de la maladie : HBI > 8 et ≤ 12
- ◆ Activité sévère de la maladie : HBI > 12

Le SES-CD est un score simplifié présentant une bonne corrélation avec le CDEIS.

	Taille des ulcérations	Surface des ulcérations	Surface des lésions	Sténoses
Iléon	0-3	0-3	0-3	0-3
Colon droit	0-3	0-3	0-3	0-3
Colon transverse	0-3	0-3	0-3	0-3
Colon gauche	0-3	0-3	0-3	0-3
Rectum	0-3	0-3	0-3	0-3

Les points sont attribués en fonction des observations résultant de l'examen de chacun des segments et doivent ensuite être additionnés:

Taille des ulcérations :

aucune ulcération = 0 ; aphtes =1 ; ulcérations importantes (jusqu'à 2 cm) = 2 ;
ulcérations très importantes (> 2 cm) = 3

Etendue des ulcérations : aucune ulcération - 0 ; < 10 % - 1 ; 10 à 30 % - 2 ; > 30 % - 3

Etendue des lésions :

segment non touché = 0 ; < 50% = 1 ; 50 à 75 % = 2 ; > 75 % - 3

Sténoses :

aucune sténose = 0 ; sténose unique, franchissable = 1 ; sténoses multiples, franchissables = 2 ;

sténose non franchissable = 3

Le score de Mayo ou UC-DAI est semblable à l'indice de Harvey-Bradshaw mais pour la RCH.

Fréquence des selles	0 : normale 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel 3 : >5 selles en plus du nombre habituel
Présence de sang dans les selles	0 : absent 1 : <50% des émissions 2 : > 50% des émissions
Appréciation globale de la gravité	0 : quiescente 1 : activité légère 2 : activité modérée 3 : maladie sévère
Evaluation de la sévérité des lésions endoscopiques	0 : normale ou maladie inactive 1 : anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) 2 : anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions) 3 : anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)

Interprétation :

- ◆ Score < 2 : maladie inactive
- ◆ Score compris entre 3 et 5 : activité faible
- ◆ Score compris entre 6 et 10 : activité modérée
- ◆ Score >11 : activité sévère

Le score UCEIS est le seul score validé pour la RCH. C'est un outil d'aide à la prise en charge des patients atteints de rectocolite hémorragique. Il peut être évalué lors de l'endoscopie, est noté sur un total de 8 et évalue l'état de la muqueuse intestinale selon 3 paramètres.

Trame vasculaire	0 : normal	Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement visible
	1 : disparition partielle	Disparition partielle de la trame vasculaire
	2 : disparition	Disparition complète de la trame vasculaire
Saignement	0 : aucun	Absence de sang visible
	1 : muqueux	Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, lavable lors de l'endoscopie
	2 : luminal, discret	Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière
	3 : luminal modéré ou sévère	Présence nette de sang frais dans la lumière OU suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage
Erosions & Ulcères (lésions les plus sévères)	0 : aucune	Absence d'ulcération visible
	1 : érosions	Ulcérations planes (≤ 5 mm) à fond blanc ou jaune
	2 : ulcérations superficielles	Ulcérations planes (> 5mm), recouvertes d'un enduit fibrineux
	3 : ulcérations profondes	Ulcérations creusantes, à bords surélevés

Annexe 3 : Traitements pharmaceutiques des MICI (d'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé)

MALADIE DE CROHN	
5-ASA : <i>Mésalazine, Sulfasalazine</i>	Traitement d'attaque des poussées légères à modérées et prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes
Corticoïdes d'action systémique par voie générale : <i>Prednisone, Prednisolone, Bétaméthasone</i>	Traitement des poussées
Corticoïdes d'action locale par voie orale : <i>Budésonide</i>	Traitement des localisations iléo-coliques droites
Corticoïdes d'action locale par voie rectale : <i>Béthaméthasone phosphate disodique, Hydrocortisone</i>	À utiliser préférentiellement dans les formes rectales ou avec atteinte du colon gauche
<i>Azathioprine</i>	Traitement des formes modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire
<p>Anti-TNF : <i>Infliximab, Adalimumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Infliximab : médicament réservé à l'usage hospitalier. ◆ Adalimumab : médicament d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en hépato-gastro-entérologie et hépatologie, en dermatologie, en pédiatrie, en médecine interne ou en ophtalmologie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Chez l'adulte : traitement des formes actives, modérées à sévères, chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué. - Chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans : traitement des formes actives sévères chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement comprenant un corticoïde, un immunosuppresseur et un traitement nutritionnel ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. ◆ Compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'Adalimumab sous-cutané, il est conseillé que la première injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée ◆ Des biosimilaires de l'Infliximab et de l'Adalimumab sont disponibles

<p><i>Ustekinumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Présentations à 45 et 90 mg soumises à prescription initiale hospitalière annuelle. Médicament d'exception. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, dermatologie, hépatogastro-entérologie et médecine interne. ◆ Présentations à 130 mg réservées à l'usage hospitalier. Médicament d'exception. Prescription réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie ou en médecine interne 	<p>MC active, modérée à sévère, chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements</p>
<p><i>Vedolizumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie ou en médecine interne 	<p>MC active modérée à sévère, chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements</p>
<p>Les immunosuppresseurs (corticoïdes, thiopurines, anti-TNF, ustekinumab, vedolizumab) ne peuvent être prescrits qu'en l'absence d'infection ou d'abcès évolutif</p>	
<p>Autres traitements selon besoin</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hydrocortisone - HBPM - Médicaments utilisés dans la dépendance nicotinique - Antibiotiques - Fer - Sels de magnésium - Solutions pour nutrition parentérale - Antalgiques per os ou injectables non opioïdes ou opioïdes faibles à l'exception des AINS non salicylés - Antispasmodiques - Acide folique - Alphatocophérol - Vaccination antigrippale, antipneumococcique
<p>RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE</p>	
<p>5-ASA : <i>Mésalazine, Sulfasalazine, Olsalazine</i></p>	<p>Traitement des poussées légères à modérées et préventif de la rechute</p>
<p>4-ASA</p>	<p>Traitement des poussées distales légères à modérées</p>

Corticoïdes d'action systémique par voie générale : <i>Prednisone, Prednisolone, Bétaméthasone</i>	Traitement des poussées
Corticoïdes d'action locale par voie rectale : <i>Béthaméthasone phosphate disodique, Hydrocortisone</i>	Traitement des formes distales
<i>Azathioprine</i>	Traitement des formes modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire
<p>Anti-TNF: <i>Infliximab, Adalimumab, Golimumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ <i>Infliximab</i> : médicament réservé à l'usage hospitalier. ◆ <i>Adalimumab</i> : médicament d'exception, prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en hépato-gastro-entérologie, en dermatologie, en pédiatrie, en médecine interne ou en ophtalmologie ◆ <i>Golimumab</i> : médicament d'exception, prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, en hépato-gastro-entérologie, en pédiatrie et en médecine interne 	<p><u>Indication chez l'adulte pour l'<i>Infliximab</i>, l'<i>Adalimumab</i> et le <i>Golimumab</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des formes actives, modérées à sévères, chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6- mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué <p><i>Indication chez l'enfant et l'adolescent de 6 à 17 ans pour l'<i>Infliximab</i></i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Formes actives sévères chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. ◆ Compte tenu du risque identifié rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec l'<i>Adalimumab</i> sous-cutané, il est conseillé que la 1^{ère} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée ◆ Des biosimilaires de l'<i>Infliximab</i> et de l'<i>Adalimumab</i> sont disponibles
<p><i>Védolizumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hépato-gastro- 	Formes actives, modérées à sévères, chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des antiTNF

entérologie ou en médecine interne	
Les immunosuppresseurs (corticoïdes, azathioprine, anti-TNF, védolizumab) ne peuvent être prescrits qu'en l'absence d'infection ou d'abcès évolutif	
Autres traitements selon besoin	<ul style="list-style-type: none"> - Hydrocortisone - HBPM - Antibiotiques - Fer - Sels de magnésium - Solutions pour nutrition parentérale - Antalgiques per os ou injectables non opioïdes ou opioïdes faibles à l'exception des AINS non salicylés - Antispasmodiques - Vaccination antigrippale, antipneumococcique

Annexe 4 : Questionnaire de dépistage de déficience micronutritionnelle

A - FATIGUE ET TROUBLES DE L'HUMEUR
 Je me sens fatigué(e)
 J'ai des difficultés à me motiver
 J'ai des problèmes de sommeil
 J'ai des difficultés de concentration
 J'ai des difficultés de mémoire
 Je me sens anxieux(se)
 Je me sens angoissé(e) je me sens déprimé(e)

B - TROUBLES DIGESTIFS
 Je ressens des brûlures à l'estomac
 J'ai des reflux acides
 Je ressens des nausées
 J'ai des diarrhées
 Je suis constipé(e)
 Je présente des alternances diarrhée/constipation
 J'ai des ballonnements après manger
 J'ai des crises de colite

C - TROUBLES OSTÉO-ARTICULAIRES ET DÉGÉNÉRATIFS
 Je ressens des douleurs au niveau du dos, du cou
 Je souffre des articulations (poignets, coudes, épaules, chevilles, genoux, hanches)
 J'ai mal dans les muscles, les tendons
 Quand je fais du sport, je me blesse facilement
 J'ai une maladie rhumatismale
 Je souffre des yeux (cataracte, yeux secs...)

D - TROUBLES INFECTIEUX
 Je présente régulièrement les troubles suivants :
 • maux de gorge, angines, rhumes, sinusites, otites
 • bronchites, infections des poumons
 J'ai régulièrement des infections urinaires
 J'ai régulièrement des infections génitales
 J'ai régulièrement des infections digestives
 J'ai régulièrement des infections cutanées

E - TROUBLES CUTANÉS
 J'ai la peau sèche
 Je fais régulièrement de l'eczéma
 Je fais de l'acné
 J'ai souvent de l'herpès au niveau du visage
 Je perds mes cheveux ; ils sont ternes, cassants
 Mes ongles sont cassants ; ils se dédoublent

F - TROUBLES CIRCULATOIRES
 J'ai les jambes lourdes
 Je fais de l'œdème (chevilles, mains, doigts...)
 J'ai souvent les extrémités froides
 J'ai des fourmillements aux extrémités
 J'ai des troubles avant les règles (seins tendus, douleurs, fatigue, déprime)

G Je CONSOMME RÉGULIÈREMENT

Du tabac
 de 1 à 4 cigarettes par jour = 1
 de 5 à 15 cigarettes par jour = 2
 Plus de 15 cigarettes par jour = 3

De l'alcool
 Plus de 3 verres et moins de 75cl de vin par jour = 1
 Entre 75 et 150 cl par jour = 2
 Plus de 150 cl par jour = 3

Un médicament
 Régulièrement = 2
 Tous les jours = 3

J'utilise un contraceptif
 Oral (pilule) = 3
 Stérilet = 3

Je suis donneur de sang = 3

Etudiez votre score...
D. D. M.

RENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES

Nom :

Prénom :

Tél : Email :

Date de naissance :

Taille :

Poids :

Profession :

Nombre d'heure(s) d'activités physiques par semaine :

Dépistage de Déficience Micronutritionnelle

Veuillez bien répondre à l'ensemble de ces questions, en utilisant la cotation suivante :

0 = Je ne ressens jamais ce symptôme

1 = Je ressens de temps en temps ce symptôme... mais ce symptôme est peu gênant

2 = Je ressens ce symptôme de manière répétée... ce symptôme est assez gênant, je souhaiterais m'en débarrasser

3 = Je ressens ce symptôme en permanence... ce symptôme me gêne beaucoup, je n'arrive pas à m'en débarrasser.

puis remettez votre DDM à votre Micronutritionniste

IEDM Institut Européen de Diététique et Micronutrition

IEDM, 20 rue Emeriau, 75015 Paris - Tél : 08 10 00 43 36
 contact@iedm.asso.fr - Site internet : www.iedm.asso.fr
 Association loi 1901 - déclaration à la Préfecture de Paris sous le n° 001297799

Les déséquilibres alimentaires et les déficits micronutritionnels peuvent entraîner des difficultés de fonctionnement au sein de notre organisme. Ces difficultés se traduisent par un certain nombre de symptômes qui représentent des troubles fonctionnels.

Selon l'IEDM, le DDM va permettre de classer ces troubles fonctionnels et de scorer les différentes perturbations. Ainsi « A » désigne les troubles de l'humeur et la fatigue, « B » les troubles fonctionnels digestifs, « C » les troubles ostéo-articulaires, « D » les troubles infectieux, « E » les troubles cutanés et « F » les troubles circulatoires

Chaque rubrique comprend en moyenne 6 questions cotées de 0 à 3 ; on obtient donc un score A, un score B, C, D, E ou F. Les scores peuvent être regroupés entre eux afin que le médecin puisse établir un diagnostic fonctionnel de perturbation dans un ou plusieurs des quatre maillons de l'organisme :

- L'interface digestive avec le microbiote
- La protection cellulaire
- La communication cellulaire
- Les neurotransmetteurs nécessaires au bon fonctionnement de notre cerveau

Annexe 5 : Questionnaire alimentaire

QUELLES SONT VOS HABITUDES ALIMENTAIRES ?

Boissons : quelle quantité buvez-vous chaque jour ?

Eau	laquelle	Soda	lesquels
Vin	lesquels	Alcool	lesquels
Café	Thé		

Combien de fois par semaine consommez-vous... ?

De la viande	lesquelles	mode de cuisson
Du poisson	lesquels	mode de cuisson
Des oeufs		modes de cuisson

Des produits laitiers	Quelle quantité par jour ?	
Lait	Lait 1/2 écrémé	Lait écrémé
Lait de vache	Lait de chèvre	Autre
Fromages	lesquels	
Yaourts	lesquels	

Des céréales	lesquelles	Des fruits
Du pain	lequel	Des légumes cuits
Des féculents (pâtes, riz, pommes de terre)		Des crudités
Des légumineuses (lentilles, haricots blancs, pois, fèves)		

Des pâtisseries (gâteaux, sucreries, barres chocolatées)
Des viennoiseries (croissants, pains au chocolat...)
Quelle(s) huile(s) d'assaisonnement utilisez vous?

QUEL EST VOTRE ÉQUILIBRE ALIMENTAIRE SUR UNE JOURNÉE ?

Nombre de portions	Eau Gr 1	Protéines Gr 2	Laitages Gr 3	Produits céréaliers Gr 4	Fruits et légumes Gr 5	Sucreries et boissons sucrées
Petit Déjeuner						
Déjeuner						
Goûter						
Dîner						
En dehors des repas						

COMMENT CALCULER VOS PORTIONS ? J'UTILISE LES ÉQUIVALENCES DE PORTIONS ...

1 portion =	
Groupe 1 : Eau	1 verre de 25 cl
Groupe 2 : Protéines	1 morceau de viande = 1 part de poisson = 2 oeufs
Groupe 3 : Laitages	1 bol de lait = 1 yaourt = 1 part de fromage (environ 1/8 de camembert)
Groupe 4 : Produits céréaliers	1 bol de céréales, de muesli ou de flocons d'avoine = 1 morceau de pain = 1 tarte = 1 assiette de riz, de pâtes ou de pommes de terre = 1 assiette de lentilles ou de haricots blancs = 1 assiette de semoule
Groupe 5 : Fruits et légumes	1 fruit = 1 salade de fruits = 1 compote = 1 salade = 1 crudité = 1 assiette de légumes cuits
Sucreries et boissons sucrées	20 cl de boisson sucrée = 1 barre chocolatée = 1 gâteau = 1 croissant = 5 bonbons

Pour équilibrer et diversifier son alimentation tous les jours Une pyramide bien équilibrée comprend :



Le principe
Pour équilibrer harmonieusement son alimentation, il est utile de construire sa pyramide alimentaire sur une journée.

RENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES
Nom : Prénom : Date de naissance :
Tél : Email : Taille : Poids :
Profession : Nombre d'heure(s) d'activités physiques par semaine :

Questionnaire Alimentaire Q.A.

IEDM

Votre alimentation nous intéresse...

Votre manière de vous alimenter entraîne-t-elle un déficit ?

Pour le savoir, remplissez ce questionnaire : votre micronutritionniste saura vous conseiller !

Remettez votre Q.A. à votre Micronutritionniste



IEDM, 20 rue Emeriau, 75015 Paris - Tél : 08 10 00 43 34
contact@iedm.asso.fr - Site internet : www.iedm.asso.fr
Association loi 1901 - déclaration à la Préfecture de Paris sous le n° 00129779P

Il s'agit d'un relevé de l'alimentation du patient, sur une journée et sur une semaine. Ce questionnaire a plusieurs objectifs, dont le principal est pédagogique :

- Il permet au patient de repérer la surconsommation ou la sous consommation d'une famille d'aliments.
- Il permet de préciser les habitudes alimentaires, en ajustant la consommation quotidienne et en la comparant au déclaratif de la consommation hebdomadaire.
- Une fois l'ajustement des portions quotidiennes réalisé, on peut commencer à visualiser avec le patient sa pyramide alimentaire sur 1 journée ; en pratique si l'alimentation est correctement équilibrée cette pyramide forme « un triangle » comme présentée en Figure 1 en première partie.

Références bibliographiques

1. Kaplan, G. G. & Ng, S. C. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* **152**, 313-321.e2 (2017).
2. Black, C. J. & Ford, A. C. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **17**, 473–486 (2020).
3. Kaplan, G. G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **12**, 720–727 (2015).
4. Molodecky, N. A. *et al.* Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology* **142**, 46-54.e42 (2012).
5. Treuting, P. M., Arends, M. J. & Dintzis, S. M. 11 - Upper Gastrointestinal Tract. in *Comparative Anatomy and Histology (Second Edition)* (eds. Treuting, P. M., Dintzis, S. M. & Montine, K. S.) 191–211 (Academic Press, 2018). doi:10.1016/B978-0-12-802900-8.00011-7.
6. *Les fondamentaux de la pathologie digestive - Laurent Beaugerie ,... - Librairie Eyrolles.*
7. Ali, A., Tan, H. & Kaiko, G. E. Role of the Intestinal Epithelium and Its Interaction With the Microbiota in Food Allergy. *Front. Immunol.* **11**, (2020).
8. Michael A. McGuckin, R. E. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases.
9. Turner, J. R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* **9**, 799–809 (2009).
11. Scott, K. P., Gratz, S. W., Sheridan, P. O., Flint, H. J. & Duncan, S. H. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol Res* (2013) doi:10.1016/j.phrs.2012.10.020.
13. Halper-Stromberg, A. & Dalal, S. R. The Role of the Microbiome in the Etiology of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin. Colon Rectal Surg.* **36**, 120–126 (2023).
14. Zuo, T. & Ng, S. C. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Front. Microbiol.* **9**, (2018).

15. Manichanh, C., Borruel, N., Casellas, F. & Guarner, F. The gut microbiota in IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **9**, 599–608 (2012).
16. Rahmouni, O., Dubuquoy, L., Desreumaux, P. & Neut, C. Microbiote intestinale et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences* **32**, 968–973 (2016).
17. Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P. & Hashash, J. G. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *SI Crohn's Dis.* **64**, 20–57 (2018).
18. Haubich, W. S. Crohn of Crohn's disease. *Gastroenterology* **116**, 1034 (1999).
19. Gade, A. K., Douthit, N. T. & Townsley, E. Medical Management of Crohn's Disease. *Cureus* **12**, e8351–e8351 (2020).
20. Maladie de Crohn | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive.
21. Epidémiologie des maladies digestives. in *Le Livre Blanc de l'Hépatogastroentérologie* © SNFGE, 2001.
22. Ananthakrishnan, A. N. *et al.* Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **15**, 39–49 (2018).
23. Ananthakrishnan, A. N. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **12**, 205–217 (2015).
24. Matricon, J. Immunopathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences* **26**, 405–410 (2010).
25. Duclos, B. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales. *JMV-J. Médecine Vasc.* **42**, 91–92 (2017).
27. Santos, M. P. C., Gomes, C. & Torres, J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann. Gastroenterol.* **31**, 14–23 (2018).
28. Kökten, T., Hansmann, F., Melhem, H. & Peyrin-Biroulet, L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hegel* **2**, 119–129 (2016).

29. Jostins, L. *et al.* Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* **491**, 119–124 (2012).
30. Foster, A. & Jacobson, K. Changing Incidence of Inflammatory Bowel Disease: Environmental Influences and Lessons Learnt from the South Asian Population. *Front. Pediatr.* **1**, 34 (2013).
31. Timmer, A., Sutherland, L. R. & Martin, F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn’s disease. *Gastroenterology* **114**, 1143–1150 (1998).
33. Dalmaso, G. *et al.* Crohn’s Disease-Associated Adherent-Invasive Escherichia coli Manipulate Host Autophagy by Impairing SUMOylation. *Cells* **8**, 35 (2019).
34. Qiu, P. *et al.* The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **12**, 733992 (2022).
36. Khor, B., Gardet, A. & Xavier, R. J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* **474**, 307–317 (2011).
37. Ulcerative Colitis | Hopkins Medicine
39. Villanacci, V. *et al.* Histopathology of IBD Colitis. A practical approach from the pathologists of the Italian Group for the study of the gastrointestinal tract (GIPAD). *Pathologica* **113**, 39–53 (2021).
40. Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des complications (Reco ECCO-ESGAR 2019). *FMC-HGE*
41. Moniuszko, A., Wiśniewska, A. & Rydzewska, G. Biomarkers in management of inflammatory bowel disease. *Przegląd Gastroenterol.* **8**, 275–283 (2013).
42. Maladie de Crohn recommandations HAS
43. Rectocolite hémorragique recommandations HAS
44. Ringel, Y. & Drossman, D. A. Psychosocial Aspects of Crohn’s Disease. *Surg. Clin. North Am.* **81**, 231–252 (2001).
45. Fiche Maladies inflammatoires intestinales 2021 | Assurance Maladie AMELI
46. Trémolières, J. *Nutrition: physiologie, comportement alimentaire.* (1973).

47. Riché, M. D. *Micronutrition, santé et performance: Comprendre ce qu'est vraiment la micronutrition*. (De Boeck Supérieur, 2008).
48. Les besoins reflètent les dépenses : notion de métabolisme de base. *Nicolas Aubineau - Diététicien Nutritionniste du Sport*
49. Watford, M. & Wu, G. Protein. *Adv. Nutr.* **9**, 651–653 (2018).
51. Belanger, M.-J. & Leblanc, M. *La nutrition*. (CHENELIERE, 2021).
52. Dion, M. *Matériaux de contactologie*. (CCDMD, 2010).
53. Chevalier, L. *Nutrition : principes et conseils*. (MASSON, 2009).
54. Schlienger, J.-L. *Nutrition clinique pratique: Chez l'adulte, l'enfant et la personne âgée*. (Elsevier Health Sciences, 2018).
55. Terminologie des sucres et des glucides - The Canadian Sugar Institute.
56. Lecerf, J.-M. & Schlienger, J.-L. *Nutrition préventive et thérapeutique*. (Elsevier Masson, 2020).
57. Que sont les vitamines ? *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* (2012).
59. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to zinc and maintenance of normal skin (ID 293), DNA synthesis and cell division (ID 293), contribution to normal protein synthesis (ID 293, 4293), maintenance of normal serum testosterone concentrations (ID 301), “normal growth” (ID 303), reduction of tiredness and fatigue (ID 304), contribution to normal carbohydrate metabolism (ID 382), maintenance of normal hair (ID 412), maintenance of normal nails (ID 412) and contribution to normal macronutrient metabolism (ID 2890) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* **8**, 1819 (2010).
60. Ohashi, W. & Fukada, T. Contribution of Zinc and Zinc Transporters in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *J. Immunol. Res.* **2019**, 8396878 (2019).
61. Excessive zinc supplementation can be dangerous to your health. *Mather Hospital* (2020).

62. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to selenium and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 277, 283, 286, 1289, 1290, 1291, 1293, 1751), function of the immune system (ID 278), thyroid function (ID 279, 282, 286, 1289, 1290, 1291, 1293), function of the heart and blood vessels (ID 280), prostate function (ID 284), cognitive function (ID 285) and spermatogenesis (ID 396) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* **7**, 1220 (2009).
63. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* (2021).
64. Le calcium : pourquoi et comment en consommer ? *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail* (2022).
65. Chapuy, M. C. *et al.* Vitamin D₃ and Calcium to Prevent Hip Fractures in Elderly Women. *N. Engl. J. Med.* **327**, 1637–1642 (1992).
66. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to iron and formation of red blood cells and haemoglobin (ID 374, 2889), oxygen transport (ID 255), contribution to normal energy-yielding metabolism (ID 255), reduction of tiredness and fatigue (ID 255, 374, 2889), biotransformation of xenobiotic substances (ID 258), and “activity of heart, liver and muscles” (ID 397) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* **8**, 1740 (2010).
67. Camaschella, C. Iron deficiency. *Blood* **133**, 30–39 (2019).
68. Akram, M. *et al.* Vitamins and Minerals: Types, Sources and their Functions. in *Functional Foods and Nutraceuticals* (eds. Egbuna, C. & Dable Tupas, G.) 149–172 (Springer International Publishing, 2020). doi:10.1007/978-3-030-42319-3_9.
69. *Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352* (2006).

70. Règlement (UE) no 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.
71. Fang, S., Zhuo, Z., Yu, X., Wang, H. & Feng, J. Oral administration of liquid iron preparation containing excess iron induces intestine and liver injury, impairs intestinal barrier function and alters the gut microbiota in rats. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **47**, 12–20 (2018).
72. Anderson, C. J., Clark, D. E., Adli, M. & Kendall, M. M. Ethanolamine Signaling Promotes Salmonella Niche Recognition and Adaptation during Infection. *PLOS Pathog.* **11**, e1005278 (2015).
73. Thiennimitr, P. *et al.* Intestinal inflammation allows Salmonella to use ethanolamine to compete with the microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 17480–17485 (2011).
74. Sperandio, V. Take Your Pick: Vitamins and Microbiota Facilitate Pathogen Clearance. *Cell Host Microbe* **21**, 130–131 (2017).
75. Thiennimitr, P. *et al.* Intestinal inflammation allows Salmonella to use ethanolamine to compete with the microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 17480–5 (2011).
76. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive.
77. Basson, A. Vitamin D and Crohn's Disease in the Adult Patient. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **38**, 438–458 (2014).
78. Wang, H. *et al.* Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging Dis.* **8**, 346–353 (2017).
79. Jeffery, L. E. *et al.* Vitamin D Antagonises the Suppressive Effect of Inflammatory Cytokines on CTLA-4 Expression and Regulatory Function. *PLoS ONE* **10**, e0131539 (2015).

80. Bashir, M. *et al.* Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *Eur. J. Nutr.* **55**, 1479–1489 (2016).
81. Sun, J. Dietary Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Microbiome. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **21**, 471–474 (2018).
82. Tabatabaeizadeh, S.-A., Tafazoli, N., Ferns, G. A., Avan, A. & Ghayour-Mobarhan, M. Vitamin D, the gut microbiome and inflammatory bowel disease. *J. Res. Med. Sci. Off. J. Isfahan Univ. Med. Sci.* **23**, 75 (2018).
83. Clark, A. & Mach, N. Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. *Front. Immunol.* **7**, 627 (2016).
84. Garg, M. *et al.* The Effect of Vitamin D on Intestinal Inflammation and Faecal Microbiota in Patients with Ulcerative Colitis. *J. Crohns Colitis* **12**, 963–972 (2018).
85. Schäffler, H. *et al.* Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn’s disease patients, but not in healthy controls. *J. Dig. Dis.* **19**, 225–234 (2018).
86. Yang, L. *et al.* Therapeutic Effect of Vitamin D Supplementation in a Pilot Study of Crohn’s Patients. *Clin. Transl. Gastroenterol.* **4**, e33 (2013).
87. Nadeem Aslam, M. *et al.* Calcium Reduces Liver Injury in Mice on a High-Fat Diet: Alterations in Microbial and Bile Acid Profiles. *PLOS ONE* **11**, e0166178 (2016).
89. Sajadinejad, M. S., Asgari, K., Molavi, H., Kalantari, M. & Adibi, P. Psychological Issues in Inflammatory Bowel Disease: An Overview. *Gastroenterol. Res. Pract.* **2012**, 106502 (2012).
90. Cámara, R. J. A. *et al.* Effects of social support on the clinical course of Crohn’s disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **17**, 1277–1286 (2011).
91. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study - PubMed.

92. *Arrêté du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient.*
93. Haute Autorité de Santé - Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques.
94. Qu'est-ce que Mon espace santé (dossier médical partagé) ? | Service public

Références internet

10. La structure de l'épithélium intestinal. *La structure de l'épithélium intestinal* | *Penser Santé*
<https://www.pensersante.fr/la-structure-de-lepithelium-intestinal>.
12. L'évolution du microbiote intestinal au cours de la vie, à découvrir en infographie - Gut Microbiota for Health. <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/levolution-du-microbiote-intestinal-au-cours-de-la-vie-a-decouvrir-en-infographie/>.
26. MICI – maladie inflammatoire chronique de l'intestin | ma vie avec la MICI... <https://ma-vie-avec-mici.ch/aperçu-de-la-mici/mici>.
32. Rôle du microbiote dans les MICI. <https://www.digestscience.com/fr/actualites/278-role-du-microbiote-dans-les-mici>.
35. Rôle de l'épithélium intestinal et de la réponse immunitaire innée. *Biocodex Microbiota Institute* <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/role-de-lepithelium-intestinal-et-de-la-reponse-immunitaire-innee>.
38. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : «survival kit» pour internistes et généralistes. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-233/les-maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-survival-kit-pour-internistes-et-generalistes>.
50. Obre, E. Spike, kératine, titine et hémoglobine : Quel est le point commun ? (L'odyssée de la cellule #5). *Elysia Bioscience* <https://www.elysia-bioscience.com/spike-keratine-titine-et-hemoglobine-quel-est-le-point-commun-lodysee-de-la-cellule-5-proteines/> (2021).
58. Qu'est-ce que la micronutrition ? *IEDM* <https://www.iedm.asso.fr/la-micronutrition/definition-de-la-micronutrition/>.
88. Composants du microbiote intestinal. *The BioArte* <https://thebioarte.com/fr/composants-du-microbiote-intestinal/>.

Résumé

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, regroupant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, touchent 2,5 millions de personnes dans le monde. Elles se caractérisent par une inflammation chronique de l'intestin, ainsi que par l'alternance de phases de récurrence et de rémission. Compte tenu du caractère imprévisible des poussées, médecins et patients tentent d'identifier des facteurs qui permettraient de les anticiper et donc de mieux les contrôler. Néanmoins, aucune étude n'a encore pu identifier clairement l'étiologie des rechutes dans ces maladies. Ce travail de thèse vise à définir les facteurs micro-nutritionnels pouvant avoir un impact dans l'apparition, et l'activité de ces maladies mais également de l'implication du pharmacien d'officine dans le suivi des MICI.

Ces maladies sont particulièrement sujettes à des déficits en micronutriments, du fait de l'inflammation présente au niveau intestinal, engendrant une mauvaise absorption. Les différents traitements et difficultés à s'alimenter ont également un impact sur le statut micro-nutritionnel des malades. Il semble donc important de combler ces déficits.

L'étude de cette supplémentation à travers cette thèse met en évidence le possible impact des micronutriments sur l'inflammation, et pourrait ainsi être utilisée de façon préventive, pour limiter l'activité de ces maladies. En effet, les micronutriments influencent le microbiote intestinal. Une dysbiose du microbiote étant une possible étiologie des MICI, un effet positif des micronutriments sur l'équilibre bactérien intestinal est une solution révolutionnaire pour améliorer la qualité de vie de millions de patients. La perspective de la supplémentation de micronutriments dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques confirme la place centrale de conseil du pharmacien envers les patients en matière d'alimentation ou de compléments alimentaires. De véritables protocoles de prise en charge et une réglementation plus stricte devront être mis en place afin d'encadrer les compléments alimentaires, qui peuvent avoir des risques importants sur la santé des patients.

Mots-clés

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), micronutrition, compléments alimentaires, microbiote intestinal

Abstract

Chronic inflammatory bowel disease, which includes Crohn's disease and ulcerative colitis, affects 2.5 million people worldwide. They are characterized by chronic inflammation of the intestine, and alternating phases of relapse and remission. Given the unpredictable nature of relapses, doctors and patients are trying to identify factors that could help anticipate them and thus better control them. Nevertheless, no study has yet been able to clearly identify the etiology of relapses in these diseases. The aim of this thesis is to define the micro-nutritional factors that may have an impact on the onset and activity of these diseases, as well as the role of the dispensing pharmacist in monitoring IBD.

These diseases are particularly prone to micronutrient deficiencies, due to the inflammation present in the intestine, which results in poor absorption. The various treatments and eating difficulties also have an impact on the micro-nutritional status of the patient. It therefore seems important to make up for these deficiencies.

The study of this supplementation through this thesis highlights the possible impact of micronutrients on inflammation, and could thus be used preventively to limit the activity of these diseases. Indeed, micronutrients influence the intestinal microbiota. As dysbiosis at this level is a possible etiology of IBD, a positive effect of micronutrients on intestinal bacterial balance is a revolutionary solution for improving the quality of life of millions of patients. The prospect of micronutrient supplementation in the treatment of chronic inflammatory diseases confirms the pharmacist's central role in advising patients on diet and dietary supplements. Genuine management protocols and stricter regulations will need to be put in place to provide a framework for dietary supplements, which can have significant health risks for patients.

Key words

Chronic inflammatory bowel disease (IBD), micronutrition, dietary supplements, intestinal microbiota

Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiante

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :