

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 15 Mai 2019
Par Mademoiselle Raphaële VINCENDET**

**Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin,
biothérapie par antiTNF α ,
et prise en charge à l'officine.**

Membres du jury :

Président : Mr Bernard Gressier, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières, Professeur de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : Mr Thierry Dine, Praticien hospitalier au groupe hospitalier Loos-Haubourdin, Professeur des Universités de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieur : Melle Clotilde Fasquelle, Pharmacien d'Officine



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

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
VANDENDRIESSCHE

Professeur Xavier

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	EI 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
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 (80%)
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
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

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 des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques 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 mon directeur de thèse, Monsieur Thierry Dine,
Pour avoir accepté la direction de cette thèse et avoir permis sa concrétisation aujourd'hui.
Merci pour vos conseils avisés, votre disponibilité, votre implication et vos relectures.
Je vous en suis très reconnaissante.

A Monsieur Gressier,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Clotilde, amie de longue date, désormais confrère pour avoir accepté de faire parti de mon jury et surtout pour son amitié fidèle.

A mes parents, pour leur soutien, à qui je dois beaucoup.
A mon papa, qui m'a inspiré ce sujet, qui manque cruellement à cette journée et à toutes les autres et qui aurait fait de cet événement, un jour de fête.
A toi maman, qui continue de me, nous soutenir.

A vous tous, famille, frère et soeurs, toujours présents, aujourd'hui encore.

A Yann, pour son soutien indéniable, tout particulièrement ces derniers temps.

A mes amis, notre belle équipe, Clotilde, Bertylle, Ophélie et Robin, sans lesquels ces années lilloises n'auraient pas été autant de souvenirs.
A Amandine, une belle rencontre pendant ces années à la faculté, et surtout un binôme infallible.

Table des matières

Remerciements	11
Table des figures	15
Liste des abréviations	16
Introduction	17
I. Les MICI : MC et RCH	19
A. Description	19
1. Physiopathologie	19
2. Epidémiologie	20
3. Facteurs de risques.....	21
4. L'Immunologie dans les MICI	26
5. Topographie.....	31
B. Clinique	33
1. Recherche.....	33
2. Examens.....	34
3. Signes cliniques digestifs.....	37
4. Signes extra digestifs.....	39
C. Prise en charge médicamenteuse	42
1. Généralités.....	42
2. Antibiotiques	43
3. Corticoïdes anti-inflammatoire	43
4. Anti inflammatoire amino salicylés ou dérivés salicylés :	46
5. Immunosuppresseurs.....	47
D. Chirurgie et Stomie	52
1. Généralités.....	52
2. Qu'est ce qu'une stomie et quel appareillage ?	52
3. Prise en charge psychologique	53
E. Nutrition et MICI	54
1. Manger en poussée	54
2. Adapter l'alimentation aux symptômes	56
3. Bien se nourrir en rémission	57
II. Biothérapies Anti TNFα	58
A. Généralités	58
1. Mécanisme d'action de l'antiTNF α	58
2. Biosimilaires aux antiTNF α	60
B. Infliximab	61
1. Généralités.....	61
2. Prescription.....	62
3. Indications en Gastroentérologie	62
4. Administration et posologie.....	63
5. Bilan pré thérapeutique.....	64
6. Présentation.....	65
7. Effets indésirables et profil de tolérance.....	65
8. Perfusion et risques	66
9. Surveillance	66
C. Golimumab	66
1. Généralités.....	66
2. Prescription.....	67
3. Indications en gastro-entérologie	67
4. Administration et posologie.....	67
5. Bilan pré-thérapeutique	68
6. Plan de Gestion des Risques.....	69
7. Présentation.....	70
8. Effets indésirables	71

III. Adalimumab, conseils et prévention à l'officine.....	71
A. Généralités	71
B. Prescription et indications en gastroentérologie	72
C. Bilan pré thérapeutique.....	73
D. Administration et posologie en gastroentérologie	74
E. Présentation et injection d'Humira.....	75
1. Conservation.....	75
2. Préparation.....	75
3. La zone d'injection	75
4. Le stylo	76
5. La seringue	76
6. L'élimination du matériel.....	76
F. Effets indésirables et profil de tolérance	77
1. Infections.....	77
2. Tumeurs malignes.....	79
3. Insuffisance cardiaque congestive	79
4. Affections démyélinisantes	80
5. Autres risques importants associés à l'adalimumab.....	80
G. Ordonnance à l'officine	82
1. Règles de prescription	82
2. Première délivrance	83
3. Renouvellement	84
4. Extension d'indication de l'adalimumab	84
5. Commande et conditions de conservation	85
H. Suivi des patients et administration	85
1. Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient.....	85
2. Administration et fréquence d'injection.....	85
3. Que faire en cas d'oubli ou d'arrêt ?	86
I. Vaccination et Humira	87
J. Infections.....	87
K. Humira et voyage	88
L. Soins dentaires et chirurgie.....	88
Conclusion	91
Bibliographie	93

Table des figures

Fig.1: Schéma général des MICI

Fig.2: Schéma général de la physiopathologie des MICI

Fig.3: Représentation schématique du gène et de la protéine Card15/Nod2 et les 3 mutations les plus fréquentes

Fig.4: La réponse immunitaire muqueuse intestinale

Fig.5: Mécanismes inflammatoires au cours des MICI

Fig.6: Localisation de l'atteinte digestive dans la maladie de crohn

Fig.7: Localisation de l'atteinte digestive dans la rectocolite hémorragique

Fig.8: Types de RCH en fonction de la localisation

Fig.9: Mécanisme d'action du TNF α en situation physiologique

Fig.10: Structure des trois antiTNF dans les MICI

Fig.11: Schéma posologique du Golimumab dans les MICI

Fig.12: Présentation des deux formes du Golimumab

Fig.13: Schéma d'administration de l'Adalimumab dans les MICI

Fig.14: Zones d'injection de l'Adalimumab

Fig.15 : Modalités de prescription et de délivrance de l'Humira

Fig.16 : Fréquence d'administration de l'Humira

Liste des abréviations

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
MC : Maladie de Crohn
RCH : Rectocolite Hémorragique
TD : Tube Digestif
TNF α : Tumoral Necrosis Factor ou Facteur de Nécrose Tumorale
PAMPs : Pathogen-Associated Microbia Pattern
TLR: Toll Like Receptor
PRR: Pathogen-Associated Microbia Pattern
MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue
GALT: Gut Associated Lymphoid Tissue
PNN : Polynucléaires Neutrophiles
Ag : Antigène
Ac : Anticorp
IL : Interleukine
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
LT : Lymphocyte T
LB : Lymphocyte B
Ig : Immunoglobuline
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CRP: Protéine C Réactive
NFS: Numération Formule Sanguine
VS: Vitesse de Sédimentation
GB: Globule Blanc
GR: Globule Rouge
PLQ: Plaquette
PA: Principe Actif
IS: Immunosupresseur
PO: Per Os ou Par Voie Orale
IM: Intra Musculaire
IV: Intra Veineuse
SC: Sous Cutanée
IDR: Intra Dermo Réaction
PA: Principe Actif
EI: Effets Indésirables
CI: Contre Indication
IH: Insuffisant Hépatique
IR: Insuffisant Rénale
HTA: Hypertension
MTX: Méthotrexate
IH: Insuffisance Hépatique
IR: Insuffisance Rénale
ICC: Insuffisance Cardiaque Congestive
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
HAS: Haute Autorité de Santé
RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit
VIH: Virus de l'Immunodéficiency Humaine
VHB: Virus de l'Hépatite B
VHC: Virus de l'Hépatite C
ROR: Rougeole Oreillons Rubéole
CMV: Cytomégalovirus
NYHA: New York Heart Association

Introduction

Les MICI, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou maladies inflammatoires cryptogénétiques, de cause inconnue, comprennent la Maladie de Crohn et la Recto-Colite Hémorragique. Cette définition nous indique d'emblée le caractère imprécis de ces maladies ainsi que la limite des connaissances.

La Maladie de Crohn a été découverte en 1932 par un médecin américain Burril B Crohn, et la Rectocolite Hémorragique plus tardivement à la fin du XIXème siècle.

Toutes deux se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, liée à une hyperactivité du système immunitaire digestif.

Les MICI sont dues à l'exposition d'un individu, probablement génétiquement prédisposé, à un ou plusieurs facteurs de risque environnementaux, induisant une augmentation de la perméabilité intestinale et autorisant le passage de molécules étrangères à l'intérieur de la paroi. Ces dernières sont responsables d'une activation, non contrôlée de la réponse inflammatoire avec excès, non contrôlé, de la production de protéines de l'inflammation.

La meilleure compréhension de ces différents paramètres, à savoir l'immunité, l'environnement et la génétique favorise la prise en charge des patients et donc un meilleur usage des thérapeutiques disponibles.

Il n'existe pas de traitement curatif de ces maladies; en effet les médicaments actuels sont dit suspensifs ou palliatifs, permettant la plupart du temps un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante en dehors des poussées. Plusieurs voies de recherche sont en cours de développement pour améliorer d'avantage les traitements existants. (1)

I. Les MICI : MC et RCH

A. Description

1. Physiopathologie

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin, sous l'acronyme MICI ou « Inflammatory Bowel Diseases » pour les Anglo-Saxons comprennent principalement deux types de pathologies : la Maladie de Crohn et la Recto-Colite Hémorragique.

Celles ci se caractérisent par des lésions et des manifestations différentes, une sensibilité différente à différents facteurs mais une hypothèse physio pathologique commune.

Toutes deux sont des maladies multifactorielles, on retrouve des mécanismes en partie communs, comme en témoignent leur ressemblance anatomo-clinique, leur réponse aux mêmes traitements, leur épidémiologie et leur prédisposition génétique partagées.

En effet on retrouve toujours une anomalie de régulation de la réponse immunitaire muqueuse dirigée contre des éléments de la flore intestinale, chez des individus génétiquement prédisposés et sous l'influence de facteurs environnementaux.

Ces maladies sont dues à des réactions inflammatoires et, ou immunitaires, intestinales, chroniques et incontrôlées, en réponse à un ou plusieurs facteurs environnementaux, tels que la flore intestinale, le mode alimentaire ou encore les facteurs infectieux.

C'est donc des maladies inflammatoires, chroniques, évolutives dont l'étiologie reste inconnue mais aussi multifactorielle puisque l'on retrouve plusieurs facteurs participant à leur développement.

Les MICI se caractérisent par une inflammation chronique de la paroi d'une partie du tube digestif associée à une hyperactivité du système immunitaire digestif, le tout lié à un infiltrat de cellules immunitaires riche en lymphocyte, macrophage et granulocyte.

Toutes deux sont caractérisées par des phases d'activité ou de poussée, de durée et d'intensité variable, alternant avec des phases de repos, d'accalmie ou de rémission.

(2)

Schéma général des MICI

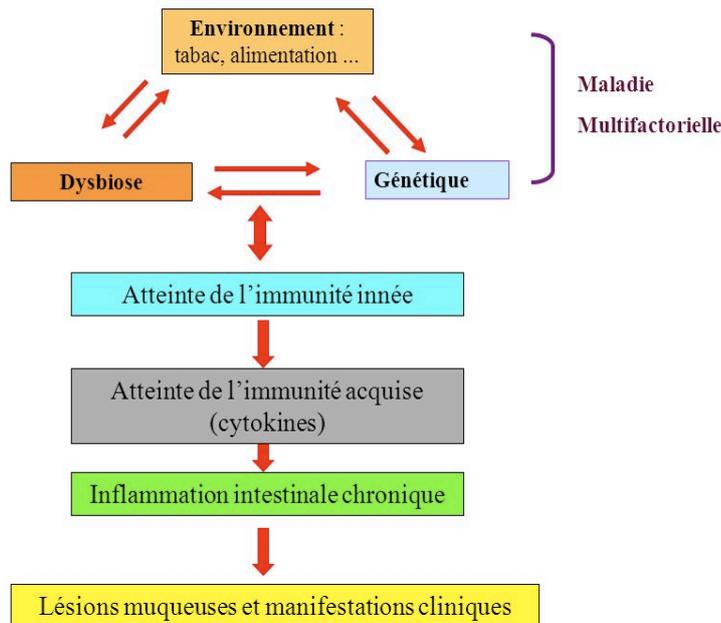


Fig 1 : Schéma général des MICI

2. Epidémiologie

L'épidémiologie permet de localiser les cas selon l'âge et la répartition géographique, dans le but d'évoquer une cause à une maladie.

Les MICI sont le plus souvent diagnostiquées principalement chez des sujets jeunes d'une vingtaine d'années, contrairement aux maladies de l'œsophage survenant chez des personnes de plus de 40ans.

Les MICI touchent donc plus volontiers les sujets jeunes, entre 20 et 30ans pour la MC et 30 à 40ans pour la RCH.

Cependant les MICI peuvent survenir à tout âge. En effet 15% des cas concernent les enfants et l'on note un 2^{ème} pic d'incidence entre 50 et 60ans. (1) (3) (4)

En Europe on estime à près de 2 millions le nombre de personnes atteintes de MICI avec une légère hausse pour la MC.

En France, on recense plus de 200 000 cas de MICI. En effet, on retrouve entre 90 et 120 000 cas de MC et 60 à 80 000 cas de RCH en France.

L'incidence est par définition le nombre de nouveaux cas par an pour 100 000 habitants, selon le registre EPIMAD est de 6,7/100 000 cas par an pour la MC et de 3,5/10⁵ cas par an pour la RCH. Le registre EPIMAD est le plus grand registre au monde des MICI grâce au soutien de l'Afa.

De plus on remarque que la MC est plus marquée chez les femmes avec une incidence de 20 nouveaux cas pour 100 000 femmes de 20 à 30ans par an, et une prédominance masculine de la RCH cependant nettement moins marquée. (3)

Le registre EPIMAD est le plus grand registre au monde des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Du fait de leur fréquence plus élevée dans les pays d'Europe du Nord et des difficultés cliniques qu'elles entraînent, elles constituent pour la région Nord Ouest de la France, un réel problème de Santé Publique.

Epimad est le premier système français d'enregistrement des nouveaux cas de MICI dans la région Nord-Ouest de la France. Il a été créé en 1988, notamment grâce à un soutien important de l'afa et entre donc dans sa 30^{ème} année d'enregistrement.

En 2017, il recensait près de 30 000 cas de malades dont 59% de cas de maladie de Crohn, 37% de cas de rectocolite hémorragique et 4% de cas de MICI indéterminée. (5)

3. Facteurs de risques

Comme énoncé précédemment, les MICI sont des maladies multifactorielles dont la cause seule ne peut être identifiée. Il est de fait indispensable de s'intéresser aux différents facteurs rentrant en jeu dans l'initiation de la maladie et tous imbriqués les uns aux autres.

La cause de ces maladies reste inconnue, mais les progrès de la médecine permettent de s'orienter vers l'existence de facteurs environnementaux (tabac, alimentation) et favorisants (infections, flores), sur un terrain génétiquement prédisposé, ceux ci vont entraîner une cascade de réactions pour aboutir à l'apparition de la maladie.

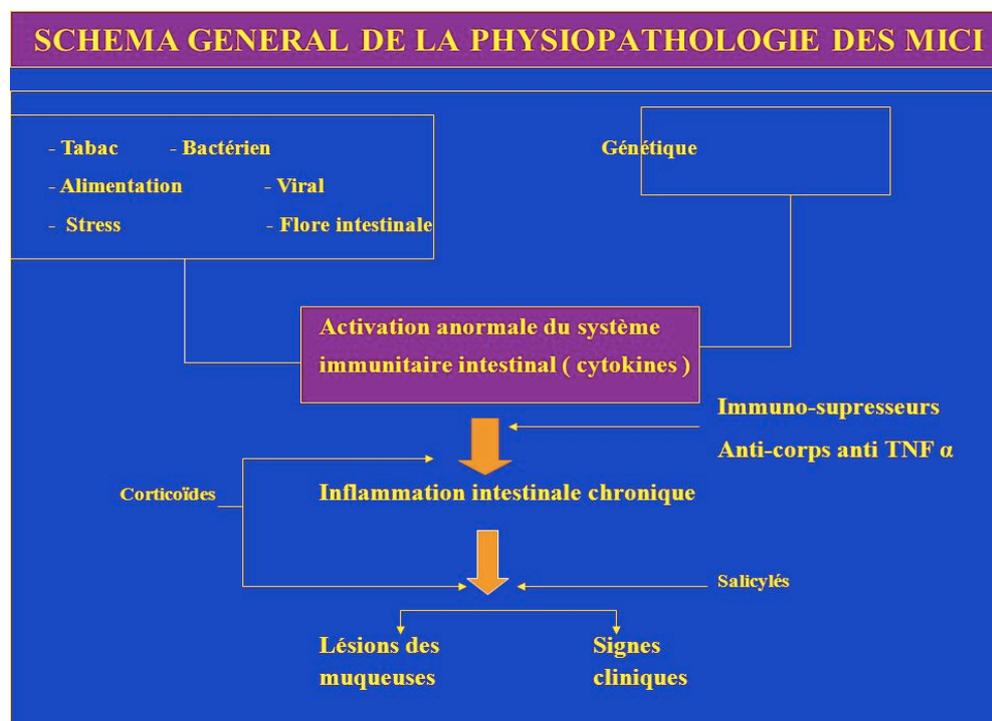


Fig 2 : Schéma général de la physiopathologie des MICI

a) Facteur microbien

La flore intestinale est indispensable dans le déclenchement des deux maladies; en effet les bactéries sont nécessaires au développement de la colite.

Le microbiote intestinal semble jouer un rôle important, mais encore mal connu, dans l'inflammation caractéristique des MICI.

Une hypothèse séduisante est avancée : un déséquilibre dans la composition de la flore intestinale apparaîtrait sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, et jouerait lui-même un rôle dans l'initiation, le maintien ou la sévérité de l'inflammation, pour engendrer un cercle vicieux.

Chez environ 40% des patients atteints de MICI, on retrouve par exemple une nouvelle famille d'*Escherichia Coli* adhérents-invasifs (AIEC), plus adhérente aux cellules de la paroi intestinale et plus invasive que les souches habituelles. (1) (6)

Le microbiote constitue donc une cible thérapeutique intéressante dans la prise en charge de ces maladies inflammatoires. Néanmoins, les essais cliniques visant à rétablir l'équilibre de la flore intestinale par transplantation fécale ou à l'aide de probiotiques et prébiotiques, n'ont pas été concluants.

b) Facteur géographique

On remarque un gradient Nord-Sud mondial et européen dans l'incidence de ces maladies notamment dans les pays nordiques et anglo-saxons plus développés tel que le Royaume Uni, les Pays-Bas, Islande. En revanche les régions situées en Grèce et Portugal ont les plus faibles incidences.

Leur fréquence varie considérablement d'un pays à l'autre, mais les taux les plus importants sont retrouvés dans les pays industrialisés, notamment en Europe du Nord-Ouest et aux Etats-Unis.

En effet le rôle de l'environnement est important, ainsi que le contexte socio-économique puisque l'on s'aperçoit que l'incidence de ces maladies est plus faible dans les classes sociales défavorisées et dans les populations rurales qui vivent dans des conditions d'hygiène moins strictes.

Ce sont donc des maladies des pays riches, industrialisés. Cependant la prévalence augmente dans les pays en cours d'industrialisation tels que les pays du Maghreb, Asie, Afrique du Sud.

En France, pour la MC, un gradient Nord-Sud existe également avec une incidence plus élevée dans le tiers nord puisque le Risque Relatif (RR), c'est à dire le risque d'avoir une maladie de Crohn par rapport à la localisation géographique est supérieur à 1 dans le nord de la France.

Concernant la RCH, il n'existe pas de gradient Nord-Sud en France à l'inverse de la MC. La particularité en France, est que son incidence a diminué de 4,2 à 3,5 pour 100 000 habitants, soit une diminution de 17%, dans les deux sexes et dans tous les

départements alors que celle de la maladie de Crohn a augmenté. La baisse a été très forte dans la tranche d'âge 39-49 ans

En France, où la prévalence est stable ces dernières années, environ 5 nouveaux cas de MC et autant de RCH sont diagnostiqués chaque année pour 100 000 habitants.

De plus on remarque une nette augmentation des cas de MC dans le nord ouest de la France ces 10 dernières années, depuis la création du registre EPIMAD chez les adolescents et adultes jeunes. (1)(4)(5)

c) Facteurs environnementaux

Le facteur le mieux identifié est le tabac, qui joue un rôle ambivalent puisqu'il semblerait protéger contre la RCH alors que c'est un facteur favorisant la MC et qui aggrave son évolution. En effet le risque de développer la RCH est 2,5 fois moins élevé et 2 fois plus élevé chez les fumeurs pour la MC que chez un sujet n'ayant jamais fumé.

Dans la MC, le nombre de poussées chez le patient tabagique est augmenté de 50% et associé à une prescription plus fréquente d'une corticothérapie ou d'immunosuppresseurs. Un patient ayant une maladie de Crohn et fumeur perd 50% de chance de pouvoir stabiliser la maladie.

Dans la RCH, cet effet protecteur tend à être d'autant plus marqué que la quantité de cigarettes consommée est élevée. Cependant il est important de souligner que l'effet du tabac semble être seulement suspensif. En effet, le risque de survenue d'une RCH est augmenté chez les ex-fumeurs d'un facteur 1,7. Une fois déclarée, la RCH est moins sévère chez les fumeurs, s'étend moins souvent vers le côlon proximal, et nécessite plus rarement le recours à la corticothérapie et plus tardivement à la chirurgie. L'arrêt de l'intoxication aggrave la maladie et sa reprise l'améliore.

La nicotine transdermique est un traitement efficace des poussées de RCH, mais ce traitement n'a pas d'effet préventif sur leur survenue. L'efficacité thérapeutique de la nicotine au cours des poussées de RCH suggère qu'elle est responsable de l'effet bénéfique du tabac dans cette maladie. En effet, au cours de la RCH, il existe une diminution de la production des glycoprotéines du mucus et une augmentation de la perméabilité colique. Le tabac quant à lui augmente l'épaisseur du mucus et réduit la perméabilité des muqueuses coliques, ce qui pourrait contribuer à protéger les patients ayant une RCH ou susceptibles de l'avoir.

Le stress, l'anxiété, la dépression sont également des facteurs favorisant les MICI, notamment les poussées.

L'eau du robinet joue un rôle bénéfique pour toutes deux.

Les contraceptifs oraux sont associés à un risque modérément accru de survenue de MICI de l'ordre de 1,3.

L'appendicectomie est délétère pour la MC et bénéfique pour la RCH d'autant plus si elle est réalisée avant l'âge de 20ans.

Lors de l'apparition de la RCH, si il y a eu une appendicectomie antérieure, l'évolution de la maladie est moins grave.

En revanche, une fois la RCH déclarée, il ne semble pas exister de bénéfice à réaliser une appendicectomie.

Deux théories ont été avancées pour expliquer le rôle protecteur de l'appendicectomie dans la RCH : la première est que l'appendice en tant que réservoir de bactéries pourrait contenir un antigène ou un agent bactérien responsable de la RCH, qui disparaît avec l'appendicectomie. La seconde théorie est que l'état inflammatoire prédisposant à l'appendicite protégerait contre le développement ultérieur d'une RCH.

Le fait que la prévalence de ces maladies augmente très rapidement dans les pays en voie d'industrialisation laisse suspecter un rôle de l'environnement, et en particulier de la pollution, dans leur survenue. Des études suggèrent une implication de microparticules ou encore de métaux lourds, comme l'aluminium.

Les AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent évidemment déclencher des poussées de MICI, puisque ces molécules peuvent déjà avoir une action délétère sur le tube digestif d'un adulte sain. Ils sont le plus souvent déconseillés chez un patient porteur de MICI.

L'alimentation pourrait également être en cause. Toutefois, aucun aliment, groupe d'aliments, ou façon de cuisiner, n'a pour le moment été associé aux MICI.

Le gradient Nord/Sud avec une fréquence plus élevée en Europe et Amérique du Nord a inévitablement suggéré une association causale avec certaines habitudes alimentaires. En effet il a été retrouvé, mais de façon non certaine, qu'une consommation importante de saccharose et glucides et/ou une diminution de la consommation de fibres alimentaires pouvaient favoriser l'apparition d'une maladie de Crohn.

De plus, l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène dans les pays industrialisés pourrait, en réduisant l'exposition aux agents infectieux, induire une fragilité immunitaire et favoriser la survenue de maladies auto-immunes. (3)(4)

d) Facteur génétique

La génétique a une influence plus marquée dans la MC que dans la RCH.

On y retrouve une fréquence des formes familiales décrite dès 1934 par le Docteur Crohn et un taux de concordance chez les jumeaux homozygotes.

Ainsi le risque de développer une MICI est plus important en cas d'antécédents familiaux, de 8% dans la MC et 6% dans la RCH mais toujours lié aux facteurs environnementaux qui agissent également sur l'âge de survenue. Cette prédisposition familiale est donc moins importante pour la RCH que pour la MC.

Le risque de transmission est estimé à 5,2% pour la survenue d'une MC chez les descendants au premier degré d'un parent atteint et il décroît très vite, de l'ordre de 10 fois moins pour les apparentés au second degré (oncle, neveu).

L'analyse du génome de patients atteints de MICI a permis l'identification de plus de 150 gènes de prédisposition aux MICI, essentiellement le gène NOD2/CARD15, premier découvert et situé sur le chromosome 16 qui multiplierait par 40 le risque de développer la maladie de Crohn puisque la protéine du gène est à l'origine de l'activation et de l'emballement de la réponse inflammatoire.

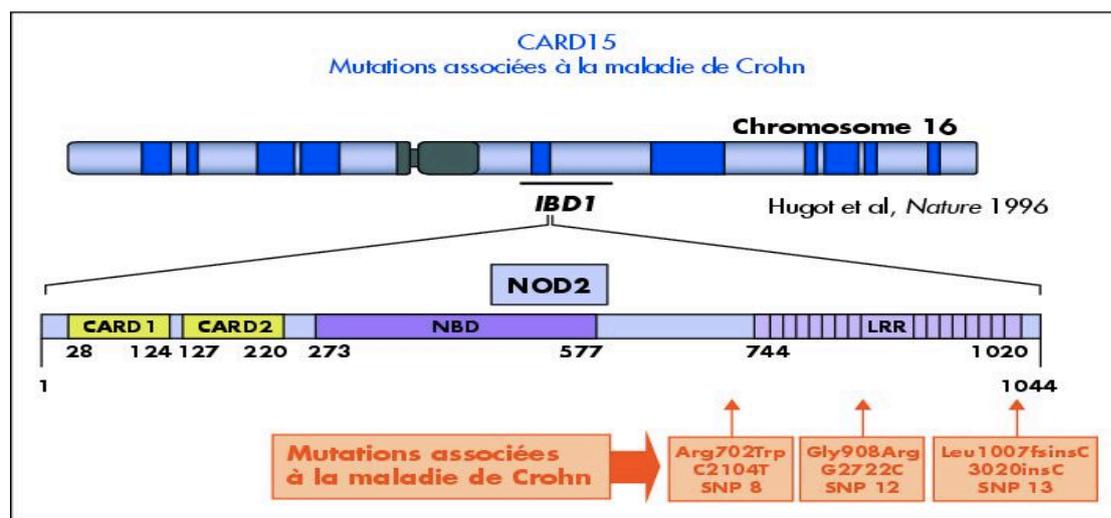


Fig 3 : Représentation schématique du gène et de la protéine Card15/Nod2 et les 3 mutations les plus fréquentes

Son rôle est de participer par l'intermédiaire de la paroi bactérienne à la reconnaissance et à la réponse de l'hôte vis à vis de bactéries. Nous voyons donc que la flore ou les infections situées dans le tube digestif peuvent intervenir comme facteur favorisants.

Mais attention ce gène présente des mutations chez seulement 50% des malades et tout de même chez 20% des sujets sains. Le gène n'est donc ni nécessaire ni suffisant pour que la maladie s'exprime.

La valeur diagnostique du génotypage de CARD15/NOD2 ne permet donc pas aujourd'hui de remettre en question les outils diagnostiques classiques que sont la clinique, l'endoscopie, l'histologie, la biologie et la radiologie. Il n'est donc pas utile actuellement de rechercher les sujets à risque de maladie de Crohn pour ce gène.

Ceci renforce le fait que tous les facteurs prédisposant sont en lien constant dans le développement de la maladie. (1)(3)

4. L'Immunologie dans les MICI

a) La réponse immunitaire muqueuse intestinale

- Le système immunitaire muqueux : les muqueuses

Les muqueuses intestinales représentent à elles seules une surface de 400m² en contact avec l'environnement et sont une porte d'entrée aux pathogènes. C'est ainsi qu'intervient le système immunitaire muqueux pour effectuer une réponse rapide et efficace par l'intermédiaire du MALT, le Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses et plus précisément le GALT localisé au niveau du tube digestif. Ce dernier constitue le principal support du système immunitaire du tractus gastro-intestinal et dont la fonction première est de protéger l'organisme contre l'invasion par des microbes ou des parasites ingérés.

- Les parois intestinales et coliques

L'organisation des muqueuses est différente entre l'intestin grêle et le colon ; elles ont cependant une structure tissulaire commune : les cryptes.

De plus l'intestin grêle possède des villosités tandis que le colon n'en possède pas.

Sous les cellules épithéliales, on retrouve du tissu conjonctif : la lamina propria qui contient les éléments immunitaires du système intestinal, avec, pour tous deux, les lymphocytes diffus ainsi que les follicules lymphoïdes, et les plaques de Peyer qui sont un élément propre au grêle.

Ces deux parois, bien que différentes tant au niveau de leur structure que de leur composition, ont toutes deux un rôle commun, à savoir un rôle de défense.

En effet elles doivent, par différents éléments immunitaires, être capable de différencier un antigène commensal et un antigène pathogène.

En outre elles sont capables de discriminer un antigène « du soi » indispensable et un antigène du « non soi » préjudiciable au maintien de l'homéostasie, c'est à dire de l'équilibre du système.

C'est ainsi que s'instaure ce que l'on appelle « une tolérance orale », locale vis à vis de certains antigènes du soi, commensaux pouvant provenir de la flore bactérienne ou de l'alimentation non reconnus comme néfastes et qui pourront alors franchir cette « douane » à l'inverse des antigènes reconnus comme pathogène qui seront alors détruits et refoulés.

b) Les différents niveaux de défense et acteurs de la tolérance orale

- La barrière intestinale : 1er niveau de défense grâce à différents processus.

Tout d'abord il y a une grande capacité de renouvellement de l'épithélium, tous les 5 jours ; ce qui lui permet de s'adapter constamment à l'environnement et aux agents extérieurs, pour être prêt à se défendre.

Deuxièmement, la présence de jonctions serrées intercellulaires par l'intermédiaire de protéines transmembranaires telles que claudine et occludine, permet ainsi de vérifier et d'empêcher le passage de microorganisme et d'antigène du non soi. Cela joue un rôle d'étanchéité.

Troisièmement la sécrétion de mucus, le glycocalix au niveau de la face apicale du tube digestif, au dessus des cellules épithéliales crée par l'attachement de glycoprotéines composées de mucines, représente une barrière semi perméable épaisse et étanche qui diminue ainsi l'accessibilité vers la lumière du tube digestif.

Ensuite on note la synthèse de peptides antimicrobiens grâce à l'existence de cellules de Paneth au dessus des cryptes qui sont capables de les synthétiser. On y retrouve les défensines, cathelicidines, calprotectines appartenants à différentes familles. On retrouve par exemple les α défensines jouant un rôle dans le contrôle de la densité de la flore commensale. En effet ces peptides sont des protéines amphipatiques capables de se loger dans la paroi des bactéries et d'induire leur lyse.

Pour finir, il existe un système immunitaire inné au sein même des cellules épithéliales par l'intermédiaire de récepteurs de l'immunité innée : les PRR dont les TLR tel que NOD 1 et 2. Ces récepteurs TLR sont capables de reconnaître des motifs cellulaires, les PAMPs, c'est ainsi qu'ils ont un rôle primordial dans l'immunité innée et notamment dans la défense contre les micro-organismes.

Ainsi les cellules épithéliales intestinales et coliques sont capables de reconnaître des microorganismes commensaux ou pathogènes et d'induire une réponse inflammatoire par l'intermédiaire d'IL8, une cytokine pro inflammatoire qui va ainsi attirer des PNN ou neutrophiles permettant ensuite le recrutement et l'activation cellulaire.

- Le 2ème niveau de défense se déroule par l'intermédiaire de la réponse immunitaire adaptative.

Le GALT comme dit précédemment, le tissu lymphoïde associé aux muqueuses spécifiques du tube digestif comprend trois éléments permettant de générer une réponse immunitaire adaptative contre les antigènes pathogènes.

- les lymphocytes diffus éparpillés entre lamina propria et épithélium
- les follicules lymphoïdes isolés
- les plaques de Peyer spécifiques de l'épithélium intestinal et non colique.

La réponse immunitaire muqueuse intestinale

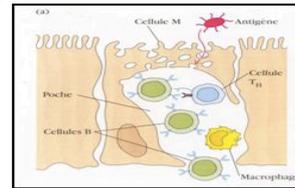
Les plaques de Peyer

Epithélium associé aux follicules:
bordure en brosse moins marquée;
synthétise moins d'enzyme digestive

Cellule M: Filtre à antigène

Dôme sous-épithéliale:
riche en cellules dendritiques

Circulation lymphatique



Follicules lymphoïdes:
coopération CPA – LT – LB
Induction et orientation de la
réponse immune

Ganglion mésentérique

Fig 4 : La réponse immunitaire muqueuse intestinale

Les plaques de Peyer sont situées au niveau de la bordure en brosse de l'épithélium du grêle, elles jouent un rôle primordial grâce à une structure bien organisée. En effet les cellules M sont le 1er filtre à antigènes, suivies par le dôme sous épithélial riche en cellules dendritiques qui vont capturer ces antigènes pour les présenter. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles.

On trouve ensuite les follicules lymphoïdes dans lesquels les antigènes captés par les CPA sont présentés aux LT par l'intermédiaire du CMH II.

Il y a donc une coopération CPA et LT, LB qui permet d'induire et d'orienter la réponse immune puis adaptative en fonction du contexte des cytokines.

L'Ag passe ensuite au travers de l'épithélium puis est capté par une cellule dendritique du tissu conjonctif pour rejoindre la circulation lymphatique via le ganglion mésentérique.

On voit donc que ces différentes structures concourent à une réponse optimale et à une sélection avant de gagner la circulation lymphatique.

On trouve donc ici une microstructure spécifique de l'intestin grêle qui laisse passer volontairement les Ag pour les détecter.

c) La réponse immunitaire adaptative au niveau intestinal:

L'Ag après être filtré par la cellule M puis capté par la cellule dendritique est directement présenté aux Lc diffus LT CD4, chef d'orchestre de la réponse immunitaire. Puis via des phénomènes de coopération et de différenciation des LB en plasmocytes, il y a la sécrétion d'Ac IgA relargués au niveau de l'épithélium dont le rôle est la protection de la muqueuse intestinale.

Or l'Ag est directement présenté aux Lc diffus LT CD4 par la cellule épithéliale, et celle-ci n'est pas spécialisée dans la présence d'Ag et manque de molécule de co-stimulation.

C'est cette présentation en l'absence de molécule de co stimulation qui est un élément important de la tolérance orale car les Ag présentés vont être anergiques, silencieux et les LTCD4 ne pourront pas réagir à la présence de cet Ag.

d) L'orientation de la réponse immune:

Les cytokines ont un rôle central pour l'orientation de la réponse immune et l'équilibre entre mécanisme effecteur et régulateur et donc l'homéostasie intestinale. En outre, en fonction des cytokines présentes, il existe différentes voies de différenciation à partir du Lc Th0 qui oriente alors vers une réponse plutôt humorale, cellulaire, tissulaire.

Les LcT régulateurs par l'intermédiaire de l'Ag en présence de TGF β et d'acide rétinoïque permet la synthèse d'IL10, acide rétinoïque et de TGF β qui sont des cytokines anti inflammatoires, véritable frein au système immunitaire par l'auto-entretien de ce phénomène.

Le TGF β joue donc un rôle anti inflammatoire car il empêche ainsi la différenciation et l'activation des voies Th1 et Th2.

Le système immunitaire intestinal possède des prédispositions à l'induction d'une tolérance dominée par une barrière physique douée d'une grande capacité de renouvellement, par la sécrétion de peptides anti microbiens et la production d'IgA. L'induction de la tolérance est associée à un profil de cytokines IL 4, IL 10, TGF β qui créent un environnement immunosuppresseur par l'induction de LcT régulateurs.

e) Situation pathologique au cours des MICI et rupture d'homéostasie :

Les cellules dendritiques synthétisent de fort taux de TGF β et IL10 représentant un environnement immunosuppresseur permettant l'induction de lymphocytes régulateurs. Or dans les MICI, on aperçoit une rupture d'équilibre, une perte de tolérance, de l'équilibre TGF β et IL10 sans pour autant connaître les événements précoces ou initiateurs. Il y a une dérégulation de la réponse muqueuse car l'intestin réagit contre des bactéries de la flore commensale contre lesquelles il est normalement muet.

On remarque ce déséquilibre à différents niveaux :

La barrière intestinale est plus perméable chez les patients atteints de MICI, ce qui provoque une inflammation intestinale. Cette augmentation de la perméabilité pourrait être de cause génétique car on remarque des polymorphismes sur les gènes mdr-1 et OCTN $\frac{1}{2}$ sensés expulsés les toxines bactériennes qui endommagent et perméabilisent l'épithélium

Une perturbation des fonctions immunes des cellules épithéliales par l'identification du gène nod2 (CARD15) qui est un gène de susceptibilité à la MC car ce dernier code pour un récepteur de l'immunité.

On note aussi une surexpression de TLR 4 observée dans MC et RCH. Ces deux éléments concourent à augmenter la synthèse d'IL8 et donc la réponse inflammatoire intestinale.

Le déséquilibre de la balance effecteur Th1, Th2, Th17 – régulateur Th17 entraîne la rupture de l'homéostasie intestinale.

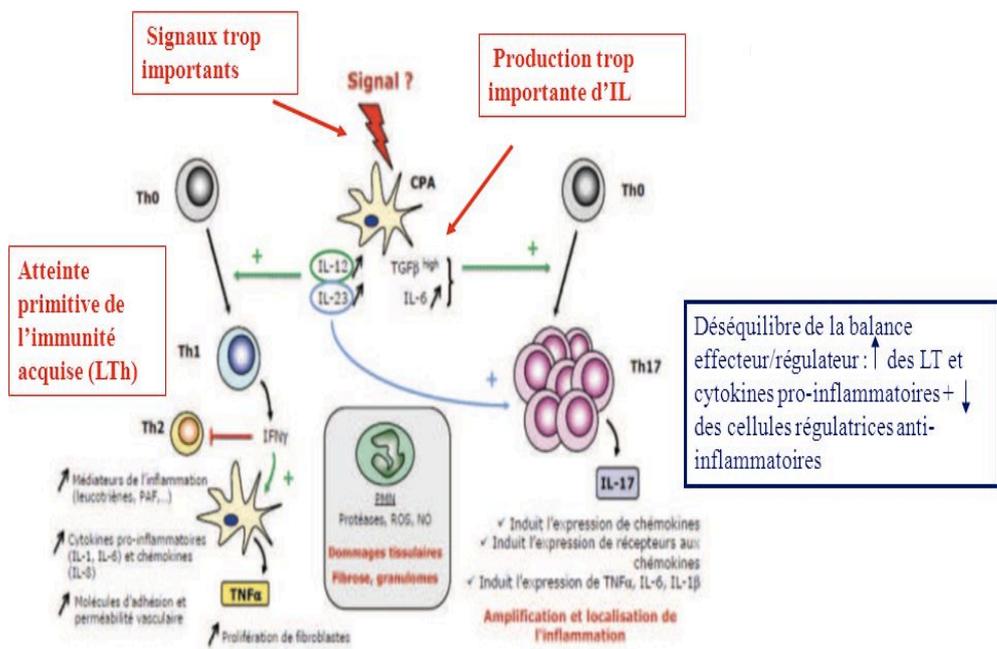
Ce déséquilibre est en faveur du profil inflammatoire soit par excès de cellules inflammatoires ou défaut de cellules régulatrices.

Il y a une modification du profil de cytokines qui ont un rôle dans la polarisation, l'amplification et la localisation de la réponse inflammatoire.

En effet dans la MC il y a une forte orientation Th1 avec des cytokines IFN γ , IL 12, IL 23 et présence d'autoAc, notamment ASCA anti saccharomycètes.

Dans la RCH, la polarisation est moins prononcée, marquée par une dominance du profil Th2, la présence d'IL 4, 5, 13, peu d' IFN γ et de TNF et d'autoAc pANCA.

Dysrégulation de l'immunité acquise



+ Rupture de la tolérance immunitaire vis à vis de la flore commensale → entretien des lésions inflammatoires

Fig 5 : Mécanismes inflammatoires au cours des MICI

En situation physiologique la cellule dendritique sécrète de fort taux d'IL10, TGFβ et une petite quantité d'IL6 et IL23 ce qui crée un environnement immunosuppresseif avec émergence de LcT reg qui inhibe les voies Th1, Th2, Th17.

En situation pathologique dans la MC par l'intermédiaire d'un signal inconnu, les cellules dendritiques vont perdre leur caractère « tolérogène » et sécréter de forts taux d'IL6, 12, 23 et de TGFβ.

L'IL12 oriente vers une voie Th1 avec sécrétion d' IFNγ qui inhibe la voie Th2 et permet la réactivation locale de la cellule dendritique et des macrophages qui eux mêmes sécrètent du TNFα pro inflammatoire.

Ce dernier permet la synthèse de médiateurs de l'inflammation, de cytokines pro inflammatoires, le recrutement de PNN, de cellules de l'immunité.

Le TGFβ, IL23 et l'IL6 quant à eux permettent l'apparition de LcTh17 qui lui même synthétise de l'IL17. Ce dernier augmente la synthèse de cytokines pro inflammatoires, de chimiokines et l'induction des récepteurs aux chimiokines. Tout ceci amplifie et localise la réponse immunitaire au niveau intestinal.

Ce sont le TNFα et IL17 qui sont les acteurs majeurs de la réponse inflammatoire par auto entretien de l'inflammation amenant à la chronicité, aux dommages tissulaires avec fibrose, granulome. (2)(3)

5. Topographie

a) La Maladie de Crohn

La Maladie de Crohn peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif, de la bouche à l'anus. De plus elle peut atteindre simultanément ou successivement un ou plusieurs segments du tube digestif.

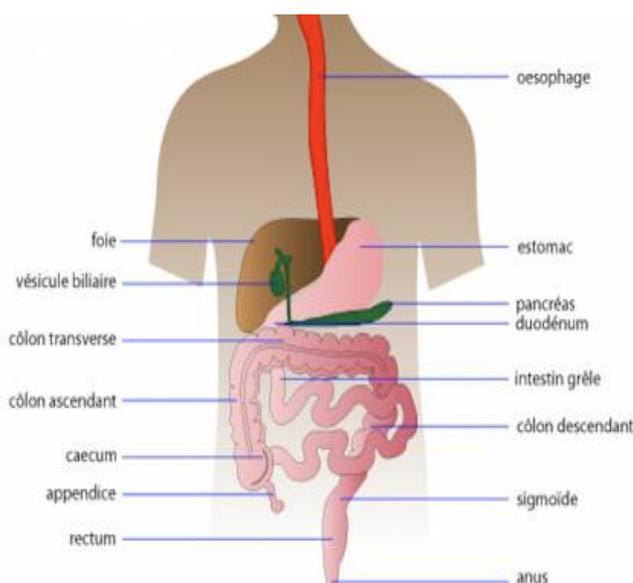


Fig 6 : Localisation de l'atteinte digestive dans la maladie de crohn

L'atteinte est le plus souvent située au niveau du gros intestin ou du colon, ou alors sur la partie terminale de l'intestin grêle ou iléon. Il s'agit alors dans ce cas d'une colite ou iléite, le suffixe -ite désignant une inflammation ou bien d'une iléo-colite si les deux segments sont concernés.

L'atteinte est en majorité à 35% colique, segmentaire et limitée avec des intervalles de muqueuse saine.

On remarque des ulcérations irrégulières, un épaissement de la paroi colique ainsi qu'une atteinte transmurale de part et d'autre de la paroi digestive.

A 25%, l'atteinte est située au niveau du grêle et généralement au niveau de l'iléon terminal.

Dans certains cas il existe des lésions anopérinéales dont la prévalence augmente si l'atteinte est distale. Le risque est donc moindre si l'atteinte est située au niveau de l'intestin grêle ou du colon droit.

En se creusant ces lésions peuvent constituer des abcès, fistules, qui en cicatrisant peuvent provoquer des sténoses c'est à dire un épaissement de la paroi, rétrécissant plus ou moins le diamètre de l'intestin. (8)

b) La Recto Colite ulcéro Hémorragique

La RCH est, lors de la coloscopie une atteinte de la muqueuse rectale diffuse, homogène, sans intervalle de muqueuse saine sur l'ensemble des zones atteintes, à la différence de la MC.

Sous cet acronyme se cache une maladie inflammatoire pouvant atteindre le rectum et le colon, les autres segments du tube digestif n'étant jamais touchés par l'inflammation. Elle ne touche jamais l'intestin grêle et le tube digestif.

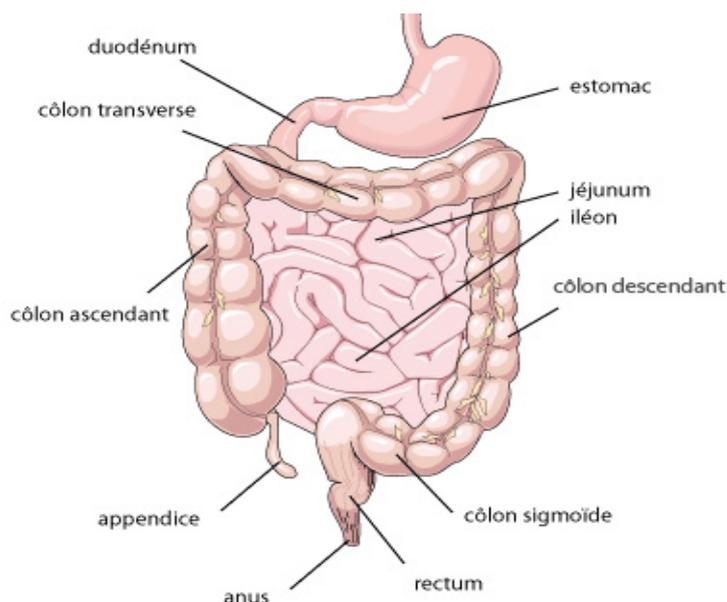


Fig 7 : Localisation de l'atteinte digestive dans la rectocolite hémorragique

Lors des phases de poussées, l'inflammation atteint la partie interne de la paroi intestinale, montrant un aspect hémorragique de la muqueuse qui « pleure le sang ».

On distingue trois types de RCH selon la localisation :

- à 30-50%, les RCH distales atteignant le rectum (rectite), le rectum et le sigmoïde (recto-sigmoïdite)
- à 20% Les RCH pancoliques atteignant le rectum et la totalité du côlon
- à 20-30% les formes intermédiaires (20 à 30 %) ne dépassant pas l'angle gauche du côlon

Pour résumer, la maladie affecte au maximum l'ensemble du colon mais épargne toujours l'intestin grêle ou plus bas, l'anus et le périnée. (9)

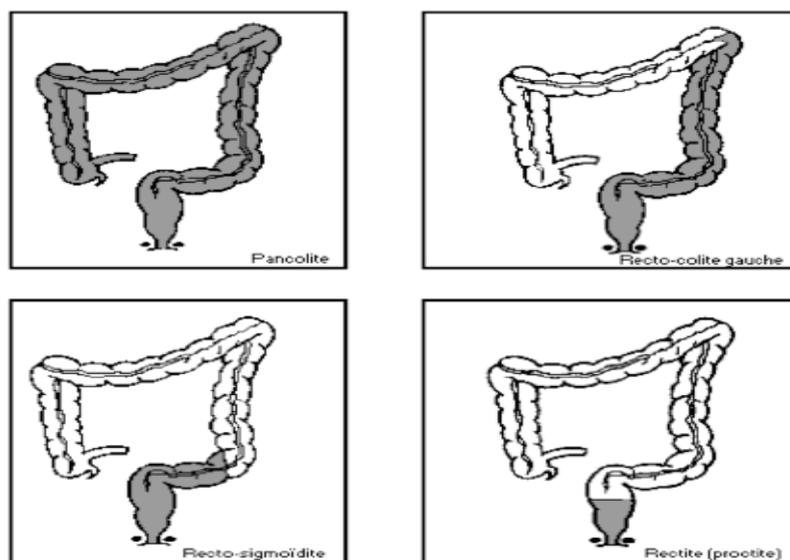


Fig 8 : Types de RCH en fonction de la localisation

B. Clinique

1. Recherche

a) Etiologique, Anamnèse

La première enquête consiste en un interrogatoire avec pour objectif la recherche d'antécédents. Celui-ci peut s'avérer difficile à réaliser et se fera sur le long terme car les symptômes survenant par poussées, il est donc souvent compliqué de les identifier.

Tout d'abord le praticien, plus précisément le spécialiste en gastro-entérologie va rechercher les antécédents familiaux à savoir la présence de MICI dans la famille, les manifestations ostéo articulaires, cutanées, oculaires détaillés par la suite qui sont des signes extra digestifs associés aux MICI.

Ensuite on s'intéresse aux antécédents personnels à savoir la notion de poussées antérieures, le profil évolutif de la maladie, les manifestations proctologiques et extra digestives, la notion de prise médicamenteuse et de voyages.

b) Diagnostic différentiel

Ensuite intervient le diagnostic différentiel qui a pour but d'exclure tout autre cause qui ressemble à une MICI au vue des caractéristiques cliniques également observées dans d'autres pathologies digestives.

Cela peut être le cas d'une origine infectieuse ou parasitaire car en effet un certain nombre de virus ou bactéries peuvent donner des signes proches « les MICI like » avec une évolution plus aigue.

En effet une MICI débute dans 10 à 20 % des cas de façon aiguë, du jour au lendemain, comme une gastro-entérite. Le médecin devra alors suivre un raisonnement pratique afin de ne pas d'emblée réaliser des examens complémentaires inutiles, car la majorité des diarrhées aiguës guérissent sous traitement symptomatique en moins de 3 jours.

C'est seulement si la diarrhée persiste que le médecin demandera une coproculture et un examen parasitologique des selles pour rechercher la bactérie ou le parasite responsables et pourra d'emblée débiter un traitement par une antibiothérapie efficace sur la plupart des bactéries potentiellement responsables d'iléo-colites. C'est bien sur dans ce dernier cas si la diarrhée persiste malgré le traitement, qu'il faut réaliser des examens endoscopiques nécessaires pour voir le colon et réaliser des biopsies.

Il est donc important d'exclure des bactéries ou parasites tel que le CMV, Klebsiella, Salmonelle et Shigelle, Escherichia Coli 0157H7, Campylobacter Jejuni, amibes et virus de l'herpes responsables de rectite ou encore le bacille de koch responsable de tuberculose intestinale.

De plus même lorsque le diagnostic de MICI est posé, dans 10 à 20 % des cas la distinction entre RCH et MC restera impossible. On appelle ces formes « colites indéterminées ». (10)(11)

2. Examens

a) Endoscopie

L'endoscopie ou fibroscopie est un examen standard qui permet de d'explorer l'intérieur de certains organes, à l'aide d'un appareil muni d'une caméra. Cet examen permet de déterminer si l'on est bien en présence ou non d'une MICI.

Il permet de visualiser les atteintes du tube digestif et de confirmer l'atteinte du grêle, de montrer un siège habituel ou isolé. De plus il est indispensable pour réaliser une biopsie.

L'endoscopie est un examen de référence qui permet d'établir un faisceau d'arguments en faveur ou non d'une MICI et de différencier la MC de la RCH.

Par exemple, d'un point de vue histologique, la mise en évidence d'un granulome épithélioïde giganto cellulaire est spécifique de la MC au cours de son évolution. (12)
Les lésions les plus évocatrices de RCH sont une forte déplétion en mucus, la diminution nette de la densité cryptique, et la distorsion sévère des cryptes, une surface muqueuse franchement villeuse.

La réalisation d'une coloscopie est obligatoire puisqu'elle va permettre de mettre en évidence, d'évaluer l'étendue et la gravité des lésions et de confirmer le diagnostic de MICI. Cet examen permet d'explorer l'intérieur du rectum et de la totalité du colon à l'aide d'un endoscope introduit par voie rectale. (13)

Lors de ces examens d'endoscopies, des lésions endoscopiques évocatrices de MC ou RCH peuvent être visibles:

- Pour la MC, on met en évidence des ulcérations apthoïdes, des ulcérations en carte de géographie, des ulcérations en rails. Mais attention, si ces lésions sont évocatrices elles ne signent pas obligatoirement le diagnostic de MC car elles ne sont pas spécifiques et peuvent se voir au cours des colites bactériennes. Nous avons vu ci dessus la difficulté de diagnostic avec ces atteintes infectieuses. (14)
- Pour la RCH une atteinte continue, commençant dès la jonction ano-rectale, s'étendant plus ou moins loin vers l'amont et s'interrompant de façon assez brusque. L'existence d'un deuxième foyer inflammatoire caecal périappendiculaire est classique. Le rectum peut être relativement moins atteint que les segments d'amont, spontanément ou du fait de l'utilisation récente de lavements. La muqueuse est rouge, granitée, fragile, saignant au contact. Dans les formes graves apparaissent des ulcérations de taille et de forme variable, parfois sévères avec ulcères profonds en puits. (15)

b) Examen anatomopathologique et distribution lésionnelle

- Dans la MC on observe une atteinte qui s'étend au delà du colon avec des lésions multi segmentaires, discontinues, transmurales c'est à dire : une altération des couches de la musculuse et de la séreuse, multiples et polymorphes avec des plages de muqueuse saine.
Cet examen met en évidence des lésions inflammatoires de toute l'épaisseur de la paroi intestinale, de la muqueuse à la séreuse. Ces lésions forment des granulomes non caséux.
- Dans la RCH, l'atteinte est plutôt continue, superficielle car seule la muqueuse et sous muqueuse sont touchées. On remarque un abcès cryptique en atteinte diffuse et homogène de la muqueuse, sans intervalle de peau saine.

L'examen anatomopathologique montre une muqueuse avec des anomalies des villosités coliques et des amas de cellules inflammatoires : polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, plasmocytes et macrophages. Les lésions sont limitées aux régions superficielles et épargnent la sous-muqueuse. (13)

c) Imagerie

L'imagerie intervient en complément de l'endoscopie dans le diagnostic et le suivi des MICI.

- ASP (abdomen sans préparation) est une radiographie du colon
Cet examen est le plus simple à réaliser et met en évidence un mégacolon toxique et une augmentation de la taille du colon.
Il faut également s'assurer de l'absence de colectasie qui est une complication de la MC.
- La réalisation d'un entéro-scanner ou d'un transit baryté du grêle permettra de visualiser une atteinte de l'intestin grêle en particulier une sténose lors d'une MC. La vidéocapsule a son indication dans la recherche d'atteinte du grêle mais est contre-indiquée s'il existe une sténose d'où l'intérêt de rechercher celle-ci par un examen radiologique préalable.
- L'IRM ou imagerie par résonance magnétique est considérée comme l'examen d'imagerie de référence notamment lors de la MC en cas de lésions ano-périnéales. Cet examen est utilisé pour analyser les fistules et vérifier l'absence d'abcès avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF.
En revanche, l'IRM est surtout utile dans la recherche des signes en faveur d'une cholangite sclérosante compliquant une RCH en mettant en évidence une succession de sténoses et dilatations des voies biliaires. Cette technique est actuellement l'examen de base des voies biliaires, car elle permet d'obtenir une bonne cartographie des voies biliaires.
- Le Scanner est quand à lui peu utile car il n'y a pas d'extension extra murale, son intérêt est avéré en cas de complication, perforation.

d) Examen biologique

La biologie présente un intérêt cependant limité car il n'existe pas d'anomalie biologique spécifique de MC ou RCH. Ce sont uniquement des signes qui donnent une idée du retentissement des perturbations de l'intestin et de la tolérance de cette maladie.

- On note une anémie, c'est à dire une diminution du taux d'hémoglobine qui peut être d'origine carencielle en vitamine B12 ou folate, inflammatoire ou hémolytique auto-immune.
Lors de la NFS on peut également apercevoir une hyperleucocytose à PNN, une thrombocytose liée à l'inflammation, une hypoalbuminémie et des perturbations hydro électrolytiques.
- On remarque surtout un syndrome inflammatoire avec une augmentation des protéines positives de l'inflammation, à savoir la VS, CRP, le fibrinogène, le facteur VIII.
- On s'aperçoit également de signes biologiques de malabsorption car le tube digestif n'absorbe pas les nutriments, il y par exemple une diminution du calcium, albumine, cholestérol.
- On peut de plus effectuer des examens sérologiques à la recherche d'auto-anticorps, en effet l'implication d'anomalies de l'immunité humorale dans ces deux maladies a conduit à la recherche de marqueurs permettant de différencier RCH et MC.
La RCH est associée à la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA), quand à la MC, elle est caractérisée par la présence d'anticorps dirigés contre les mannanes notamment de *Saccharomyces cerevisiae*, appelés ASCA. (16)

3. Signes cliniques digestifs

- a) Le diagnostic de Maladie de Crohn doit être évoqué devant toute diarrhée prolongée associée à des douleurs abdominales inexplicées et une altération de l'état général.

La nature des manifestations cliniques de la maladie de Crohn dépend de sa localisation sur les différents segments du tube digestif car comme énoncé précédemment la MC peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif, de la bouche à l'anus.

Les principales manifestations sont comme l'acronyme l'indique, intestinales avec :

Douleurs abdominales de type et d'intensité variables. Elles peuvent être rythmées par les selles, accompagnant le besoin d'exonération, et diminuées après l'évacuation des selles. Plus rarement, elles sont liées à un obstacle sur l'intestin.

Diarrhée avec un nombre variable de selles quotidiennes, molles ou franchement liquides, parfois contenant des glaires et/ou du sang appelée rectorragie. L'existence d'évacuations glaireuses ou sanglantes traduit le plus souvent la présence de lésions du rectum ou du sigmoïde.

L'impériosité des selles est un symptôme extrêmement gênant, qui peut conduire à l'impossibilité de retenir les selles. Ce symptôme a des conséquences souvent importantes et invalidantes sur la vie quotidienne, et peut se traduire par une recherche constante des toilettes. Les patients décrivent souvent le « réflexe » qui consiste à repérer les toilettes dans chaque lieu.

Altération de l'état général avec perte d'appétit par "peur de manger", anorexie, amaigrissement, asthénie, fièvre.

Une sténose digestive est fréquente, causée par un rétrécissement de la lumière digestive. Ce syndrome occlusif entraîne l'arrêt des matières et des gaz. On observe ainsi une sensation de malaises, des vomissements alimentaires, bileux, fécaloïdes.

Les lésions anales telles que fissures, fistule, abcès surviennent chez environ un malade sur trois. Elles peuvent s'accompagner d'une gêne au passage des selles, souvent liée à la présence de fissures, ou de douleurs continues, pouvant correspondre dans certains cas à la constitution d'un abcès. Il peut exister un suintement ou un écoulement, traduisant souvent la présence d'une fistule.

Retentissement sur la croissance: la maladie de Crohn chez l'enfant ou l'adolescent est souvent responsable d'un ralentissement de la croissance qui nécessite la prise en charge par un pédiatre. (14)(17)

- b) Le diagnostic de Rectocolite Hémorragique doit être évoqué devant toute diarrhée prolongée associée à des hémorragies et devant tout syndrome dysentérique avec évacuations afécales glaireuses et/ou hémorragique accompagnant des selles normales, qu'il existe ou non des douleurs abdominales et une altération de l'état général.

La RCH se manifeste principalement par des « crises », les poussées, avec des selles abondantes et fréquentes, dont la sévérité et la fréquence sont très variables d'un malade à l'autre et dépendent de l'étendue de l'inflammation.

Celle-ci peut se limiter au rectum, on parle alors de rectite et à l'anus, proctite ou s'étendre à une partie plus ou moins importante du côlon appelé colite. L'atteinte limitée à la partie gauche du colon se traduit par 4 à 6 selles par jour alors qu'une atteinte étendue à la totalité du côlon, la pancolite entraîne jusqu'à 15 à 20 selles par jour.

La diarrhée est accompagnée de pertes de sang (hémorragie) et de glaires (liquide blanchâtre visqueux correspondant à du mucus qui recouvre normalement les cellules du côlon).

Les douleurs abdominales sont fréquentes, et la RCH peut également entraîner une fièvre ou un amaigrissement.

Lorsque l'inflammation est limitée au rectum (rectite) et à l'anus (proctite), les manifestations peuvent se « limiter » à des douleurs rectales appelées ténésme

accompagnées de pertes dites glairo-sanglantes, ne contenant pas de matière fécale dites afécales, ou à des douleurs et des saignements rectaux et de fausses envies d'aller à la selle. Parfois, les envies d'aller à la selle sont très pressantes, en raison de la rectite, qui réduit la capacité du rectum et donc la quantité de matières fécales pouvant y rester.

La rectite peut rester stable, plus de la moitié des personnes atteintes ont des symptômes peu sévères avec absence de fièvre et fréquence des selles inférieure à quatre fois par jour

Un malade sur 10 a une forme sévère de RCH avec 4 à 20 selles par jour, lorsqu'il s'agit d'une pancolite c'est à dire que l'ensemble du côlon est affecté. La diarrhée est alors plus sévère, certaines personnes ne pouvant même pas retenir leurs selles; elle s'accompagne de pertes de sang entraînant fatigue, perte de poids, déshydratation et anémie.

Cette forme sévère est très handicapante, elle altère nettement l'état de santé, justifiant en général l'hospitalisation en milieu spécialisé, au cours de la poussée.

Lorsqu'elle survient chez l'enfant et l'adolescent, la RCH revêt souvent une forme sévère avec une pancolite, qui s'accompagne des mêmes manifestations que chez l'adulte, mais qui peut entraîner une dénutrition. Ceci engendre donc un retentissement à son tour sur la croissance et sur le développement général de l'enfant avec risque de retard de la puberté. (18)

4. Signes extra digestifs

Les lésions extra digestives sont fréquentes dans les MICI, 1/3 des patients en rencontrent au cours de la maladie. Ces atteintes constituent un signal d'alarme et imposent de consulter rapidement.

On retrouve principalement des atteintes rhumatismales, cutanéomuqueuse et oculaires.

Le traitement des lésions digestives permet de contrôler les lésions extra digestives, néanmoins elles nécessitent une surveillance étroite.

- a) Atteinte rhumatismale c'est à dire une manifestation articulaire , manifestation extra-digestive la plus fréquente qui touche un peu moins de 30% des patients porteurs de MICI.

Elle peut toucher différents sites, à savoir :

- les articulations sacro-iliaques (fesses)
- la colonne vertébrale (cou, dos, rein)
- les muscles, membres (coude, poignet, genou, cheville)

Ces douleurs surviennent selon un mode bien particulier, en effet elles entraînent un réveil nocturne ou au petit matin avec une raideur qui s'estompe peu à peu, ce que l'on appelle le "déverouillage matinal".

L'on peut parfois retrouver du liquide synovial dans l'articulation ce qui entraîne une gêne à la marche.

L'atteinte rhumatismale peut être différente selon les patients, on distingue deux types d'atteintes:

Périphérique : atteinte des articulations des membres inférieurs surtout , qui touche 15-20% des patients et concerne plus précisément les genoux, chevilles, poignets, coudes, les articulations métacarpo-phalangiennes des doigts.

La poussée articulaire peut même précéder la poussée digestive, constituant un véritable « baromètre » de l'état digestif.

Dans la RCH, la chirurgie d'exérèse colique améliore souvent le rhumatisme périphérique. Les articulations atteintes redeviennent normales en dehors des poussées.

Le rhumatisme périphérique évolue parallèlement aux poussées digestives, le meilleur moyen de le traiter est donc de prévenir la poussée digestive, et d'en associer un antalgique si besoin tel que du paracétamol.

Axiale : atteinte qui touche la colonne vertébrale, le tronc et les articulations sacro-iliaques et qui concerne 5-10% des patients.

On retrouve la sacro-iliite, caractérisée par une inflammation des articulations sacro-iliaques et qui concernerait d'avantage les femmes que les hommes. Elle se caractérise par des douleurs lombaires basses avec raideur matinale qui s'améliore après une période de dévrouillage.

La spondylarthrite ankylosante est plus fréquente en revanche chez l'homme et se manifeste par des douleurs du rachis survenant essentiellement le matin accompagnées d'une raideur

S'il n'est pas traité à temps, le rhumatisme axial peut, à terme, déformer la colonne vertébrale.

Il évolue indépendamment de la maladie digestive et nécessite d'être suivi par un rhumatologue qui prescrira le traitement et la rééducation nécessaires.

Le traitement du rhumatisme axial est, quand à lui, plus difficile et nécessite bien souvent des infiltrations c'est à dire des injections intra articulaires de produits diminuant l'inflammation.

- b) Atteinte oculaire qui survient dans moins de 10% des cas au cours de la maladie et atteint plus volontier la femme.

Elle se caractérise par un oeil rouge et douloureux.

Le signal d'alarme est une baisse de la vision. C'est pourquoi une consultation ophtalmologique annuelle est recommandée dans la MC.

On retrouve deux principales atteintes, à savoir:

L'uvéite, une inflammation qui touche la partie antérieure de l'oeil, souvent bilatérale. Elle peut être asymptomatique ou se manifester par une gêne oculaire voire une vive douleur avec rougeur oculaire, photophobie et larmoiement.

Elle est affirmée par l'examen à la lampe à fente montrant la présence de cellules et de particules inflammatoires flottants dans l'humeur aqueuse.

Les atteintes de la cornée sont rares. Elles se traduisent par une douleur oculaire, une irritation, une sensation de corps étranger parfois associées à une baisse de l'acuité visuelle.

De la même façon que le rhumatisme périphérique, l'atteinte oculaire survient lors des poussées digestives c'est pourquoi le traitement de la poussée digestive les améliore. On peut également associer un traitement local par gouttes oculaires lorsque la lésion survient en dehors d'une poussée digestive.

- c) Atteinte cutanéomuqueuse ou dermatologique avec des manifestations variables.

On peut retrouver des aphtes de l'ordre de 20%, érythèmes noueux les plus fréquents, macules, papules. Il est important de ne pas les confondre avec une allergie aux médicaments ou des problèmes de peau. Leur traitement peut se faire avec le traitement digestif seul ou en association à un traitement local. Le patient doit cependant ne rien appliquer sur les lésions ; sans avis médical car cela risque de n'être pas approprié et de rendre le diagnostic plus difficile.

- d) Atteinte osseuse avec déminéralisation osseuse qui est une réduction de la masse minérale de l'os ou ostéopénie.

Ce phénomène est observé dans 30 à 50% des cas surtout au cours de la MC dû au fait que la résorption l'emporte sur la reminéralisation de l'os.

Longtemps, la déminéralisation osseuse reste silencieuse sans aucune traduction clinique, ce n'est que dans les formes avancées que peuvent survenir des fractures dont le risque est augmenté dans la MC. Ce risque fracturaire concerne essentiellement les fractures des vertèbres, habituellement muettes et découvertes lors d'examen radiographiques systématiques.

Bien que la densitométrie osseuse soit un examen simple, indolore et non invasif, il n'est pas certain que toutes les MICI nécessitent en routine une DMO.

Toutefois, il semble nécessaire d'évaluer une éventuelle ostéopénie chez les patients atteints de MC évoluant depuis de nombreuses années, surtout si le patient a bénéficié au long cours de la prescription de corticoïdes ainsi que chez les sujets âgés tabagiques.

e) Atteinte hépato biliaire à type de lithiase, cholangite

On estime que la prévalence de la Cholangite Sclérosante Primitive (CSP) est d'environ 9 % dans la MC et 5% dans la RCH.

Sur un plan pratique, une coloscopie avec biopsies doit être réalisée systématiquement dans le bilan d'une CSP en raison du caractère possiblement asymptomatique de la colite. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de la MICI et la sévérité de la CSP. (20)(21)

C. Prise en charge médicamenteuse

1. Généralités

Les MICI sont des maladies incurables, en effet il n'existe pas de traitement curatif, on dit alors que le traitement est suspensif, symptomatique, palliatif.

Le but du traitement est donc de pallier, calmer ou suspendre les symptômes alors que la maladie est toujours présente. On n'en guérit pas.

Les objectifs des traitements des MICI sont :

A court terme lorsque la maladie est en poussée, en crise, de réduire voire de mettre fin aussi vite que possible aux symptômes de la maladie. C'est le traitement d'attaque qui consiste à faire disparaître les diarrhées glairo-sanglante, les douleurs abdominales

A moyen et long terme, l'objectif est de maintenir l'absence de symptômes mais aussi d'obtenir la cicatrisation muqueuse complète des lésions intestinales et toute forme d'inflammation. C'est le traitement d'entretien ou de fond qui consiste à prévenir les poussées en induisant des périodes de rémission souvent longue car il existe des complications lors des crises telles que des fistules, abcès, fissures, hémorragies intestinales.

Dans les grandes lignes, il y a différents points d'action visés par les différents traitements :

Tout d'abord l'objectif est de diminuer l'inflammation des muqueuses intestinales responsables des symptômes de douleur abdominale, diarrhées, d'ulcération des muqueuses.

Dans un second temps il est important de traiter les manifestations liées à l'inflammation car la diarrhée entraîne une déshydratation et des troubles électrolytiques ; il faudra donc un apport d'eau et minéraux mais aussi traiter les conséquences de la chronicité tel que les carences vitaminiques, en sels minéraux, oligo-éléments.

Pour finir il sera important de lutter contre les manifestations extradigestives, oculaires, articulaires, cutanéomuqueuses, osseuses évoquées ci dessus. (22)

2. Antibiotiques

Les ATB sont efficaces sur les complications surinfectées suppuratives tel que l'abcès, fistules ano-périnéales.

Bien souvent ils sont utilisés en traitement adjuvants des traitement anti inflammatoires ou immunosuppresseurs.

On utilise des ATB à large spectre actif sur les Gram- , anaérobies.

- Flagyl (Métronidazole), utilisé à la posologie de 10-20mg/kg/j.

C'est le métabolite actif à propriété radicalaire et antioxydant efficace sur l'inflammation du tube digestif.

On note comme EI, une neuropathie périphérique à long terme avec paresthésie, fourmillement.

- Ciflox (Ciprofloxacine) est la fluoroquinolone la plus efficace, donné à 1-1,5g/j. (23)

3. Corticoïdes anti-inflammatoire

a) Les corticoïdes sont indiqués en 1^{ère} intention par voie orale.

On retrouve parmi eux : Cortancyl, Solupred, Solumedrol, Celestene, Betnesol, Colofoam.

Ils ont un effet anti-inflammatoire systémique, mais leur résorption digestive permet au médicament de passer dans le sang ce qui engendre les effets indésirables.

Leur activité anti-inflammatoire est équivalente ainsi que leur demi vie cependant le Cortancyl a une meilleure biodisponibilité.

- Indication : traitement d'attaque en 1^{ère} intention des poussées modérées à sévères lors d'une MICI en phase aiguë.

L'efficacité est remarquable en 24 à 48h avec un sentiment de bien être, diminution de la fièvre, diarrhée, douleur abdominale et augmentation de l'appétit.

Mais il faut les éviter pour le traitement d'entretien en raison des effets latéraux au long terme, il faut donc limiter leur durée d'utilisation. On les utilise en traitement de fond à faibles doses seulement quand les autres stratégies thérapeutiques ont échoué. Ils ne peuvent donc être maintenus à doses élevées que sur des périodes assez courtes en raison de leurs effets indésirables.

La forme IV est requise en hospitalisation quand on est en présence d'une forme sévère, de complications ou s'il y a un échec de la voie orale.

- Posologie : per os la posologie est de 1mg/kg/jour en traitement d'attaque pendant 4-7 semaines en une prise unique le matin, en mangeant, pour éviter

le risque d'interférence avec la synthèse nocturne du cortisol qui peut engendrer une insuffisance surrénalienne.

Si la dose est trop importante on peut la fractionner avec une dose importante le matin et la 2^{ème} dose plus faible avant 15h.

- Arrêt : au bout de 7 semaines et si rémission il y a, on arrête le traitement de façon progressive, on diminue par palier de 10mg/semaine jusqu'à mi dose. Ensuite à partir de la mi dose on diminue par palier de 5 mg/semaine, puis une fois à 15 mg/jour on décroît de 2,5 mg/semaine jusqu'à arrêt de prise. En fin de traitement on peut utiliser le Solupred solution buvable en goutte pour adapter la posologie de façon plus précise. Pour finir avant l'arrêt on peut faire un relais par hydrocortisone 30mg pendant 4 semaines à raison de 20 mg le matin et 10mg avant 15h, cela permet d'avoir un effet anti inflammatoire biologique plus faible et de diminuer plus doucement l'effet des corticoïdes.

Le test au synacthène (tétracosactoïde) est un test qui se déroule à l'hôpital. Celui ci permet de vérifier que la surrénale est opérationnelle et capable de fabriquer suffisamment de cortisol. On mesure la cortisolémie basale avant injection à T0. Puis après injection IM/IV du Synacthène qui est un agent mimétique de l'ACTH induisant la sécrétion de cortisol par les surrénales, on réalise deux prélèvements à 30 et 60min.

Si il y a une augmentation de la cortisolémie de 50% par rapport à T0, alors il n'y a pas d'insuffisance surrénalienne, et l'arrêt du traitement est possible. S'il n'y a pas d'augmentation de la cortisolémie par rapport à la cortisolémie basale, alors le test est négatif. Il y a donc une insuffisance surrénalienne et la nécessité d'une reprise du traitement hormonal substitutif d'Hydrocortisone 10mg à vie.

On peut également voir réapparaître des signes cliniques au moment de la décroissance des doses, on parle alors de rechutes et on ré-augmente alors jusqu'à 1mg/kg/jour pendant 7 semaines jusqu'à rémission clinique puis nouvelle tentative d'arrêt.

Si il y a 3 rechutes, on parle alors de MICI cortico dépendante, la rémission dépend donc des corticoïdes et l'arrêt est impossible et nécessitera une intervention chirurgicale avec colectomie segmentaire et corticoïdes à faibles doses en traitement d'entretien et comme dernier recours un traitement immunosuppresseur. En effet il y a une rechute de la maladie lorsque les doses diminuent ou alors une rechute dans les 30jours suivant l'arrêt des corticoïdes.

Si après 15jours de traitement il n'y a pas d'amélioration ou absence de rémission clinique après 7 semaines, on parle de MICI cortico résistante. Il faut donc en premier lieu veiller à l'observance du patient puis avoir recours à la voie IV ou à un traitement immunosuppresseur car il n'y a pas de réponse au traitement.

- Les effets indésirables des corticoïdes sont fréquents et augmentés avec la longévité du traitement. On note un gonflement du visage avec obésité de la face et des mains dû à une mauvaise répartition des graisses, oedèmes, surcharge pondérale, augmentation du duvet et de la pilosité, fragilité de la peau et mauvaise cicatrisation des plaies, rétention hydro-sodée, hypotension artérielle, élévation de la glycémie, cataracte et glaucome, retard de croissance chez l'enfant, déminéralisation osseuse et décalcification dont la maladie elle même est responsable. Il y a donc un risque d'hypertension, insomnie, hyperglycémie, trouble de l'humeur, atrophie cutanée. (24)

b) Corticoïdes avec effets locaux per os :

Budésouide : Entocort, Mikicort 3mg (relargage contrôlé au niveau de l'iléon)
Cortiment LP 9mg /j

Le Budésouide est indiqué dans la MC iléo colique sous toutes ses formes à condition d'avoir des lésions hautes, droites, ascendantes. En effet le Budésouide n'est pas efficace quand la MC touche d'autres segments du tube digestif. De même il n'est pas efficace en cas de RCH.

C'est un corticoïde dont l'action est locale, limitée à l'intestin et/ou le début du gros intestin car la libération est pH dépendante, programmée au niveau de l'iléon.

Il se présente sous forme de gélules à 3 mg et chaque gélule contient des granules qui résistent à la digestion par l'estomac (granules gastro-résistants). Ces gélules sont conçues pour libérer le médicament au niveau de la fin de l'intestin grêle (iléon) et du début du gros intestin (appelée côlon ascendant ou côlon droit). Elles doivent être avalées avec un peu d'eau en une prise unique le matin et en aucuns cas ouvertes ou mâchées.

La posologie employée le plus souvent est de 3 gélules (soit 9 mg/j) en une prise le matin pendant 8 semaines puis diminution progressive à 6mg/j pendant 2 semaines puis 3mg/j pendant 2semaines.

L'effet de premier passage hépatique est important puisqu'il détruit 90% du Budésouide résorbé et donc la tolérance est meilleure car il y a moins d'effets systémiques par passage sanguin dû à une biodisponibilité de 10%.

Il faut faire attention aux IM dues aux les inhibiteurs enzymatiques (antifongique, anti-protéase, macrolides) augmentent la concentration en Budésouide. (25)

c) Corticoïdes avec effets topiques par voie rectale

Les corticoïdes par voie rectale sont indiqués dans les MICI à localisation distale, zone basse du TD (colon gauche descendant, anus, rectum).

La posologie en phase d'attaque de 1 lavement /jour pendant 15-20j et 4-6 lavement/mois en phase d'entretien.

- Betnesol (betaméthasone) : lavement à 5mg/100ml sous forme prête à l'emploi avec flacon muni d'une poire rectale
- Dectancyl (hydrocortancyl) : solution à préparer dans une poire à lavement
- Solupred : comprimé orodispersible à dissoudre et administration le soir au coucher en décubitus latéral
- Colofoam : mousse extensible en flacon pressurisé qui gonfle et tapisse la zone basse du TD avec meilleur recouvrement et qui peut se faire le matin car la mousse adhère et ne coule pas.(26)

4. Anti inflammatoire amino salicylés ou dérivés salicylés :

Ce sont les plus anciens médicaments utilisés dans les MICI dont le principe actif de tous ces produits est l'acide 5 aminosalicylique ou 5-ASA ou mésalazine.

L'action du 5-ASA est une action locale (topique) qui ne passe pas par la voie systémique.

a) Sulfasalazine (salazopyrine) : 1^{er} médicament de cette famille

Le sulfasalazine est indiqué dans la MC colique légère à modérée et se présente sous forme de comprimé gastro résistant à 500mg qui amène le PA au niveau de l'intestin.

La posologie est de 4-6g/j en phase d'attaque soit 12 comprimés/j en 3 à 6 prises et 2g/j en phase d'entretien.

C'est une combinaison de deux molécules reliées par un pont azoïque : 5ASA et sulfapyridine antibiotique sulfamide anti bactérien et la coupure du pont par des bactéries coliques permet la libération de 5ASA ayant l'action anti inflammatoire. La sulfapyridine est utile en tant que véhicule mais entraîne des EI notamment chez les acétyleurs lents tels que des troubles digestifs, hypersensibilité cutanée, toxicité hématologique, tachycardie, pancréatite.

b) Dérivés avec meilleure tolérance par préparation de 5ASA avec délitement tardif et lent pour une libération retardée au niveau du colon

- Le Pentasa se présente sous forme de microgranules de 5ASA enrobés d'une pellicule d'éthylcellulose ce qui protège le principe actif du milieu acide et l'amène au colon avec libération programmée lente. Le délitement est chrono-dépendant et indifférent du pH, temps de transit intestinal et flore colique. La libération de 5ASA se fait à 80% dans l'IG et le reste dans le côlon. Le pentasa est indiqué dans la MC en traitement d'attaque à 2-4g/j et en entretien 1-2g/j pour éviter les récives.

- Le Rowasa est le 5ASA avec enrobage gastro résistant pH dépendant avec libération rapide au colon, indiqué en traitement d'attaque et d'entretien dans la RCH à raison de 2-4g/j en une ou 2 prises et traitement d'entretien uniquement dans la MC.
- Fivasa correspond à 400-800mg de mésalazine, sous forme de comprimé gastro-résistant avec délitement principalement dans l'iléon distal et le côlon.
- Le Dipentum ou olsalazine est une association 2 molécules de 5ASA couplées par un pont azoïque dont la coupure de la liaison se fait par des bactéries coliques. Indiqué dans la RCH, comme alternative de dernière intention avec augmentation du risque de diarrhées et posologie diminuée de moitié à 1,5-2g/j.

L'indication des dérivées du 5ASA est justifiée dans la MC et RCH surtout dans les formes légères à modérées.

- On trouve également des formes locales de 5ASA dans les formes basses de RCH tel que le Pentasa rectal en suppositoire ou lavement, le Quadrasa (4 5ASA= acide para amino-salicylés) lavement. Il y a un risque de passage systémique et d'intolérance locale avec prurit, ténésme.

Dans les formes étendues on peut associer voie orale et rectale pour augmenter l'efficacité. (27)

5. Immunosuppresseurs

Indiqués dans la maladie chronique active dans les formes sévères lorsqu'il y a intolérance, résistance aux corticoïdes ou cortico dépendance c'est à dire l'impossibilité de réduire les corticoïdes au dessous d'une dose « seuil » sans que réapparaissent les symptômes ainsi que dans les formes sévères de RCH.

Ces immunosuppresseurs ou immunodépresseurs ont pour vocation de « freiner » l'immunité qui s'emballe dans les MICI.

Les immunosuppresseurs sont contre indiqués avec les vaccins vivants atténués : fièvre jaune, varicelle, ROR, BCG et autorisés avec les vaccins atténués tels que la grippe.

- a) Imurel (Azathioprine) et Purinethol (6 mercaptopurine) représentent le traitement de référence, utilisés en 1^{ère} intention et dans la prévention des rechutes. L'action est équivalente pour les deux médicaments. L'imurel est la prodrug avec une T_{1/2} de 1-2h, métabolisée en 6mercaptopurine qui est le métabolite actif analogue des bases puriques avec T_{1/2} plus long.

Le mode d'action se fait par blocage de la synthèse des acides nucléiques dans les cellules immunitaires et effet antiprolifératif sur les lymphocytes.

La réponse au traitement est lente, en général 3 mois, ce ne sont pas des médicaments d'urgence, en effet l'efficacité est longue à se manifester, et si après 12 mois il n'y a pas de bénéfice on arrête le traitement.

La posologie est fonction du poids : 2-2,5mg/kg/j pour Imurel et 1-1,5mg/kg/j pour Purinethol et la prise se fait en mangeant pour diminuer les problèmes digestifs et augmenter la biodisponibilité.

Les effets indésirables sont nombreux : leucothrombopénie, aplasie médullaire, manifestations d'intolérance au début : éruption cutanée, fièvre, syndrome pseudogrippal, douleurs articulaires, toxicité hépatique, pancréatite, baisse de l'immunité et augmentation des infections virales favorisées par l'association à d'autres médicaments immunodépresseurs, photosensibilisation et augmentation des cancers cutanés.

La surveillance est importante : NFS/semaine pendant 8 semaines puis NFS trimestrielle, transaminase avant, tous les mois pendant 3 mois puis trimestrielle. On surveille également l'aspect dermatologique, l'apparition de fièvre, fatigue, ganglions.

L'allopurinol et Adénuric sont contre indiqués car inhibent la xanthine oxydase intervenant dans le métabolisme de la 6mercaptopurine entraînant une majoration de la toxicité hématologique. (28)(29)

- b) Le 6 thioguanine Lanvis fait parti de la même classe d'IS que Imurel et Purinethol, et utilisé en cas d'allergie à ces produits. C'est le métabolite actif de la 6mercaptopurine, utilisé à la dose de 20mg/j soit ½ comprimé le matin. La délivrance est hospitalière et ce médicament n'a pas reçu l'autorisation pour être utilisé dans les MICI.

Les EI et la surveillance sont similaires à l'Imurel et Purinethol. Une surveillance supplémentaire est importante par IRM ou échographie pour contrôler une possible hyperplasie nodulaire régénérative d'où le fait que ce médicament ne soit réservé qu'aux seuls cas où les autres traitements se sont avérés inefficaces ou mal tolérés. (30)

- c) Méthotrexate : Novatrex, Metoject, Ledertrexate est indiqué lorsqu'il existe une corticodépendance, c'est-à-dire l'impossibilité de réduire les corticoïdes au-dessous d'une certaine dose « seuil » sans que réapparaissent les symptômes, on a recours à un immunomodulateur. Le méthotrexate intervient en 2^{ème} position s'il y a eu un échec au traitement par Imurel.

C'est un anti folate qui bloque la synthèse des bases puriques et pyrimidiques et possède donc un effet antiprolifératif sur les cellules immunitaires.

La posologie est de 15-25mg/semaine et l'action est plus rapide que l'Imurel avec une efficacité en 4-6 semaines. L'efficacité est principalement établie dans la MC, moins bien démontrée dans la RCH. Il se présente sous forme injectable IM ou SC à raison d'une injection une fois/semaine, la voie orale est moins efficace car l'absorption moins bonne. Le méthotrexate est donné en association à de l'acide folique Speciafoldine per os pour compenser la carence liée au MTX.

Il existe également beaucoup d'effets indésirables : tératogénicité d'où la nécessité d'une contraception efficace indispensable ; diminution GB, PLQ, GR ; perturbations hépatiques, les transaminases pouvant augmenter dans les 48 heures après l'injection de façon transitoire, il est préférable de faire les dosages à distance de l'injection (1 à 2 jours avant l'injection suivante) ; l'apparition d'aphtes ou d'une stomatite doit être signalée au médecin car elle peut témoigner d'une dose trop forte ; diarrhées, douleurs abdominales, vomissements : signes d'intolérance, maladie intercurrente ou signes de MICI ; intolérance et allergie avec fièvre, éruptions cutanées mais pas d'allergie croisée avec l'Imurel ; toux persistante, parfois associée à une fièvre, peut témoigner d'une intolérance pulmonaire et doit donc faire consulter très rapidement.

La surveillance est primordiale avec NFS hebdomadaire pendant le premier mois de traitement puis tous les mois pendant encore 2 mois puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement, dosage ASAT/ALAT, YGT préconisé par le GETAID au même rythme que la NFS.

Les contre indications sont principalement la grossesse, l'allaitement, l'insuffisance hépatique et rénale.

Les précautions d'emplois sont nombreuses notamment avec le bactrim, le phénylbutazone et acide acétylsalicylique à dose antalgique, antipyrétique, ou anti-inflammatoire (seules sont autorisées des petites doses pour traitement antiagrégant), kétoprofène et AINS, pénicillines, ciprofloxacine, IPP, acitrétine et tous les médicaments néphrotoxiques. (31)(32)

- d) Ciclosporine : Sandimmun, Neoral est une alternative à l'Imurel, utilisé hors AMM dans la MC. La ciclosporine nécessite une PIH et le renouvellement est possible par un médecin de ville. Les effets sont plus rapides que l'Imurel, obtenus en 4-6 semaines.

C'est un inhibiteur de la calcineurine : enzyme impliquée dans la translocation nucléaire de NFAT, facteur de transcription essentiel de l'IL2 ayant un rôle inflammatoire ce qui inhibe l'activation et prolifération des LcT et la synthèse de cytokines pro inflammatoires.

L'efficacité est établie dans les poussées sévères coricorésistantes de RCH, moins bien démontrée dans la MC.

La posologie est de 10-15mg/kg/j PO en 2 prises/j à heure fixe matin et soir.

La prise et la surveillance sont très précises en raison d'une marge thérapeutique faible qui nécessite des dosages sanguins réguliers.

Le traitement est initialement administré pendant quelques jours par perfusion IV à la seringue électrique, en hospitalisation, à la dose de 2 mg/kg. Par la suite, il est relayé par voie orale avec le Néoral dont la gélule doit être avalée intacte ou mâchée avec de l'eau.

La solution buvable doit être diluée dans un grand verre (en verre) de boisson froide (chocolat, lait, cola, jus d'orange) mais jamais dans du jus de pamplemousse car ce dernier modifie l'efficacité du médicament. La durée du traitement est de quelques mois, la ciclosporine n'étant pas utilisée pour prévenir les rechutes, mais uniquement pour permettre de contrôler une poussée sévère.

On utilise ensuite un autre immunosuppresseur dont l'action est plus lente tel que l'Imurel, pour maintenir le résultat souvent débuté en même temps que le Néoral.

Les EI sont nombreux avec HTA, IR, effets dermatologiques avec augmentation du duvet et de la pilosité épaissement des gencives, folliculites, acné, neurologiques avec tremblements et fourmillements, hypomagnésémie, hyperlipidémie, hyperuricémie.

La surveillance se fait avec prise de tension tous les 15j les 2 premiers mois puis une fois par mois, dosage de la créatininémie avant traitement puis surveillée au même titre que la tension, dosage de la ciclosporinémie nécessaire à la 48ème heure du traitement car aide à équilibrer le traitement (valeurs normales : entre 150 à 250 ng/ml).

Les CI sont similaires aux autres IS : IH, IR, hypomagnésémie, allaitement, AINS, aminosides, glycopeptides. (33)(34)

- e) L'Ustekinumab, Stelara est un anticorps monoclonal, c'est une protéine conçue pour se fixer à un antigène. L'Ustekinumab est conçu pour se lier à deux cytokines, l'IL 12 et 23. Ces deux cytokines interviennent dans l'inflammation du tube digestif et d'autres processus à l'origine de la MC. Ainsi l'Ustekinumab réduit l'activité du système immunitaire et donc les symptômes de la maladie.

Il obtient d'abord une AMM en 2009 dans le psoriasis, puis le rhumatisme psoriasique et en novembre 2016 une AMM pour le traitement de la MC dans lequel il a démontré son efficacité sur les symptômes de la maladie chez des patients en échec des antiTNF ou naïfs d'antiTNF.

Dans le cadre de la recommandation temporaire d'utilisation, la première administration se fait par voie IV en milieu hospitalier, avec une posologie fonction du poids, à environ 6mg/kg. Ensuite la 2^{ème} administration se fait par voie SC, 8 semaines plus tard à 90mg puis ensuite toutes les 8 à 12 semaines selon l'appréciation du médecin.

Cette RTU concerne les patients adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au vedoluzimab, en cas d'intolérance ou contre-indication à ces traitements. (35)(36)

- f) Le Tofacitinib ou Xeljanz est un immunosuppresseur sélectif, inhibiteur des janus kinases 1 et 3, c'est un anti-Jak 1 et 3. Ayant en premier lieu obtenu une AMM dans la PR, il obtient ensuite une indication dans le traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique. (37)
- g) Le Vedolizumab ou Entyvio est le 1^{er} agent biologique spécifique de l'intestin, et donc de ce fait indiqué uniquement en gastroentérologie. Il a obtenu une AMM en 2014 pour ces deux maladies.
C'est un Ac monoclonal humanisé à 100%, antagoniste spécifique de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ bloquant l'interaction de cette dernière avec la molécule d'adhérence MAdCAM-1 principalement exprimée sur les cellules endothéliales de l'intestin et qui joue un rôle dans l'écotaxie des LcT vers le tissu du tractus gastro-intestinal.
Ce processus permet donc de réduire l'inflammation gastro-intestinale en empêchant la domiciliation des LcT auxiliaires à mémoire dans l'intestin, qui est anormalement élevée lors d'une MICI. (38)
Entyvio est un médicament réservé à l'usage hospitalier dont la prescription est réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie ou en médecine interne. (39)
Entyvio est indiqué dans le traitement de la MC et de la RCH modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par antiTNF α (antagoniste du facteur de nécrose tumorale alpha). La HAS recommande la prise en charge d'Entyvio dans un périmètre limité aux échecs en cas de réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance à un traitement conventionnel ou antiTNF α . (40)
Le traitement d'induction consiste en une injection de 30min d'Entyvio de 300mg aux semaines 0, 2 et 6 et le traitement d'entretien ou de maintenance consiste en une injection de 30min d'Entyvio 300mg toutes les 8 semaines soit à commencer à la semaine 14.
Entyvio est administré en perfusion par voie IV, après reconstitution puis dilution, pendant 30minutes avec une seule dose de 300mg pour tous les patients.
Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie en fonction du poids et de l'âge. (41)

D. Chirurgie et Stomie

1. Généralités

La chirurgie intervient en dernier recours dans la prise en charge des MICI, lorsqu'il y a un échec des traitements ou en cas d'apparition de complications.

Il faut savoir que au plus l'on intervient chirurgicalement, au plus on augmente le risque de récidives.

La chirurgie est un des moyens, à côté du traitement médical, de traiter les symptômes, mais n'entraîne malheureusement pas une guérison définitive de la maladie de Crohn. Une récidive reste possible car la guérison n'est jamais définitive. Elle ne doit donc pas être considérée comme un traitement de première intention, mais au contraire comme une solution de dernière intention imposée par l'échec du traitement médical ou par l'apparition de complications.

Dans le cadre de la RCH, l'ablation du côlon et du rectum permet de « guérir » la RCH. Les buts du traitement chirurgical sont de retirer le côlon malade tout en préservant une continence et une fonction sexuelle. Le choix d'une intervention telle qu'une anastomose iléo-anale ou iléo-rectale repose sur plusieurs facteurs, incluant l'indication et l'urgence à la chirurgie, l'âge, l'état général, l'état de la fonction anale et sphinctérienne et la préférence du patient. (42)

2. Qu'est ce qu'une stomie et quel appareillage ?

Une stomie digestive est l'abouchement d'un morceau de l'intestin à la peau, permettant l'évacuation des selles, dans une poche de recueil. La stomie étant de la muqueuse, elle est rouge (comme l'intérieur d'une joue) et son toucher est indolore. Elle est insensible.

Celle ci peut être provisoire : en cas de colite grave, péritonite, abcès, ou alors définitive. Dans ce dernier cas cette intervention est appelée amputation abdomino-périnéale ; ou bien une stomie de dérivation sans ablation d'intestin pour permettre une mise au repos du tube digestif dans l'attente d'un nouveau traitement et d'une éventuelle remise en continuité.

Il existe plusieurs types de stomies en fonction de la localisation, les plus fréquentes sont : l'iléostomie soit au niveau de l'iléon avec des selles liquides et un débit de 500ml à 1l/j ou la colostomie gauche avec une stomie placée au niveau du colon gauche et des selles pâteuses, moulées en moindre quantité car le colon réabsorbe l'eau.

L'évacuation des selles s'effectue donc dans une poche de recueil appelé « appareillage ». On retrouve souvent un appareillage 2 pièces, le plus souvent utilisé pour les iléostomies, composé d'un support qui adhère à la peau, et d'une poche qui se fixe au support. La poche peut ainsi être changée tous les jours en fonction des besoins, et le support en moyenne tous les 3 à 4 jours.

En cas d'iléostomie, il y a un risque de déshydratation car le côlon n'est plus là pour absorber l'eau. Il est donc important de saler les aliments et de contrôler le débit de la stomie, qui doit être inférieur à 1L/24h.

3. Prise en charge psychologique

Malheureusement il n'existe pas d'appareillage idéal. La personne « stomisée » doit trouver son appareillage, celui qui se voit être le mieux adapté après essais avec l'aide du stomathérapeute. Le confort qu'apporte un appareillage fiable est un élément essentiel au bien-être et au travail d'acceptation de la stomie.

Les appareillages (poches et supports), ainsi que la pâte servant à faire le joint entre la peau, la stomie et le support pour éviter les fuites, sont remboursés à 100%, dans le cadre de l'ALD.

Il est possible de voir apparaître des complications telles que des problèmes cutanés, allergies à l'appareillage, fuites. Dans ce cas-là, il est important de recontacter le stomathérapeute pour avoir des conseils et remédier à ces soucis.

Le stomathérapeute permet d'identifier avec le patient le site idéal de la stomie, pour ne pas gêner ni les mouvements, ni l'habillement. Toutes les activités physiques sont possibles, sauf pour les sports violents tels que judo, karaté qui pourraient occasionner des chocs au niveau de la stomie. L'hydratation en cas d'effort est là encore très importante.

Les « soins » d'une stomie sont des soins d'hygiène simples, une toilette à l'eau et au savon est suffisante. Le patient apprendra à ne pas en avoir peur, car ce n'est pas une plaie.

De plus les appareillages de stomie sont parfaitement étanches, et permettent de prendre bains et douches.

Une stomie n'empêche pas de voyager. Il faut simplement prévoir d'emporter suffisamment de matériel, et penser à prédécouper les supports, car les ciseaux sont confisqués en cas de voyages en avion. De plus, le matériel, ainsi que les médicaments doivent voyager en bagage-cabine, pour ne pas prendre le risque, en cas de valise en soute perdue, de se retrouver sans ce qui est indispensable pour un malade.

Au niveau diététique, tout est permis. Juste après une intervention, il est recommandé de faire pendant quelques jours un régime sans résidu, qui est élargi dès que possible, afin de retrouver une alimentation normale et variée. Enfin, la grossesse est tout à fait possible avec une stomie car il n'y a pas d'interaction avec celle-ci. La surveillance se fait le plus souvent par une équipe pluri-disciplinaire.

Pour conclure, la stomie est souvent un traumatisme psychique, d'autant plus grave si elle est réalisée en urgence. Elle occasionne souvent peur et questionnements. Cependant, les infirmières-stomathérapeutes sont là pour informer les patients. Des associations de malades, telles que l'afa ou la Fédération des Stomisés de France peuvent également apporter le soutien nécessaire et un partage d'expérience. (42)

E. Nutrition et MICI

1. Manger en poussée

L'alimentation est un sujet préoccupant pour les personnes atteintes de MICI, en effet chacun se demande comment manger lorsque l'on est atteint d'une MC ou d'une RCH.

Le patient est soucieux de ne pas faire d'erreurs qui pourraient aggraver sa maladie. C'est pourquoi, il est logique qu'un patient atteint d'une maladie de l'appareil digestif se pose la question de ce qu'il peut manger et ce qu'il doit éviter.

Il faudra des conseils personnalisés en terme d'alimentation afin de s'adapter aux différents besoins et en tenant compte des habitudes alimentaires, personnelles, culturelles, religieuses de chacun ainsi que du rythme de vie familial et professionnel. Il n'y a donc pas un régime spécifique des MICI, comme il peut exister un régime contrôlé pour les patients atteints de diabète. Il est important de tenir compte des aliments consommés ou non, de leur digestibilité, de la sensibilité digestive de chacun.

En effet, le patient doit savoir que rien ne lui sera interdit, seul le bon sens et de la modération, qui est le lot de chacun, pour éviter les inconforts des digestions lentes que procurent à tout un chacun.

Il est important de rappeler à chaque personne atteinte de MICI de ne pas tomber dans la restriction alimentaire bien que les symptômes l'induisent.

Au fur et à mesure de la maladie, par déduction et à la suite d'interprétations d'expériences alimentaires malheureuses le malade doit apprendre à incriminer tel ou tel aliment en cause dans ses symptômes et l'éliminer. Mais c'est là que l'entourage et les professionnels de santé doivent être vigilant pour éviter une perte de poids trop importante ainsi que des carences, dénutrition, trouble alimentaire.

Il existe depuis mai 2008 des recommandations officielles de la HAS concernant l'alimentation des malades de MICI, à savoir 3 points essentiels :

- « {...} L'alimentation n'influe pas sur le cours de la maladie. Il n'est donc pas nécessaire d'imposer un régime particulier : l'alimentation doit rester diversifiée et équilibrée.
- Lors des poussées marquées, un régime d'épargne intestinale (apports restreints en fruits et légumes) peut être prescrit transitoirement.
- Un régime sans résidu strict n'est pas justifié. Après la poussée, le retour à l'alimentation normale doit être assuré à court terme... ».

L'intervention d'un diététicien peut être indispensable pour aider le patient à réguler son transit en fonction de la fréquence et de la sévérité des symptômes digestifs, en poussée comme en rémission. Ce professionnel permettra d'orienter le malade vers les aliments à privilégier, éviter ou bannir, le temps des symptômes. Cette sélection temporaire sera donc personnalisée, individualisée en fonction des symptômes tels que la diarrhée ou constipation, les ballonnements, des rectorragies, de l'intensité des douleurs, de l'inflammation.

Un régime sans résidu ou sans fibre n'est pas forcément préconisé dans sa globalité car bien souvent trop complet, tout comme le régime sans lactose prescrit dans de rares cas tel qu'une intolérance au lactose en l'absence de lactase avec l'incapacité à digérer celui-ci.

Un régime sans gluten n'a démontré aucuns effets bénéfiques dans les MICI, en effet une éviction du gluten n'est indispensable qu'en cas de maladie coeliaque. (43)

Il est important que le malade garde à l'esprit qu'aucune éviction alimentaire ou régime n'apportent de solution rapide et efficace. En effet le malade gagnera en confort de vie mais aucuns de ces éléments n'agiront sur l'évolution de la maladie. Aucun aliment ne guérit ou ne provoque une poussée, une inflammation ni ne l'aggrave mais certains aliments peuvent améliorer ou accentuer les symptômes.

Il n'y a pas d'impact direct de la nourriture ni sur la poussée inflammatoire ni sur l'évolution de la maladie. En effet l'alimentation ne peut ni déclencher, empêcher, retarder, aggraver ni favoriser une poussée ou une rémission.

Le patient doit garder en mémoire que les aliments n'ont finalement que bien peu de rôle à jouer tant dans le déclenchement que dans la guérison de la maladie.

Le patient doit absolument préserver sa qualité de vie, ne s'infliger aucun inconfort supplémentaire et ne pas culpabiliser sur son envie légitime de manger.

En période de poussée, il est d'usage consensuel d'adopter un régime sans fibres à savoir les fruits, légumes, crudités. Cela est nécessaire afin de limiter les symptômes digestifs puis lors de la période de rémission il est souhaitable de revenir à une alimentation diversifiée, équilibrée car il n'y a pas lieu de faire de régime particulier.

Mais il est important d'insister sur le fait que ces aliments (raisin, ananas, lentille, pois chiches, poireaux...) ainsi que le lait ou les graisses, ne sont à éviter que pendant les poussées, et qu'ils ne sont en aucuns cas responsable de la maladie. Ils sont simplement peu digérés, et de ce fait, pourtant bien tolérés en temps normal, ils peuvent majorer la diarrhée, la production de gaz en cas de poussées de MICI.

En effet en dehors des poussées ou certains aliments sont vraisemblablement plus difficiles à digérer, le patient peut manger ce qu'il souhaite et supporte.

De plus il est essentiel pour le patient et son entourage de conserver le plaisir gustatif, ainsi que la convivialité des repas.

L'un des premiers conseils diététiques à mettre en place est de remplacer les repas par des collations plus fréquentes et moins abondantes, car il est important que le malade sache que la tolérance à un aliment varie aussi avec la quantité consommée. En effet ces collations permettent de ménager le tube digestif et de conserver le plaisir de manger. (44)(45)(46)

2. Adapter l'alimentation aux symptômes

En fonction de la localisation de l'inflammation qui pour rappel peut s'étendre de la bouche à l'anus en cas de MC et qui touche le rectum et le colon dans la RCH, différentes manifestations digestives diverses surviennent. On peut retrouver des douleurs abdominales, diarrhée ou constipation, une atteinte de la région anale avec fissure, fistule ou abcès, des ballonnements, des rectorragies.

En fonction de ces manifestations propres à chacun, il convient qu'elles soient comprises par le patient, qu'il sache comment agir et modifier dans son mode de vie ou son alimentation si besoin.

a) La constipation

Elle se définit comme la présence de selles dures, sèches, difficiles à évacuer et inférieures à 3/semaine, liée à un ralentissement du péristaltisme ou retard à l'exonération.

Pour se faire il est important d'avoir une bonne hydratation, de 2-3L eau par jour surtout les eaux riches en Mg ayant un pouvoir laxatif, avoir une alimentation adaptée avec un apport en fibre suffisant pour un volume minimum de selles et un travail optimum du colon. De plus il est nécessaire de pratiquer un exercice physique qui permet d'augmenter le transit et pour finir répondre au besoin d'aller à la selle car plus le temps de séjour des selles dans le colon est long plus les selles sont dures et difficiles à évacuer.

b) Ballonnement, flatulence, météorisme, borborygme, gonflement

Tous ces termes sont associés à une accumulation de gaz dans le tube digestif provenant de l'air avalé ou de l'air contenu dans les aliments.

Les mesures à prendre sont de diminuer les aliments qui permettent la formation de gaz tel que les choux, légumes secs, oignons, sucre, lait et produits laitiers, produits à base de levure ; manger lentement, éviter le stress et éviter d'avalier de l'air en évitant les trop grosses bouchées, ne pas boire à la paille, et éviter les boissons gazeuses.

c) Diarrhée et stéatorrhée

La diarrhée est l'émission d'au moins 3 selles molles ou liquides par jour et la stéatorrhée est une diarrhée avec émission de selles grasses entourées d'une auréole grasse, rencontrée uniquement dans la MC en cas d'atteinte étendue ou de résection de l'intestin grêle.

Les mesures à prendre sont de boire abondamment, au minimum 1,5L/jour en petites quantités pour compenser les pertes en alternant boissons sucrées et salées, manger en petites quantités tout en réduisant la consommation de graisses utilisées pour la préparation et l'assaisonnement et privilégier les TCM.

Il faut privilégier les aliments « constipants » tels que le riz, banane, carotte, coing, fromage à pâte cuite et diminuer la consommation de lait et laitages, pain complet, céréale, fruits et légumes crus.

d) Perte d'appétit et dénutrition

La dénutrition se définit comme une perte de poids involontaire >10% du poids initial et hypo albuminémie <30g/L. Celle ci est due à la poussée inflammatoire et les symptômes digestifs associés, la fatigue, le stress qui affectent considérablement l'appétit chez une personne atteinte de MICI.

De plus le fait de ne pas manger renforce cette perte d'appétit et c'est ainsi que s'installe un cercle vicieux avec perte de poids et dénutrition. La dénutrition dans les maladies inflammatoires intestinales est la conséquence d'une part d'une diminution des apports en calories, en protéines et en micronutriments, d'autre part d'une élévation des besoins de l'organisme de 10% lors des poussées. Elle peut être évaluée grâce à l'Indice de Masse Corporelle.

Pour éviter cette dénutrition il est important de s'investir dans la préparation des repas, réfléchir aux menus et aliments, manger dès que la faim se fait sentir, éviter de manger seul.

Il peut être recommandé d'envisager des compléments nutritionnels oraux après discussion avec le médecin en cas de fatigue importante et de dénutrition.

Enrichir les potages, sauces, légumes en y ajoutant du fromage, du jambon source de protéines, consommer des matières grasses, viennoiseries, pâtisseries riches en graisses et sucres, biscuits apéritifs, compotes, céréales, sources d'énergie pour un apport supplémentaire ; prévoir 2 ou 3 collations entre les repas afin d'augmenter les apports sans augmenter les repas et privilégier les boissons riches en énergie, lactée comme un yaourt à boire ou sucrée comme les sodas.

3. Bien se nourrir en rémission

Le rôle des fibres et du régime sans résidu et/ou sans fibre est remis en question pour les malades de MICI que ce soit en poussée ou en rémission.

Suite à une étude « les fibres alimentaires non pas nuisibles mais favorables pour la maladie de Crohn » publiée en décembre 2015, les résultats suggèrent que l'apport de fibres alimentaires serait bénéfique et donc conseillé pour les patients atteints de MC, contrairement à ce que préconisaient d'anciennes recommandations.

En effet dans cette étude, un fort taux de maintenance de rémission pourrait être expliqué en partie par cet apport de fibres alimentaires.

De plus cette étude permet de noter que le lait ou les produits laitiers ne sont pas délétères et que, aucun aliment n'influence l'évolution de la maladie.

A partir de ces données, l'alimentation équilibrée et variée incluant des fruits, des légumes et des produits laitiers serait, encore plus, à conseiller aux malades en poussée comme en rémission. (43)

II. Biothérapies Anti TNF α

A. Généralités

1. Mécanisme d'action de l'antiTNF α

Comme dit ci dessus le TNF α est une cytokine pro inflammatoire produite en excès dans les MICI ce qui entretient la réaction inflammatoire et qui est donc responsable de la pathogénie de la MC.

On a donc recours à des médicaments anti TNF α appelés immunomodulateurs.

En temps normal le précurseur du TNF existe au niveau transmembranaire sur les lymphocytes et macrophages puis une métallo protéase permet la scission de la queue du précurseur libérant ainsi le TNF sous forme de trimère soluble. Ce dernier reconnaît deux récepteurs P55 et P75 des cellules cibles de la muqueuse digestive des entérocytes.

Modulation de l'action du TNF

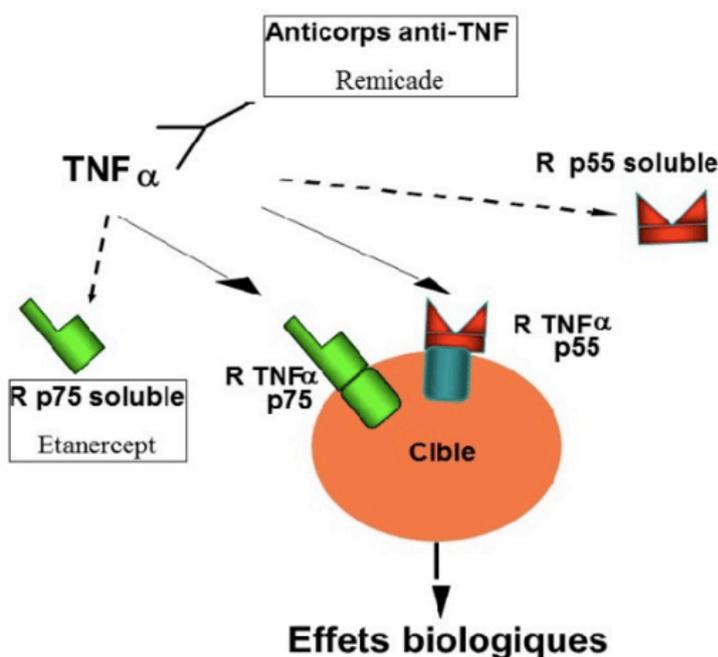


Fig 9 : Mécanisme d'action du TNF α en situation physiologique

Puis par une série de cascades il y a une augmentation des cytokines pro inflammatoires, de l'activité cellulaire, des molécules d'adhésions, avec recrutement des cellules inflammatoires qui concourent à une pérennisation de l'inflammation et à une réaction localisée.

Quand le patient est traité par antiTNF, celui ci se fixe au niveau de précurseur ou au niveau du TNF soluble inhibant la fixation du TNF au récepteur ce qui l'inactive. (47)

Il existe de nombreux EI liés aux Anticorps Monoclonaux tels que des réactions aigues précoces avec problèmes cutanés, respiratoires, malaises mais aussi des réactions retardées avec oedème facial et des mains, éruption et urticaire, syndrome pseudo grippal. On enregistre également des infections opportunistes, réactions au point d'injection, une immunogénéicité, une atteinte hépatique.

De ce fait, il existe donc des contre indications à l'emploi des antiTNF α telles que la tuberculose, l'insuffisance cardiaque, une infection sévère, la grossesse.

Au niveau biologique il sera important de vérifier régulièrement la NFS, l'hémogramme, le bilan hépatique, la sérologie VIH, VHB, VHC.

Il est donc important de détecter et surveiller ces signes lors de l'utilisation des antiTNF dans la MC ou RCH.

Les antiTNF sont des médicaments efficaces dans le traitement d'induction et d'entretien des MICI et ont reçu une AMM pour le traitement de la maladie de Crohn (MC) et de la rectocolite hémorragique (RCH), modérée à sévère, réfractaire aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

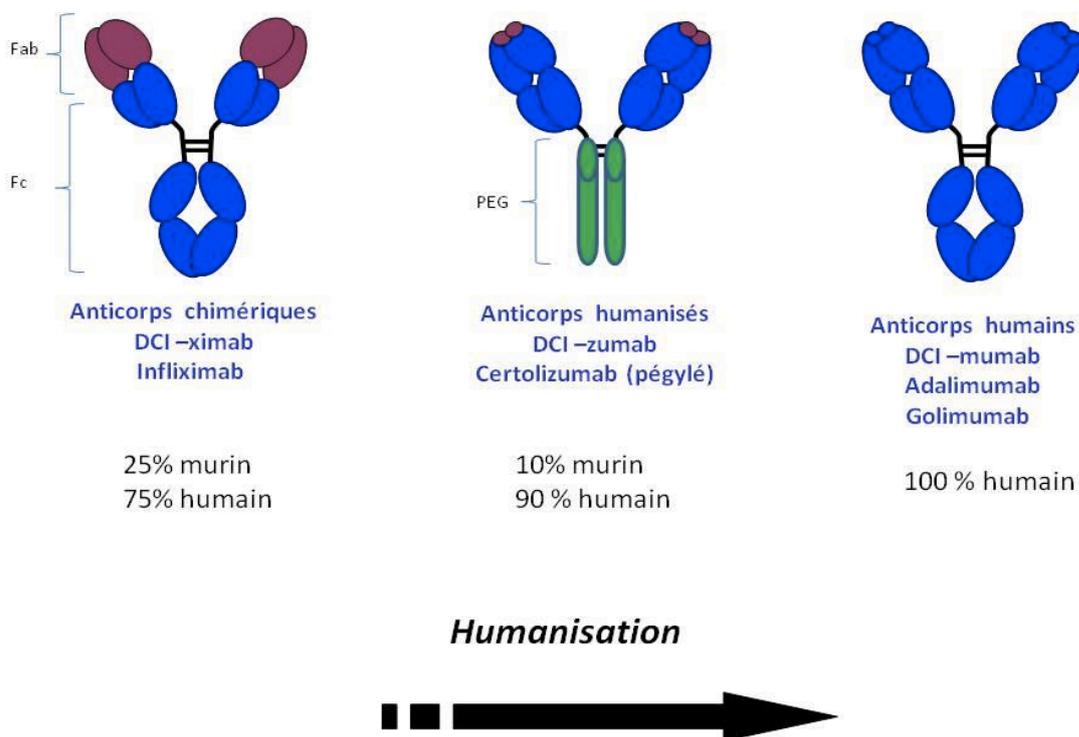


Fig 10 : Structure des trois antiTNF dans les MICI

C'est en effet un progrès incontestable dans la prise en charge des patients atteints de MICI mais qui connaît des limites.

Tout d'abord ils sont associés à des effets indésirables parfois sévères tout particulièrement lorsqu'ils sont associés aux thiopurines en combinaison.

En second lieu, environ 10 % des malades cessent de répondre aux anti-TNF chaque année en lien à une immunisation contre ces médicaments. La combinaison augmente leur efficacité et diminue leur immunogénicité, au prix d'une toxicité plus importante.

En troisième lieu, leur coût est élevé. Les anti-TNF représentent aujourd'hui l'essentiel du coût des MICI.

Ces dernières années, de nouvelles molécules sont apparues pour traiter les patients atteints de MICI. Elles apportent une réponse à ces problèmes. Le biosimilaire de l'infliximab, commercialisé en France sous le nom d'Inflextra ou de Remsima coûte 30 % moins cher que le Remicade à l'APHP. Le vedolizumab Entyvio et l'ustekinumab Stelara ciblent deux voies différentes de celle du TNF et constituent un nouveau traitement des MICI. (48)

2. Biosimilaires aux antiTNF α

Un médicament biosimilaire est selon la définition de l'ANSM, similaire à un médicament biologique de référence qui a été autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et dont le brevet est tombé dans le domaine public. Ainsi d'autres industriels peuvent le produire, mais comme ces médicaments sont fabriqués à partir d'organismes vivants ils ne sont pas exactement identiques, ils sont biosimilaires.

Ces médicaments biosimilaires sont évalués par l'agence européenne des médicaments (EMA). Ils doivent avoir des propriétés physicochimiques et biologiques similaires, la même substance et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence. Enfin, l'efficacité et la sécurité d'emploi doivent être équivalentes au médicament de référence. (49)

La production des médicaments biologiques est complexe. Elle repose sur des organismes vivants comme des bactéries ou des cellules, qui ont une variabilité intrinsèque pouvant entraîner des différences de fabrication, la bioproduction, et par conséquent, de propriétés cliniques et de variabilité dans le produit.

Cependant, cette variabilité ne doit pas avoir d'impact sur l'efficacité, la sécurité d'utilisation ni la tolérance au traitement. C'est la raison pour laquelle cette copie est appelée biosimilaire et non pas générique.

Si bien que le principe de substitution, valable pour les génériques, ne s'applique pas aux biosimilaires. C'est pourquoi l'EMA a délivré une AMM sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques, pas seulement sur la bioéquivalence, comme c'est le cas pour les génériques.

Les médicaments biosimilaires font l'objet d'une réglementation qui conduit à démontrer scientifiquement que leurs propriétés sont rigoureusement comparables à celle du biomédicament d'origine.

Leur équivalence d'efficacité biologique a été attestée et il est démontré également que ces médicaments n'induisent pas plus de réactions immunes contre le traitement que le médicament référence.

A propriété pharmacologique identique, il n'est pas nécessaire d'évaluer le médicament biosimilaire dans toutes les maladies pour lesquelles le traitement référence est utilisé, c'est ce que l'on appelle l'extrapolation des indications et c'est un élément qui permet un développement plus rapide et moins coûteux. (50)

Pour résumé, un médicament biosimilaire est :

- un médicament biologique produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci
- un médicament dont l'efficacité et les effets indésirables sont équivalents à ceux de son médicament biologique de référence
- un médicament dont l'AMM répond à des exigences réglementaires strictes afin de démontrer que sa qualité pharmaceutique, son efficacité et ses effets indésirables sont cliniquement équivalents à ceux du médicament biologique de référence

Le développement clinique d'un médicament biosimilaire repose sur la démonstration de son équivalence au médicament biologique de référence en termes de qualité, de sécurité, d'efficacité et de tolérance au médicament biologique de référence qui sont nécessaires pour obtenir une AMM. De plus les bénéfices et les risques sont donc équivalents à ceux du médicament biologique de référence.

Ces médicaments biosimilaires présentent un double intérêt, en effet ces médicaments permettent de limiter les tensions d'approvisionnement et de prévenir les ruptures de stock et donc de garantir le maintien et l'accès aux soins. D'autre part d'un point de vue économique, stimuler la concurrence, induit une baisse des prix des médicaments biologiques tout en garantissant sécurité et qualité des traitements. (51)

B. Infliximab

1. Généralités

L'infliximab ou Remicade est un anticorps monoclonal chimérique ($\frac{3}{4}$ humain, $\frac{1}{4}$ murin), c'est une IgG1 antiTNF α .

Le Remicade a d'abord obtenu une AMM dans les années 2000 pour la MC, qui s'est progressivement étendue à la RCH, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, psoriasis.

Le Remicade comme d'autres Ac monoclonaux a plusieurs indications dans divers domaines, à savoir :

- En Gastroentérologie, dans la MC chez l'adulte, active, modérée à sévère, réfractaire ou active, fistulisée, réfractaire et dans la RCH chez l'adulte active, modérée à sévère, réfractaire.
- En Rhumatologie, dans la polyarthrite rhumatoïde active, réfractaire ou bien active, sévère, évolutive, la spondylarthrite ankylosante active, sévère, réfractaire et le rhumatisme psoriasique actif et évolutif, réfractaire.
- En Dermatologie pour le psoriasis en plaques modérées à sévères, réfractaire.
- En Pédiatrie pour la MC et RCH actives, sévères, réfractaires chez les sujets de 6 à 17ans.

Bien entendu la plupart de ces indications sont possibles dans certains cas donnés quand il n'y a pas eu de réponse suffisante aux traitements conventionnels, préalables ou bien lors d'échec ou contre indications à ces thérapeutiques classiques. (52)

Inflectra, Remsima et Flixabi sont des biosimilaires du Remicade. Ils ont les mêmes indications que le Remicade en rhumatologie, gastro-entérologie et en dermatologie. Ils ont le même dosage, la même forme pharmaceutique, la même voie d'administration et la même composition en excipients que Remicade. De plus comme indiqué ci dessus ils ont les mêmes propriétés physico-chimiques, l'activité biologique, la pharmacocinétique et la toxicité chez l'animal et chez le volontaire sain sont similaires entre le Remicade et son biosimilaire.

2. Prescription

Le Remicade nécessite une PIH restreinte aux spécialistes, gastroentérologue, médecine interne, rhumatologue et chirurgien digestif.

3. Indications en Gastroentérologie

Le Remicade est indiqué dans :

- Le traitement de la MC luminale active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu à un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre indiqué ou mal toléré. L'évaluation de la réponse thérapeutique se fait après 2perfusions.

- Le traitement de la MC fistulisée, active, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit. L'évaluation de la réponse se fait après 3perfusions d'induction.
- Le traitement de la RCH active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant corticoïdes et 6 mercaptopurine ou azathioprine ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre indiqué . L'évaluation de la réponse se fait après 3perfusions.
- Le traitement de la MC et RCH pédiatrique, active chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17ans qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur 6MP ou AZA et un traitement nutritionnel de 1^{ère} intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre indiqué. L'évaluation de la réponse dans les 10èmes semaines de traitement si MC et 8 semaines si RCH. (53)

4. Administration et posologie

Le schéma posologique est le suivant avec une perfusion d'induction à S0, S2, S6 de 5mg/kg IV 2heures qui permet d'évaluer les patients répondeurs après 2 perfusions d'induction mis à part dans le cas de la MC luminale à S0 et S2.

Ensuite il y a la mise en place d'un traitement d'entretien chez les patients répondeurs après 2 ou 3 perfusions d'induction de 5mg/kg en perfusion de 2h puis IV de 1 à 2H toutes les 8 semaines (S6 dans le cas de la MC luminale, S14, S22, S30 dans tous les cas...).

La durée de perfusion peut être en effet diminuée à 1h chez certains patients qui ont toléré au moins 3 perfusions initiales de Remicade, ayant chacune duré 2h.

Un ajustement posologique est possible chez certains patients ayant initialement répondu à 5mg/kg de Remicade mais dont la réponse a ensuite été perdue, qui peuvent retrouver une réponse après augmentation de la dose. La poursuite du traitement doit être sérieusement remise en cause chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique après ajustement de la dose.

En cas d'interruption du traitement d'entretien, et de nécessité de reprendre le traitement, l'utilisation du schéma d'induction n'est pas recommandée. Le Remicade doit être de nouveau initié sous forme d'une seule administration, suivi de la dose d'entretien.

Chez les patients non répondeurs après 2 ou 3 doses chez l'adulte selon les cas, ou après 8 à 10semaines de traitement chez l'enfant aucune poursuite du traitement supplémentaire ne doit être envisagée. (52)

5. Bilan pré thérapeutique

- Contre-indications du traitement : tuberculose ou autres infections sévères (sepsis, abcès, infection opportuniste), insuffisance cardiaque modérée ou sévère (classe III, IV dans la classification NYHA), antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab ou autres protéines murines ou à l'un des excipients
- Précautions d'emploi :
 - réactions liées à la perfusion et hypersensibilité comprenant des chocs anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité retardée
 - infections avec surveillance jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement
 - tuberculose : avant de débiter un traitement, il faut rechercher une tuberculose active ou latente chez tous les patients avec un entretien médical et des tests appropriés, tels que l'IDR, la radiographie pulmonaire, la recherche de signes cliniques évocateurs, et commencer par mettre en place un traitement antituberculeux avant d'instaurer un traitement par Remicade, si celle ci survient pendant le traitement par antiTNF il faut alors arrêter ce dernier immédiatement
 - infections fongiques invasives : dans ce cas débiter un traitement antifongique empirique approprié
 - MC fistulisée : vérifier l'absence de tout foyer infectieux avant d'instaurer le traitement
 - recherche d'une infection à VHB avant d'initier le traitement et surveillance des patients porteurs du VHB pour déceler les signes ou symptômes révélateurs d'une infection active de VHB pendant et après le traitement et mise en place d'un traitement antiviral si réactivation du VHB
 - atteintes hépatobiliaires : arrêt du Remicade si présence d'une jaunisse ou si ALAT>5N
 - administration concomitante d'un agent inhibiteur du TNF α et d'anakinra ou abatacept non recommandée
 - administration concomitante avec d'autres biothérapies non recommandée
 - vaccination : ne pas administrer de vaccins vivants de façon concomitante et mettre à jour les vaccinations avant d'instaurer le traitement dans la population pédiatrique
 - processus auto immuns tel qu'un syndrome lupique « type lupus » avec présence d'AC anti ADN double brin
 - atteinte neurologique
 - tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs : surveillance étroite avec examen dermatologique, coloscopie, biopsie
 - insuffisance cardiaque : précaution en cas d'insuffisance cardiaque légère de classe I et II selon NYHA
 - réactions hématologiques : surveillance de signes tels que fièvre, ecchymose, pâleur, hémorragie
 - intervention chirurgicale pendant le traitement

- sujet âgé > 65 ans
- femme en âge de procréer : contraception appropriée à poursuivre au minimum 6 mois après le dernier traitement
- grossesse : utilisation non recommandée
- allaitement : ne pas allaiter au moins 6 mois après le traitement (54)

- Avant d'instaurer le traitement :

Selon une liste non exhaustive issue du RCP, il faut :

- rechercher une tuberculose active ou latente
- rechercher une infection (urinaire, sinusienne, dentaire, cutanée)
- bilan biologique : NFS, bilan hépatique, sérologie des virus (hépatite, VIH)
- contrôle des vaccins : mettre le carnet de vaccination à jour chez les enfants et ne pas administrer de vaccins vivants en même temps que le Remicade
- absence de grossesse
- vérifier l'absence d'administration concomitante d'un agent inhibiteur du TNF α ou d'anakinra, abatacept associée à une augmentation du risque d'infections.

6. Présentation

Le Remicade est présent sous un seul conditionnement, c'est une poudre lyophilisée conditionnée en flacon de verre avec bouchon en caoutchouc et capsule en aluminium protégée par un capuchon en plastique et chaque flacon contient 100mg d'Infliximab : après reconstitution avec 10ml d'eau ppi (NaCl 0,9%) et chaque ml contient alors 10mg d'Infliximab. La préparation obtenue doit être incolore à faiblement jaunâtre, opalescente et peut contenir quelques particules fines et translucides car l'infliximab est une protéine, en aucuns cas il ne faut utiliser le produit en cas de jaunissement ou de présence de particules opaques ou étrangères. De plus il ne faut pas perfuser en même temps et dans la même tubulure que d'autres agents. La conservation se fait au réfrigérateur entre +2 et +8°C avant ouverture du flacon et après reconstitution dans le flacon, la stabilité est démontrée pendant 24h à température ambiante jusqu'à 25°C. L'administration est recommandée dès que possible et dans les 3h suivant la reconstitution et la dilution et l'utilisation possible dans les 24h si la conservation s'est faite entre +2°C et +8°C.

7. Effets indésirables et profil de tolérance

Très fréquents $\geq 1/10$: infection virale (grippe, herpès), céphalées, infection des voies respiratoires hautes, sinusites, douleurs abdominales, nausées, réactions liées à la perfusion, douleur.

Fréquents $\geq 1/100$ à $< 1/10$: infections bactériennes (sepsis, cellulite, abcès), pancytopenie, lymphadénopathie, réaction allergique du système respiratoire, dépression, insomnies, vertiges, étourdissements, paresthésies, tachycardie, palpitations, hypo ou hypertension, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices,

hémorragies gastro-intestinales, diarrhées, RGO, constipation, fatigue, fièvre, douleurs thoraciques, réactions au site d'injection, frissons, oedèmes.

8. Perfusion et risques

Le Remicade doit être initié sous le contrôle de médecins qualifiés, expérimentés dans le diagnostic et le traitement des MICI et administré par des professionnels de santé qualifiés et exercés à détecter toutes complications liées à la perfusion.

Un équipement d'urgence tel qu'adrénaline, antihistaminique, corticoïde ainsi qu'une assistance respiratoire, doit être à disposition pendant la perfusion et durant la période de surveillance.

Les patients peuvent être préalablement traités par antihistaminique, hydrocortisone et/ou paracétamol afin de prévenir la survenue d'effets indésirables.

En effet des réactions aiguës liées à la perfusion tels qu'un choc anaphylactique ou des réactions d'hypersensibilité ont été attribués au Remicade, dans ce cas la perfusion doit être immédiatement interrompue.

Chaque patient sous Remicade reçoit la notice ainsi que la carte de signalement.

9. Surveillance

Avant leur sortie, tous les patients recevant Remicade doivent être maintenus en observation pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusions en raison du risque de réactions aiguës liées à la perfusion.

De plus tous doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou symptômes évoquant une tuberculose (toux persistante, asthénie, perte de poids, fébricule) apparaissent.

Au long terme, étant donné que l'élimination du Remicade peut prendre jusqu'à 6 mois, une surveillance attentive du patient doit être maintenue durant cette période.

Si après une longue période sans Remicade, certains patients sont de nouveau traités, ils doivent être étroitement surveillés en raison des signes et symptômes liés à une réaction d'hypersensibilité retardée. (53)

C. Golimumab

1. Généralités

Le golimumab commercialisé sous le nom de Simponi est un anticorps monoclonal, molécule ciblée produite par biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF α , 100% humanisé.

Il a obtenu une AMM en France en 2014, dans la rectocolite hémorragique active modérée à sévère, après échec des traitements conventionnels (corticoïdes, azathioprine, 6-mercaptopurine) ou alors pour les patients chez lesquels un traitement conventionnel est mal toléré ou contre indiqué.

Le golimumab n'a pas fait l'objet d'études dans la maladie de Crohn ce qui justifie l'absence d'AMM dans cette indication.

En 2015, il obtient une nouvelle indication dans la spondyloarthrite axiale, non radiographique, active, sévère, réfractaire.

Le golimumab a obtenu d'autres AMM pour des maladies rhumatologiques inflammatoires chroniques: la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et axiale non radiographique, le rhumatisme psoriasique. (55)

2. Prescription

La Prescription est réservée à certains médecins spécialistes en hépato ou gastro-entérologie, médecine interne, pédiatrie, rhumatologie.

Ce médicament nécessite une prescription initiale hospitalière sur une ordonnance d'exception à 4 volets. La durée de validité de l'ordonnance est de 1an et la durée maximale de prescription est également de 1an. (56)

3. Indications en gastro-entérologie

Le golimumab est uniquement indiqué en gastro-entérologie dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les coirticoïdes et la 6-MP ou l'AZA ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre indiqué. (56)

4. Administration et posologie.

Une posologie adaptée au poids du patient¹

1 SEULE INJECTION TOUTES LES 4 SEMAINES EN TRAITEMENT D'ENTRETIEN¹

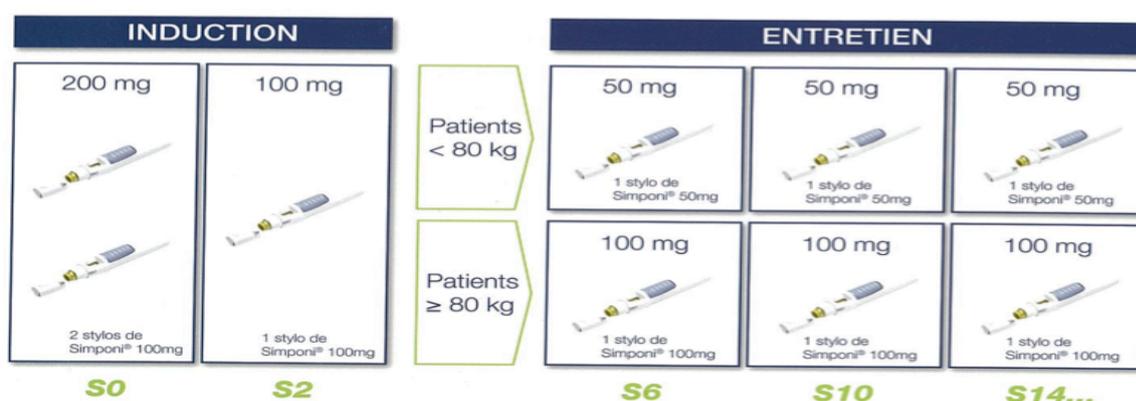


Fig 11 : Schéma posologique du Golimumab dans les MICI

L'administration de Golimumab se fait par voie sous cutanée selon un schéma initial, d'induction avec une injection de 200mg soit 2 stylos préremplis de 100mg à S0 puis une injection de 100mg à S2.

Ensuite le rythme d'administration est d'une injection toutes les 4 semaines à S6, 10, 14 et ainsi de suite avec une dose d'entretien en fonction du poids.

Si le patient pèse moins de 80kgs, alors la dose est de 50mg soit un stylo prérempli à 50mg toutes les 4 semaines.

Si le patient pèse plus de 80kgs, la dose d'entretien est alors de 100mg.

En cas d'oubli d'une prise de Simponi, l'injection oubliée doit être effectuée dès que le patient s'en aperçoit. Il ne faut évidemment pas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée.

Pour ce qui est de la dose suivante :

- si le retard est < 2 semaines, le patient devra s'injecter la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le calendrier mensuel initial
- si le retard est > 2 semaines, le patient devra s'injecter la dose oubliée et un nouveau calendrier mensuel devra être établi à partir de la date de cette injection

On considère un patient non répondeur après 3 à 4 doses. En effet les données disponibles suggèrent que la poursuite du traitement doit être reconsidérée chez les patients pour lesquels aucun bénéfice thérapeutique n'a été démontré dans les 12 à 14 semaines de traitement. (55)

5. Bilan pré-thérapeutique

- Contre indications : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, tuberculose active ou autres infections sévères, telles que sepsis et infections opportunistes, insuffisance cardiaque modérée ou sévère classe III/IV NYHA.

- Précautions d'emplois : tuberculose, infection active, chronique, antécédent d'infection récurrente, tuberculose active ou latente et infection du VHB à rechercher avant toute instauration de traitement. Il faut prendre des précautions lors de l'utilisation d'un antiTNF α chez des patients ayant des antécédents de tumeurs malignes car il y a un risque non exclu de développer des lymphomes, leucémies ou d'autres tumeurs malignes.

Des examens périodiques de la peau sont recommandés, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque de cancers cutanés.

Comme les autres biothérapies, il faut utiliser Simponi avec précaution chez les patients atteints d'ICC, légère de classe I/II NYHA avec surveillance étroite.

Il faut également prendre en compte le rapport bénéfice/risque chez les patients atteints de troubles démyélinisants et une surveillance étroite pour un patient dont l'état requiert une intervention chirurgicale au cours du traitement.

Surveiller l'état immunitaire du patient en raison du risque d'immunosuppression et veiller au risque de réactions auto-immunes en cas de développement de symptômes évocateurs d'un syndrome type lupus et si présence d'Ac anti-ADN double brin.

Il est important de conseiller au patient de surveiller tous signes ou symptômes suggérant des troubles sanguins (fièvre, ecchymose, saignement,

pâleur) et donc des réactions hématologiques. Il ne faut pas administrer de vaccins vivants ou agents infectieux thérapeutiques de façon concomitante avec Simponi.

Comme pour tout médicament il est important de surveiller la survenue de réactions allergiques et une possible hypersensibilité au latex contenu sur le protège aiguille fabriqué à partir de caoutchouc naturel.

Il y a des précautions pour les populations spéciales : sujets âgés > 65ans, insuffisant hépatique.

En raison de la présence d'un excipient E420, le sorbitol, il ne faut pas utiliser Simponi en cas de pathologies héréditaires d'intolérance au fructose et faire attention au risque d'erreurs médicamenteuses pour les dosages 50 et 100mg.

Simponi nécessite la mise en place d'une contraception appropriée chez la femme en âge de procréer à poursuivre au moins 6mois après le dernier traitement, l'utilisation est non recommandée en cas de grossesse et l'allaitement à proscrire pendant les 6mois qui suivent le traitement.

6. Plan de Gestion des Risques

Simponi fait l'objet d'un PGR comportant des mesures de Minimisation des Risques destinés à informer praticiens, professionnels de santé et patient sur :

- la nécessité de rechercher une tuberculose avant de débiter le traitement
- le risque d'infections graves (bactériennes, virales, fongiques)
- le risque des réactions liées à la perfusion
- les contre indications chez les patients ayant un antécédent d'IC modérée à sévère, de classe III/IV de NYHA ou un risque potentiel d'IC
- la recommandation d'exams cutanés périodiques, en particulier chez les patients avec des facteurs de risque de cancer cutané
- la nécessité de former les patients aux techniques d'administration
- le rôle et l'utilisation de la carte de signalement patient

Chaque patient traité par Simponi reçoit une carte de signalement dont ils sont informés de la présence dans la boîte de leur traitement. Celle ci est importante dans le suivi du traitement, destinée à attirer l'attention sur les éventuels risques liés à l'utilisation de Simponi et permet d'alerter les patients sur les signes devant les amener à prendre un avis médical. Cette carte permet de fournir les informations importantes aux professionnels de santé impliqués dans la prise en charge et renseigne les coordonnées du médecin prescripteur initial. Elle permet de reporter les dates des derniers tests de dépistages de la tuberculose, des injections de Simponi.

- Contenu du Plan de Minimisation des Risques
 - ✓ Pour les prescripteurs et professionnels de santé
 - guide de prescription pour gastro-entérologues et rhumatologues
 - guide de suivi d'un patient traité par Simponi à destination des autres professionnels de santé
 - stylo et seringue de démonstration
 - ✓ Pour les patients
 - fiches de formation à l'auto-injection par stylo ou seringue
 - guide du patient atteint de RCH traité par Simponi incluant une carte de signalement patient
 - un DVD « comment s'injecter Simponi »
 - un sac isotherme destiné au transport du traitement

7. Présentation

Il existe deux formulations dosées à 50 mg et à 100 mg avec pour chacune une présentation disponible sous forme de seringue et de stylo autoinjectable. (55)

2 FORMES DISPONIBLES

Simponi® 50 mg ou 100 mg
seringue préremplie
 à usage unique¹

Simponi® 50 mg ou 100 mg
stylo prérempli
 à usage unique¹

OU



Fig 12 : Présentation des deux formes du Golimumab

L'administration se fait par voie sous cutanée et nécessite évidemment d'avoir été formé à la technique d'injection SC.

Les patients pourront s'injecter eux-mêmes Simponi si leur médecin est d'accord. Si cela n'est pas possible, il y aura alors une infirmière ou un proche du patient formés pour réaliser l'injection.

Un stylo et une seringue de démonstration sont proposés aux prescripteurs pour faciliter la formation des patients à la technique d'auto injection.

Le médicament doit être conservé dans le bas du réfrigérateur (4°C) dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Il devra être sorti 1 heure avant l'injection pour éviter la douleur lors de l'injection. (55)

8. Effets indésirables

EI très fréquents >1/10 : infection des voies respiratoires hautes

EI fréquents >1/100 à < 1/10 : infections bactériennes, infections des voies respiratoires basses, infections virales, bronchite, sinusite, infections fongiques, abcès, anémie, réactions allergiques type bronchospasme, hypersensibilité, urticaire, dépression, insomnie, vertiges, céphalées, paresthésies, hypertension, asthme et symptômes associés, dyspepsie, douleur gastro-intestinale et abdominale, nausées, troubles inflammatoires tels que gastrite et colite, stomatite, prurit, rash, alopecie, dermatite, pyrexie, asthénie, réaction au site d'injection, gêne thoracique, fractures osseuses.

III. Adalimumab, conseils et prévention à l'officine

A. Généralités

L'adalimumab ou Humira est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, c'est une IgG1 100% humaine exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). C'est une molécule ciblée produite par biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF.

Il est indiqué dans la MC active, sévère en 2^{ème} intention chez les patients non répondeurs aux traitements actuels.

L'Humira a d'abord obtenu une AMM en 2007 pour la MC puis en 2012 pour la RCH. (57)

L'Humira présente de nombreux biosimilaires, Amgevita, Halimatoz, Hymiroz, Hefida, Imraldi, Solymbic.

Comme le Remicade, l'Humira à de nombreuses indications :

- En Rhumatologie :
 - En association à du méthotrexate pour la polyarthrite rhumatoïde
 - La spondyloarthrite axiale : spondylarthrite ankylosante (SA) ou spondyloarthrite axiale sans signes de SA
 - L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire ou liée à l'enthésite
 - Le rhumatisme psoriasique actif et évolutif

- En Dermatologie :
 - Le psoriasis en plaques, modéré à sévère en l'absence de réponse à la ciclosporine, méthotrexate ou puvathérapie
 - L'Hidrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère en cas de réponse insuffisante au traitement conventionnel
 - Le psoriasis en plaques de l'enfant de plus de 4ans et de l'adolescent en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies

- En Gastroentérologie :
 - La maladie de crohn active, modérée à sévère
 - La rectocolite hémorragique active, modérée à sévère
 - La maladie de crohn chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6ans (58)

B. Prescription et indications en gastroentérologie

L'Humira est un médicament d'exception, à prescription initiale hospitalière de 1an par des spécialistes en rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie, médecine interne, chirurgie digestive sur une ordonnance d'exception.

Médicament qui nécessite une consultation tous les 3mois. (59)

Au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'adalimumab a démontré son efficacité par plusieurs études le comparant au placebo (médicament inerte). Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la maladie de Crohn en France en 2007 et dans la RCH en 2012.

L'Humira est indiqué dans :

- La Maladie de Crohn active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre indiqué ou mal toléré.

- La Rectocolite Hemorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6 mercaptopurine ou l'azathioprine , ou chez lesquels ce traitement est contre indiqué ou mal toléré.
- La Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de 1^{ère} intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre indiqués. (60)

C. Bilan pré thérapeutique

Avant de débiter le traitement par adalimumab, votre médecin s'assurera qu'on ne se trouve pas dans une situation qui contre-indique, au moins temporairement, son emploi ou qui nécessite des précautions particulières.

Il faut donc s'assurer de l'absence de signes d'infection car l'administration d'un anti-TNF comme l'adalimumab pourrait aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection, d'infection par le virus de l'hépatite B et du SIDA, de l'absence de cancer au cours des 5 dernières années car on craint qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne facilite la récurrence, de maladies neurologiques ou encore de tuberculose car des cas de réactivation d'une tuberculose latente ont été observés avec l'adalimumab.

On recherche donc des cas de tuberculose déjà connus dans l'entourage du malade, des facteurs de risque, on s'assure de la vaccination par le BCG (si ce n'est pas le cas, il ne faut surtout pas la refaire car sinon, le traitement par adalimumab sera impossible pendant 3 semaines), on réalise un test cutané par IDR à la tuberculine, un prélèvement sanguin et une radiographie pulmonaire de maladie cardiaque sévère. (61)

L'instauration d'un traitement par adalimumab est souvent l'occasion de vérifier que les vaccins sont à jour, et d'effectuer les rappels utiles.

Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle.

Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 semaines avant le début du traitement. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, peuvent être réalisés.

Les vaccins recommandés sont ceux: VZV, HPV, Pneumocoque, Grippe, Hépatite B.

D. Administration et posologie en gastroentérologie

Le schéma posologique est le suivant :

L'adalimumab est administré selon un schéma initial, dit d'induction, comprenant des injections aux semaines 0 et 2, avec deux schémas possibles.

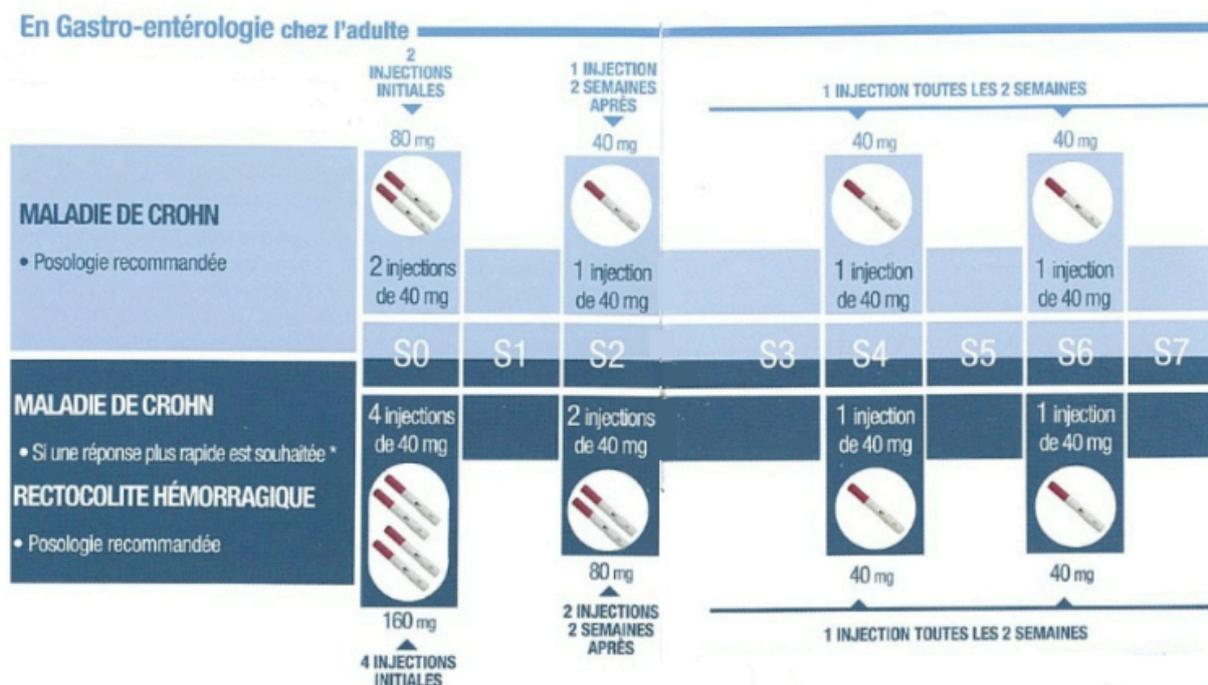


Fig 13 : Schéma d'administration de l'Adalimumab dans les MICI

Pour la MC, la posologie recommandée est une dose initiale de 80mg en 2 injections de 40mg à S0 et 1 injection de 40mg à S2.

Quant à la posologie recommandée pour la RCH ou lorsque l'on veut une réponse rapide dans la MC : une dose de 160 mg à la S0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections de 40mg par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs) et de 80 mg à la S2.

En cas de réponse au traitement d'induction, le traitement d'entretien se fait par des injections régulières, la posologie recommandée est de 40 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée à partir de S4.

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

Certains patients pour lesquels une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'Humira toutes les semaines.

Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 2 à 8 semaines de traitement. Le traitement par Humira ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans ces délais. (62)

E. Présentation et injection d'Humira

Il existe deux présentations pré-remplies : la seringue et le stylo, chacune dosées à 40 mg.

1. Conservation

Le médicament doit être conservé dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière, dans le bas du réfrigérateur (4°C), ne pas être congelé. La durée de conservation est de 2ans.

Une seringue préremplie ou un stylo prérempli d'Humira peut être maintenu en dehors du réfrigérateur entre 8 et 25°C pendant 14j maximum, à l'abri de la lumière. Après cette période le médicament doit être jeté, même s'il a été remis dans le réfrigérateur.

2. Préparation

Le traitement doit être sorti environ 30min avant l'injection, pour éviter la douleur lors de l'injection.

Vérifier la date de péremption et ne pas utiliser le produit si celle ci est dépassée.

Se laver soigneusement les mains au savon.

Préparer le nécessaire pour l'injection, stylo ou seringue + tampon d'alcool sur une surface propre.

Vérifier l'aspect de la solution, pour le stylo grâce à la fenêtre de contrôle, celle ci doit être limpide et incolore. Si elle est trouble, jaunie ou contient des flocons ou particules, il ne faut alors pas utiliser le produit.

Il ne faut également pas utiliser un stylo ou une seringue préremplie congelée ou qui a séjourné en plein soleil.

3. La zone d'injection

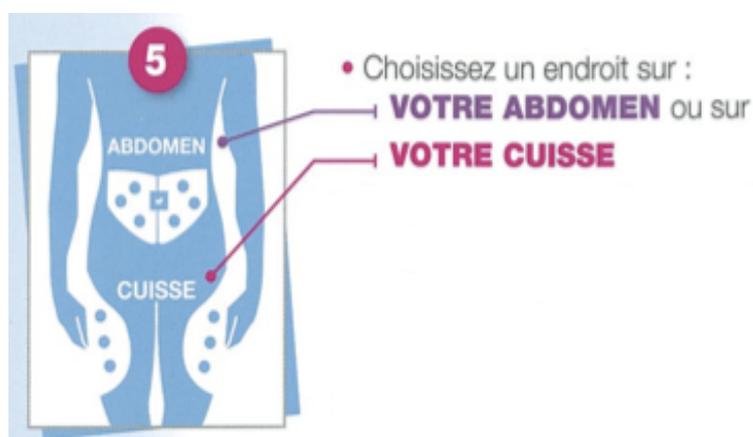


Fig 14 : Zones d'injection de l'Adalimumab

Il faut choisir un endroit sur l'abdomen ou les cuisses.

Il est important de changer de zone à chaque nouvelle injection, à au moins 3cm de la dernière zone d'injection et à plus de 5cm autour du nombril.

Il ne faut pas injecter à un endroit où la peau est rouge, contusionnée ou indurée.

Avant l'injection le patient doit nettoyer sa peau avec le tampon d'alcool présent dans la boîte, par un mouvement circulaire, de l'intérieur vers l'extérieur et ne plus toucher l'endroit avant l'injection.

4. Le stylo

Il ne faut pas secouer le stylo et le tenir avec le capuchon gris annoté 1 dirigé vers le haut puis le retirer et tirer le capuchon rose ainsi le stylo est prêt à l'emploi. Ensuite il ne faut pas appuyer sur le bouton déclencheur de couleur prune annoté 2, le stylo est préarmé et ne pas recapuchonner le bouchon prune. Il faut ensuite pincer la zone de peau désinfectée d'une main et positionner l'embout blanc du stylo à 90° par rapport à la peau, de manière à voir la fenêtre de contrôle puis maintenir le stylo sans bouger et presser le bouton déclencheur de couleur prune, on entend alors un « clic » qui indique que l'injection commence. On peut alors continuer à appuyer et maintenir le stylo avec une pression constante pendant environ 10sec pour garantir une injection complète. Le patient ou le professionnel remarque alors que la fenêtre de contrôle devient jaune signe que l'injection est terminée lorsque l'indicateur de la fenêtre de contrôle est complètement jaune, il peut alors enlever d'un coup sec le stylo du site d'injection et un manchon blanc recouvre l'aiguille pour éviter toute piqûre accidentelle.

5. La seringue

Tout comme pour le stylo il ne faut pas la secouer et la tenir dirigée vers le haut. Ensuite il conviendra d'enlever le capuchon qui protège l'aiguille, en prenant soin de ne pas la toucher ou de la mettre en contact avec une surface étrangère. Le patient peut alors pincer la zone de peau désinfectée entre le pli et l'index pour faire un pli et placer l'aiguille à 45° par rapport à la peau et enfoncer d'un mouvement rapide toute l'aiguille sous la peau. Tout en relâchant la peau, la personne continue d'injecter lentement le contenu de la seringue en poussant doucement sur le piston jusqu'au bout. Une fois l'action menée, la personne peut retirer l'aiguille. Il convient de ne pas masser ni frotter le site après injection et si l'on constate un léger saignement il suffira de couvrir avec un pansement adhésif.

6. L'élimination du matériel

- Jeter les capuchons dans la poubelle d'ordure ménagère
- Jeter le stylo et la seringue dans le collecteur spécifique fourni gratuitement par votre pharmacien puis jeter le collecteur via une filière d'élimination existant dans certaines déchetteries ou certains établissements de santé
- Les points de collecte sont mis en ligne sur le site www.dastri.fr
- Tenir le collecteur hors de portée des enfants et le fermer hermétiquement (63)

F. Effets indésirables et profil de tolérance

Un document fourni par le laboratoire abbvie, destiné aux professionnels de santé 2016 relate les principaux risques liés à l'utilisation de l'Humira.

Il s'inscrit dans le cadre du PGR, Plan de Gestion des Risques de Humira et a pour objectif de nous informer sur les risques du traitement.

De plus en tant que professionnel de santé il est primordial de savoir que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont l'on dépend. Les coordonnées sont disponibles sur le site internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal.

1. Infections

L'utilisation des antiTNF α augmente le risque d'infections ; par conséquent les professionnels de santé doivent être attentifs à la survenue éventuelle d'infections graves, y compris de tuberculose. De même une attention particulière doit être portée aux patients à risque d'hépatite B en raison du risque de réactivation lors d'un traitement par antiTNF α .

- Infections graves

Les données épidémiologiques sur les infections dans les indications autorisées rapportent un risque plus élevé d'infections. En effet, outre le risque potentiel résultant de la maladie même ou des traitement immunosuppresseurs concomitants, plusieurs suivis de cohortes montrent que les patients traités par antiTNF α présentent un risque plus élevé d'infections.

Des données publiées sur les facteurs de risque d'infection grave identifient l'utilisation d'antiTNF α comme facteur de risque. Les autres facteurs de risque identifiés sont le sexe féminin, les personnes âgées, l'activité de la maladie mesurée par le score ACR, l'insuffisance respiratoire, le diabète, le tabagisme.

Ces infections graves peuvent être causées par des bactéries, parasites, virus, champignons ou autres pathogènes tels que des mycobactéries, mycoses invasives. Des cas de sepsis, pneumonie, pyélonéphrite, arthrite septique, candidose, listériose, pneumocystose, infections opportunistes ont également été rapportés lors de l'utilisation d'antiTNF α , y compris l'adalimumab.

On rapporte également des cas d'infections nécessitant une hospitalisation ou ayant entraîné le décès.

De nombreuses infections graves sont survenues chez des patients qui prenaient un traitement immunosuppresseur concomitant, lequel en plus de la pathologie sous jacente, pouvait prédisposer aux infections.

- Tuberculose

On observe un risque accru de tuberculose chez les patients traités par antiTNF α .

La mesure la plus efficace pour diminuer le risque tuberculeux est : un dépistage correct d'une tuberculose latente et, en cas de découverte l'instauration rapide d'une prophylaxie antituberculeuse.

On a rapporté des taux de tuberculose active de 0,2/100 patients année dans le cadre d'essais cliniques internationaux.

La plupart des cas sont survenus au cours des 8 premiers mois de traitement. Il a également été rapporté des cas de réactivation de la tuberculose, de primo-infection tuberculeuse, des cas de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire.

C'est pour cela qu'avant instauration du traitement par antiTNF α , tous les patients doivent faire l'objet d'une recherche d'infection tuberculeuse active ou latente.

Le dépistage des patients à risque comprend notamment :

- un interrogatoire détaillé avec dates du BCG et IDR, la notion de contagion et d'exposition, les antécédents personnels de tuberculose et/ou de traitement antituberculeux
- la recherche de signes cliniques généraux, pulmonaires ou extra-pulmonaires
- une radiographie pulmonaire
- une intra-dermoréaction à 5UI de tuberculine
- la possible recherche de BK par crachats ou tubages 3j de suite selon l'AFSSAPS 2005

- Infections opportunistes

Outre la tuberculose, d'autres infections opportunistes ont été observées chez les patients traités par antiTNF α dont des infections à mycobactéries atypiques, histoplasmoses, aspergillose, candidose, listériose, zona, CMV, varicelle. Néanmoins la fréquence de ces infections est faible. En effet on estime un taux dans les essais cliniques <0,1 événements/100 patients années. Comme pour les infections graves, le traitement par adalimumab ne doit pas être instauré chez des patients qui présentent une infection active.

Les patients sous antiTNF α qui présentent de la fièvre, un malaise, une perte de poids, sueurs, toux, dyspnée doivent consulter rapidement.

Les infections fongiques requièrent une consultation spécialisée et une hospitalisation sera mise en place pour l'administration d'amphotéricine B en IV. Autant que possible un traitement antifongique empirique doit être entrepris par un médecin.

En cas d'infection fongique grave, il convient d'arrêter le traitement par adalimumab jusqu'au contrôle de l'infection.

En ce qui concerne la listériose, à l'instar des femmes enceintes qui doivent se prémunir de la listériose, les patients sous antiTNF α doivent éviter la viande insuffisamment cuite, la charcuterie, les produits laitiers non pasteurisés.

- Réactivation de l'hépatite B

L'inhibition du TNF α peut permettre au VHB d'échapper aux mécanismes de défense antivirale de l'hôte avec augmentation de la réplication virale. Cependant la majorité des cas rapportés sont survenus chez des patients recevant d'autres médicaments immunosuppresseurs concomitants.

Ainsi un dépistage du VHB doit précéder l'instauration d'un traitement antiTNF α , de plus chez les patients porteurs du VHB la prescription d'un antiTNF α doit se faire avec prudence, surveillance étroite, consultation d'hépatologie, surveillance clinique et biologique.

2. Tumeurs malignes

Les études menées lors de la phase contrôlée des essais cliniques montrent que le risque de cancers, dont le lymphome, la leucémie et la cancer cutané non mélanome, est élevé chez les patients souffrant de pathologie auto immune. Cependant la taille des groupes et la durée des phases sont limitées et empêchent de tirer des conclusions fermes.

Dans la partie contrôlée des essais cliniques dans les populations adultes, il à été observé plus de cas de cancers y compris des lymphomes chez les patients traités par un antiTNF α que chez les patients du groupe contrôle mais cependant l'incidence reste rare. Dans l'état actuel des connaissances, la possibilité de développer des lymphomes, leucémies ou d'autres maladies malignes ne peut être exclue.

Dans les populations pédiatriques, aucun cas de cancers n'a été observé chez les 249 patients lors des études dans l'arthrite juvénile idiopathique et aucun cas chez les 192 patients traités dans la Mc pédiatrique ou bien même chez les 77 patients traités pour le psoriasis en plaques chronique pédiatrique.

Cependant, il a été rapporté des cas de tumeurs malignes et principalement de lymphomes après commercialisation, chez des enfants, adolescents et adultes jeunes jusqu'à l'âge de 22ans.

3. Insuffisance cardiaque congestive

L'adalimumab doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère de classe I et II selon NYHA et se voit être contre indiqué dans l'insuffisance cardiaque modérée à sévère de stade III et IV.

De plus, le traitement doit être arrêté chez les patients présentant de nouveaux symptômes ou une aggravation de leurs symptômes d'ICC.

Il faut de plus surveiller attentivement l'état cardiaque des patients souffrant d'ICC qui prennent de l'adalimumab.

Des cas d'ICC ont été rapportés lors des études menées dans la SA, psoriasis mais aucun cas n'a été rapporté chez les patients atteints de RPso, AJI ou MC.

On note également des cas d'aggravation d'ICC chez les patients sous adalimumab.

4. Affections démyélinisantes

Les affections démyélinisantes centrales et périphériques sous antiTNF α sont rares, avec divers types d'événements rapportés (syndrome de Guillain-Barré, névrite optique, paresthésie).

Cependant, les médecins doivent être prudents lors de l'utilisation de l'adalimumab chez des patients qui présentent des affections démyélinisantes su DNC, préexistantes ou d'apparition récente.

De rares cas d'apparition *de novo* ou d'exacerbation des symptômes cliniques, radiographiques d'affection démyélinisantes ont été rapportés lors de traitement par antiTNF α dans la PR, AJI, RPso et MC.

Ces cas regroupent 4 situations :

- l'exacerbation ou aggravation d'une SEP préexistante
- apparition récente d'une SEP
- altération aiguë de l'état mental avec déficit résiduel et/ou signes probants de démyélinisation à la biopsie
- observations compatibles avec une affection neurologique mais insuffisante pour poser le diagnostic de SEP

Selon l'étude de Burmester de 2013, des affections démyélinisantes graves ont été rapportées lors des essais cliniques avec l'adalimumab dans la PR, SA et MC à des taux $\leq 0,1/100$ patients années.

Aucun cas grave n'a été rapporté dans l'AJI, RPso et le psoriasis.

5. Autres risques importants associés à l'adalimumab

- Réactions allergiques

Au cours des essais cliniques, des réactions allergiques graves incluant des réactions anaphylactiques ont été rapportées après administration de l'adalimumab. Dans de tels cas, l'administration de l'adalimumab doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié mis en œuvre.

- Processus auto-immuns

L'apparition d'Ac auto-immuns, notamment d'AC antinucléaires (AAN) et anti ADN double brin (AADNdb) et de rares cas de syndrome pseudo-lupique sont observés chez les patients sous antiTNF α , dont l'adalimumab.

L'impact d'un traitement prolongé par adalimumab sur le développement de pathologies auto-immunes n'est pas connu.

Si un patient développe des symptômes évoquant un syndrome de type lupus à la suite d'un traitement par adalimumab et présente une réaction positive AADNdb, le traitement ne devra pas être poursuivi.

- Vaccination et immunisation

La réponse Ac à la vaccination antipneumococcique et antigrippale a été évaluée chez des patients adultes atteints de PR et traités par l'adalimumab versus placebo. Les résultats ont été comparables dans les groupes adalimumab et placebo en ce qui concerne le taux d'Ac protecteurs contre les Ag pneumococciques et les Ag du virus grippal.

Chez les enfants et adolescents, il est recommandé, si possible, que toutes les vaccinations soient à jour conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant l'instauration du traitement par l'adalimumab.

- Augmentation des enzymes hépatiques

Dans les essais cliniques contrôlés de phase III d'Humira chez des patients adultes atteints de MC et RCH avec une période de contrôle de 4 à 52 semaines, des élévations d'ALAT \geq 3N sont survenues chez 0,9% des patients traités par Humira et il en est de même pour le groupe contrôle.

Pour le même type d'étude chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaque après 12 à 24 semaines, on note une augmentation d'ALAT \geq 3N pour 1,8% des deux groupes.

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, les patients avec ALAT augmentées étaient asymptomatiques et dans la plupart des cas les élévations étaient transitoires et réversibles.

Cependant lors de la surveillance post marketing, des IH, désordres hépatiques ou hépatites ont été rapportés chez des patients recevant de l'adalimumab.

- Réactions hématologiques

On rapporte de rares cas de pancytopénie, incluant des anémies aplasiques chez des patients sous antiTNF α , cependant le lien de causalité avec l'adalimumab reste incertain.

Il faut tout de même conseiller à tout patient sous adalimumab de consulter immédiatement en cas de signes et symptômes évocateurs de troubles sanguins liés à une cytopénie tels que la fièvre, une infection, des ecchymoses, des saignements.

- Réaction au point d'injection

12,9% des patients adultes et enfants confondus traités par adalimumab, ont présenté des réactions au point d'injection (érythème, prurit, saignement, douleur, tuméfaction) contre 7,1% des patients recevant le placebo.

Cependant ces réactions n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du médicament.

- Apparition ou aggravation d'un psoriasis

On signale des cas d'apparition et d'aggravation d'un psoriasis avec l'utilisation d'antiTNF α dont l'adalimumab.

La plupart des patients ont eu une amélioration après l'arrêt du traitement et certains ont vu le psoriasis réapparaître avec la reprise d'un autre antiTNF α .

Les médecins doivent envisager l'arrêt de l'Humira dans les cas sévères et lorsque l'on ne remarque aucunes améliorations malgré les traitements topiques. (64)

G. Ordonnance à l'officine

1. Règles de prescription



L'adalimumab est un médicament d'exception, à prescription initiale hospitalière annuelle et à prescription réservée à certains spécialistes.

A savoir les spécialistes en : chirurgie digestive, dermatologie, hépato/gastro-entérologie, médecine interne, ophtalmologie, pédiatrie et rhumatologie. (65)

A noter que la PIH est valable 1 an et que la durée maximale de prescription est également de 1an.

Ce médicament d'exception est de ce fait limité aux indications ouvrant droit à sa prise en charge. (66)

2. Première délivrance

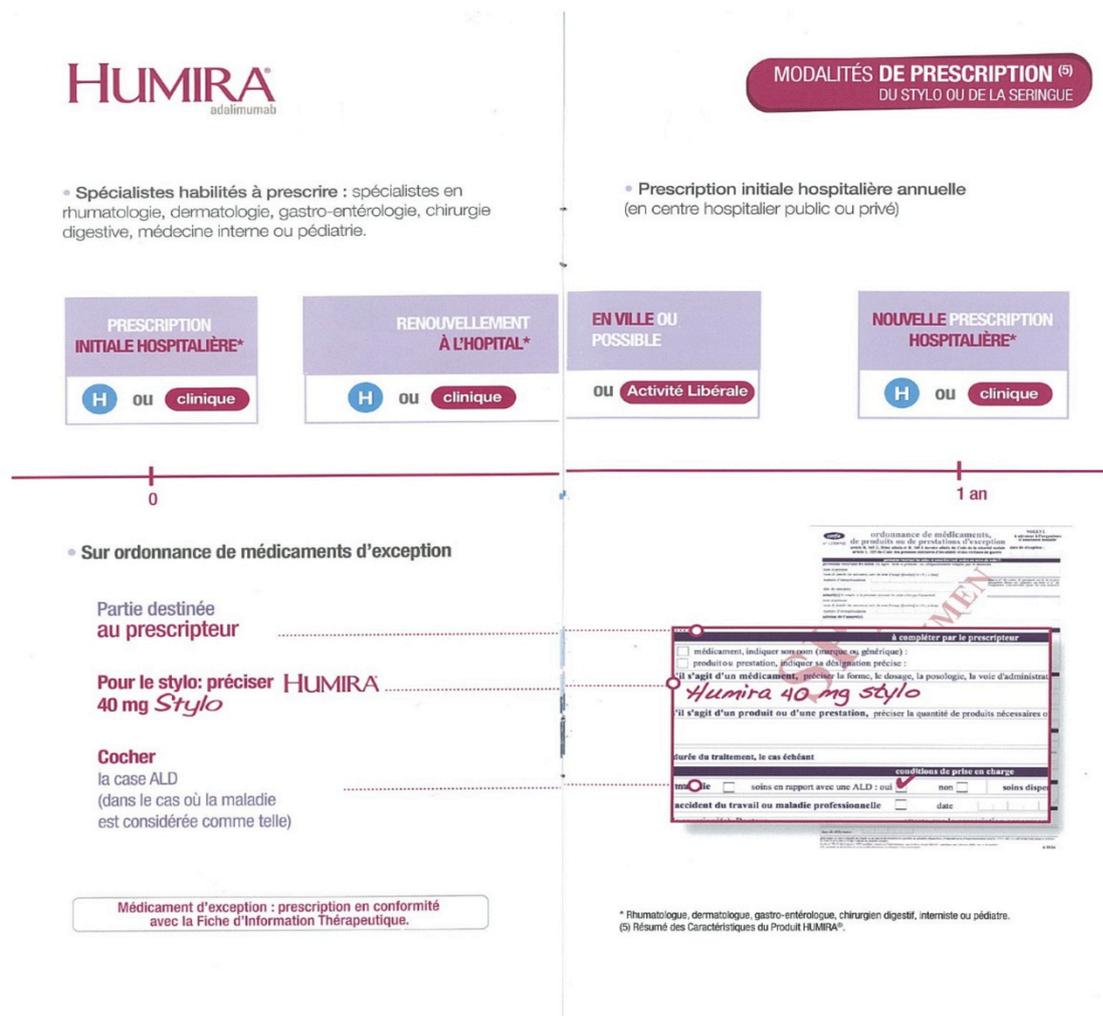


Fig 15 : Modalités de prescription et de délivrance de l'Humira

- Le support de prescription est une ordonnance hospitalière de médicaments ou de produits et prestations d'exception à 4 volets, établie par certains spécialistes cités ci dessus.
- Le délai de présentation de l'ordonnance est de 3 mois.
- La durée de traitement pouvant être délivrée en une fois est de 4 semaines ou 30 jours.
- L'ordonnance une fois exécutée requiert l'inscription de plusieurs mentions, tels que :
 - Le timbre de l'officine sur les 4 volets
 - Le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier
 - La date d'exécution
 - La quantité délivrée

- La transcription ou enregistrement nécessite également plusieurs mentions :
 - Le nom de l'établissement ou du service de santé dont émane la PIH
 - Le nom, adresse et spécialité du prescripteur
 - Le nom et adresse du patient
 - La date de délivrance
 - La dénomination du médicament
 - La quantité délivrée
- Concernant les archives, la conservation du 4^{ème} volet de l'ordonnance est conseillée pendant 3 ans au regard des délais admis de présentation des demandes de remboursement par les assurés ou les pharmacies. (67)

3. Renouvellement

- Pour le renouvellement de la délivrance, l'assuré doit présenter le volet 1 de l'ordonnance hospitalière de médicaments ou de produits d'exception du spécialiste indiquant le nombre de renouvellements.
- En ce qui concerne le renouvellement de la prescription de médicaments ou de produits et prestations d'exception à 4 volets , celle ci peut être établie en ville par certains spécialistes cités ci dessus avec la présentation simultanée de la PIH datant de moins de 1 an.
- Les mentions sur l'ordonnance ainsi que la transcription ou l'enregistrement sont les mêmes que pour la 1^{ère} délivrance. (68)

4. Extension d'indication de l'adalimumab

Depuis le 1^{er} mars 2017, la prise en charge des spécialités HUMIRA a été étendue suite à un arrêté du 24 février 2017 paru au JO du 28 février 2017.

En effet l'Humira à été étendu au traitement du psoriasis en plaques, chronique sévère de l'enfant à partir de 4 ans et de l'adolescent, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. (69)

5. Commande et conditions de conservation

- La commande du médicament se fait directement par téléphone au laboratoire dont l'appel est gratuit depuis un poste fixe. Le service client Humira est disponible du lundi au vendredi de 9h à 12h30 et de 14h à 19h pour assurer la gestion des commandes liées à cette spécialité pharmaceutique. Ce service nous demande s'il s'agit d'une première délivrance ou d'un renouvellement pour le patient, et pour quelle spécialisation d'indication celui-ci y est soumis. Un accusé de commande par fax nous est ensuite transmis. Puis la réception de la commande se fait en main propre à l'officine, dans un emballage réfrigéré.
- Il faut ensuite réceptionner le médicament et le remettre directement au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Il ne faut surtout pas le congeler. Le produit est à conserver dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière. L'Humira peut se conserver 2 ans au réfrigérateur.
- Une fois en dehors de réfrigérateur, la seringue pré-remplie ou le stylo peuvent être maintenus 14J maximum en dehors du réfrigérateur, entre 8°C et 25°C, à l'abri de la lumière. Au-delà de cette période, il est impératif de ne pas utiliser le produit même s'il a été remis dans le réfrigérateur ; il doit être jeté. (70)

H. Suivi des patients et administration

1. Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient

Il est important que le pharmacien ait un rôle primordial et central dans la prise en charge du patient, lequel ne voit son médecin pour le renouvellement que tous les trois mois.

En effet le pharmacien doit être présent et à l'écoute, s'interroger sur le bon usage du médicament notamment lors de l'instauration du traitement qui peut être vécu comme un stress par le patient.

L'idée de ne pas être suivi à l'hôpital peut les inquiéter, ainsi que la réalisation des injections.

Le pharmacien doit savoir sensibiliser ses patients au bon usage pour favoriser leur adhésion au traitement.

2. Administration et fréquence d'injection

Le pharmacien doit s'assurer des bonnes techniques d'asepsie et d'injection du patient en question.

En effet suite à un questionnement, le professionnel de santé doit s'assurer que les mesures d'asepsie préalable à l'injection soient bien respectées.

Si celles ci ne semblent pas l'être le pharmacien doit les reprendre avec le patient ou lui proposer si cela semble trop compliqué d'avoir recours à une infirmière pour lui prodiguer les soins et l'injection. Le professionnel de santé doit également s'assurer de la bonne technique et des bons gestes lors de l'injection.

De plus il faut impérativement que le pharmacien rappelle au patient que l'injection se fait toutes les deux semaines soit tous les 14jours et non tous les 15jours comme les patients le pensent le plus souvent, ceci en raison de sa demi vie longue de 14jours en moyenne. Beaucoup d'entre eux sont en effet mal informés et perdent ainsi une quantité non négligeable de traitement en injectant à tort le traitement tous les 15jours.

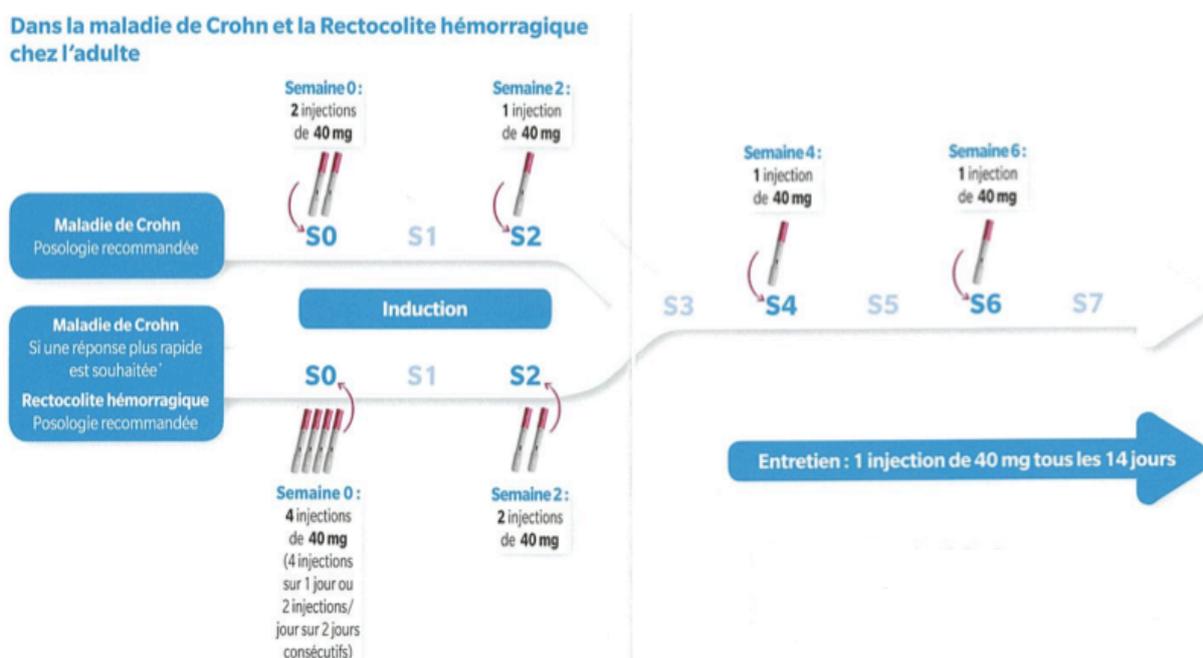


Fig 16 : Fréquence d'administration de l'Humira

3. Que faire en cas d'oubli ou d'arrêt ?

- Si votre patient oublie d'utiliser Humira, il doit s'injecter Humira dès qu'il s'en rend compte, au plus vite.
La dose suivante doit être injectée à la date qui avait été initialement prévue si la dose n'avait pas été oubliée.
- Si votre patiente décide d'arrêter Humira, il faut en discuter avec lui, le persuader de continuer et de prendre rendez vous avec son spécialiste pour discuter d'un arrêt éventuel.
Il faut également lui préciser que suite à un arrêt brutal, ses symptômes peuvent revenir à l'arrêt du traitement. (71)

I. Vaccination et Humira

- La première information que doit connaître le patient concernant la vaccination est que la vaccination annuelle contre la grippe est recommandée en cours de traitement.

En effet le virus de la grippe sévit habituellement d'octobre à mars et étant donné qu'il évolue chaque année, il est indispensable de s'en protéger et de se faire vacciner chaque année.

Au-delà de la fièvre, de la fatigue intense et des courbatures bien connues, la grippe saisonnière peut entraîner des complications pour les personnes à risque: pneumonie, aggravation d'une maladie chronique déjà existante.

C'est pourquoi le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande la vaccination gratuite pour les personnes de 65 ans et plus, les personnes atteintes de certaines maladies chroniques, les femmes enceintes et les personnes souffrant d'obésité.

- Deuxièmement les vaccins vivants atténués sont contre indiqués, c'est à dire le vaccin nasal contre la grippe saisonnière, le BCG, le ROR, la varicelle, le rotavirus et la fièvre jaune.
- Troisièmement les vaccins inactivés et sous unités peuvent être administrés, ils comprennent le vaccin injectable contre la grippe saisonnière, la diphtérie, tétanos, polio, coqueluche acellulaire, haemophilus influenzae de type b, le vaccin de l'hépatite A et B, méningocoque C conjugué, le pneumocoque et le papillomavirus. (72)

J. Infections

- Certaines règles pratiques vont permettre d'éviter certaines sources d'infection :
 - le lavage des mains est primordial ainsi que le respect des conditions d'utilisation du produit
 - le moindre sensation de fièvre impose la prise de la température
 - les zones d'injection doivent être contrôlées régulièrement
 - la peau étant un organe important de protection contre les agressions, celle ci doit faire l'objet de soins attentifs en cas de plaie, d'infection
- En cas de suspicion d'infection pendant le traitement, l'arrêt du traitement s'impose.
- Si le patient présente des signes généraux comme de la fièvre élevée, des frissons, un état de choc, celui ci doit être hospitalisé en urgence et la nature du traitement doit être impérativement mentionné.

- En l'absence de signes généraux d'urgence, des prélèvements à visée bactériologique doivent être réalisés en fonction du contexte, avant toute antibiothérapie.
- Si le traitement par antiTNF α a été suspendu, celui-ci ne sera repris qu'après guérison complète et vérification de l'absence de réapparition des signes infectieux après au moins 8 jours d'arrêt du traitement anti-infectieux.
De plus la réintroduction du traitement se fera sous étroite surveillance. (71)

K. Humira et voyage

Les patients traités par antiTNF α peuvent voyager mais certaines précautions particulières doivent être prises.

- En effet en cas de transfert aérien, le malade qui souhaite garder son traitement en cabine doit, pour des raisons de sécurité :
 - en faire la demande lors de l'enregistrement, en présentant un certificat médical ou son ordonnance
 - conserver son traitement antiTNF α dans un sac isotherme avec des packs réfrigérants
- Sur le lieu du séjour, le patient doit remettre son traitement au réfrigérateur et toujours transporter le produit dans un sac isotherme avec des packs réfrigérants
- En cas de séjour inférieur à 15 jours et si la destination ne permet pas la conservation dans de bonnes conditions, il est préférable, pour les antiTNF α en sous-cutané, de réaliser la dernière injection juste avant le départ et la suivante dès le retour.
- Le patient doit, à l'étranger comme chez lui, respecter les mesures d'hygiène et d'asepsie, prévoir une trousse à pharmacie.
- Le patient doit également prendre certaines précautions vis-à-vis de l'alimentation pour ne pas risquer une diarrhée, une turista avec l'alimentation locale. Il doit également protéger des piqûres d'insectes. (72)

L. Soins dentaires et chirurgie

- Avant de débuter un traitement par antiTNF α et en cas d'état bucco-dentaire défectueux, des soins appropriés devront être effectués.
Pour les soins usuels comme une carie, un détartrage, il n'y a pas d'éléments justifiant l'arrêt de l'Humira, mais on peut proposer une antibioprofylaxie.

Pour les soins à risque infectieux comme un abcès, une extraction, il est recommandé d'arrêter les antiTNF α et de proposer une antibioprophylaxie. Pour les implants, il n'y a pas d'indication formelle à l'arrêt de l'Humira.

- Lorsqu'une intervention chirurgicale est programmée, il est actuellement recommandé d'arrêter le traitement par Humira au moins 4 semaines avant l'intervention.
La reprise du traitement ne sera autorisée qu'après cicatrisation complète et en l'absence d'infection.
- Si la chirurgie est faite en urgence et que l'intervention ne peut être différée, il est recommandé d'arrêter le traitement par antiTNF α et de discuter d'une antibiothérapie prophylactique en cas de chirurgie à risque septique.
Il faut, de plus, réaliser une surveillance post opératoire rigoureuse et ne reprendre le traitement qu'après une cicatrisation complète. (71)

Conclusion

A travers ce travail, l'objectif était bien évidemment de décrire les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, leur prise en charge et leur traitement ; mais aussi et surtout d'en faire ressortir le rôle primordial du pharmacien dans leur prise en charge.

En effet, le professionnel de santé va pouvoir et devoir intervenir à différents niveaux dans la prise en charge du patient.

Tout d'abord, le pharmacien va permettre au patient atteint de MICI de lui rappeler ce qu'est sa maladie, le caractère multifactoriel avec l'implication des facteurs environnementaux, le tabagisme, ou encore les habitudes alimentaires qui sont autant de causes potentiellement engagés dans l'expression de la maladie.

Deuxièmement, le pharmacien va pouvoir expliciter la pathogénie de la maladie, bien que le tableau soit peu spécifique. Il pourra insister sur la notion de poussées inflammatoires et de rémission, et donc les mesures hygiéno-diététiques à mettre en place en fonction des symptômes.

Troisièmement, l'accompagnement de la maladie est bien sur thérapeutique, mais également psychologique. Certains symptômes, complications peuvent être difficiles à accepter par le patient. C'est là aussi qu'intervient le pharmacien, de par sa proximité au patient, le fait qu'ils se voient tous les mois pour la dispensation du traitement. Le pharmacien est un acteur dans la prise en charge du patient atteint de MICI, grâce à son écoute, il a une place centrale et importante pour le patient.

Pour finir, le pharmacien intervient incontestablement dans la prise en charge et l'explication du traitement au patient. En effet, il aura pour objectif que le patient ait compris le mécanisme d'action de ses différents médicaments, leur bon usage et d'éviter leur mésusage.

Concernant l'anti-TNF α disponible à l'officine et de plus en plus prescrit, il sera important d'insister sur le suivi des patients, vérifier la bonne compréhension du schéma et des techniques d'administration.

Bibliographie

1. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici> (consulté le 8 janvier 2017)
2. https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien (consulté le 8 janvier 2017)
3. <http://www.cregg.org/MICI/2.html> (consulté le 22 janvier 2017)
4. <http://hepatoweb.com/Crohn-Frequence.php> (consulté le 22 janvier 2017)
5. <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/epimad-le-plus-grand-registre-de-malades-au-monde/connaitre-les-donnees-epimad/> (consulté le 27 janvier 2017)
6. <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien/> (consulté le 27 janvier 2017)
7. https://hepatoweb.com/DES/exposes/DES_121209_COFFIN/SEKSIK.pdf (consulté le 30 janvier 2017)
8. <https://www.afa.asso.fr/categorie/maladie-de-crohn-rch/maladie-de-crohn.html> (consulté le 10 février 2017)
9. <https://www.afa.asso.fr/categorie/maladie-de-crohn-rch/rectocolite-hemorragique.html> (consulté le 10 février 2017)
10. https://hepatoweb.com/DES/exposes/DES_02_2008_HAGEGE/BEAUGERIE.PDF (consulté le 25 février 2017)
11. http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/ppt-2012/CARBONNEL_ppt.pdf (consulté le 25 février 2017)
12. <http://hepatoweb.com/Crohn-examens.php> (consulté le 14 avril 2017)
13. <http://www.gastroenterologue-toulouse.fr/informations-aux-patients/les-pathologies/mici/endoscopies-et-mici/> (consulté le 14 avril 2017)
14. <http://www.cregg.org/MICI/4.html> (consulté le 21 avril 2017)
15. <http://hepatoweb.com/Crohn-examens.php> (consulté le 21 avril 2017)
16. <http://oriade-noviale.fr/wp-content/uploads/2014/05/Lettre-Oriade-Maladies-Inflammatoires-Chroniques-de-lIntestin.pdf> (consulté le 7 mai 2017)
17. <http://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-examens.php> (consulté le 18 mai 2017)
18. <https://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/maladie-de-crohn/frequence.html> (consulté le 18 mai 2017)
19. <https://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/rectocolite-hemorragique/frequence-et-symptomes.html> (consulté le 3 juin 2017)
20. <https://www.afa.asso.fr/categorie/maladie-de-crohn-rch/symptomes-extra-digestifs.html> (consulté le 5 juin 2017)
21. <http://hepatoweb.com/Crohn-Atteintes.php> (consulté le 5 juin 2017)
22. <https://www.afa.asso.fr/categorie/maladie-de-crohn-rch/traitements.html> (consulté le 19 juin 2017)
23. <https://www.cregg.org/MICI/5.html> (consulté le 19 juin 2017)
24. <https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/cp-indications-et-suivi-des-corticoides-2014.pdf> (consulté le 26 juin 2017)
25. <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/corticoides-et-mici/> (consulté le 2 juillet 2017)
26. <https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/08/7962c760b604fccc855ca0eae469883b081a5671.pdf> (consulté le 2 juillet 2017)
27. <https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/08/9d3868d7ff08138bfe9c97b4251d918c108cec1c.pdf> (consulté le 6 juillet 2017)

28. <https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/08/f972ca75c605bb26d74dba1b4bcd51e10b5ea314.pdf> (consulté le 13 aout 2017)
29. http://hepatoweb.com/Documents_PDF/MICI/azathioprine.pdf (consulté le 13 aout 2017)
30. <https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/08/754dfc62a21c0e587f6d1761b04d441ff5babea5.pdf> (consulté le 16 aout 2017)
31. http://hepatoweb.com/Documents_PDF/MICI/methotrexate.pdf (consulté le 29 aout 2017)
32. <https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/04/198abf2fd51af612690d0c156af9c74cbff1fa12.pdf> (consulté le 29 aout 2017)
33. http://hepatoweb.com/Documents_PDF/MICI/ciclosporine.pdf (consulté le 5 septembre 2017)
34. <https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/04/5dcd57b8eb77609441bddfe4cc99f9ff4da8b50c.pdf> (consulté le 5 septembre 2017)
35. <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/185-ustekinumab-2016.html> (consulté le 12 janvier 2019)
36. <https://www.afa.asso.fr/uploads/media/default/0001/04/214a15ab4be313c72a30fa4e2e35059f5f6a745b.pdf> (consulté le 12 janvier 2019)
37. https://evidal.vidal.fr/medicament/xeljanz_10_mg_cp_pellic-194213-indications.html (consulté le 14 janvier 2019)
38. Guide Entyvio, traiter avec précision (consulté 24 janvier 2019)
39. https://www.vidal.fr/Medicament/entyvio-144145-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm (consulté le 24 janvier 2019)
40. <https://www.vidal.fr/Medicament/entyvio-144145-indications.html> (consulté le 27 janvier 2019)
41. <https://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/traitements/entyvio.html> (consulté le 27 janvier 2019)
42. <https://www.afa.asso.fr/categorie/maladie-de-crohn-rch/chirurgie-stomie.html> (consulté le 12 septembre 2017)
43. <https://www.afa.asso.fr/categorie/nutrition-1.html> (consulté le 17 septembre 2017)
44. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/guide_patient_mcrohn_ald24_1_dec.pdf (consulté le 14 septembre 2017)
45. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/guide_patient_rch_ald24_1dec.pdf (consulté le 14 septembre 2017)
46. <http://www.cregg.org/site/publications/fiches-de-recommandations/mici/571-alimentation-et-mici.html> (consulté le 14 septembre 2017)
47. <http://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-traitements.php> (consulté le 19 septembre 2017)
48. https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/apport-des-biosimilaires-et-des-nouvelles-biotherapies-dans-le-traitement-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin/ (consulté le 19 septembre 2017)
49. <https://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/traitements/les-biosimilaires-en-questions.html> (consulté le 26 janvier 2019)
50. [https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0) (consulté le 26 janvier 2019)
51. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires (consulté le 26 janvier 2019)
52. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64542736#> (consulté le 2 octobre 2017)

53. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160715135419/anx_135419_fr.pdf (consulté le 5 octobre 2017)
54. https://www.getaid.org/images/contenu/MICI_Check-List_anti-TNF.pdf (consulté le 5 octobre 2017)
55. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx_138861_fr.pdf (consulté le 5 octobre 2017)
56. [http://www.meddispar.fr/SIMPONI-50-B-1/\(type\)/letter/\(value\)/S/\(cip\)/3400939730974](http://www.meddispar.fr/SIMPONI-50-B-1/(type)/letter/(value)/S/(cip)/3400939730974) (consulté le 16 octobre 2017)
57. <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/l-adalimumab.html> (consulté le 18 aout 2018)
58. <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/l-adalimumab.html> (consulté le 18 aout 2018)
59. [http://www.meddispar.fr/3400930042489/\(type\)/letter/\(value\)/H/\(cip\)/3400930042489#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/3400930042489/(type)/letter/(value)/H/(cip)/3400930042489#nav-buttons) (consulté le 18 aout 2018)
60. Guide Abbvie Humira destination you (consulté le 5 septembre 2018)
61. Guide Abbvie Humira 10ans (consulté le 5 septembre 2018)
62. <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/bilan-a-realiser-avant-la-mise-en-route-d-un-traitement-immunosuppresseur/> (consulté le 21 septembre 2018)
63. Guide d'apprentissage à l'auto-injection : seringue préremplie et stylo prérempli à usage unique abbvie Humira (consulté le 3 octobre 2018)
64. Humira, Monographie et Tolérance (brochure destinée aux professionnels de santé 2016) (consulté le 10 novembre 2018)
65. [http://www.meddispar.fr/HUMIRA-40-B-2/\(type\)/letter/\(value\)/H/\(cip\)/3400930042687](http://www.meddispar.fr/HUMIRA-40-B-2/(type)/letter/(value)/H/(cip)/3400930042687) (consulté le 10 novembre 2018)
66. Guide Humira, 10ans (consulté le 7 janvier 2019)
67. [http://www.meddispar.fr/HUMIRA-40-B-2/\(type\)/letter/\(value\)/H/\(cip\)/3400930042687](http://www.meddispar.fr/HUMIRA-40-B-2/(type)/letter/(value)/H/(cip)/3400930042687) (consulté le 7 janvier 2019)
68. [http://www.meddispar.fr/HUMIRA-40-B-2/\(type\)/letter/\(value\)/H/\(cip\)/3400930042687](http://www.meddispar.fr/HUMIRA-40-B-2/(type)/letter/(value)/H/(cip)/3400930042687) (consulté le 10 janvier 2019)
69. [http://www.meddispar.fr/Actualites/2017/HUMIRA-adalimumab-extension-d-indication/\(medicament\)/3358#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Actualites/2017/HUMIRA-adalimumab-extension-d-indication/(medicament)/3358#nav-buttons) (consulté le 10 janvier 2019)
70. Guide Humira au quotidien abbvie (consulté le 10 janvier 2019)
71. <https://www.afa.asso.fr/article/vivre-avec/bouger-avec/vaccinations.html> (consulté le 18 janvier 2019)
72. <https://www.afa.asso.fr/article/vivre-avec/bouger-avec/voyages.html> (consulté le 25 janvier 2019)



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : VINCENET RAPHÀËLE INE : 0902068853Y

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 15 | 05 | 2019 à 18 h. 15 Amphithéâtre ou salle : PAULING

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : DINE Prénom : Thierry

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/3/2019
Signature:

Avis du président du jury

Nom : GRESSIER Prénom : Bernard

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/03/2019
Signature:

Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable

Le Doyen

B. DÉCAUDIN

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : Vincendet
Prénom : Raphaële

Titre de la thèse : Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin, biothérapie par antiTNF α , et prise en charge à l'officine.

Mots-clés : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin, Maladie de Crohn, Recto Colite Hémorragique, biothérapie, antiTNF α

Résumé : Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) regroupent deux affections distinctes : la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC). Ces deux maladies ont tout à la fois des parentés et des différences, caractérisées par des lésions inflammatoires de l'intestin d'où une expression essentiellement digestive, principalement chez des individus adulte jeune. La gêne engendrée par les symptômes lors des poussées de la maladie, son caractère chronique, la nécessité de suivre un traitement prolongé soulèvent des inquiétudes chez le patient et son entourage. La personne atteinte de MICI se pose donc de nombreuses questions, s'interroge à propos des examens qu'elle doit subir, des traitements qu'elle doit prendre, des activités qu'elle peut mener. C'est pourquoi le pharmacien a un rôle primordial pour l'aider à comprendre sa maladie, l'accepter et maîtriser son traitement. En effet l'évolution favorable de la maladie et le confort de vie de la personne atteinte de MICI, dépendent grandement de la qualité de la relation établie entre le patient et le personnel de santé qui l'accompagne. Les biothérapies ont permis d'améliorer la prise en charge des MICI.

Membres du jury :

Président : Mr Bernard Gressier, Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières, Professeur de Pharmacologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Assesseur(s) : Mr Thierry Dine, Praticien hospitalier au Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin, Professeur des Universités de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Melle Clotilde Fasquelle, Pharmacien d'Officine