

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 24 mai 2018

Par M. Timothée Defretin

**Les biothérapies dans les maladies
inflammatoires de l'intestin (MICI)**

Membres du jury :

Président :

BERTIN Benjamin, Maître de conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Directeur de thèse :

HERMANN Emmanuel, Maître de conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Assesseur :

SIMON Nicolas, Docteur en pharmacie, Maître de conférences laboratoire pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Membre extérieur :

Madame TACQUET Françoise, Docteur en pharmacie, pharmacie du Théâtre à Lille.

PARIENTE Benjamin, Docteur en médecine service Gastro-entérologie CHR Lille



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET
Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ	Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Hermann, je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer cette thèse, de la patience et du temps que vous avez accordé à mes sollicitations, de vos conseils avisés et votre pédagogie. Je vous prie de trouver dans cette thèse l'expression de ma profonde estime et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Bertin, je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse, de votre disponibilité et de l'intérêt que vous portez à ce travail. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur Pariente et à Monsieur Simon, je vous remercie pour le suivi que vous avez accordé à ce travail et suis honoré que vous ayez pris part au jury. Je vous remercie une nouvelle fois de m'avoir encadré lors de mon stage hospitalier dans le service de gastro-entérologie. J'y ai beaucoup appris et cela m'a permis d'écrire cette thèse. Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma reconnaissance.

A Mesdames Annie et Françoise Tacquet, d'avoir accepté de faire partie du jury et pour l'ensemble de ce que vous avez pu m'apporter ces cinq dernières années. Votre humanité et votre dévouement sont pour moi un exemple qui m'inspire et que je vise à reproduire chaque jour.

A Alix pour l'amour, la complicité, la tendresse et le soutien que tu m'apportes au quotidien.

A mes parents, pour leur confiance, leur écoute et leur soutien sans faille qui m'ont permis de réaliser ces études dans les meilleures conditions.

A Benoit, Elise et Claire qui m'ont toujours soutenu et encouragé.

A Isa, Domi, Lise et Constance, pour leur soutien et nombreux encouragements.

A Victorien, Lambert, Victor, Antoine, Baptiste, Simon, Thibault, Elie, Navid pour tous ces moments de franche camaraderie passés ensemble au collège, au lycée, à la fac, en soirée et ceux qui restent à venir.

A Guillaume et Anne-Laure pour tous ces bons moments passés ensemble en cours, en sortie champignon, en TP, en travaux de groupes et en soirées.

Table des matières

Introduction.....	15
I. Les MICI.....	17
A. Présentation générale des MICI	17
B. Épidémiologie des MICI	19
C. Etiologie des MICI	20
1. Susceptibilité génétique	20
2. Rôle de l'environnement.....	21
3. Le microbiote	23
II. Physiopathologie - immunologie des MICI	25
A. Introduction.....	25
B. Mécanisme d'une réponse immunitaire normale	26
1. La barrière épithéliale	26
2. L'immunité innée	26
3. L'immunité adaptative.....	28
4. Chez une personne saine.	29
C. Les perturbations immunitaires au niveau de la muqueuse chez un patient atteint de MICI	30
D. Diagnostic, topographie des lésions, manifestations Cliniques.	32
1. Diagnostic et topographie des lésions.	32
2. Manifestations digestives	33
3. Manifestations extra-digestives (articulaires, cutanées).....	34
E. Complications des MICI	36
F. Vaccination et risque infectieux.....	37
III. Prise en charge des MICI	39
A. Stratégies thérapeutiques : Step-up / Top-down.....	39
B. Les différentes classes thérapeutiques utilisées dans les MICI	40
1. Les dérivés salicylés.....	40
2. Les corticoïdes	42
3. Les immunosuppresseurs	43
4. Les biothérapies	45
5. Les biothérapies par anticorps Anti-TNF α	49
6. Les biosimilaires.....	58

7.	La chirurgie	58
IV.	Accompagnement des patients	59
1.	Conseils diététiques.....	59
2.	Vie personnelle et professionnelle	59
3.	Automédication	59
4.	Grossesse	59
5.	Contraception.....	59
	Introduction	61
I.	Matériels et méthodes.....	62
1.	Protocole	62
2.	Traitement statistique	62
II.	Résultats.....	63
1.	Caractéristiques de la cohorte.....	63
1.	Intensité des symptômes.	68
2.	Perception du traitement.....	68
III.	Discussion.....	72
IV.	Conclusion	73

Liste des Abréviations

5-ASA : Acide-5-aminosalicylique
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ASCA anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*
ATG16L1 : Autophagy 16 like 1
BCG : Bacille de Calmette et Guérin
C : (Domaine) constant
CDR : Complementarity determining region
Cp : Comprimé
CPA : Cellule dendritique présentatrice d'antigène
CRP : protéine C-réactive
DAMP : Danger associated molecular pattern
FcR : Récepteur des fragments constants
H : (Chaîne) lourde
HLA : Human leucocyte antigens
HTA : Hypertension artérielle
IBD : Inflammatory bowel disease
Ig : immunoglobuline A
IL : Interleukine
IM : Intra musculaire
IRGM : Immunity related GTPase M
L : (Chaîne) légère
LPS : Lipopolysaccharides
MC : Maladie de Crohn
MDP : Mural dipeptide bactérien
MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MyD88 : Myeloid differentiation factor 88

NFS : Numération de formule sanguine

NFKB : *Nuclear factor kappa B*

NK : Natural killer *NOD2* : Nucleotide oligomerization domain 2

PAMPs : Pathogen associated Molecular Pattern

PANCA : *Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies*

PGN : Peptidoglycane

PNN : Polynucléaires neutrophiles.

RCH : Recto-colite hémorragique

ROR : Rougeole oreillons rubéole

SC : Sous-cutané

TCR : récepteur des cellules T

TGF : Facteur de croissance transformant

PGE2 : prostaglandine E2

TJ : Tight junctions

TLR : *Toll-like receptors*

V : (Domaine) variable

VHB : Virus de l'hépatite B

VZV : Virus varicelle-zona

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont représentées par deux grandes pathologies : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Elles se caractérisent par des troubles gastro-intestinaux chroniques, une inflammation de la muqueuse du tube digestif, des douleurs abdominales et des diarrhées parfois sanglantes. De plus, ces pathologies s'inscrivent dans une chronicité alternée entre périodes de poussées et de rémission.

Ce sont des maladies avec des connotations environnementales et individuelles associées à des anomalies inflammatoires.

Cinq catégories de traitements sont utilisées : les salicylés, les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les antibiotiques et les biothérapies (notamment les anticorps anti-TNF α ou anti-intégrine).

Par ailleurs, les effets secondaires de ces traitements sont malheureusement fréquents et ont un impact sur la qualité de vie des patients. C'est pourquoi il est important de les connaître et de savoir les gérer à l'officine.

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de MICI a évolué ces dernières années vers une introduction de plus en plus précoce des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs ainsi qu'avec l'utilisation de nouvelles biothérapies telles que l'Infliximab ou le Védolizumab.

Néanmoins, il n'existe que peu de données sur le ressenti des patients face à ces nouveaux traitements.

Une étude a été réalisée au CHR de Lille auprès de patients traités par biothérapie. Son objectif en plus de faire une « photographie » du ressenti des patients traités au CHR de Lille est de chercher à mettre en évidence des facteurs ayant un impact sur la qualité de vie des patients atteints de MICI.

Dans une première partie nous allons définir les MICI et leurs principaux facteurs de risque. Puis, nous développerons les mécanismes physiopathologiques et immunologiques de ces maladies, les différentes manifestations cliniques observées (digestives et extra-digestives), les critères permettant le diagnostic ainsi que les éventuelles complications.

Dans une troisième partie nous présenterons la prise en charge des MICI en exposant les différentes classes thérapeutiques actuellement disponibles.

Enfin, la quatrième partie sera consacrée à l'étude réalisée au CHR de Lille dans le cadre de cette thèse et les données recueillies y seront détaillées.

I. Les MICI

A. Présentation générale des MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent principalement deux pathologies : la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC).

C'est en 1875 que Wilks et Morson décrivent les aspects anatomo-cliniques de la RCH et proposent l'appellation de colite ulcéreuse. Hale White en détermine le cadre nosologique (la maladie est classée d'après ses caractères distinctifs) en 1895.

Concernant la maladie de Crohn, Mosschowitz et Wilensky furent respectivement en 1923 et 1927, les premiers à parler de « granulome non spécifique de l'intestin grêle ». Elle sera considérée comme condition médicale lors de sa description par le Dr Crohn, le Dr Leon Ginzburg et le Dr Gordon D. Oppenheimer en 1932 sous le nom « d'iléite terminale » et sera ainsi baptisée du nom du gastro-entérologue Dr Burrill B. Crohn.

Concernant la symptomatologie, la MC et la RCH se caractérisent par des troubles gastro-intestinaux chroniques, une inflammation de la muqueuse du tube digestif, des douleurs abdominales et diarrhées parfois sanglantes. Ces pathologies présentent en alternance des périodes de poussées et de rémissions, leur étiologie n'étant pas encore clairement définie même si certains facteurs semblent être mis cause.¹

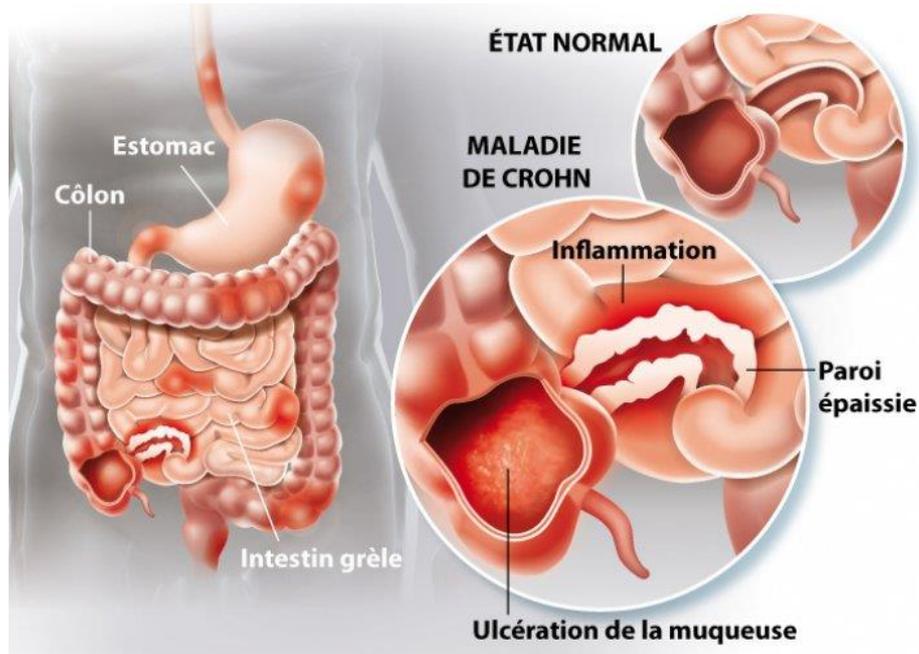
Ces deux maladies ont longtemps été à l'origine de nombreux débats entre ceux qui pensaient qu'il s'agissait de deux formes différentes d'une même maladie à ceux qui les séparent formellement ; leurs signes cliniques n'étant pas toujours très clairs.

Cependant ces deux pathologies se différencient principalement par le siège de leurs lésions.

En effet, les lésions inflammatoires de la MC peuvent atteindre l'ensemble du tractus digestif, de la muqueuse buccale à l'anus. Ces lésions apparaissent de façon simultanée ou successive sur un ou plusieurs segments du tube digestif.

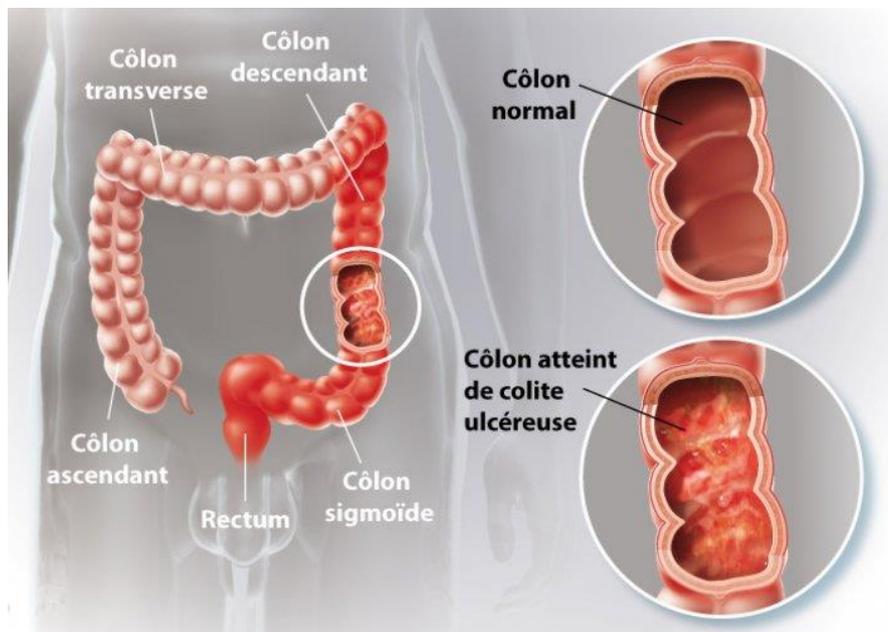
En fonction de la localisation sur le tube digestif, certains signes prédomineront. Par exemple, en cas d'atteinte de la partie terminale de l'intestin grêle (iléon), on observera principalement des douleurs et la diarrhée, alors qu'en cas d'atteinte du gros intestin (côlon) en particulier dans sa partie terminale (rectum) il y aura surtout la présence de glaires et de sang dans les selles.

Figure 1. La muqueuse intestinale dans la maladie de Crohn²



La RCH, contrairement à la MC, siège uniquement au niveau du côlon. Les lésions de la RCH sont caractérisées par une inflammation régulière de la muqueuse, sans intervalle de zones saines.

Figure 2. La muqueuse intestinale dans la RCH³



Les lésions observées dans la MC sont habituellement segmentaires, asymétriques et séparées par des intervalles de muqueuse saine.

B. Épidémiologie des MICI

Les données épidémiologiques dans les MICI sont difficiles à obtenir puisque les critères diagnostics ainsi que la population étudiée (hospitalière ou générale) varient selon les études. La prévalence est également difficile à établir à cause de la durée d'évolution longue et le caractère parfois asymptomatique de ces maladies.

Globalement, il existe un gradient Nord/Sud en Europe avec une incidence plus importante dans les pays fortement développés du Nord, cette augmentation ne semblant pas être en lien avec la consommation de tabac et le niveau d'éducation. Mais depuis les années 1990, on observe une augmentation de l'incidence dans les pays émergents nouvellement industrialisés. C'est le cas de certains pays d'Afrique et d'Asie et l'Amérique du Sud notamment le Brésil.⁴

Figure 3. Le gradient Nord/Sud des MICI



Tableau 1. L'incidence et la prévalence en Europe de la MC et la RCH.

Pour 100 000 habitants	MC	RCH
Incidence	0,7 à 9,8	1,5 à 20,3
Prévalence	8,3 à 214	21,4 à 243

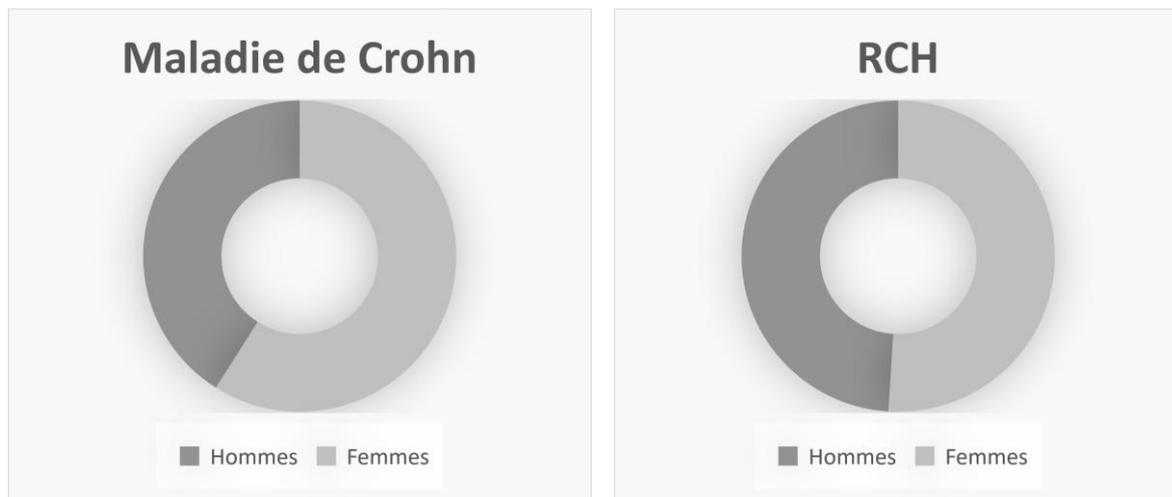
En Europe l'incidence de la maladie de Crohn varie de 0,7 à 9,8 cas pour 100 000 habitants et celle de la RCH de 1,5 à 20,3. La prévalence est de 8,3 à 214 pour 100 000 habitants pour la maladie de Crohn et 21,4 à 243 pour 100 000 habitants pour la RCH.⁵

On dénombre près de 210 000 personnes atteintes de MICI en France avec un nombre légèrement plus élevé de femmes (55% de femmes contre 45% d'hommes).

Dans les Hauts-de-France, les MICI concernent près de 25 600 personnes (soit 12% des malades atteints de MICI en France) avec encore une fois une légère majorité de femmes (54% contre 46% d'hommes.)

Le ratio de femmes est de 1,43 pour la MC et de 1,04 pour la RCH.

Figure 4. Ratio des sexes dans les MICI



La MC touche principalement les sujets jeunes avec un pic de diagnostic entre 15 et 35 ans. Concernant la RCH, elle apparaît essentiellement entre 30 et 40 ans, avec un second pic vers 60-70 ans.⁶

C. Etiologie des MICI

1. Susceptibilité génétique

Le facteur génétique dans le déclenchement d'une MICI semble important puisqu'une personne ayant au premier degré de parenté quelqu'un ayant une MC ou une RCH présente 10 fois plus de risques de déclencher cette même maladie.⁷

Cette prédisposition génétique concerne le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Le CMH est une région du génome dont les gènes codent des molécules d'histocompatibilité présentes à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Le CMH est aussi appelé système HLA (Human, Leucocyte Antigens)

C'est l'haplotype HLA DRB1*0103 et DRB1*15 qui a été mis en évidence comme facteur de risque dans la RCH⁸.

Cela concerne aussi beaucoup de variants génétiques impliquées dans la réponse immunitaire innée et acquise contre des agents bactériens :

- Le gène *NOD2* (Nucleotide Oligomerization Domain 2) qui code un récepteur intracellulaire d'un peptidoglycane bactérien (maladie de Crohn).⁹
- Des gènes régulateurs de la voie interleukine 23 - Th17 (*IL23R*) impliquée dans la défense antibactérienne et l'inflammation intestinale (RCH et MC).¹⁰
- Les gènes *ATG16L1* (Autophagy 16 Like 1) et *IRGM* (Immunity Related GTPase M) codant des facteurs ayant un rôle dans la dégradation de composants intracellulaires incluant des agents pathogènes (maladie de Crohn).¹¹
- Une prévalence accrue de l'haplotype HLA-DR2 (DRB1*15).⁸

2. Rôle de l'environnement

○ Mode de vie

Le mode de vie urbain a un impact sur le développement des MICI. De nombreux facteurs de risques concernant ces deux pathologies ont été mis en cause comme :

- Une hygiène accrue,
- Le fait d'avoir développé dans le passé une gastroentérite bactérienne,
- Respirer un air pollué,
- L'usage fréquent d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- L'usage de contraceptifs oraux.¹²

○ Tabagisme

La relation entre les MICI et le tabac est complexe. En effet, le tabac a des effets délétères pour la maladie de Crohn mais a une influence plutôt bénéfique pour les patients atteints de RCH.¹³

L'arrêt du tabac aggrave les symptômes de la RCH, tandis qu'il améliore la clinique en cas de maladie de Crohn.

Les effets du tabac seraient la somme des effets contradictoires de différentes substances (nicotine, monoxyde de carbone) modulés par le sexe, la génétique, la localisation et l'activité de la maladie, la dose de nicotine.

Dans tous les cas, l'arrêt du tabac doit être encouragé pour tous les patients atteints d'une MICI afin de réduire les risques cardio-pulmonaires liés à la fumée de cigarette.¹⁴

- Appendicectomie

L'appendicectomie pour un état inflammatoire dû à une appendicite ou une lymphadénite (mais pas pour des douleurs abdominales non spécifiques) réduit de près de 70% le risque de développer une RCH avec une relation inverse pour les patients dont la chirurgie a été effectuée avant l'âge de 20ans.¹⁵

Cependant, pratiquer une appendicectomie de manière systématique chez les patients présentant un risque de développer une RCH n'est pas nécessaire car le niveau de preuve qui montre l'effet protecteur de ce geste est insuffisant.¹⁶

- Alimentation

L'alimentation semble avoir des répercussions sur le développement de la maladie de Crohn et la RCH. En effet, la consommation de sodas, de chocolat et une diminution de la consommation d'agrumes est associée à un impact négatif par rapport aux deux maladies.¹⁷

3. Le microbiote

Le microbiote autrefois dénommé flore intestinale est en lien de différentes manières avec la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Le microbiote intestinal contient environ 10^{14} bactéries classées en 4 phylums bactériens : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, et *Proteobacteria*.

Le postulat de bactéries pathogènes pouvant être à l'origine de ces désordres était évoqué. Il apparaît désormais que ce sont des bactéries commensales avec une virulence accrue et une adhérence mucoale augmentée qui sont désormais mise en cause.

Celles-ci causent une réponse trop forte des lymphocytes T provoquant une inflammation qui évolue vers la chronicité chez des sujets génétiquement prédisposés.

D'autres facteurs sont mis en cause, notamment une modification de la composition du microbiote intestinal (dysbiose) qui mène à la diminution d'une flore protectrice et une augmentation d'un type agressif (pro-inflammatoire).^{18 19}

Bien que les concentrations bactériennes soient augmentées dans les MICI, la diversité microbienne est diminuée particulièrement chez les patients ayant une maladie en phase active. Il y a surtout une augmentation des *Enterobacteriaceae* (notamment *E. Coli*) et une diminution des *Firmicutes*.²⁰
21

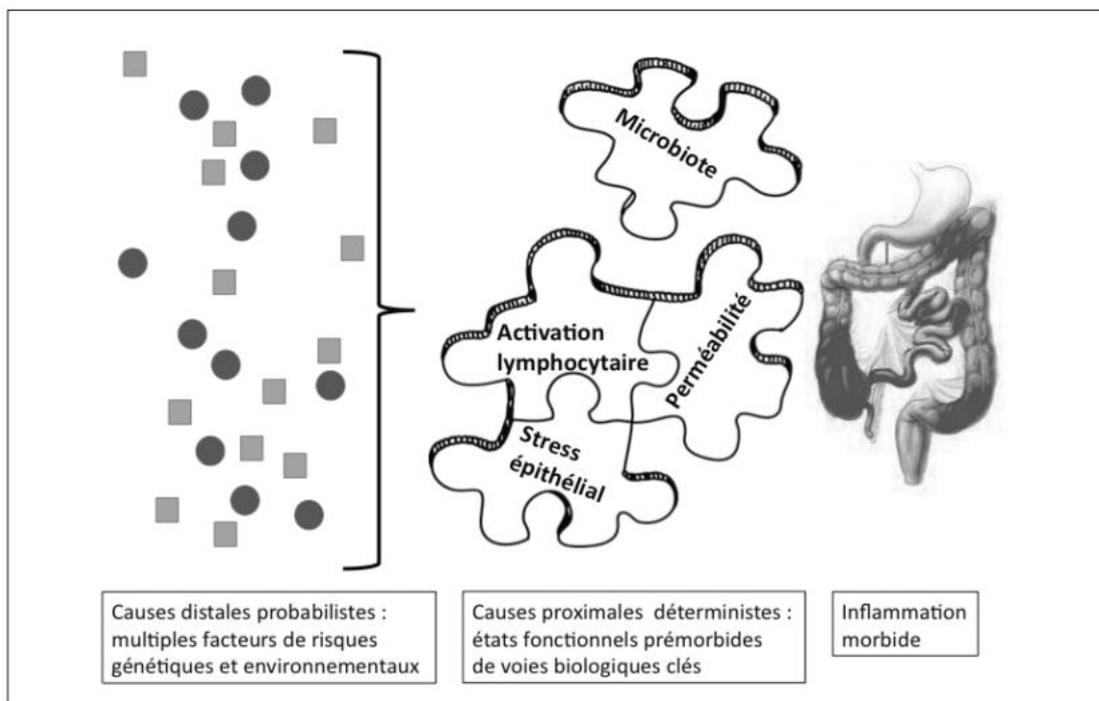
C'est donc la combinaison de ces facteurs qui est à l'origine des maladies inflammatoires de l'intestin (MC et RCH) : une réponse inappropriée du système immunitaire à un antigène microbien en raison de facteurs génétiques et environnementaux ; une perméabilité mucoale altérée ; la virulence accrue d'espèces commensales en particulier *E. Coli* qui ont un attachement à la muqueuse important ; et enfin une invasion et une persistance intracellulaire augmentée.

II. Physiopathologie - immunologie des MICI

A. Introduction

Comme nous venons de le voir, de multiples facteurs génétiques et environnementaux contribuent au risque de développer une MICI. Cependant aucun d'entre eux n'est ni nécessaire ni ne peut être la cause à lui seul du développement de la maladie. C'est l'ensemble des facteurs présents chez un individu qui tend à organiser des fonctions biologiques clés vers un état ou l'autre. Ces fonctions biologiques entrent alors dans un état pré morbide compatible avec l'apparition de la maladie.

Figure 5. Représentation schématique de la physiopathologie des MICI.²²



Après avoir détaillé le fonctionnement d'une réponse immunitaire normale, nous verrons les mécanismes biologiques à l'origine de l'inflammation présente dans les MICI.

B. Mécanisme d'une réponse immunitaire normale

La réponse immunitaire est constituée de différents niveaux de défense. Le premier niveau représente la barrière épithéliale avec l'immunité innée des cellules épithéliales, le deuxième niveau de défense est l'immunité adaptative.

1. La barrière épithéliale

L'épithélium intestinal constitue une barrière entre la lumière intestinale et le milieu interne de différentes manières.

C'est le premier niveau de défense lors de la mise en place d'une réponse immunitaire. Différents éléments lui confèrent son efficacité :

- Une capacité de renouvellement rapide afin de remplacer les cellules endommagées.
- Les jonctions serrées intercellulaires entre les cellules épithéliales (E-cadhérine, N-cadhérine, Claudine, Occludine) qui rendent la muqueuse impénétrable par les bactéries lumineuses.
- Les cellules épithéliales des villosités (cellules caliciformes ou en gobelet) sécrètent un mucus (le glycocalyx) qui est à la fois une barrière physique et chimique face aux agents pathogènes et qui permet de séquestrer les micro-organismes (commensaux ou pathogènes) de la lumière intestinale.
- Les peptides antimicrobiens (alpha-défensines et cathélicidines ou calprotectines) sont synthétisés par les cellules épithéliales des cryptes (cellules de Paneth) dans le mucus. Leur propriétés amphipathiques permettent de lyser les membranes des bactéries qui y sont séquestrées.
- La muqueuse intestinale contient également des cellules de l'immunité innée. ²³

2. L'immunité innée

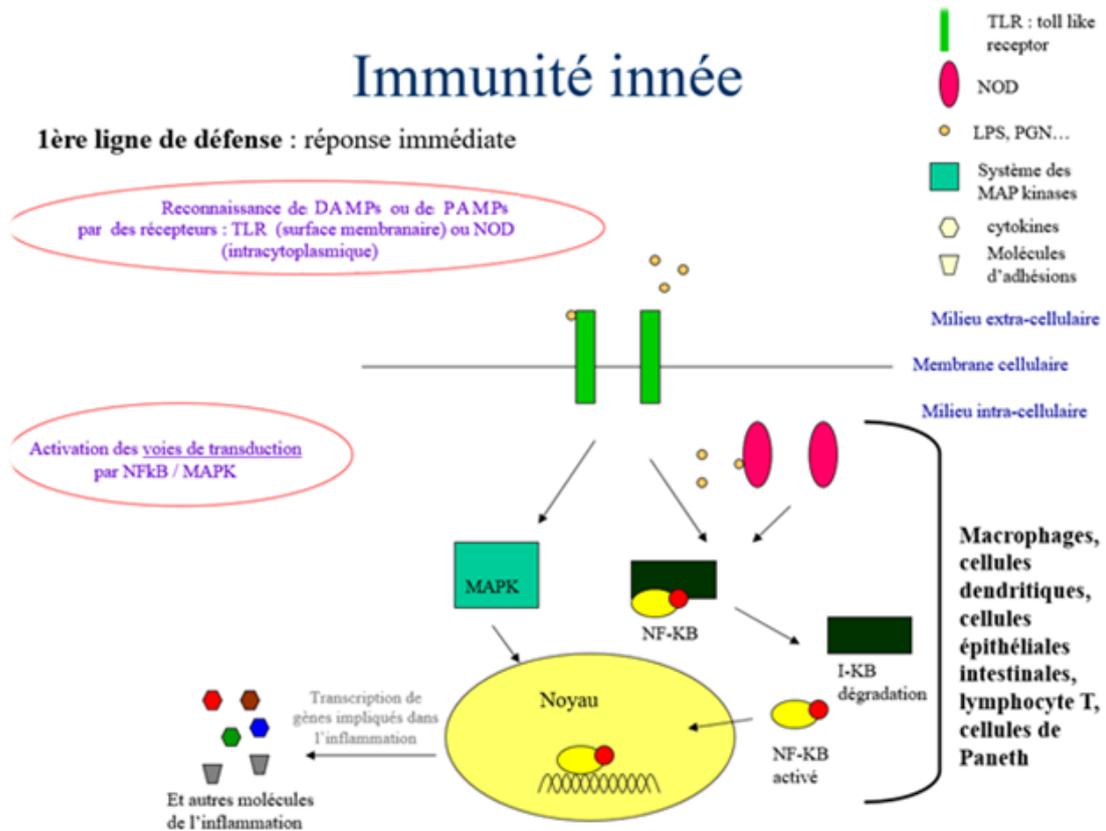
L'immunité innée est le mécanisme de défense « sentinelle » contre les microorganismes, constitué de macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles, cellules NK (« natural killer »), ainsi que de composés solubles (complément, collectines, cytokines et chimiokines).

Sa fonction est d'éliminer le pathogène (lors d'une infection) ou PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern), et d'activer le système adaptatif.

L'immunité innée est la première ligne de défense vis-à-vis des agents infectieux et pathogènes qui nous entourent. Cependant le déclenchement d'une inflammation n'est pas toujours synonyme d'infection et peut être déclenché par d'autres signaux regroupés sous le terme de « signaux de danger » (DAMP : Danger Associated Molecular Pattern).

Ces signaux de danger peuvent être induits par des cellules cancéreuses, des irritants chimiques ou des perturbations physiques (forces mécaniques). Il s'agit alors d'une inflammation dite « stérile ».

Figure 6 : Les mécanismes de l'immunité innée. ²⁴



Les cellules du système immunitaire ont des récepteurs extracellulaires ou *toll-like receptors* (TLR4, TLR2) et intracellulaires appelés *nucleotide oligomerisation binding domains* (NOD1 et CARD15/NOD2).

Ces récepteurs reconnaissent les DAMPs (Danger Associated Molecular Pattern) ou les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) qui sont des « signaux de danger ». Ces motifs sont des lipopolysaccharides (LPS) ou des peptidoglycanes (PGN).

La fixation des LPS ou PGN sur les TLR ou NOD active les voies de transduction que l'on appelle la voie NFκB. La protéine *Nuclear Factor Kappa B* ou NFκB est un facteur de transcription régulateur des réponses pro-inflammatoires.

Cela déclenche la maturation de cellules qui sécrètent des médiateurs de l'inflammation (histamine, cytokines pro inflammatoires, chimiokines).

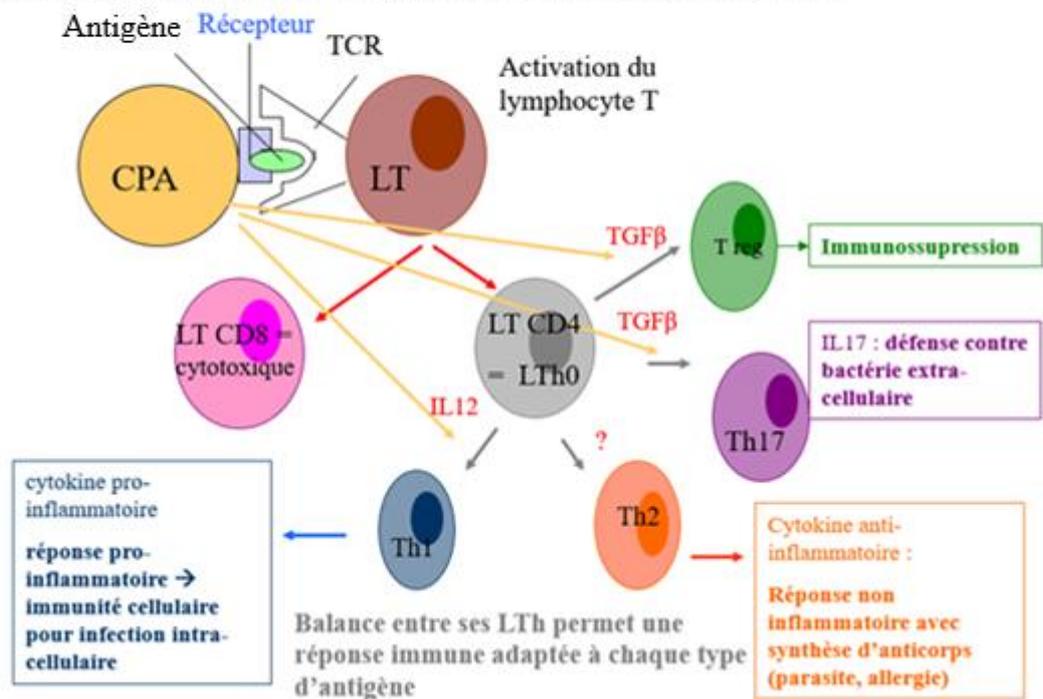
3. L'immunité adaptative

L'immunité adaptative est un mécanisme de défense très spécifique composé de Lymphocytes T et B, d'anticorps, de cytokines et chimiokines. Son but est d'établir une réponse spécifique et de garder une mémoire permettant ainsi une réponse plus rapide lors du prochain contact avec l'antigène correspondant.

Figure 7. Les mécanismes de l'immunité adaptative. ²⁴

Immunité adaptative

Réponse immune humorale et cellulaire spécifique de l'Ag. Réponse initiale plus tardive (7-10 jours) mais dotée d'une mémoire : réponse rapide aux prochains contacts



Pour la mise en place d'une réponse immunitaire de type acquise, une cellule dendritique présentatrice d'antigène (CPA) présente des antigènes au LT CD4+ naïf. Cette présentation d'antigènes s'effectue par l'intermédiaire de son récepteur spécifique le TCR. Cela entraîne une différenciation des LT CD4+ naïfs en lymphocytes T effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17 qui dépend de ce que la CPA a secrété en fonction de l'antigène sur le récepteur : L'IL-2 donnant un TH1, l'IL-10 et le TGFβ induisent une différenciation en LT-régulateurs.

Les LT-régulateurs permettent une diminution de la réponse inflammatoire et un maintien de l'homéostasie.

Les LTh1 permettent l'expansion de la réponse cellulaire en activant les LT cytotoxiques CD8+ et les macrophages qui vont permettre l'élimination des bactéries pathogènes.

Les LTh2 permettent la mise en place d'une réponse immunitaire humorale qui active les LB, ceux qui sécrètent les IgA et IgG pour combattre l'infection.

Les LTh17 agissent dans le recrutement massif des cellules de l'immunité innée comme les PNN (polynucléaires neutrophiles) responsables des lésions intestinales mais également dans l'amplification de l'inflammation. ^{23 25}

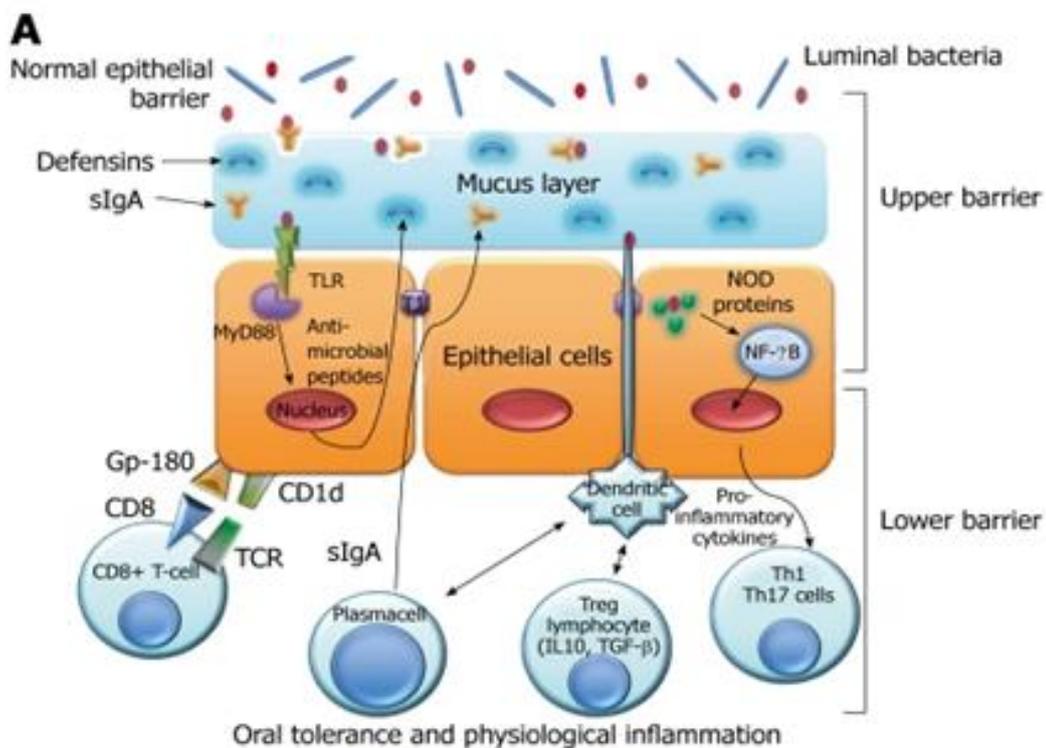
4. Chez une personne saine.

Chez une personne saine, la réponse immunitaire conjugue ces mécanismes de l'immunité afin d'éliminer la source de l'antigène et de permettre un état d'homéostasie en situation normale. Les bactéries qui pénètrent l'épithélium vont être séquestrées dans le mucus. Des peptides antimicrobiens vont lyser leurs membranes. La fixation sur le récepteur NOD2 induit une maturation des LTh1 et LTh17 afin d'éliminer les bactéries.

Une cellule dendritique présente aux cellules de l'immunité cet antigène ce qui permettra la maturation des lymphocytes.

En situation d'homéostasie, la sécrétion d'IL-10 et TGF β est majoritaire. Cela induit une différenciation en LT-régulateurs et permet une tolérance et la régulation de la réponse inflammatoire en modulant la sécrétion des cytokines pro inflammatoires.

Figure 8. La barrière épithéliale intestinale sur un épithélium sain.²⁶



C. Les perturbations immunitaires au niveau de la muqueuse chez un patient atteint de MICI

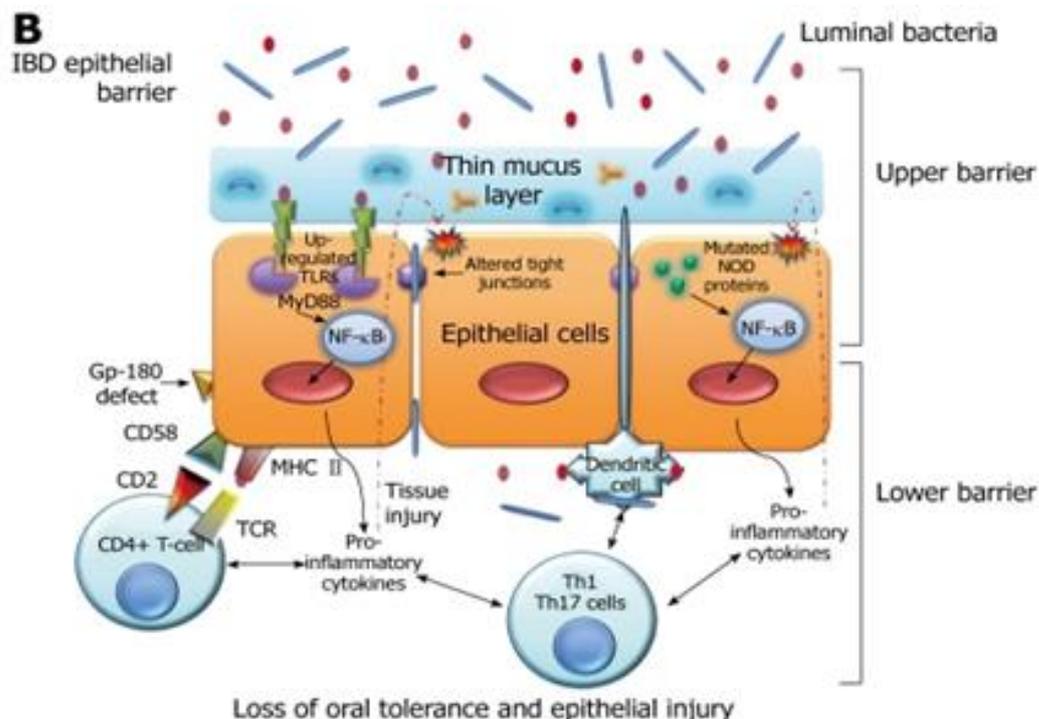
Chez les patients atteints de MICI, l'immunité de la barrière intestinale est perturbée.²⁷ La physiopathologie des MICI a pour origine une augmentation de la perméabilité intestinale qui permet l'envahissement de la muqueuse par des agents exogènes contenus dans la lumière intestinale.

- La mutation de NOD2 et la perturbation de l'homéostasie.

Une mutation de NOD2 au niveau des cellules épithéliales intestinales entraîne un défaut de signalisation. Cette mutation engendre une altération de l'activation de la voie du NF- κ B par le mural dipeptide (MDP) bactérien. Elle est associée à la baisse de l'élimination des bactéries invasives et à un déficit de production des alpha-défensines (facteurs cellulaires antibactériens).²⁸

Cette modification conduit à l'apoptose de cellules épithéliales colloïdes, à une diminution de l'expression de peptides antimicrobiens et à la translocation de bactéries pathogènes dans la muqueuse. Ces bactéries sont alors en contact direct et prolongé avec l'épithélium intestinal et peuvent envahir la *lamina propria*.

Figure 8.²⁶ La barrière épithéliale intestinal lors d'une MICI. (IBD : Inflammatory bowel disease ; MyD88 : myeloid differentiation factor 88 ; TJ : Tight junctions.)



Ainsi ce défaut épithélial de signalisation perturbe l'homéostasie immunitaire du tractus gastro-intestinal, qui déclenche une activation excessive du système immunitaire muqueux et un phénotype inflammatoire chronique dans le côlon ce qui aboutit aux lésions de la muqueuse.

Cette inflammation se traduit par une augmentation du taux de cytokines pro inflammatoires. Ce sont les cellules épithéliales, les macrophages, les cellules mésenchymateuses qui sécrètent des cytokines comme IL-1 β , IL-6 et IL-8 au lieu de TGF- β et de PGE2 lorsque la muqueuse est saine.

La présence d'antigènes et de ces cytokines pro-inflammatoires vont permettre la maturation complète des cellules dendritiques (contrairement à ce qu'il se passe dans la muqueuse saine). Ces cellules matures vont alors synthétiser beaucoup d'IL-12 pro-inflammatoire au lieu d'IL-10 et permettent la différenciation des LTCD4+ naïf en lymphocytes T effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17.^{29 23}

Ces LT effecteurs vont à leur tour amplifier l'inflammation en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires comme : IFN- γ , IL-4 et IL-17. Cette réponse inflammatoire devient alors chronique et dérégulée.

D. Diagnostic, topographie des lésions, manifestations Cliniques.

1. Diagnostic et topographie des lésions.

Le diagnostic des MICI est établi par la concordance d'arguments cliniques, endoscopiques et histologiques. La cause infectieuse doit toujours être exclue.

Les deux maladies évoluent par poussées mais se distinguent par la topographie des lésions et leurs signes cliniques.

a. Maladie de Crohn

L'examen macroscopique va révéler des lésions intestinales entrecoupées de paroi saine. On peut trouver des ulcérations aphtoides au niveau de l'iléon, des ulcération plus profondes ou bien des sténoses (rétrécissement du tube digestif dû à un épaissement de la paroi).

b. RCH

Dans près de 90% des cas on trouve la présence de sang dans les selles. Des signes généraux peuvent être observés : une altération de l'état général avec fièvre et pâleur dans les formes sévères.

Une diarrhée chronique ainsi qu'un examen des selles par coproculture permet de différencier la RCH des colites infectieuses.

Tableau 2. Description des lésions des lésions lors de la MC et la RCH.³⁰

	Maladie de Crohn	RCH
<i>Présence de lésions inflammatoires de l'œsophage à l'iléon terminal</i>	Des lésions inflammatoires nettes ¹ (surtout ulcérées et/ou comportant des granulomes), sont spécifiques de maladie de Crohn (sauf iléite terminale modérée sur quelques cm)	Iléite terminale modérée sur quelques cm, dite iléite de reflux, seule possible
<i>Lésions ano-périnéales</i>	Ulcérations canalaies anales, pseudomariques ulcérées, fissures multiples, abcès/fistules complexes, quasi-spécifiques de maladie de Crohn	Fissures postérieures et abcès/fistules simples seules admises
<i>Topographie et distribution des lésions coliques</i>	Lésions typiquement : – segmentaires et multifocales – discontinues, c'est-à-dire ménageant des plages muqueuses macroscopiques ou microscopiques saines	Lésions typiquement homogènes et continues depuis le haut du canal anal jusqu'à la limite d'amont des lésions, souvent abrupte Possible foyer lésionnel péri-appendiculaire en cas de RCH gauche
<i>Type des lésions macroscopiques</i>	Ulcérations aphtoides plutôt observées au cours de la maladie de Crohn Rails longitudinaux évocateurs de maladie de Crohn	Aspect inflammatoire continu de la muqueuse, parsemé d'ulcérations de profondeur variée en cas d'atteinte plus sévère
<i>Type des lésions microscopiques</i>	Mucosécrétion en général conservée, au moins en certains endroits des territoires lésés Fissures en zigzag évocatrices de maladie de Crohn Granulomes épithélioïdes complets ² (sauf granulomes à corps étrangers) spécifiques de maladie de Crohn	Forte déplétion en mucus Diminution de la densité des cryptes Surface muqueuse villeuse

c. Sérologie et bilan biologique

Au niveau sérologique, les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) plutôt positifs pour la MC, les anticorps PANCA (*perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies*) sont plutôt positifs dans la RCH et. Cependant, la moitié des malades environ ayant une MICI inclassée ont un statut ANCA-/ASCA-.

Un bilan biologique est indispensable pour contrôler la numération de formule sanguine (NFS) pour mettre en évidence une anémie (carence martiale et inflammation) ou une thrombocytose en rapport avec l'inflammation chronique. On recherche également un syndrome inflammatoire par la mesure de la CRP, un ionogramme sanguin avec évaluation de la fonction rénale et hépatique.

2. Manifestations digestives

a. RCH

Les manifestations digestives sont principalement représentées par une diarrhée glairo-sanglante (souvent afécale) associée à un syndrome rectal avec épreintes (douleurs coliques et rectales avec fausse envie d'aller à la selle), ténésmes (tension douloureuse dans la région de l'anus ou de la vessie), impériosités. L'ensemble de ces symptômes altère de façon importante la qualité de vie des patients concernés.

Les douleurs abdominales sont surtout présentes dans les atteintes coliques, contrairement à la maladie de Crohn, il n'y a pas de lésions anopérinéales (ce qui permet un diagnostic différentiel).

b. Maladie de Crohn

Les symptômes sont plus variés ce qui rend le diagnostic plus difficile. On retrouvera le plus fréquemment une diarrhée chronique (rarement glairo-sanglantes) associée à des douleurs abdominales de la fosse iliaque droite et à un amaigrissement.

Des lésions anopérinéales sont présentes sous la forme de fissures, fistules et abcès.

L'état général est plus fréquemment altéré que dans la RCH et se manifeste par une asthénie, un amaigrissement, une anorexie.

3. Manifestations extra-digestives (articulaires, cutanées)

Près de 30 à 40% des patients ayant une MICI sont concernés par les manifestations extra-digestives. On retrouve des manifestations articulaires, cutanéomuqueuses, ophtalmologiques et hépatobiliaires.

a. Manifestations articulaires

Il s'agit des manifestations extra-digestives les plus fréquentes des MICI. Elles concernent 25 à 30% des patients porteurs de MICI. On distingue surtout deux types : les arthropathies périphériques et le rhumatisme axial.

En ce qui concerne les atteintes articulaires périphériques, ce sont des arthrites aiguës, douloureuses, non déformante. Toutes les articulations peuvent être touchées mais cela concerne surtout les genoux, chevilles, poignets, coudes et les articulations métacarpo-phalangiennes.

Le rhumatisme axial s'intègre dans le groupe des spondylarthropathies inflammatoires ankylosante, touchant alors le rachis et le bassin. Cela concerne 1 à 12% des patients, l'évolution est indépendante de la MICI.

Ces atteintes articulaires sont prises en charge par des mesures physiques : repos lors des périodes de poussées et kinésithérapie régulière pour lutter contre l'enraidissement rachidien. Des médicaments antalgiques (en évitant si possible l'usage d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens), ou en préférant l'usage des Coxib), la corticothérapie est efficace sur les arthrites périphériques mais est peu sensible sur les symptômes axiaux. D'autres traitements comme la sulfasalazine, le méthotrexate et les anti-TNF sont aussi utilisés.³¹

b. Manifestations cutanées

Diverses manifestations cutanées peuvent apparaître chez les patients ayant une MICI. Celles-ci peuvent soit être en lien direct ou indirect avec la MICI comme les dermatoses spécifiques (granulomateuses), réactionnelles, d'origine carencielles, ou bien secondaires aux traitements utilisés tels que les traitements immunomodulateurs et les anti-TNF.³²

- Les lésions granulomateuses spécifiques

Il s'agit d'un processus inflammatoire identique à celui présent dans le tractus gastro-intestinal. Elles sont retrouvées au cours de la MC et peuvent se localiser au niveau anopérinéal, génital, orofacial et cutané.

- Les Dermatoses réactionnelles
 - L'érythème noueux, manifestation cutanée la plus fréquente (4 à 6% des patients). Il s'agit d'une éruption faite de papules surélevées, de nouures érythématoviolacées de 1 à 5cm en majorité sur les faces d'extension des bras et des jambes.
 - L'aphtose buccale, la prévalence est environ de 20% au cours de la MC. Les aphtes peuvent précéder les manifestations digestives ainsi il faut vérifier devant une aphtose récidivante l'absence de tendance diarrhéique, lésion périanale et l'absence de carences en vitamine B12, fer, acide folique
 - Le Pyoderma gangrenosum, il concerne 1 à 3% des MICI, il débute par l'apparition de pustules stériles qui progressent rapidement vers des ulcères très douloureux.
 - Le syndrome de Sweet, caractérisé par l'apparition rapide d'une fièvre, une neutrophilie sanguine et de lésions cutanées papuleuses ou nodulaires au niveau des membres supérieurs, du visage et du cou. Ce syndrome est fréquemment associé avec une MICI active dans environ 67 à 80% des cas.
- Les manifestations carencielles

Une carence en vitamine A ou C peut entraîner une Hyperkératose folliculaire, une carence en vitamine C ou K peut entraîner des ecchymoses sur les zones de pression, une dermatite séborrhéique peut être due à une carence en zinc et/ou acides gras essentiels, ou en vitamines du groupe B.

- Manifestations cutanées induites par les traitements

Les impacts cutanés des anti-TNF ont rapidement été décrits chez les patients traités par ces molécules. La prévalence est d'environ 5%, le plus fréquemment il s'agit d'une atteinte érythémateuse et/ou pustules sur les paumes et les plantes.

c. Manifestations ophtalmologiques

Des troubles inflammatoires tels que l'épisclérite, l'uvéite et la sclérite peuvent survenir chez les patients souffrant de MICI. Ces troubles ophtalmiques concernent 0,3% à 13% des patients : 1,6% à 5,4% chez les patients ayant une RCH et plus fréquemment dans la MC avec 3,5% à 6,8% des patients.³³

d. Manifestations hépatobiliaires

Les troubles hépatobiliaires sont communs lors d'une MICI. En effet jusqu'à 30% des tests biochimiques hépatiques sont anormaux. Ces troubles peuvent avoir une origine virale (hépatite B ou C), médicamenteuse (puisque la plupart des médicaments utilisés dans les MICI ont une hépatotoxicité potentielle). Mais ces manifestations peuvent aussi être liées au syndrome inflammatoire extra intestinal.

Les manifestations les plus courantes sont la cholélithiase (risque doublé de développer un calcul biliaire par rapport à une personne sans MICI), la stéatose hépatique non alcoolique et la cholangite sclérosante primitive.

La cholangite sclérosante primitive (CSP) touche environ 1,4% à 7,5% des patients ayant une MICI développeront ce trouble. Il s'agit d'un trouble fibro-sclérotique chronique de l'arbre biliaire. La plupart des patients atteints de CSP sont asymptomatiques au moment du diagnostic. Chez les patients symptomatiques on retrouve une fatigue, un prurit, des douleurs abdominales, une jaunisse et une perte de poids.³⁴

E. Complications des MICI

Les complications possibles de la RCH sont une anémie si les saignements surviennent de façon répétée, une dénutrition si les diarrhées sont prolongées et importantes, plus rarement des colites très sévères avec des saignements abondants, une diarrhée profuse avec de la fièvre, une perforation du colon, occlusion, sub-occlusion ; fistule et abcès. Perforation, mégacolon toxique rare, dénutrition, septicémie, cancérisation tardive (15 ans d'évolution).

Les complications possibles pour la MC sont : une perforation colique avec péritonite stercorale gravissime, une Hémorragie digestive basse massive, Septicémie, mégacolon toxique : forme sévère avec distension colique aiguë, une cancérisation à long terme.

F. Vaccination et risque infectieux

La prévention des risques infectieux par la vaccination doit être envisagée dès le diagnostic de la MICI. Il est alors nécessaire de contrôler le statut sérologique concernant le virus de l'hépatite B (VHB) ainsi que pour le virus varicelle-zona (VZV).

La mise à jour des vaccinations prévues par le calendrier vaccinal doit se faire le plus tôt possible pour éviter toute incompatibilité avec les traitements qui seront utilisés et l'évolution de la maladie. Il est aussi recommandé de vacciner contre l'HPV les jeunes adolescents.

La vaccination s'effectue de manière classique en l'absence de traitements immunosuppresseurs. Cependant les patients sont considérés comme immunodéprimés s'ils sont traités par :

- Corticoïdes systémiques à plus de 20mg d'équivalent prednisolone par jour depuis plus de 2 semaines.
- Azathioprine, mercaptopurine, 6-thioguanine.
- Méthotrexate.
- Ciclosporine, mycophénolate modétil, tacrolimus.
- Anti-TNF alpha (Infliximab, adalimumab, certolizumab et golimumab).
- Autres traitements biologiques modifiant la réponse immunitaire (védolizumab, ustekinumab).

Dans cette situation les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (ROR, VZV, fièvre jaune, polio orale, BCG, grippe par voie nasale uniquement). L'efficacité vaccinale peut aussi être moins bonne, des schémas vaccinaux renforcés peuvent alors être proposés.

Si la vaccination par ce type de vaccin est envisagée il faut respecter un délai de 3 semaines entre la fin de la vaccination et la mise en route de l'immunosuppresseur. Il faut prévoir un délai de 3 mois entre l'arrêt d'un immunosuppresseur et la vaccination par un vaccin vivant.³⁵

III. Prise en charge des MICI

Il n'y a pas pour le moment de traitements qui permettent de véritablement guérir d'une MICI.

Lorsque le diagnostic est établi, l'objectif thérapeutique classique est de maîtriser les poussées par la prise en charge des symptômes digestifs et extra-digestifs et de maintenir la rémission de la maladie.

Les traitements utilisés dans la prise en charge des MICI dépendent de la pathologie à traiter, de la localisation et l'étendue des lésions ainsi que de l'évolution et la gravité de la maladie. Généralement les stratégies thérapeutiques sont assez similaires pour la MC et la RCH avec l'utilisation des mêmes médicaments.

Cependant, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MICI a évolué ces dernières années vers une introduction plus précoce des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs (IM-IS).³⁶ Ces biothérapies ont fait émerger le concept de cicatrisation muqueuse qui apparaît désormais comme le nouvel objectif à atteindre.³⁷

A. Stratégies thérapeutiques : Step-up / Top-down

La stratégie *Step-up* représente une stratégie de prescription ascendante des traitements. Les traitements les moins « agressifs » vont être prescrits en première intention. Le recours aux traitements plus « puissants » (marge thérapeutique plus étroite, balance bénéfice/risque) est envisagé en cas d'échecs.

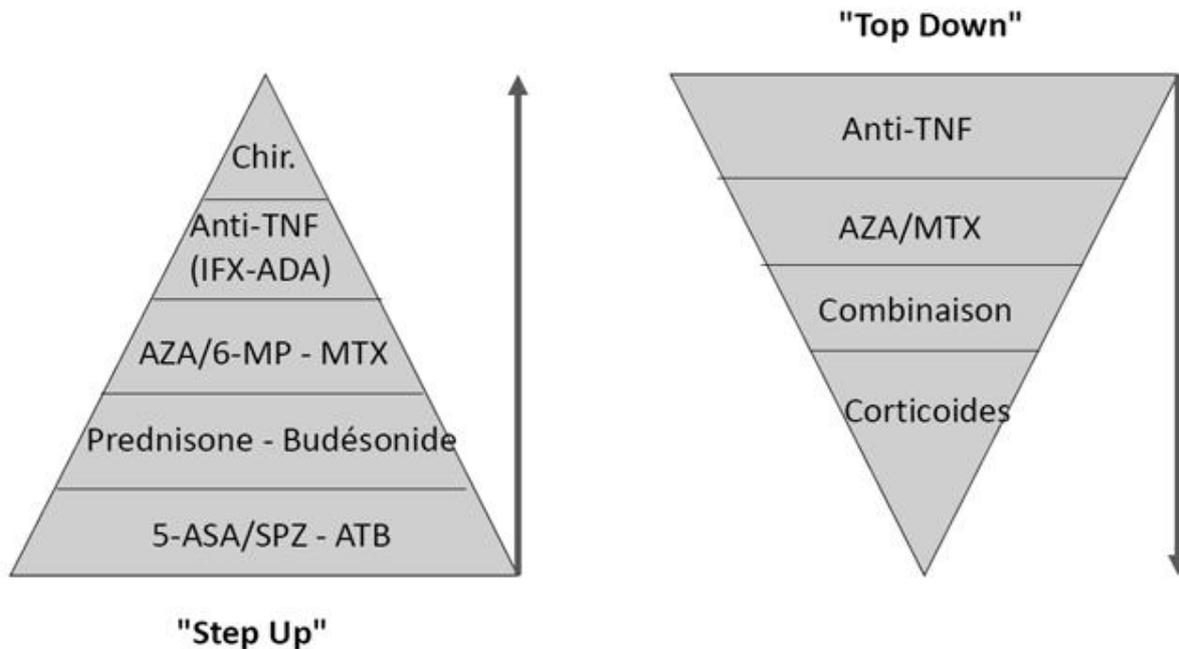
On utilise dans cette stratégie médicamenteuse du *Step-up* les salicylés en première ligne de traitement. On peut y adjoindre des glucocorticoïdes si l'usage seul de salicylés ne s'avère pas assez efficace.

L'usage d'immunosuppresseurs est réservé aux patients corticorésistants ou corticodépendants. Concernant les patients dont les traitements conventionnels sont insuffisants c'est la prise en charge par anti-TNF α qui est favorisée et en dernier recours la chirurgie pour les situations graves et résistantes à tout traitement médical.

A l'inverse dans la stratégie du *Top down* ce sont les traitements les plus « puissants » ou « efficaces » qui seront utilisés en priorité. L'objectif étant d'atteindre la cicatrisation de la muqueuse digestive le plus rapidement possible.

Ainsi dans cette stratégie *Step-up /Top-down*, les anti-TNF seront utilisés en première ligne de traitement, puis les autres traitements classiques de façon dégressive (immunosuppresseurs, corticothérapie et salicylés).

Figure 9. Stratégie du *Step-up* ou *Top down* dans les MICI



B. Les différentes classes thérapeutiques utilisées dans les MICI

1. Les dérivés salicylés

Les dérivés salicylés sont une famille de médicaments anti-inflammatoires. Le plus fréquemment utilisé reste la mésalazine, il s'agit de l'acide-5-aminosalicylique (5-ASA). La mésalazine est considéré comme le traitement de première intention afin d'induire et de maintenir la rémission de la RCH et de la MC pour les formes légères à modérées.

Différentes formes galéniques sont disponibles : suppositoire, orale, suspension rectale.

Les spécialités commerciales de mésalazine actuellement sur le marché sont :

- Fivasa en cp 400mg et 800mg
- Fivasa 500mg suppositoire
- Pentasa 500mg cp 1g granulé en sachets, 1g cp, 2g granulés sachet dose
- Pentasa 1g/100ml suspension rectale
- Rowasa 250mg et 500mg cp enrobés gastro-résistants,
- Rowasa 500mg suppositoire.

Dans la RCH l'alternance de suppositoires et de lavements (par exemple un lavement tous les 3 jours ou 7 jours par mois) est possible pour les formes légères de RCH distales récidivantes. Pour les formes étendues l'association de formes orales et rectales donne de meilleurs taux de rémission. La prise régulière des dérivés aminosalicylés semble diminuer le risque de cancer colorectal dans la RCH.

D'autres molécules que la mésalazine sont utilisées :

Pour le traitement d'attaque ou d'entretien de la RCH l'olsalazine (Dipentum) gél. De 250mg ou cp de 500mg. La dose journalière chez l'adulte est de 1,5g à 2g/j en 3 à 4 prises immédiatement après les repas. Le traitement d'entretien correspond à 1cp ou 2g deux fois par jour.³⁸

La Sulfasalazine (Salazopyrine) en cp de 500mg est utilisée à la dose de 1,5 à 2g/j et 1g/j en traitement d'entretien.

Enfin le para-aminosalicylate de sodium (Quadrasa) en suspension rectale à 2g est à utiliser une fois par jour pendant 2 à 4 semaines.

Dans la maladie de Crohn, le bénéfice des aminosalicylés est plus modeste. On les utilise dans les poussées d'intensité légères. En traitement de fond leur efficacité est limitée.³⁹

Tableau 3. Les dérivés aminosalicylés⁴⁰

DC	Spécialité/Présentation	Posologie chez l'adulte	A retenir
DÉRIVÉS AMINOSALICYLÉS			
Mésalazine	Pentasa cp 500 mg et 1 g, sachets 1 et 2 g, suppositoires 1 g, suspension rectale 1 g Rowasa cp 250 et 500 mg, suppositoires 500 mg Fivasa cp 400 et 800 mg, suppositoires 500 mg	Voie orale : 2 à 4,8 g/jour en période de poussées ; 1 à 2,4 g/jour en entretien Voie rectale : lors des poussées, 1 à 3 fois/jour selon les références	Traitement de 1^{re} intention de la RCH (peu efficaces dans MC) Voie orale : au cours des repas, en 1 à 4 prises quotidiennes Salazopyrine : du fait du sulfamide, risque de troubles hématologiques et de type immuno-allergiques (fièvre, éruption cutanée, hépatite...) Formes locales : le soir au coucher
Olsalazine	Dipentum gél. 250 mg, cp 500 mg	1,5 à 2 g/jour (max 3 g/jour) : 1 g/jour en entretien	
Sulfasalazine (mésalazine + sulfapyridine)	Salazopyrine cp 500 mg	4 à 6 g/jour : 2 g par jour en entretien	
Para-aminosalicylate de sodium	Quadrasa suspension rectale à 2 g	1 fois par jour pendant 2 à 4 semaines	

2. Les corticoïdes

a. RCH

La corticothérapie est le traitement des poussées et n'est pas utilisée en traitement de fond. Une corticothérapie orale est indiquée en cas d'échec des traitements salicylés en cas de stratégie *Step-up*.

L'administration s'effectue en dose unique matinale. Puis on diminue progressivement la posologie pour éviter les rechutes de la maladie et permettre une reprise de la fonction corticotrope.

En cas de traitement prolongé, l'apparition d'effets indésirables doit être surveillée, le plus souvent il s'agit d'hyperexcitabilité, l'apparition d'acné, d'insomnies ou d'une prise de poids mais il faut aussi prévenir l'apparition d'une ostéoporose, susceptibilité aux infections, diabète et HTA principalement chez les personnes prédisposées.

Lorsqu'ils sont correctement utilisés les corticoïdes sont un traitement très efficace, bon marché et bien toléré pour la MC. Cependant environ 50% des patients ne vont pas répondre au traitement c'est la corticorésistance ou bien vont devenir corticodépendant.⁴¹ Un traitement par anti-TNF alpha doit alors être introduit.

Les médicaments utilisés sont :

- Entocort, Mikicort : Budésonide 3mg gél (micro granules gastro résistantes)

La posologie du budésonide en traitement d'attaque pour la MC est de 3 gélules (soit 9mg) de budésonide durant 8 semaines. Chez les patients corticodépendants ou bien en prolongation de rémission après traitement d'attaque la dose recommandée concernant Entocort est de 2 gélules en une prise le matin (soit 6mg de budésonide) durant au maximum 9 mois.^{42 43}

- Cortancyl*, Solupred, Médrol*

On l'utilise à la dose de 40mg/j ou 0,8 à 1mg /kg/j à maintenir à pleine dose jusqu'à rémission clinique avant décroissance (période de 3 à 7 semaines).

Tableau 4. Les corticoïdes dans les MICI⁴⁰

DC	Spécialité/Présentation	Posologie chez l'adulte	A retenir
CORTICOÏDE PER OS D'ACTION LOCALE (ILÉOCOLIQUE)			
Budésonide	Entocort, Mikicort microgranules gastro-résistants en gélules 3 mg Cortiment cp LP 9 mg	9 mg/jour durant les poussées sur la durée la plus courte possible, avec diminution progressive des posologies	Traitement de la RCH (Cortiment) ou des formes iléocoliques de la MC (Entocort, Mikicort) En une prise, le matin, sans croquer ni mâcher. Mikicort : possibilité de 3 prises/jour
CORTICOÏDES PAR VOIE RECTALE			
Bétaméthasone	Betnesol sol. rectale à 5 mg/100 m	Un lavement par jour, 15 à 20 jours en cas de poussées	Dans les formes coliques (surtout RCH) Le soir au coucher en étant allongé sur le côté après avoir lubrifié la canule
Hydrocortisone	Colofoam mousse rectale 100 mg/dose (flacon de 14 doses)		

3. Les immunosuppresseurs

a. L'Azathioprine et la 6-mercaptopurine

Les thiopurines sont indiqués en traitement d'entretien, en cas d'échec des salicylés ou de corticodépendance.

On y trouve l'azathioprine (Imurel) et son métabolite actif la 6-mercaptopurine (Purinéthol, hors AMM) qui sont les immunosuppresseurs de référence dans la maladie de Crohn. Leur utilisation est moins fréquente dans la RCH.

L'azathioprine est transformée en 6-mercaptopurine dans les globules rouges. La demi-vie de la 6-mercaptopurine est très courte (1 à 2 heures) ainsi l'état stationnaire n'est obtenu qu'après plusieurs mois de traitements.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature hématologique (lymphome principalement ⁴⁴). On retrouve aussi mais de façon plus rare des troubles gastro-intestinaux et des manifestations d'hypersensibilité (hyperthermie avec vertiges, nausées, frissons, arthralgie).

Il faut surveiller la survenue d'une pancréatite aiguë qui contre-indique la reprise ultérieure du traitement, l'hémogramme de façon hebdomadaire et les enzymes hépatiques durant les 2 premiers mois puis tous les 2 à 3 mois.

On utilise l'azathioprine à la dose de 1 à 3mg/kg/jour et 1,5mg/kg/jour pour la mercaptopurine au cours des repas ou juste après les repas en cas de nausées.

L'utilisation de thiopurines est sans danger pendant la conception, grossesse et l'allaitement.⁴⁵

b. Le méthotrexate

Le méthotrexate a un délai d'action de 4 à 6 semaines, il est considéré comme traitement de fond de seconde intention dans la maladie de Crohn (hors AMM).

Il n'y a pas de consensus sur la posologie, la médiane utilisée se situe à 25mg/semaine en IM ou en SC en associant de l'acide folique (5 à 10mg) 48 heures après l'injection.

Une surveillance hépatique, hématologique et rénale est nécessaire ainsi qu'une contraception efficace qui sera poursuivie 3 mois après l'arrêt du traitement chez les femmes et 5 mois chez les hommes.

c. La ciclosporine

La ciclosporine (Neoral, Sandimmun) est un agent immunosuppresseur utilisé dans les formes sévères de RCH résistantes aux corticoïdes (hors AMM).

Son utilisation dans les MICI montre une bonne efficacité et sécurité, parfois même similaire à l'Infliximab tout en ayant un taux d'effets indésirables inférieur.^{46 47}

Elle agit en inhibant la production et la libération des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL 2. La ciclosporine agit de manière spécifique et réversible sur les lymphocytes, elle ne diminue pas l'hématopoïèse et n'exerce aucun effet sur les cellules phagocytaires.⁴⁸

4. Les biothérapies

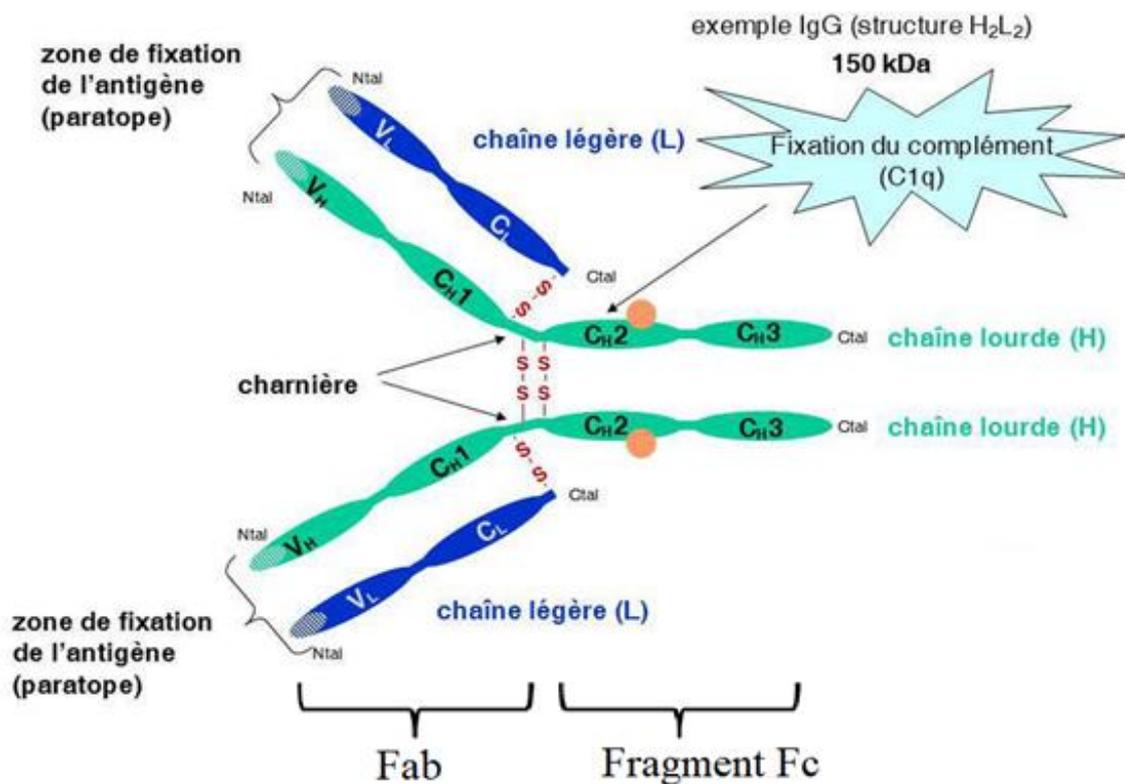
a. Introduction

Les biothérapies consistent en l'utilisation des anticorps monoclonaux. Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines (Ig), glycoprotéines produites en réponse à un antigène au cours de la réponse immunitaire humorale. C'est durant ce processus que les immunoglobulines se fixent à un antigène pour former un complexe immunitaire ce qui permettra l'élimination de cet antigène.

b. La structure des immunoglobulines

Les immunoglobulines sont composées de deux copies de chaînes peptidiques, elles-mêmes composées d'une chaîne légère (L) et d'une chaîne lourde (H). Les chaînes sont reliées par des ponts disulfures afin d'assurer leur cohésion.

Figure 10. Structure d'une immunoglobuline (ici une IgG)⁴⁹



Il existe 5 sous types de chaînes H qui déterminent le type d'Ig. Le sous type γ pour une IgG, α pour une IgA, μ pour une IgM, δ et ϵ respectivement pour les IgD et IgE.

De plus, chaque chaîne est composée d'un domaine constant (C), et d'un domaine variable (V).

Une protéolyse par la papaïne va, en coupant les domaines CH1 et CH2 donner le fragment cristallisable Fc et deux fragments Fab (Fragment « antigen binding ») correspondant aux domaines (CH1/VH) et (CL/VL).⁵⁰

Le fragment Fc est porteur des fonctions effectrices des anticorps. Il permet d'activer le complément et d'être reconnu par le récepteur des fragments constants (FcR) des cellules immunitaires (polynucléaires, macrophages et lymphocytes).

Le fragment Fab est constitué de la région variable, il permet la liaison à l'antigène avec le paratope qui est complémentaire à l'épitope de l'antigène. Le paratope se situe au niveau des régions hypervariables (ou CDR Complementary Determining Region) des régions variables VH et VL.

Les acides aminés composant les domaines structuraux des Ig sont retrouvés dans d'autres molécules : les récepteurs aux Ig, les marqueurs CD4, CD8, les molécules présentatrices d'antigènes (CMH de classe 1 et 2).

Les anticorps (Ac) vont, par différents processus, permettre l'élimination de l'antigène avec lequel ils ont une affinité. Ces différentes fonctions sont :

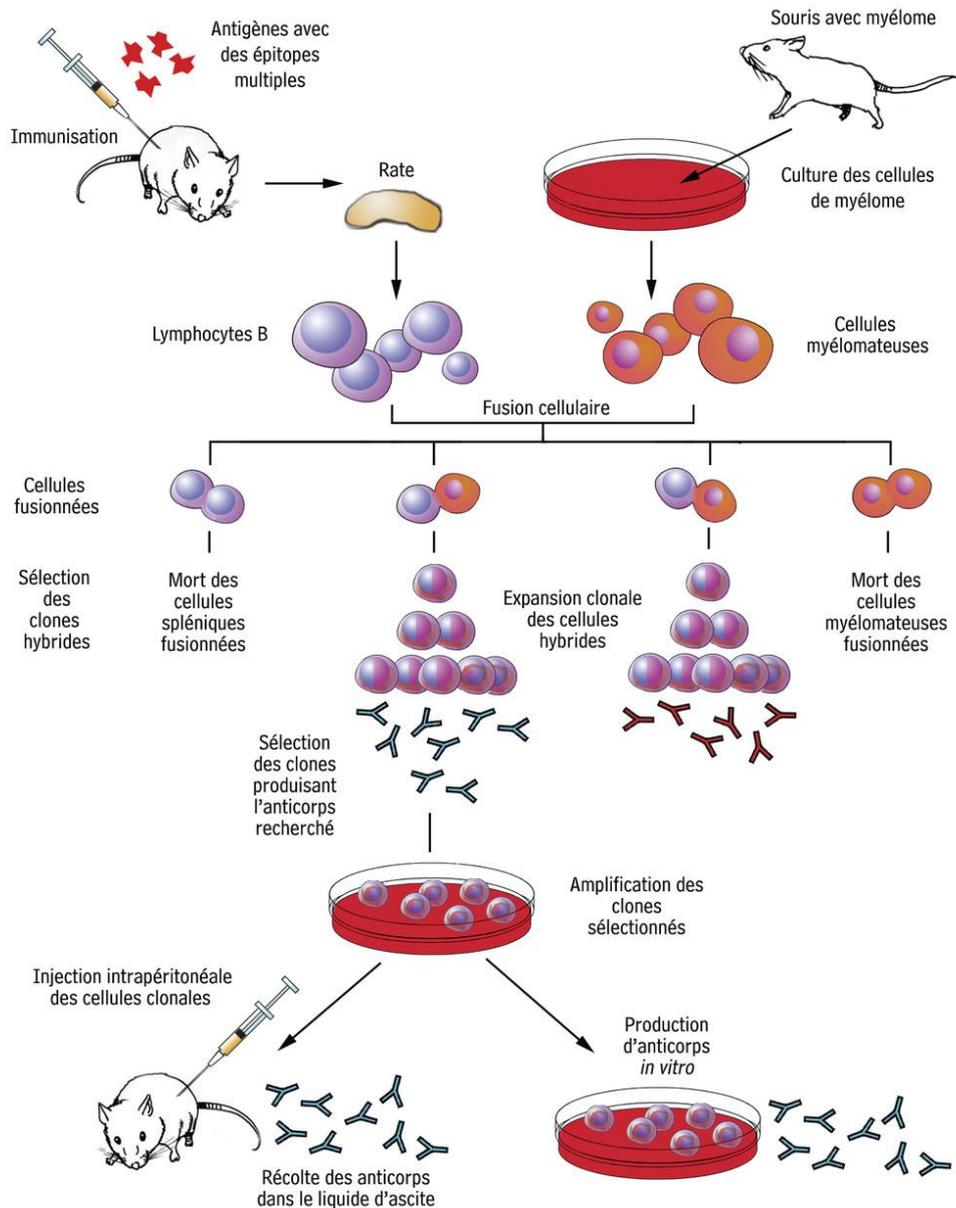
- La neutralisation
- L'opsonisation
- L'activation du complément
- La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)
- L'activation des mastocytes, éosinophiles, basophiles par les IgE.

c. Production des anticorps monoclonaux (AcM)

Les biothérapies utilisent les Ac monoclonaux. Il s'agit d'un lot d'Ac produit au laboratoire à partir d'une lignée de cellules descendant d'une seule cellule initiale appelée clone. Toutes les cellules individuelles de ce lot d'Ac sont strictement identiques et reconnaissent exactement le même antigène.⁵¹

Les AcM sont produits par la technique dite des hybridomes. Elle fût développée par Kohler et Milstein en 1975 en utilisant des souris.

Figure 11. Production des anticorps monoclonaux par la technique des hybridomes⁵²



En 1975 l'élaboration de la technique des hybridomes par César Milstein et Georges Köhler a permis la production en grande quantité des anticorps monoclonaux. Après avoir injecté un antigène d'intérêt à une souris, la technique consiste en la fusion de cellules lymphoïdes obtenues avec des cellules immortelles : les cellules myélomateuses. C'est ainsi que l'on obtient des hybridomes ayant une capacité de multiplication rapide, et que l'on produit de manière indéfinie des anticorps spécifiques contre l'antigène préalablement choisi.⁵³

d. Les différents types d'anticorps

Dans les années 1980, l'apparition des techniques d'ingénierie moléculaire a permis la production d'Ac thérapeutiques. Il s'agissait tout d'abord d'Ac chimériques Homme/souris, puis humanisés et enfin totalement humains, ce qui réduit leur antigénicité.

Ainsi, au cours des dernières années, la palette des anticorps monoclonaux s'est considérablement agrandie.

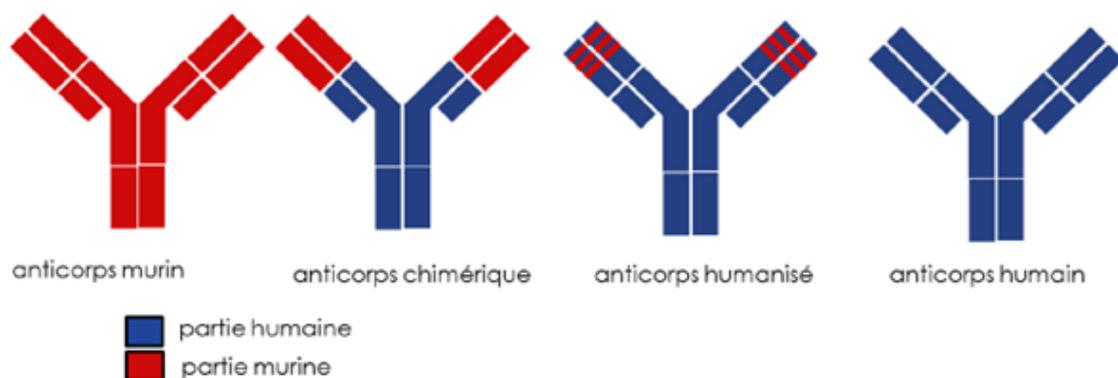
Pour pouvoir distinguer l'origine des Ac monoclonaux, une nomenclature internationale a été adoptée.

Les AcM ont une dénomination commune internationale (DCI) se terminant par le suffixe « mab » signifiant « monoclonal antibodies ». Le suffixe permet de distinguer l'origine de l'Ac : nous sommes passés des Ac murins (issus de souris : « mo-mab ») aux Ac chimériques murins-humains (« xi-mab »), puis aux Ac humanisés (« zu-mab ») et enfin aux Ac entièrement humains (« mu-mab »).

Tableau 4 : Nomenclature internationale des différentes catégories d'AcM⁵⁴

Type d'anticorps	Suffixe	% humain	Antigénicité	Exemples
Murins	« momab »	0	+++	Muromomab (Orthoclone)
Chimériques	« ximab »	60-70	+	Infliximab (Remicade)
Humanisés	« zumab »	> 90	±0	Bévacizumab (Avastin)
Humains	« mumab »	100	±0	Adalimumab (Humira)

Figure 12. Les différentes générations d'AcM.⁵⁰



Les AcM se différencient aussi en fonction de la cible vers laquelle ils sont dirigés. Dans les MICI, les Ac monoclonaux vont par exemple cibler des cytokines pro inflammatoires comme le TNF (Tumor Necrosis Factor), l'interleukine-12 (IL-12), des facteurs de croissance ou encore des intégrines.

5. Les biothérapies par anticorps Anti-TNF α

Le TNF α , facteur de nécrose tumorale est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages et les lymphocytes T. Au cours des MICI le TNF α est produit en excès par la muqueuse et joue un rôle central dans le développement de l'inflammation par des fonctions pro-inflammatoires locales et systémiques.

Son activité biologique se traduit par une induction de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et IL-6), une augmentation de la migration des leucocytes, une inhibition des cytokines anti-inflammatoires et une activité accrue des neutrophiles et des éosinophiles. Il induit par ailleurs une augmentation de la perméabilité de l'épithélium ce qui renforce la présentation d'antigènes et perpétue la réaction inflammatoire.

En ciblant le TNF α , l'AcM va se lier à celui-ci et former des complexes stables ce qui inhibe son action.

Il y a actuellement deux biothérapies à base d'AcM ciblant le TNF α : l'infliximab (Remicade) et l'adalimumab (Humira).

Le traitement par anti-TNF alpha est indiqué lors des poussées sévères corticorésistantes ou en cas de corticodépendance.

a. Infliximab (Remicade, Flixabi, Inflectra, Remsima)

L'Infliximab fut le premier AcM anti-TNF α utilisé dans le traitement des MICI. Il s'agit d'un AcM chimérique recombinant ayant une fraction constante (Fc) d'une IgG1 humaine (75%) associé à une partie variable (Fab) d'un anticorps anti-TNF α murin (25%).

▪ Protocole d'administration

L'Infliximab n'est disponible qu'en milieu hospitalier. Il se présente sous la forme d'une poudre (granulés blanc lyophilisés) pour solution à diluer pour perfusion en intraveineuse (IV). Il se conserve entre 2° et 8° avant ouverture et à une température inférieure à 25° durant 3 heures.

L'administration est réalisée sur une durée de deux heures, suivie d'une période d'observation d'une à deux heures en raison du risque de réaction aiguë liée à la perfusion.

Certains patients peuvent bénéficier d'une durée raccourcie s'ils ont déjà toléré au moins 3 perfusions initiales. Mais cette durée ne peut être actuellement inférieure à une heure.

- Posologie

La posologie est la même pour la RCH ou dans le cadre d'une MC active, modérée à sévère. L'Infliximab est administré à la dose de 5mg/kg par voie IV puis d'une perfusion de 5mg/kg deux semaines après la première perfusion et d'une perfusion supplémentaire de 5mg/kg à la semaine 6 après la dose initiale.

En cas d'absence de réponse à ces doses chez un patient, aucun traitement supplémentaire par Infliximab ne doit être administré.

Le traitement d'entretien est d'une perfusion toutes les 8 semaines.⁵⁵

- Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent rapporté lors des études cliniques de l'Infliximab est une infection des voies respiratoires hautes survenant chez 25,3% des patients.^{56 57} En effet, le risque de contracter une infection sous Infliximab est accru. Il faut donc surveiller la survenue d'infections virales (grippe, herpès, réactivation de VHB), bactériennes (tuberculose, sepsis, cellulite, abcès, méningite, infections opportunistes, infections urinaires) ou fongiques (candidoses).^{58 59}

Il est aussi fréquent de développer des céphalées, une dépression, une insomnie et des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées), une tachycardie ou des palpitations.

Le bilan biologique est à surveiller puisque la fonction hépatique peut se révéler anormale avec une hausse des transaminases.

Enfin une atteinte de la peau et du tissu sous-cutané est fréquente et se manifeste sous la forme d'urticaire, rash, prurit, eczéma, alopecie voire l'apparition nouvelle ou l'aggravation d'un psoriasis. Il est plus rare et plus grave d'observer une éruption bulleuse, une pigmentation anormale de la peau, une nécrolyse épidermique toxique, un syndrome de Stevens-Johnson ou une furonculose.

Enfin l'Infliximab est associé à une fréquence élevée d'effets secondaires cutanés, qui concerne environ 5% des patients. Ces réactions cutanées sont souvent bénignes mais peuvent entraîner une intolérance définitive au traitement.^{60 61}

- Immunogénicité et combithérapie

L'Infliximab a été associé à des réactions aiguës liées à la perfusion, notamment des chocs anaphylactiques et des réactions à d'hypersensibilité retardée. Ces réactions peuvent survenir dès les premières secondes de la perfusion ou au cours des heures suivantes.

Une réaction à la perfusion (tout évènement qui se manifeste durant l'administration ou l'heure suivant la perfusion) survient chez 16 à 17% des patients avec des symptômes modérés (résolutifs sous corticoïdes et antihistaminiques) et est responsable de l'arrêt du traitement pour environ 16% de ces patients ayant eu une réaction.^{62 63}

Concernant l'immunogénicité, un patient traité par Infliximab peut développer des anticorps dirigés contre ce dernier. Cela augmente de 2 à 3 fois le risque de faire cette réaction à la perfusion et rend le traitement incompatible avec le patient.

Ce risque est diminué en cas d'administration concomitante d'immunosuppresseurs, c'est la « combithérapie ». La combithérapie Infliximab et immunosuppresseur augmente l'efficacité et prolonge la réponse de l'Infliximab quelle que soit la situation clinique en limitant la formation d'anticorps anti-TNF α par rapport à une monothérapie.^{64 65}

Le risque infectieux est similaire en cas de mono ou combithérapie. Le risque de développer un lymphome est principalement dû aux thiopurines et survient essentiellement après 2 ou 3 ans avec l'utilisation d'azathioprine, durée qu'il faut donc éviter de dépasser. Chez le garçon jeune, en cas de crainte d'un lymphome, l'utilisation du méthotrexate constitue une alternative thérapeutique.^{66 44 67}

- Infliximab et vaccination

L'administration de vaccins vivants chez un patient traité par Infliximab n'est pas recommandée. Il en est de même pour un nourrisson exposé *in utero* à l'Infliximab.

- Échec

Quand le patient développe trop d'effets secondaires ou secrète des anticorps anti-TNF α il est nécessaire de changer le traitement.

b. Adalimumab (Humira)

L'adalimumab (Humira) est un AcM humain (IgG1K) qui cible le TNF soluble et membranaire.

Il est à la fois indiqué pour la MC et la RCH lorsque la maladie est active modérée à sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par corticoïde et/ou immunosuppresseur ou ceux chez qui ce traitement est contre indiqué ou mal toléré. Le traitement par adalimumab ne doit pas être poursuivi en cas d'absence de réponse dans les 2 à 8 semaines.⁶⁸

Figures 13 et 14. Une boîte d'Humira forme injectable⁶⁹ ou stylo⁷⁰.



▪ Contre-indications

L'adalimumab est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, en cas de tuberculose ou autres infections sévères, en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère.

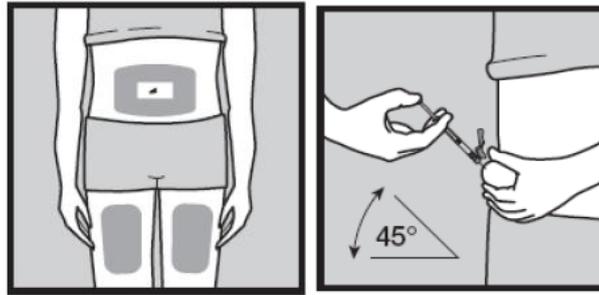
▪ Posologie et protocole d'administration

L'adalimumab est un médicament d'exception soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Il doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste (gastro-entérologue pour les MICI) et être prescrit sur une ordonnance d'exception afin de bénéficier d'un remboursement par la sécurité sociale.

Après avoir nettoyé la zone choisie avec un tampon d'alcool, Humira s'administre de façon sous cutanée en stylo, ou en solution injectable s'il s'agit d'une seringue préremplie. Il se conserve à une température entre 2°C et 8°C durant 24 mois avant ouverture, mais s'injecte après une durée de 15 à 30 minutes à température ambiante.

L'injection ne doit pas s'effectuer sur le même site que l'injection précédente ou si la peau est rouge, contusionnée ou indurée car cela pourrait être le signe d'une infection. Il ne faut pas injecter au travers d'un vêtement.

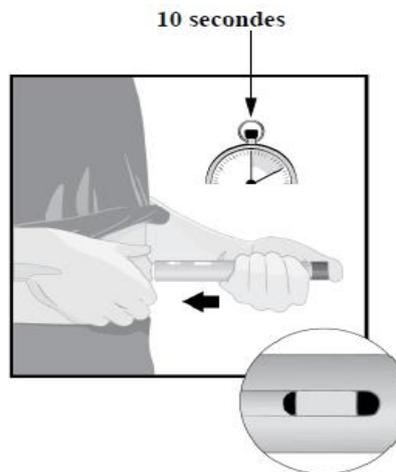
Figure 15. Les zones d'injection et l'angle d'injection d'Humira.⁷¹



Avec la forme injectable, l'administration se fait avec un angle de 45° par rapport à la peau.

Avec la forme stylo, l'injection s'effectue à angle droit sur un pli de peau. Il faut maintenir appuyer le bouton déclencheur pour une durée de 10 secondes. L'injection est terminée quand l'indicateur jaune arrête de bouger.

Figure 16. L'injection d'Humira stylo.⁷¹



- Effets indésirables

Les effets indésirables de l'adalimumab sont comparables à l'infliximab. Les plus fréquents sont les infections (rhinopharyngites, infections des voies respiratoires hautes, sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculosquelettiques. On peut aussi avoir le développement d'anticorps anti-adalimumab.

c. Entyvio ® (Védolizumab)

- Indication et mécanisme d'action.

Le védolizumab est un AcM humanisé antagoniste spécifique de l'intégrine intestinale $\alpha_4\beta_7$. Il est indiqué dans le traitement de la RCH et de la MC, lorsque la pathologie est active modérée à sévère, chez le patient adulte présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel ou par anti-TNF. Du fait de sa forme injectable en perfusion et de son coût élevé (1529€ HT par unité), Entyvio n'est disponible qu'en milieu hospitalier avec une prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou en médecine interne.

Le védolizumab inhibe l'adhésion de l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ de lymphocytes T aux cellules endothéliales intestinales ce qui prévient l'entrée des lymphocytes dans les tissus du tube digestif. L'inflammation gastro-intestinale causée par les lymphocytes T est alors réduite.

Le védolizumab se conserve à une température entre 2°C et 8°C.

Selon un avis de la commission de la transparence de la HAS de décembre 2017, La place d'Entyvio dans la prise en charge de la maladie de Crohn se situe en 3^{ème} ligne c'est à dire après l'échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab).⁷²

- Posologie et mode d'administration

La dose (commune à tous les patients) est de 300mg sans adaptation nécessaire en fonction du poids ou de l'âge.

Cette biothérapie est administrée en perfusion par voie intraveineuse pendant 30 minutes aux semaines 0, 2 et 6 lors de la phase d'induction du traitement, puis toutes les 8 semaines en traitement d'entretien.

Une surveillance des patients s'effectue durant les 2 heures après la fin des 2 premières perfusions puis 1 heure après la fin de la perfusion pour les perfusions suivantes.

- Effets indésirables

Les effets indésirables survenus chez $\geq 5\%$ des patients lors des essais cliniques ont été la nausée, la rhino-pharyngite, l'infection des voies aériennes supérieures, l'arthralgie, la pyrexie, la fatigue, la céphalée, la toux. Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez 4 % des patients.⁷⁴

Figure 17. Un flacon d'Entyvio⁷³



d. Golimumab (Simponi®)

Le Simponi est un anticorps anti-TNF utilisé dans la RCH depuis 2014. Il est utilisé sous la forme injectable ou stylo et est disponible en ville.

Figure 18 Une boîte de Simponi forme injectable⁷⁵ et sous forme stylo⁷⁶.

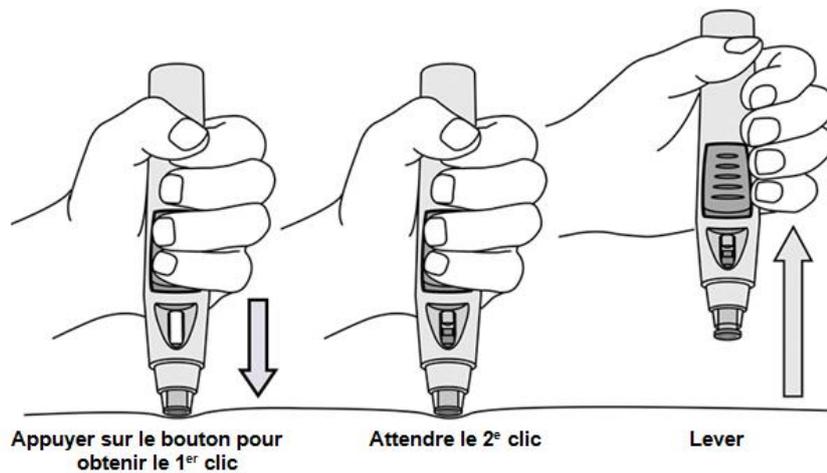


Simponi est administré à la dose initiale de 200 mg, suivie de 100 mg à la semaine 2, puis par la suite 50 mg toutes les 4 semaines chez les patients pesant moins de 80 kg, ou 100 mg toutes les 4 semaines pour ceux de plus de 80kg.

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Les données disponibles suggèrent que la réponse clinique est habituellement obtenue dans les 12 à 14 semaines de traitement (après 4 doses). La poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré au cours de cette période.

Figure 19. Utilisation de Simponi stylo⁷⁷

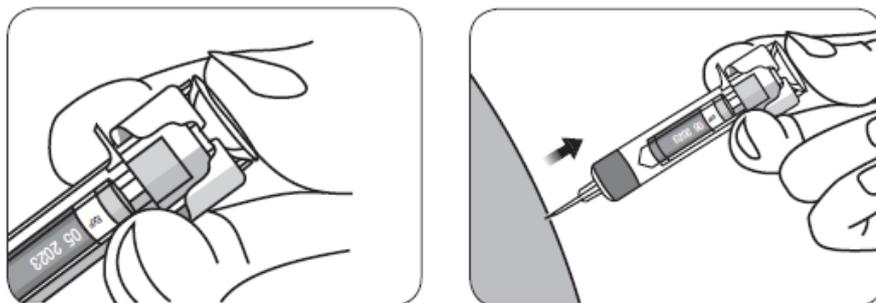


Simponi se conserve entre 2°C et 8°C. Pour une injection correcte il faut attendre 30 minutes à température ambiante et réaliser une injection sous cutanée.

Comme pour Humira stylo, l'injection se réalise à angle droit (90°) avec le stylo. Il faut presser le bouton pour entendre un 1^{er} « clic », attendre entre 5 et 10 secondes jusqu'au 2^{ème} clic pour recevoir la dose en entier et pouvoir lever le stylo du site d'injection. Un indicateur jaune confirme que la dose a été correctement administrée.

Concernant la forme injectable, il faut piquer en insérant l'aiguille d'un geste rapide avec un angle de 45° sur la peau pincée.

Figure 20. Utilisation de Simponi sous la forme injectable⁷⁸



On injecte la totalité du médicament jusqu'à ce que la tête du piston se trouve entièrement entre les ailettes de protection de l'aiguille. Pour retirer l'aiguille on maintient appuyer le pouce sur la tête du piston et on lève la seringue en relâchant la peau.

e. L'étrolizumab phase III, anti intégrine RCH.

L'étrolizumab est un anticorps monoclonal en phase de test pour les MICI. Il agit de façon sélective sur l'intestin et cible deux molécules particulières, les intégrines $\alpha 1\beta 7$ et $\alpha E\beta 7$, entraînant ainsi le blocage de l'arrivée de globules blancs activés au niveau de l'intestin et le départ de ceux qui y sont présents. Cette action permet de prévenir et de traiter l'inflammation de la muqueuse intestinale.⁷⁹

f. Stelara® anticorps monoclonal anti interleukine (phase III).

Stelara (ustekinumab) est un ACM qui se lie à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL-12 et IL-23 les empêchant de se fixer sur leurs propres récepteurs empêchant l'activation des cellules immunitaires responsables de l'inflammation, il a ainsi un effet immunosuppresseur sélectif.

Stelara dispose d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans le traitement de seconde intention de la maladie de Crohn modérée à sévère.

Cette RTU concerne les patients adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au vedoluzimab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements.

Octroyée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 20 novembre 2015 pour une durée de 3 ans renouvelables, cette RTU repose sur les résultats de 2 essais cliniques de phase II ayant comparé l'ustekinumab au placebo chez des patients présentant une maladie de Crohn active modérée à sévère.⁸⁰

Dans le cadre de cette RTU, la prescription de Stelara est hospitalière et réservée aux spécialistes en gastro-entérologie, hépatologie ou en médecine interne.

g. Dispensation des biothérapies à l'officine.

Les biothérapies sont des traitements qui se conservent entre 2 et 8°C. Ce sont des médicaments d'exception avec prescription initiale hospitalière, réservée à certains spécialistes notamment les gastroentérologues.

Humira en stylo et en solution injectable ainsi que Stelara sont à commander directement auprès des laboratoires concernés.

6. Les biosimilaires

Selon la définition de l'ANSM, un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence qui a déjà été autorisé en Europe. Le principe de biosimilaire s'applique à tout médicament biologique (produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci) et dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Le médicament biosimilaire doit avoir des propriétés physico-chimiques et biologiques similaires, la même forme pharmaceutique que le médicament de référence.

Du fait d'une production complexe des médicaments biologiques, des différences de fabrication peuvent impacter les propriétés cliniques des produits issus de ces processus.

Ainsi les produits de référence n'étant pas identiques aux produits biosimilaires, le principe de substitution qui est valable pour les médicaments chimiques ne s'applique pas automatiquement aux médicaments biosimilaires.⁸¹

Il est recommandé de changer le moins possible les traitements avec des médicaments biosimilaires chez un patient pour ne pas rendre plus compliqué le suivi des effets indésirables et des événements allergiques face au traitement.⁸¹

a. Les biosimilaires de l'Infliximab

Inflectra, Flixabi et Remsima sont des biosimilaires de Remicade.

Ils ont les mêmes indications que Remicade en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante), en gastro-entérologie (RCH et MC) et en dermatologie (psoriasis).

Un rapport de la commission de transparence de la HAS de juillet 2016 énonce la bioéquivalence de ces biosimilaires qui a été démontrée dans une étude pharmacocinétique réalisée chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (Inflectra et Remsima) et chez des volontaires sains pour Flixabi. L'équivalence clinique a été évaluée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde^{82 83}, et dans la RCH pour Inflectra.⁸⁴

7. La chirurgie

Malgré la révolution engendrée par les biothérapies dans la prise en charge des MICI, le recours à la chirurgie reste fréquent et concerne jusqu'à un patient sur deux.⁸⁵

C'est l'usage plus précoce des immunosuppresseurs qui a permis de réduire le recours de la chirurgie.

IV. Accompagnement des patients

Une MICI est compatible avec une vie quasi normale, il faut néanmoins une prise régulière des médicaments et un contrôle régulier de la maladie pour diminuer le risque de complications.

1. Conseils diététiques

Aucun interdit alimentaire ne doit être proposé car aucun aliment ne peut être considéré comme responsable de la RCH ou de la MC.

En cas de corticothérapie il faut inviter le patient à supprimer le sel inutile, limiter l'apport en glucides et graisses et favoriser les protides. Conseiller une supplémentation en calcium et vitamine D.

Lors des poussées, il est conseillé de réduire ou supprimer l'apport en fibres en diminuant la consommation de fruits et légumes. On réduit ou on supprime également les produits riches en lactose et on privilégie les produits fermentés (yaourts, fromages).

En phase de rémission, tout régime alimentaire particulier est inutile : il faut conserver un état nutritionnel normal.

2. Vie personnelle et professionnelle

Aucune restriction dans la vie courante n'est justifiée en ce qui concerne les loisirs, sports. Il en est de même dans la vie professionnelle.

3. Automédication

Le patient peut utiliser des antispasmodiques comme le phloroglucinol (Spasfon*) en cas de douleurs digestives. Il est fortement déconseillé d'utiliser des AINS qui peuvent être responsables d'une rechute, en particulier dans la maladie de Crohn.⁸⁶

4. Grossesse

Il n'y a pas de problèmes particuliers en phase de rémission. En période de poussées, la fertilité est diminuée du fait de l'état inflammatoire.

5. Contraception

La pilule n'est pas contre indiquée, il est néanmoins préférable de choisir une pilule faiblement dosée en œstrogènes en cas de tabagisme.

Partie II : Etude

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), terme regroupant la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), sont des pathologies ayant un fort retentissement sur la qualité de vie des patients en raison de leurs nombreux signes cliniques (fatigue, douleurs abdominales, diarrhées, manifestations articulaires et cutanées). Les traitements visent à réduire cette inflammation mais sont à l'origine de nombreux effets indésirables et ont parfois une efficacité insuffisante menant alors à la chirurgie.

L'arrivée des biothérapies a révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires de l'intestin. Celles-ci prennent une part de plus en plus grande dans les stratégies médicamenteuses des patients atteints de MICI. Leur diversification permet de cibler les patients en fonction de leurs signes cliniques ou des traitements déjà utilisés.

Les biothérapies ont cependant des limites : leur coût élevé, la possibilité de non réponse primaire (10% au cours de la MC et environ 25% au cours de la RCH), la survenue de manifestations dermatologiques ou articulaires, la contrainte d'une administration hospitalière (influximab et védolizumab).

Afin de voir comment réagissent les patients face à l'utilisation de ces traitements, une étude prospective a été réalisée au CHR de Lille. Cette étude dresse un état des lieux des patients traités par biothérapie et a pour but de déterminer un ou des facteurs influençant la qualité de vie et s'il existe une différence de ressenti chez le patient **entre 2 biothérapies** (*satisfaction, effets indésirables, contraintes évoquées*).

I. Matériels et méthodes

1. Protocole

Après avoir élaboré un questionnaire (annexe 1) et réalisé une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), le recueil de données s'est effectué sur une période d'un mois de mi-août à mi-septembre 2016.

230 patients ayant une MC ou une RCH ont été recrutés et interrogés via ce questionnaire. Les questionnaires ont été distribués par les infirmières aux patients traités dans le service et recueillis chaque jour pour être saisis informatiquement.

2. Traitement statistique

Les comparaisons des différentes populations ont été effectuées par des tests du Khi-deux, le risque de première espèce a été fixé à 5%.

Les tests du khi deux ont été réalisés à l'aide du site internet « biostatgv », site internet développé par une équipe de Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique UMR S 1136 affilié à INSERM et l'Université de la Sorbonne.

Des simplifications ont été réalisées entre les réponses apportées dans le questionnaire et celle exposées dans les résultats du fait de trop nombreux critères lors de la création des groupes.

Ainsi pour être significative, l'étude ne s'est portée que sur les deux plus grands groupes : ceux ayant en monothérapies Védolizumab et Infliximab.

II. Résultats.

1. Caractéristiques de la cohorte.

Critères d'exclusion :

- Age inférieur à 18 ans
- Incapacité de comprendre ou compléter le questionnaire.
- Refus de répondre au questionnaire.
- Questionnaire non rendu (18 patients).
- Traitement non renseigné (14 patients).
- Traitement Stelara (1 patient).
- Traitement Védolizumab + Infliximab (1 patient).
- Traitement Infliximab + Stelara (1 patient.)
- Pas de biothérapie dans le traitement actuel (13 patients).

Le nombre de patients N=182 inclus est scindé en 2 grands groupes :

- Ceux traités par anti-intégrine n=53
- Ceux traités par Anti-TNF n=129

Les groupes thiopurines et méthotrexate étant trop peu nombreux, ils ont été regroupés sous la mention Immunosuppresseurs (IS) :

- Védolizumab + IS n=11
- Infliximab + IS n=19

Les groupes infliximab et salicylés (n=5) ont été inclus au groupe Infliximab monothérapie afin de constituer un groupe n=110.

Il en est de même pour les groupes ayant eu des corticoïdes et salicylés avec védolizumab qui ont été ajoutés au groupe védolizumab monothérapie n final = 42.

Les résultats très bénéfiques et bénéfiques ont été regroupés sous le terme « bénéfique » et les résultats très négatifs et négatifs sous le terme « négatif ».

Figure 1. Flowchart n°1

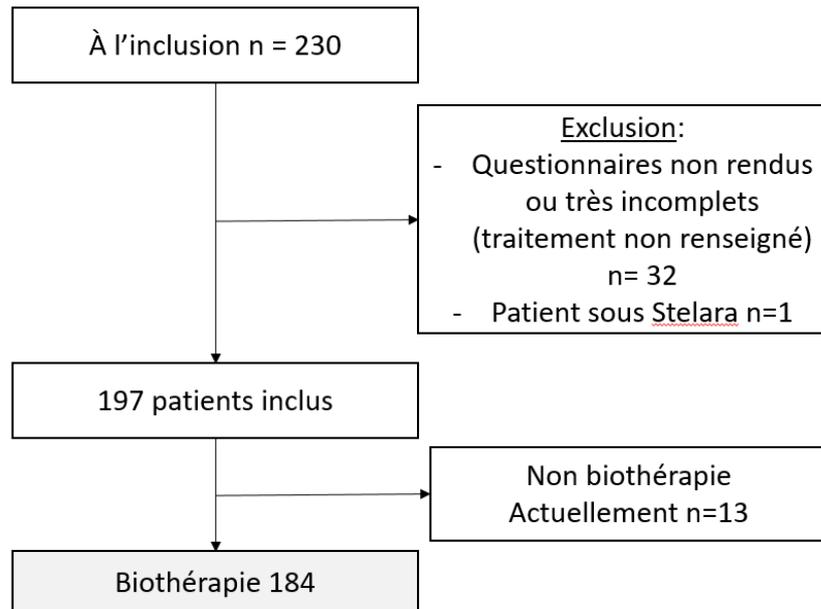


Figure 2. Flowchart n°2

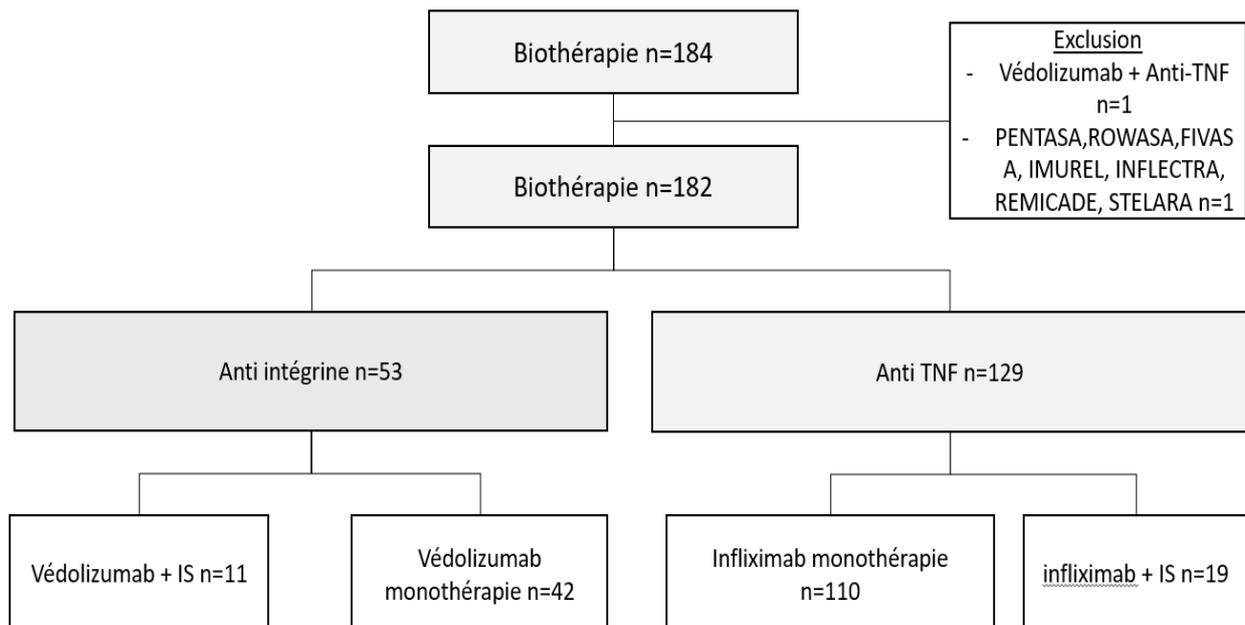


Tableau 1. Caractéristiques générales de la population.

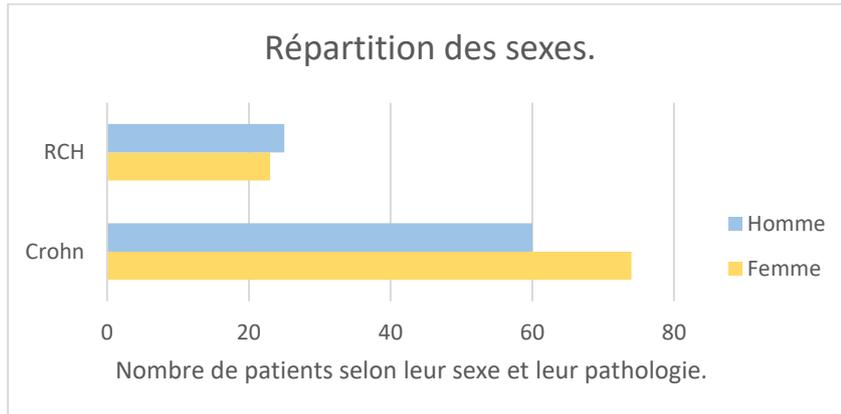
<i>Patients</i>		<i>Total des patients n=182</i>	<i>RCH</i>	<i>Crohn</i>	<i>Non renseigné</i>	<i>P value</i>
<i>Sexe</i>	Femme	53% (97)*	11% (21)	41% (74)		P= 0.26
	Homme	47% (85)	14% (25)	33% (60)		
<i>Âge</i>	18-30ans	30% (55)	9% (17)	21% (38)	2% (3)	P= 0.54
	31-50ans	50% (91)	12% (22)	38% (69)		
	51-73ans	18% (33)	4% (7)	14% (26)		
<i>Tabac</i>	Non	65% (119)	19% (34)	47% (85)	1% (1)	/
	Moins de 7/s	5% (9)	2% (4)	3% (5)		
	Plus de 7/s	29% (53)	5% (10)	24% (43)		
<i>ATCD familiaux</i>	Non	73% (133)	18% (33)	55% (100)	3% (5)	P=0,74
	Oui	24% (44)	7% (12)	17,6% (32)		
<i>Ancienneté du diagnostic</i>	Moyenne	151 mois	128 mois	159 mois	14% (25)	P=64
	Médiane	131 mois	106 mois	143 mois		
<i>Âge au diagnostic</i>	Moyenne	25 ans	29 ans	24 ans	14% (25)	P=0,88
	Médiane	22 ans	27 ans	21 ans		

* : n= nombre de patients.

Notre population est constituée de 53% de femmes et 47% d'hommes. On observe une majorité de femmes ayant une MC (40,7%), 33% d'hommes ayant une MC. Il y a 13,7% d'hommes et 12,6% de femmes qui ont une RCH dans notre cohorte.

Les ratios de femmes sont de 1,23 pour la MC et 0.92 pour la RCH. Ces valeurs sont en adéquation avec les moyennes de référence qui donnent un ratio de femmes de 1,43 pour la MC et de 1,04 pour la RCH.

Figure 3. Répartition des sexes dans notre population selon la pathologie (n=182).

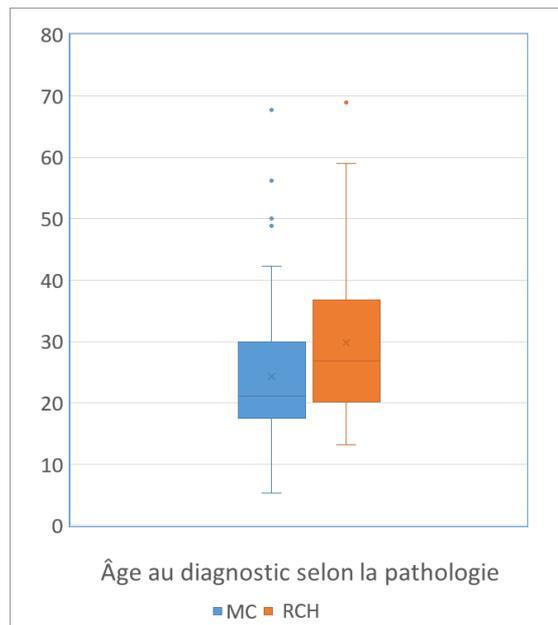


L'âge moyen de notre population est de 38,5 ans avec une médiane de 37 ans (1^{er} interquartile de 30 ans et 3^{ème} interquartile de 47 ans), 30% ont entre 18 et 30 ans, 50% ont entre 31 et 50 ans et 18% ont entre 51 et 73 ans.

Notre population est donc plutôt âgée. Cependant le diagnostic de la maladie est assez ancien puisque la moyenne de l'ancienneté de ce diagnostic est de 151 mois (12,5 ans) et la médiane de 131 mois (10,9 ans).

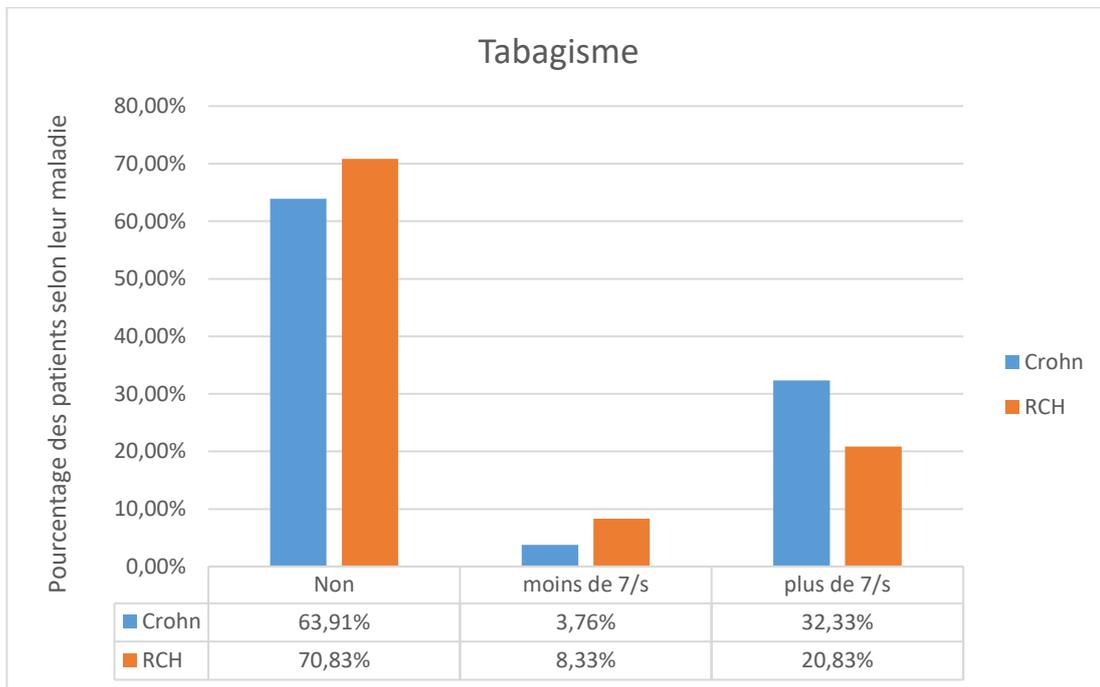
Ainsi, tout comme les valeurs de référence, l'âge au diagnostic est jeune avec pour la MC une moyenne de 24 ans et une médiane de 21 ans. Pour la RCH ce chiffre est légèrement supérieur, la moyenne étant de 30 ans et la médiane de 27 ans. (Figure 4).

Figure 4. Âge au diagnostic selon la pathologie (n=182).



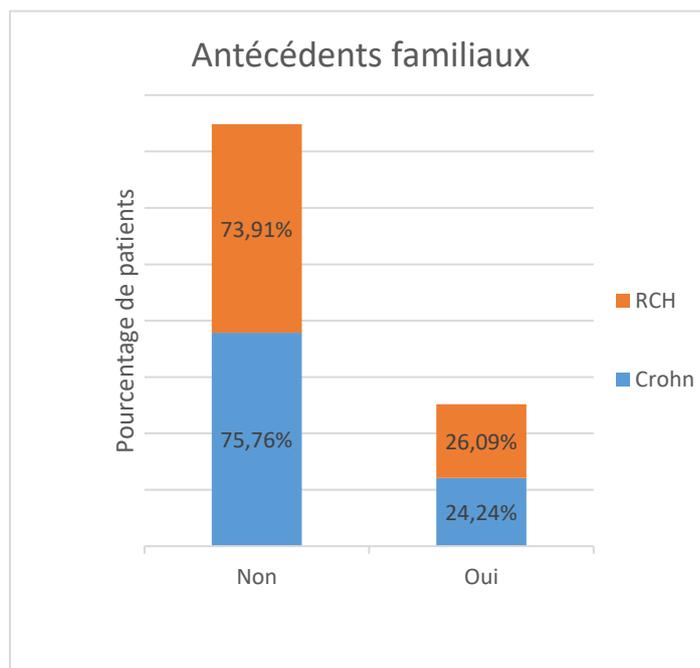
Concernant la consommation de tabac, 66% des patients sont non-fumeur, 5% fument moins de 7 cigarettes par semaine et 29% des patients sont fumeurs, avec une consommation de plus de 7 cigarettes par semaine.

Figure 5. Tabagisme selon la maladie (n=182).



73% des patients déclarent ne pas avoir d'antécédents familiaux, lorsque l'on compare les pourcentages en fonction de la maladie, ces chiffres sont presque identiques (76% de non pour MC, 74% de non pour RCH).

Figure 6. Antécédents familiaux selon la maladie (n=182).



1. Intensité des symptômes.

En raison d'effectifs inférieurs à 5 dans certains critères, les critères « aucun symptômes » et symptômes « légers » mentionnés dans le questionnaire sont regroupés dans les résultats sous la notion de « symptômes légers », de même pour les symptômes « modérés » et « intenses » regroupés sous la notion de « symptômes intenses ».

Tableau 2. Intensité des symptômes chez les patients traités par infliximab ou védolizumab en monothérapie.

<i>N=151</i>	<i>Infliximab mono</i>	<i>Védolizumab mono</i>
<i>Légers</i>	84%(92)	57% (24)
<i>Intenses</i>	16% (17)	43% (18)

La valeur p (p-value) du test $3,7*10^{-4}$ est inférieure à 5%.

Le ressenti des symptômes par le patient varie selon la biothérapie utilisée.

2. Perception du traitement.

Concernant les questions sur la perception du traitement (c'est-à-dire l'impact du traitement sur la vie sociale, la vie familiale, la vie professionnelle), on inclut dans ce tableau N=165 questionnaires qui ont été remplis de façon complète.

Ont été exclus :

- N=1 tableau non rempli (*traitement : Infliximab + méthotrexate*) cf. annexe.
- N=16 non remplis au renseignement : impact sur la vie professionnelle (*5 infliximab monothérapie ;3 védolizumab + immunosuppresseur ;8 védolizumab monothérapie*)
- N=27 Non traités car trop peu nombreux malgré des réponses complètes (*Védolizumab + IS (n=8) et Infliximab + IS (n=19)*)

Ces questionnaires ont été exclus, donnant un échantillon de n=138.

a. Impact du traitement sur la qualité de vie

Tableau 3. Impact du traitement sur la qualité de vie chez les patients traités par infliximab et védolizumab en monothérapie.

<i>N=138</i>	<i>Infliximab mono</i>	<i>Védolizumab mono</i>
<i>1 négatif</i>	9% n=9	18% n=6
<i>2 positif</i>	91% n=95	82% n=28

Certaines cases des effectifs attendus sont inférieures à 5. Les conditions de validité du Khi 2 ne sont pas remplies.

b. Impact du traitement sur le travail/vie professionnelle

Tableau 4. Impact du traitement sur le travail, la vie professionnelle chez les patients traités par infliximab et védolizumab en monothérapie.

<i>N=138</i>	<i>Infliximab mono</i>	<i>Védolizumab mono</i>
<i>1 négatif</i>	27% n=28	26% n=9
<i>2 positif</i>	73% n=76	74% n=25

La valeur p (p-value) du test est $0.96 > 0.05$, les variables sont indépendantes.

c. Sur la vie sociale/familiale

Tableau 5. Impact du traitement sur la vie sociale et/ou familiale chez les patients traités par infliximab et védolizumab en monothérapie.

<i>N=138</i>	<i>Infliximab mono</i>	<i>Védolizumab mono</i>
<i>1 négatif</i>	21% n=22	26% n=9
<i>2 positif</i>	79% n=82	74% n=25

La valeur p (p-value) du test est $0.49 > 0.05$, les variables sont indépendantes.

d. Satisfaction du traitement actuel

4 questionnaires n'étaient pas remplis pour la satisfaction du traitement actuel : (1 védolizumab monothérapie, 2 anti TNF monothérapie)

Les groupes Védolizumab + IS (n=8) et Infliximab + IS (n=18) n'ont pas été traités car les effectifs étaient trop peu nombreux.

Ainsi l'échantillon retenu est n=135.

Tableau 6. Satisfaction du traitement chez les patients traités par infliximab et védolizumab en monothérapie.

<i>Satisfaction</i>	<i>Infliximab mono</i>	<i>Védolizumab mono</i>
<i>N=135</i>		
<i>1</i>	3,9% n=4	15,1% n=5
<i>2</i>	96,1% n=98	84,9% n=28

Certaines cases des effectifs attendus sont inférieures à 5. Les conditions de validité du Khi-2 ne sont pas remplies, ce test est non valable.

e. Effets indésirables du traitement actuel

- Dans l'échantillon n=165 utilisé précédemment il y a 5 absences de réponses sur la présence d'EI
- Echantillon n=160

Tableau 7. Effets indésirables ressentis par les patients traités par infliximab et védolizumab en monothérapie.

	<i>Infliximab mono</i>	<i>Védolizumab mono</i>
<i>0 non</i>	63% n=63	60,6% n=20
<i>1 oui</i>	37% n=37	39,4% n=13

La valeur p (p-value) de notre test est 0.80 >0.05 donc les variables sont indépendantes.

- Impacts sur la qualité de vie causés par les effets indésirables.

Parmi ceux ayant répondu « Oui » à la question sur la présence d'effets indésirables.

Tous les patients n'ont pas répondu sur l'impact de ces EI (échantillon restant n=63) ainsi les données manquantes n'ont pas permis d'analyser cette question.

Tableau 8. Contraintes ressenties par les patients traités par infliximab et védolizumab en monothérapie.

<i>N=141</i>		<i>Infliximab mono</i> <i>n=105</i>	<i>Védo mono</i> <i>N=36</i>	
Traitement contraignant <i>P=9.63*10⁻³</i>	0 Non	75,5% (n=74)	52% (n=17)	
	1 Oui	24,5% (n=24)	48% (n=16)	
<i>P-value</i>	Contraintes			
<i>P=0.0580</i>	Rejoindre l'hôpital	1 faible	41	10
		2 forte	23	14
<i>P=0.4560</i>	Voie sous cutanée	1	52	11
		2	6	3
<i>P= 0.2347</i>	Voie perfusion	1	46	13
		2	15	8
/	Douleur	1	61	20
		2	2	0
/	Anxiété	1	56	18
		2	7	2
<i>P=0.017<0.05</i>	Fréquence	1	52	11
		2	12	9
<i>P=2,56*10⁻⁴<0.05</i>	Durée	1	54	8
		2	12	12

Résultat : Le ressenti d'un traitement contraignant dépend de la biothérapie utilisée. Cette contrainte ressentie par le patient concerne la fréquence et la durée d'injection.

III. Discussion

Lors du dépôt de sujet de cette thèse, les bibliographies concernant les biothérapies n'étaient pas aussi nombreuses qu'aujourd'hui et concernaient surtout les anti-TNF, en particulier l'Infliximab. D'autres biothérapies occupent désormais une place dans la prise en charge thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques qui ne fait que s'accroître. Il est donc important de tenir compte du ressenti des patients afin d'optimiser leur prise en charge.

Cette étude montre que le ressenti des symptômes par le patient varie selon la biothérapie utilisée. Ceci s'explique par le fait que le Védolizumab entre en 2^{ème} choix thérapeutique après un échec aux autres traitements. Chez ces patients, les symptômes de la maladie peuvent donc être plus prononcés qu'un patient stabilisé sous Infliximab.

De plus, le sentiment d'avoir un traitement contraignant dépend de la biothérapie choisie (Védolizumab ou Infliximab). Ce sentiment concerne la fréquence et la durée d'injection de la biothérapie utilisée.

En effet la durée d'injection du Védolizumab est de 30 minutes contre 1 à 2 heures pour l'Infliximab. Diminuer cette durée pourrait améliorer le confort du patient dans la prise en charge de sa maladie.

En 2015, une étude similaire en Italie concluait aussi sur un impact positif et confirmait la sécurité d'un raccourcissement de la durée d'injection de l'Infliximab à une heure au lieu des 2 heures recommandées.⁸⁷

En effet de multiples études ont montré qu'une durée d'injection réduite pour l'Infliximab était sans risques. Une publication de 2013 synthétisant les conclusions de 10 études concluait sur l'absence d'augmentation de réactions à la perfusion lors d'une injection d'Infliximab sur une durée réduite (pour une durée d'injection inférieure ou égale à une heure),⁸⁸ et récemment en 2017, une étude sur une centaine d'enfants concluait sur l'intérêt positif et la sécurité d'un schéma d'injection d'une heure plutôt que les 2 ou 3 heures habituelles.⁸⁹

Cependant ce schéma d'injection réduit ne peut pour le moment s'appliquer aux patients naïfs vis-à-vis de l'Infliximab susceptibles de développer une réaction d'hypersensibilité de type choc anaphylactique et qui doivent continuer de bénéficier d'un contrôle accru lors des premières injections.

IV. Conclusion

Le sentiment d'avoir un traitement contraignant dépend de la biothérapie utilisée (Védolizumab ou Infliximab) et concerne en particulier la fréquence des injections et leur durée.

Diminuer la durée des injections de l'Infliximab permettrait d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de MICI sans augmenter le risque de réactions à la perfusion par rapport à un schéma d'injection classique. Cependant ce schéma d'injection réduite ne peut pour le moment s'appliquer aux patients naïfs de l'Infliximab.

Bibliographie

1. Schmidt, C. & Stallmach, A. Etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 51, 127–45 (2005).
2. Maladie de Crohn | Clinique Lambert. Available at: <http://clinique-lambert-garennnes-colombes.ramsaygds.fr/vous-êtes-patient-tous-nos-soins/maladie-de-crohn-4>. (Accessed: 28th August 2017)
3. Rectocolite hémorragique | Ramsay Générale de Santé - Nos offres. Available at: <http://ramsaygds.fr/nos-soins-nos-soins/rectocolite-hémorragique>. (Accessed: 28th August 2017)
4. Ng, S. C. *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* (2017).
5. Colombel, J. F., Vernier-Massouille, G., Cortot, A., Gower-Rousseau, C. & Salomez, J. L. Épidémiologie Et Facteurs De Risque Des Maladies Inflammatoires Chroniques De L'Intestin. *Bull. Acad. Natl. Med.* 191, 1105–1123 (2007).
6. Épidémiologie – Observatoire National des MICI. Available at: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/bibliotheque-de-donnees/epidemiologie/>. (Accessed: 28th August 2017)
7. Orholm, M. *et al.* Familial Occurrence of Inflammatory Bowel Disease. *N. Engl. J. Med.* 324, 84–88 (1991).
8. Bouma, G. *et al.* Genetic markers in clinically well defined patients with ulcerative colitis (UC). *Clin. Exp. Immunol.* 115, 294–300 (1999).
9. Wehkamp, J. *et al.* NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal -defensin expression. *Gut* 53, 1658–1664 (2004).
10. Duerr, R. H. *et al.* A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene. *Science* (80-.). 314, 1461–1463 (2006).
11. Rioux, J. D. *et al.* Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat. Genet.* 39, 596–604 (2007).
12. van der Sloot, K. W. J., Amini, M., Peters, V., Dijkstra, G. & Alizadeh, B. Z. Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 23, 1499–1509 (2017).
13. Birrenbach, T. & Böcker, U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm. Bowel Dis.* 10, 848–59 (2004).
14. Cosnes, J., Fan, Q. ., Babyatsky, M. . & al., et. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 18, 481–496 (2004).
15. Andersson, R. E., Olaison, G., Tysk, C. & Ekbo, A. Appendectomy and

- Protection against Ulcerative Colitis. *N. Engl. J. Med.* 344, 808–814 (2001).
16. ter Borg, P. C. J. & van Buuren, H. R. Appendicectomy and ulcerative colitis. *Gut* 52, 768; author reply 768-9 (2003).
 17. Russel, M. G. *et al.* Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 243–9 (1998).
 18. Sheehan, D., Moran, C. & Shanahan, F. The microbiota in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* 50, 495–507 (2015).
 19. Packey, C. D. & Sartor, R. B. Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *J. Intern. Med.* 263, 597–606 (2008).
 20. Frank, D. N. *et al.* Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 13780–13785 (2007).
 21. Seksik, P. Microbiote intestinale et MICI. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 34, 48–55 (2010).
 22. Hugot, J. & Viala, J. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l' indispensable pour le clinicien. 181–188 (2015).
 23. Tunay, K. *et al.* Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hegel* 6, 119–129 (2016).
 24. CHU Rouen. Mécanismes inflammatoires au cours des MICI CHU Rouen DES Mars 2012. 23 (2012). Available at: <http://slideplayer.fr/slide/9217643/>. (Accessed: 17th April 2017)
 25. Gálvez, J. & Ivez, J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. *ISRN Inflamm.* 2014, 928461 (2014).
 26. Roda, G. *et al.* Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.* 16, 4264–71 (2010).
 27. Khor, B., Gardet, A. & Xavier, R. J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 474, 307–17 (2011).
 28. Cortot, A., Pineton de Chambrun, G., Vernier-Massouille, G., Vigneron, B. & Gower Rousseau, C. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? *Gastroentérologie Clin. Biol.* 33, 681–691 (2009).
 29. Nenci, A. *et al.* Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature* 446, 557–561 (2007).
 30. Collégiale des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie (CDU-HGE). *Item 118 : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique.*
 31. Faure, P. Manifestations rhumatologiques et MICI. (2012).
 32. Association française de formation médicale continue en Hépatogastro-entérologie. Manifestations dermatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin – FMC-HGE. Available at: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/manifestations-dermatologiques-au-cours-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de->

Intestin/. (Accessed: 15th August 2017)

33. Troncoso, L. L., Biancardi, A. L., de Moraes, H. V. & Zaltman, C. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review. *World J. Gastroenterol.* 23, 5836–5848 (2017).
34. Rojas-Feria, M., Castro, M., Suárez, E., Ampuero, J. & Romero-Gómez, M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. *World J. Gastroenterol.* 19, 7327 (2013).
35. Et, I., Des, S. & Reenaers, R. C. MICI et vaccinations. 8, 2–5 (2014).
36. Kirchgessner, J. *et al.* Description de la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques inflammatoires intestinales (MICI) en France depuis 2009 à partir des données du Sniiram. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 64, S10–S11 (2016).
37. Lopez-Sanroman, A. The Concept of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis: Time and Reasons for a Reappraisal. *J. Crohn's Colitis* 10, 3–4 (2016).
38. VIDAL - DIPENTUM 250 mg gél - Posologie et mode d'administration. Available at: https://www.vidal.fr/Medicament/dipentum-5375-posologie_et_mode_d_administration.htm. (Accessed: 20th November 2017)
39. Le moniteur des Pharmacie, . Les MICI. 15 (2009).
40. le moniteur des pharmacies. Pathogenèse Des Maladies Inflammatoires Chroniques De L ' Intestin. 16 (2017).
41. Irving PM1, Geary RB, Sparrow MP, G. P. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's. 2007 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17635367>.
42. Vidal. Entocort VIDAL. Available at: https://www.vidal.fr/Medicament/entocort-6123-posologie_et_mode_d_administration.htm. (Accessed: 26th October 2017)
43. VIDAL. Mikicort VIDAL. Available at: https://www.vidal.fr/Medicament/mikicort-128772-posologie_et_mode_d_administration.htm. (Accessed: 26th October 2017)
44. Khan, N., Abbas, A. M., Lichtenstein, G. R., Loftus, E. V. & Bazzano, L. A. Risk of Lymphoma in Patients With Ulcerative Colitis Treated With Thiopurines: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology* 145, 1007–1015.e3 (2013).
45. Bermejo, F. *et al.* Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol. Hepatol.* (2018). doi:10.1016/j.gastrohep.2017.11.007
46. Kim, E. H. *et al.* Infliximab versus Cyclosporine Treatment for Severe Corticosteroid-Refractory Ulcerative Colitis: A Korean, Retrospective, Single Center Study. *Gut Liver* 9, 601–6 (2015).
47. Williams, J. G. *et al.* Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute

severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 1, 15–24 (2016).

48. VIDAL - Ciclosporine. Available at: <https://www.vidal.fr/substances/4024/ciclosporine/>. (Accessed: 10th February 2018)
49. Carnoy, C. Anticorps : structures , fonctions. (2013).
50. Mars, V. Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique. (2015).
51. inserm. Anticorps monoclonal. Available at: <https://www.inserm.fr/dossiers-d-information/anticorps-monoclonal>. (Accessed: 10th August 2017)
52. Roselyne L'Italien, Benoît Leblanc, P. *Production d'anticorps monoclonaux. Immunohématologie* (2008).
53. Wood, J. N. in *Proteins* 261–270 (Humana Press). doi:10.1385/0-89603-062-8:261
54. S, a J. Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. *Rev. Med. Liege* 1975, 244–247 (2009).
55. VIDAL. VIDAL - REMICADE 100 mg pdre p sol diluer p perf - Posologie et mode d'administration. Available at: https://www.vidal.fr/Medicament/remicade_100_mg_pdre_p_sol_diluer_p_perf-14286-posologie_et_mode_d_administration.htm. (Accessed: 18th November 2017)
56. Bonovas, S. *et al.* Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 14, 1385–1397.e10 (2016).
57. Shah, E. D., Farida, J. P., Siegel, C. A., Chong, K. & Melmed, G. Y. Risk for Overall Infection with Anti-TNF and Anti-integrin Agents Used in IBD. *Inflamm. Bowel Dis.* 23, 570–577 (2017).
58. Keane, J. *et al.* Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent. *N. Engl. J. Med.* 345, 1098–1104 (2001).
59. Parita, S., Vivek, K., Stephan, K., William, P. & Yizhak, K. Infliximab Therapy Leading to Pulmonary Tuberculosis in a Patient With Negative Interferon γ Release Assay (IGRA)-Based QuantiFERON Gold Test. *J. Investig. Med. High Impact Case Reports* 5, 232470961771754 (2017).
60. Darrigade, A. & Seneschal, J. Les manifestations cutanées des anti-TNF-alpha. 22, 638–647 (2015).
61. Saussure, P. De. Fréquence élevée d'effets secondaires cutanés sous infliximab. 619–622 (2011).
62. Fidler, H. *et al.* Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 58, 501–508 (2009).
63. Caspersen, S. *et al.* Infliximab for Inflammatory Bowel Disease in Denmark

- 1999–2005: Clinical Outcome and Follow-Up Evaluation of Malignancy and Mortality. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 1212–1217 (2008).
64. Dignass, A. *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *J. Crohn's Colitis* 6, 991–1030 (2012).
 65. Colombel, J. F. *et al.* Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N. Engl. J. Med.* 362, 1383–1395 (2010).
 66. Deepak, P. *et al.* T-Cell Non-Hodgkin's Lymphomas Reported to the FDA AERS With Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Inhibitors: Results of the REFURBISH Study. *Am. J. Gastroenterol.* 108, 99–105 (2013).
 67. fmcgastro.org. Faut-il associer un immunosuppresseur à un anti-TNF ? – FMC-HGE. Available at: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/faut-il-associer-un-immunosuppresseur-a-un-anti-tnf/>. (Accessed: 21st January 2018)
 68. HAS. Fiche d'information thérapeutique - HUMIRA. 1–7 (2012).
 69. Image HUMIRA AbbVie Announces Global Resolution of HUMIRA® (adalimumab) Patent Disputes with Amgen Allowing Commercialization Of AMGEVITA™ - iData Research. Available at: <https://idataresearch.com/abbvie-announces-global-resolution-humira-adalimumab-patent-disputes-amgen-allowing-commercialization-amgevita/>. (Accessed: 11th February 2018)
 70. image HUMIRA PEN. Available at: <https://idataresearch.com/samsung-biogen-version-abbvies-humira-approved-europe/>. (Accessed: 11th February 2018)
 71. Notice Humira 20 mg, solution injectable en seringue préremplie.
 72. La, O. D. E. Commission de la transparence avis décembre 2017. *HAS* 1–23 (2017).
 73. Entyvio 300mg 20ml (Vedolizumab) Injection Single Dose Vial. Available at: <https://biosupply.fffenterprises.com/entyvio-inj-20ml-sdv.html>. (Accessed: 11th February 2018)
 74. VIDAL - ENTYVIO 300 mg pdre p sol diluer p sol p perf - Effets indésirables. Available at: https://www.vidal.fr/Medicament/entyvio_300_mg_pdre_p_sol_diluer_p_sol_p_perf-144145-effets_indesirables.htm. (Accessed: 16th February 2018)
 75. How to Inject SIMPONI® (golimumab). Available at: <https://www.simponi.com/rheumatoid-arthritis/simponi-dosing/how-to-inject-simponi>. (Accessed: 16th February 2018)
 76. Ulcerative Colitis: Simponi Injection Approved by FDA. Available at: <http://www.medicaldaily.com/ulcerative-colitis-simponi-injection-approved-fda-245933>. (Accessed: 16th February 2018)
 77. Simponi® Stylo prérempli - compendium.ch. Available at: <https://compendium.ch/mpub/pnr/1164168/html/fr>. (Accessed: 16th February 2018)

78. FAAG belgique. Guide utilisation Simponi. 1–20 (2014).
79. Wei, X. *et al.* Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of Serum Etrolizumab and Circulating β 7 Receptor Occupancy in Patients With Ulcerative Colitis. *J. Clin. Pharmacol.* 58, 386–398 (2018).
80. VIDAL - STELARA (ustekinumab) : RTU dans la maladie de Crohn active modérée à sévère de l'adulte - Actualités. Available at: https://www.vidal.fr/actualites/18698/stelara_ustekinumab_rtu_dans_la_maladie_de_crohn_active_moderee_a_severe_de_l_adulte/. (Accessed: 16th February 2018)
81. ANSM. Médicaments biosimilaires - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Available at: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-biosimilaires-Point-d-information>. (Accessed: 17th January 2018)
82. HAS. Conditions particulières de prescription. (2016).
83. Park, W. *et al.* A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann. Rheum. Dis.* 72, 1605–12 (2013).
84. Kaniewska, M., Moniuszko, A. & Rydzewska, G. The efficacy and safety of the biosimilar product (Inflectra®) compared to the reference drug (Remicade®) in rescue therapy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterol. Rev.* 3, 169–174 (2017).
85. Bouguen, G., Gizard, E. & Peyrin-Biroulet, L. La chirurgie dans les MICI à l'ère des biothérapies. *Hépatogastro Oncol. Dig.* 19, 756–764 (2012).
86. Long, M. D. *et al.* Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 50, 152–156 (2016).
87. Principi, M. *et al.* Does infliximab short infusion have a beneficial impact on the quality of life in patients with inflammatory bowel diseases? A single centre prospective evaluation. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 24, 165–70 (2015).
88. Neef, H. C., Riebschleger, M. P. & Adler, J. Meta-analysis: rapid infliximab infusions are safe. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 38, 365–376 (2013).
89. Lev-Tzion, R. *et al.* Rapid Infliximab Infusion in Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 65, e101–e103 (2017).

Annexe 1. Questionnaire remis aux patients.

Bonjour, Ce questionnaire fait partie d'un projet de thèse de fin d'études de pharmacie.

Il a pour but d'évaluer la perception des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin vis à vis de leur traitement.

Il s'agit d'une fiche anonyme dont les réponses seront ramenées en pourcentage.

Âge: ans

Sexe: Homme Femme

Antécédents

Personnels:

Tabagisme : Oui Non

Si oui : Moins de 7 cigarettes par semaine

Plus de 7 cigarettes par semaine

Familiaux :

Un ou plusieurs membres de la famille ont une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (Rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn) : oui

non

Diagnostic et maladie

Rectocolite hémorragique Maladie de Crohn

Date de diagnostic de la maladie (mois/année) :/.....

<u>Intensité des symptômes actuellement</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Aucuns	Légers	Modérés	Intenses

Traitement

Traitement(s) reçu(s) par le passé :

PENTASA, ROWASA, FIVASA <input type="checkbox"/>		
ENTOCORT <input type="checkbox"/>	Prednisone (CORTANCYL) ou Prednisolone (SOLUPRED) <input type="checkbox"/>	
IMUREL <input type="checkbox"/>	Méthotrexate (NOVATREX, IMETH) <input type="checkbox"/>	
INFLECTRA, REMICADE <input type="checkbox"/>	HUMIRA <input type="checkbox"/>	ENTYVIO <input type="checkbox"/>
SIMPONI <input type="checkbox"/>	CIMZIA <input type="checkbox"/>	STELARA <input type="checkbox"/>

Traitement(s) reçu(s) actuellement :

PENTASA, ROWASA, FIVASA <input type="checkbox"/>		
ENTOCORT <input type="checkbox"/>	Prednisone (CORTANCYL) ou Prednisolone (SOLUPRED) <input type="checkbox"/>	
IMUREL <input type="checkbox"/>	Méthotrexate (NOVATREX, IMETH, METOJECT) <input type="checkbox"/>	
INFLECTRA, REMICADE <input type="checkbox"/>	HUMIRA <input type="checkbox"/>	ENTYVIO <input type="checkbox"/>
SIMPONI <input type="checkbox"/>	CIMZIA <input type="checkbox"/>	STELARA <input type="checkbox"/>

- Ce traitement pris actuellement a été introduit le (mois/année) :/.....
- Avez-vous déjà été opéré de l'intestin ou du colon ? Oui Non
- Si oui, date de l'opération (mois / année) :/.....

Perception du traitement

Quel impact, votre traitement a-t-il :	Très bénéfique	Bénéfique	Négatif	Très négatif
Sur votre qualité de vie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sur votre travail/vie professionnelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sur votre vie sociale ou familiale ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Quel est votre niveau de satisfaction concernant votre traitement ?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Non satisfait	Peu satisfait	Satisfait	Très satisfait

Avez-vous des effets indésirables ? Oui Non

- Les effets indésirables causés par votre traitement ont un impact sur votre qualité de vie :

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Très important	Important	Peu d'impact	Aucun impact

- Est-ce que votre traitement est contraignant à prendre ? Oui Non

Si oui, quelles pourraient être vos contraintes ?

	Aucune contrainte	Contrainte faible	Contrainte modérée	Contrainte importante
Rejoindre l'hôpital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La voie d'administration : médicament sous-cutané	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La voie d'administration : médicament en perfusion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleur à l'administration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anxiété de l'injection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fréquence des prises	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durée d'administration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Je vous remercie pour l'attention et le temps que vous avez consacré à ce questionnaire.

Nom : Defretin
Prénom : Timothée

Titre de la thèse : Les biothérapies dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI)

Mots-clés : Crohn, Rectocolite, Immunologie, Anticorps monoclonaux, Biothérapie, Diagnostic, Accompagnement des patients.

Résumé : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont représentées par deux grandes pathologies : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. La prise en charge thérapeutique des patients atteints de MICI a évolué ces dernières années vers une introduction de plus en plus précoce des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs ainsi qu'avec l'utilisation de nouvelles biothérapies telles que l'Infliximab ou le Védolizumab.

Néanmoins, il n'existe que peu de données sur le ressenti des patients face à ces nouveaux traitements. Une étude a été réalisée au CHR de Lille auprès de patients traités par biothérapie. Elle conclue que le sentiment d'avoir un traitement contraignant dépend de la biothérapie utilisée (Védolizumab ou Infliximab) et concerne en particulier la fréquence des injections et leur durée. Diminuer la durée des injections de l'Infliximab pourrait améliorer la qualité de vie des patients atteints de MICI sans augmenter le risque de réactions à la perfusion par rapport à un schéma d'injection classique chez les patients non naïfs à l'Infliximab.

Membres du jury :

Président : BERTIN Benjamin, Maître de conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Directeur de thèse : HERMANN Emmanuel, Maître de conférences en Immunologie Faculté de Pharmacie de Lille 2

Assesseurs : PARIENTE Benjamin, Docteur en médecine service Gastro-entérologie CHR Lille

SIMON Nicolas, Docteur en pharmacie, Maître de conférences laboratoire pharmacie galénique

Membre extérieur : Madame TACQUET Françoise, Docteur en pharmacie, pharmacie du Théâtre à Lille

