

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

**Soutenue publiquement le 25 janvier 2019
Par Mlle LANGE Marina**

**Le rôle du pharmacien d'officine au cœur de l'accompagnement
et du conseil des patients atteints de la maladie de Crohn**

Membres du jury :

Président : Monsieur **CARNOY Christophe**, MCU en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur de thèse : Monsieur **BERTIN Benjamin**, MCU en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Madame **STANDAERT Annie**, Docteur en Pharmacie, MCU en Parasitologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Monsieur **LATRON-FREMEAU Pierre-Manuel**, Docteur en Pharmacie, Pharmacie de la Place Verte, Nœux-les-Mines



Faculté de Pharmacie de Lille



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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

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

Université de Lille

| | |
|---|------------------------|
| Président : | Jean-Christophe CAMART |
| Premier Vice-président : | Damien CUNY |
| Vice-présidente Formation : | Lynne FRANJIÉ |
| Vice-président Recherche : | Lionel MONTAGNE |
| Vice-président Relations Internationales : | François-Olivier SEYS |
| Directeur Général des Services : | Pierre-Marie ROBERT |
| Directrice Générale des Services Adjointe : | Marie-Dominique SAVINA |

Faculté de Pharmacie

| | |
|---|-------------------|
| Doyen : | Bertrand DÉCAUDIN |
| Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche : | Patricia MELNYK |
| Assesseur aux Relations Internationales : | Philippe CHAVATTE |
| Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel : | Thomas MORGENROTH |
| Assesseur à la Pédagogie : | Benjamin BERTIN |
| Assesseur à la Scolarité : | Christophe BOCHU |
| Responsable des Services : | Cyrille PORTA |

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------|-----------|---------------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie |
| M. | DÉCAUDIN | 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 |
| 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 | Lab. de Médicaments et Molécules |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Lab. 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. | WILLAND | Nicolas | Lab. 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 | Lab. de Médicaments et Molécules |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie |
| Mme | CARON | Sandrine | Biologie cellulaire |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie |
| Mme | CHARTON | Julie | Lab. 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 |
| M. | DHIFLI | Wajdi | 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 | Lab. de Médicaments et Molécules |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie Analytique |
| M. | FURMAN | Christophe | ICPAL |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Pharmacie Galénique |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | ICPAL |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques |
| Mme | HAMOUDI | Chérifa Mounira | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie |
| M. | KAMBIA | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie |
| M. | KARROUT | Youness | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Onco et Neurochimie |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie Analytique |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Législation |
| Mme | LELEU-CHAVAIN | Natascha | ICPAL |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie Analytique |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie |
| M. | MOREAU | Pierre Arthur | Sciences végétales et fongiques |

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

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. | DAO PHAN | Hai Pascal | Lab. Médicaments et Molécules |
| 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 | DEMARET | Julie | Immunologie |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie |

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

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

Remerciements

A mon **directeur de thèse** :

Monsieur le maître de conférences Benjamin BERTIN,

Pour toute la gentillesse et la bienveillance avec laquelle vous avez si aimablement accepté de m'aider et de m'accompagner dans mon projet de thèse.

Vous avez tout de suite compris ce que je voulais entreprendre et la direction vers laquelle je voulais tendre.

Cela fut un réel plaisir, pour ma part, de travailler ensemble sur la réalisation de cette thèse d'exercice de fin d'étude si importante à mes yeux.

Merci encore d'avoir bien voulu devenir mon conseiller et directeur de thèse, et de m'avoir si bien orientée !

Je vous prie de croire en ma reconnaissance la plus sincère et en l'assurance de mon profond respect.

Aux **membres du jury** :

Monsieur le maître de conférences Christophe CARNOY,

Je suis très admirative de l'esprit critique que vous nous avez exposé et développé tout au long de ces années d'études.

Je vous remercie d'avoir bien voulu devenir mon président de thèse et vous témoigne tout mon respect.

Madame le docteur Annie STANDAERT,

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ma thèse et d'avoir si gentiment acceptée de faire partie de mon jury de thèse.

Cela est un honneur pour moi de vous compter parmi ces membres.

Je vous prie de croire en ma considération la plus sincère.

Monsieur le docteur Pierre-Manuel LATRON-FREMEAU,

A qui je dois beaucoup !

En effet, cela fait maintenant trois ans que vous avez accepté de m'accompagner et de m'aider au mieux que vous le pouviez afin que je devienne un pharmacien compétent, accompli et épanoui.

Et pour cela, je vous en serai éternellement reconnaissante.

Au moindre souci ou à la moindre question, vous répondiez toujours présent. Même lorsque je vous ai demandé si vous vouliez bien faire parti de mon jury de thèse, vous avez de suite accepté, sans jamais hésiter.

De plus, vous m'avez très spontanément et gentiment proposé une place dans votre pharmacie pour le stage de pratique officinale d'une durée de six mois, au cours de la sixième année d'étude, en ayant réfléchi à un programme adapté et optimisé. Je ne peux donc être que préparée au mieux à ma future vie professionnelle !

Tout cela montre le niveau de confiance que vous placez en moi et, pour cela, je ne vous remercierai jamais assez !

Merci infiniment !

Je tiens également à remercier :

Mes parents,

Sans qui je ne serais sûrement jamais arrivée jusque-là.

Merci de m'avoir donné le goût du travail et de la compétition.

Merci encore à mon père de m'avoir aidée dans l'élaboration de ma thèse. Et, même si je ne peux pas remercier la vie pour ce qu'elle ta donné, ce projet de fin d'études n'existerait certainement pas à l'heure actuelle sans toi.

J'espère que ce travail t'apportera quelques éléments de réponse à tes questions.

Yohann,

Merci mon Amour ! Merci pour tout !

Merci de m'avoir soutenue tout au long de ces interminables années d'études. Je n'y serais sans doute jamais arrivée sans ton soutien depuis le début. Tu m'as toujours encouragée à faire les choix dont j'avais le plus envie.

Merci de m'avoir aidée, aussi bien dans la recherche de documents, que dans le peaufinage de cette thèse. Je te suis infiniment reconnaissante !

Je t'aime !

Mes frères et sœurs,

Joshua et Samantha

Mes grands-parents,

Mes meilleures amies et meilleurs amis,

Sébastien, Marie, Valentin, Mélody, Sébastien

Marie BOUAVONGS,

Pour toutes ces heures passées ensemble à rire et à travailler !

Je n'aurais jamais pu imaginer meilleure complice que toi sur ces bancs de la faculté.

Agathe NIEDUZIAK,

Pour ces moments inoubliables en stage au Centre Oscar Lambret.

Cette période avec toi restera à jamais gravée dans ma mémoire !

Farah SALHI,

Pour tes nombreuses traductions et ton soutien sans limite depuis notre rencontre en stage hospitalo-universitaire.

Mes amies et amis de faculté,

Carole, Julie, Margaux, Rémi, Juliette, Joëlle, Margot, Valentin

Mes binômes de stages hospitaliers,

Anaïs, Agathe, Farah et Romain

Monsieur BREHON Michel,

Pour votre soutien inconditionnel depuis notre rencontre il y a sept ans.

Monsieur PLANE Christophe, gastro-entérologue au CH de Béthune,

Merci de m'avoir accueillie, le temps d'une après-midi, afin que je puisse assister à quelques unes de vos consultations et d'avoir pris le temps de répondre à quelques unes de mes questions.

Cela m'a permis d'analyser la façon dont vous prenez en charge les patients et, surtout, les questionnements que vous avez dans le but de conclure au diagnostic.

J'en profite pour remercier également **madame SENIS Catherine, docteur en pharmacie au CH de Béthune**, sans qui cette rencontre n'aurait sans doute jamais eu lieu.

L'équipe de la pharmacie de la Place Verte,

Merci pour tous ces enseignements et encouragements. C'est un réel plaisir de travailler à vos côtés.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| REMERCIEMENTS | 8 |
| TABLE DES MATIERES | 12 |
| LEXIQUE | 15 |
| INTRODUCTION..... | 17 |
| | |
| PARTIE I QU'EST-CE-QUE LA MALADIE DE CROHN ? | 19 |
| I. DEFINITION | 19 |
| II. EPIDEMIOLOGIE..... | 20 |
| III. SYMPTOMES DE LA MALADIE DE CROHN | 22 |
| IV. FACTEURS FAVORISANTS..... | 23 |
| V. DIAGNOSTIC | 25 |
| VI. PHYSIOPATHOLOGIE | 29 |
| VII. EVOLUTION ET COMPLICATIONS DE LA MALADIE..... | 36 |
| | |
| PARTIE II COMPRENDRE LES TRAITEMENTS DE LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CROHN..... | 40 |
| I. EVOLUTION DES CONNAISSANCES SUR LES TRAITEMENTS..... | 40 |
| a) <i>Arsenal thérapeutique</i> | 40 |
| b) <i>En pratique</i> | 42 |
| c) <i>Les bénéfiques</i> | 43 |
| d) <i>Les contraintes</i> | 44 |
| e) <i>Les risques</i> | 44 |
| f) <i>La décision thérapeutique</i> | 45 |
| II. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX | 46 |
| a) <i>Les aminosalicylés</i> | 46 |
| b) <i>Les corticoïdes</i> | 50 |
| c) <i>Les immunosuppresseurs</i> | 57 |
| 1. Thiopurines | 57 |
| i. Mécanisme d'action | 57 |
| ii. Indications thérapeutiques..... | 59 |
| iii. Modalités d'administration | 60 |
| iv. Précautions d'emploi avant instauration du traitement | 60 |
| v. Suivi médical et risques d'effets indésirables | 61 |
| 2. Méthotrexate NOVATREX®, METOJECT® et leurs compères..... | 66 |
| i. Mécanisme d'action | 66 |
| ii. Indications thérapeutiques..... | 67 |
| iii. Modalités d'administration | 68 |
| iv. Précautions d'emploi avant instauration du traitement | 68 |
| v. Suivi médical et risques d'effets indésirables | 69 |
| 3. Ciclosporine SANDIMMUN®, NEORAL®..... | 72 |
| i. Mécanisme d'action | 72 |
| ii. Indications thérapeutiques..... | 73 |
| iii. Modalités d'administration | 73 |
| iv. Précautions d'emploi avant instauration du traitement | 74 |
| v. Suivi médical et risques d'effets indésirables | 75 |

| | | |
|------|--|-----|
| d) | <i>Les biothérapies Anti-TNF</i> | 77 |
| 1. | Infliximab REMICADE® | 77 |
| i. | Mécanisme d'action | 77 |
| ii. | Indications thérapeutiques..... | 78 |
| iii. | Modalités d'administration | 78 |
| iv. | Précautions d'emploi avant instauration du traitement | 80 |
| v. | Suivi médical et risques d'effets indésirables | 82 |
| 2. | Adalimumab HUMIRA® | 85 |
| i. | Mécanisme d'action | 85 |
| ii. | Indications thérapeutiques..... | 86 |
| iii. | Modalités d'administration | 87 |
| iv. | Précautions d'emploi avant instauration du traitement | 88 |
| v. | Suivi médical et risques d'effets secondaires | 88 |
| 3. | Certolizumab pégol CIMZIA® | 89 |
| i. | Mécanisme d'action | 89 |
| ii. | Indications thérapeutiques..... | 89 |
| iii. | Modalités d'administration | 90 |
| iv. | Précautions d'emploi avant instauration du traitement | 90 |
| v. | Suivi médical et risques d'effets secondaires | 91 |
| e) | <i>Les autres biothérapies</i> | 91 |
| 1. | Vedolizumab ENTYVIO® | 91 |
| i. | Mécanisme d'action | 91 |
| ii. | Indications thérapeutiques..... | 92 |
| iii. | Modalités d'administration | 93 |
| iv. | Précautions d'emploi avant instauration du traitement | 93 |
| v. | Suivi médical et risques d'effets secondaires | 95 |
| 2. | Ustekinumab STELARA® | 97 |
| i. | Mécanisme d'action | 97 |
| ii. | Indications thérapeutiques..... | 98 |
| iii. | Modalités d'administration | 99 |
| iv. | Précautions d'emploi avant instauration du traitement | 100 |
| v. | Suivi médical et risques d'effets secondaires | 101 |
| f) | <i>Les traitements médicamenteux de soutien</i> | 103 |
| ✓ | Antibiotiques permettant une régulation de la population bactérienne siégeant au niveau de l'intestin et responsable pour une partie des désagréments de la maladie..... | 103 |
| ✓ | Anti-diarrhéiques..... | 104 |
| ✓ | Antiulcéreux/Inhibiteurs de la Pompe à Protons IPP | 105 |
| ✓ | Fer | 105 |
| ✓ | Colestyramine QUESTRAN® | 107 |
| ✓ | Biphosphonates..... | 107 |
| ✓ | Téduglutide REVESTIVE® | 108 |
| III. | TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX | 111 |
| a) | <i>L'Alimentation</i> | 111 |
| b) | <i>La Curcumine</i> | 117 |
| c) | <i>L'arrêt du tabac</i> | 118 |
| d) | <i>La prise en charge du stress</i> | 121 |
| e) | <i>La chirurgie</i> | 122 |

PARTIE III EDUCATION THERAPEUTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE CROHN..... 126

| | | |
|------|--|-----|
| I. | DEFINITION DE L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT | 126 |
| II. | OBJECTIFS DE L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DANS LES MICI..... | 127 |
| III. | BENEFICES ET CONTRAINTES DES SEANCES D'ETP INDIVIDUELLES ET COLLECTIVES | 128 |
| IV. | OUTILS DE L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DANS LES MICI..... | 131 |
| V. | DEVELOPPEMENT DE L'ETP POUR LES MICI EN FRANCE | 134 |
| VI. | ASPECT SOCIAL..... | 134 |
| VII. | CONCLUSION SUR L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE CROHN..... | 136 |

| | |
|---|------------|
| PARTIE IV POUR ALLER PLUS LOIN... QUE DIRAIT VOTRE PHARMACIEN... ? | 138 |
| ✓ Ordonnance d'HUMIRA® de monsieur X..... | 139 |
| ✓ Ordonnances de monsieur J..... | 155 |
| ✓ Ordonnances de PENTASA® et de QUESTRAN® de madame N..... | 167 |
| | |
| CONCLUSION | 178 |
| | |
| BIBLIOGRAPHIE | 180 |

LEXIQUE

- **5-ASA** : Dérivés de l'Acide Amino-5 salicylique
- **6-MMP** : 6-Méthyl-MercaptoPurine
- **6-TGN** : 6-Thioguanine nucléotides
- **Ac** : Anticorps
- **ACTH** : *Adrénocorticotrophique Hormone*
- **ADN** : Acide DésoxyriboNucléique
- **AFA** : Association François Aupetit
- **AINS** : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- **ALAT** : Alanine Amino-Transférase
- **ALD** : Affection Longue Durée
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **ASA** : Acide 5-AminoSalicylique
- **ASAT** : Aspartate Amino-Transférase
- **ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu
- **ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- **BCG** : Bacille de Calmette et Guérin (Vaccination)
- **CPA** : Cellules Présentatrices d'Antigènes
- **CPAM** : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
- **CRP** : Protéine C Réactive
- **DCI** : Dénomination Commune Internationale
- **EMA** : *European Medicines Agency*
- **ETP** : Education Thérapeutique du Patient
- **FOGD** : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale
- **G-6-PD** : Glucose 6-Phosphate Déshydrogénase
- **γ-GT** : Gamma-Glutamyl-Transférase
- **GLP-2** : *human Glucagon-Like Peptide 2*
- **GRE** : Élément de Réponse aux Glucocorticoïdes
- **HAS** : Haute Autorité de Santé
- **Hb** : Hémoglobine
- **HGPRT** : Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transférase
- **ICAM** : *InterCellular Adhesion Molecule*
- **IDR** : Intra-Dermo Réaction
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IL** : Inter-Leukine
- **IM** : Intra-Musculaire
- **INF** : Interféron
- **IPP** : Inhibiteur de la Pompe à Proton
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- **IV** : Intra-Veineuse
- **LEMP** : Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive
- **MC** : Maladie de Crohn
- **MDPH** : Maison Départementale des Personnes Handicapées
- **MICI** : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
- **NF-AT** : *Nuclear Factor of Activated T-cells*
- **NLR** : *Nod-Like Receptor*

- **NFS** : Numération Formule Sanguine
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie
- **PIH** : Prescription Initiale Hospitalière
- **Pmoles** : Picomoles
- **PRR** : *Pattern Recognition Receptor*
- **RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit
- **ROR** : Rougeole, Oreillons, Rubéole
- **RTU** : Recommandation Temporaire d'Utilisation
- **SC** : Sous-Cutanée
- **SIDA** : Syndrome de l'Immuno-DéficiencE AcquisE
- **SMR** : Service Médical Rendu
- **TGF- β** : *Transforming Growth Factor*
- **TLR** : *Toll-Like Receptor*
- **TNF** : *Tumor Necrosis Factor*
- **TPMT** : Thiopurine S-Méthyl-Transférase
- **UV** : Ultra-Violets
- **VGM** : Volume Globulaire Moyen
- **VIH** : Virus de l'ImmunodéficiencE Humaine

INTRODUCTION

« Crohn ? », « Avez-vous dit maladie de... Crohn ? Etes-vous sûr ? Qu'est-ce-que c'est comme maladie ? », « Ça fait mal ? », « C'est apparu comment ? », « C'est une maladie chronique ? », etc...

Toutes ces questions, une personne souffrante de la maladie de Crohn les a déjà très certainement entendues dans différentes circonstances...

Ces questions sont très personnelles et je dirai même intrusives dans certaines situations où le patient peut avoir l'impression de toujours devoir se justifier !

Cela peut parfois mettre la personne malade en difficulté et l'amener à ne plus consulter de spécialistes, à ne plus se confier ou à se replier sur elle-même.

Parfois, le patient lui-même ne sait pas répondre à ces questions car personne ne lui a expliqué ou personne n'a pris le temps de les écouter.

De prime abord, cette maladie est silencieuse et ne se lit pas forcément à travers un regard. Même de nos jours, elle est encore taboue.

D'ailleurs, lorsqu'on leur annonce le diagnostic de « maladie de Crohn », les patients eux-mêmes sont souvent loin de se douter de la place que cette maladie va occuper dans leur vie. En effet, même lorsque la maladie est en rémission, elle est toujours présente soit physiquement par les séquelles qu'elle a engendrée, soit mentalement par les peurs qu'elle a pu générer.

Il semble donc impossible d'occulter ce problème et de ne pas au moins proposer aux patients de mieux les accompagner.

Afin d'optimiser la prise en charge de ces patients, il faudrait donc leur expliquer d'une manière relativement claire et compréhensible le mécanisme qui incombe à leur maladie. Facile à dire mais beaucoup moins facile à faire, je conçois.

Je pense néanmoins qu'il s'agit d'une étape indispensable à la bonne compréhension et surtout à la bonne acceptation des conseils et des traitements que l'on va proposer par la suite.

A mes yeux, chaque patient devrait parfaitement comprendre la fonction de chacun de ses traitements mais aussi les risques, les surveillances particulières nécessaires à certains traitements, les conduites à tenir, etc... afin de suivre le plus rigoureusement possible les recommandations des professionnels de santé.

Malheureusement, au vu de l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons pas tout expliquer et répondre à toutes les questions que les patients, mais aussi les médecins, les pharmaciens, les chercheurs ou plus globalement les professionnels de santé se posent.

Néanmoins, au fil du temps et des recherches toujours plus nombreuses, la science a fait beaucoup de progrès et a permis de développer des protocoles de soins, de nouveaux traitements, une reconnaissance médicale de la maladie et j'en passe !

Au cours de l'évolution de sa maladie et donc de ses traitements, le patient sera quasi-forcément obligé de consulter des médecins, des spécialistes, des pharmaciens, etc... Il pourra, par la même occasion, faire valoir ses droits auprès de son employeur ou des organismes de santé comme la Sécurité Sociale par exemple.

Il est donc, à mon humble avis, peu acceptable que ces différents interlocuteurs ne connaissent pas à minima cette maladie ou, du moins, ne connaissent les risques que peut engendrer celle-ci, ou simplement les risques provoqués par certains traitements spécifiques expliquant la présence de ces patients face à eux.

A travers cette thèse, j'aimerais donc répondre à certaines questions que peuvent se poser les patients mais aussi et pourquoi pas certains professionnels de santé.

Je souhaite leur apporter des explications sur cette maladie encore peu connue malgré le nombre croissant de cas recensé chaque année, sur ses traitements, sur sa prise en charge globale, sur l'avenir des patients et sur l'avancée des connaissances scientifiques.

PARTIE I

Qu'est-ce-que la maladie de Crohn ?

I. Définition

Pour commencer simplement, nous pouvons dire que la maladie de Crohn est une affection inflammatoire chronique touchant l'essentiel de l'appareil digestif.

Il faut savoir que cette maladie peut toucher toutes les parois du tube digestif, soit de l'œsophage à l'anus. (1)

Néanmoins, l'iléon, le côlon et l'anus sont les segments de l'appareil digestif les plus fréquemment atteints. (2)

Cette maladie fait partie de ce que l'on appelle plus succinctement les MICI pour Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin. Et ce au même titre que la Rectocolite Hémorragique, également nommée RCH, mais dont il ne sera pas question au cours de ces recherches.

Cette affection chronique dont souffre de plus en plus de personnes à l'heure actuelle dans le monde évolue par poussées, de durée et de fréquence variables suivant les patients, entrecoupées de périodes de rémissions. (1)

La maladie de Crohn se traduit cliniquement par des troubles digestifs souvent très gênants associant diarrhée, douleurs abdominales, hémorragie intestinale, etc... pouvant s'associer à des symptômes plus généraux tel que de la fièvre, un amaigrissement spectaculaire ou encore des douleurs articulaires. (3)

Cependant, ces signes cliniques varient en fonction de la localisation anatomique des lésions.

Elle se caractérise donc par des lésions de la paroi intestinale qui sont segmentaires, asymétriques, généralement profondes, séparées par des zones saines et peuvent aussi parfois être à l'origine de fissures, fistules et sténoses.

Cette maladie est donc catégorisée comme étant une pathologie chronique douloureuse et invalidante. (2)

A ce titre, la maladie de Crohn fait partie des « **Affections Longue Durée** » ou **ALD**.

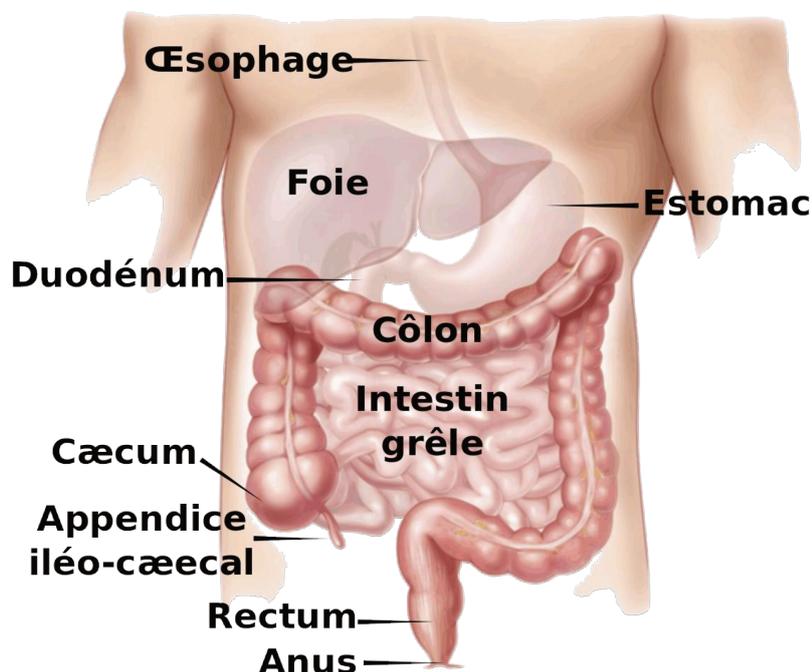


Schéma représentant l'appareil digestif humain (4)

Finalement, nous pouvons dire que la maladie de Crohn est en fait due à une dérégulation du système immunitaire et, est donc définie comme **une maladie dysimmunitaire**.

II. Epidémiologie

En France, la maladie de Crohn présente une incidence élevée, notamment par rapport aux autres pays européens.

En termes d'incidence, près de 4 000 nouveaux cas de maladie de Crohn sont diagnostiqués par an en France. (2)

Afin d'évaluer l'augmentation de cette incidence sur ces dernières années, il est possible de se rapporter au registre EPIMAD.

Pour clarifier les choses, EPIMAD est un système d'étude qui recense, enregistre et classe tous les cas de MICI avérés ou suspectés au sein de 4 régions que sont le

Nord, le Pas-de-Calais, la Somme et la Seine Maritime, depuis sa création, c'est-à-dire depuis l'année 1988.

Cela représente au total environ 6 millions d'habitants, soit 9,3 % de la population française. (5)

Ainsi, au 1^{er} novembre 2013, 16 326 cas de MICI ont été recensés dont : (5)

- **9 619 cas de maladie de Crohn (MC)**, soit environ **59 %**
- 6 056 cas de rectocolite hémorragique (RCH), soit environ 37 %
- 651 cas de colites indéterminées, soit environ 4 %

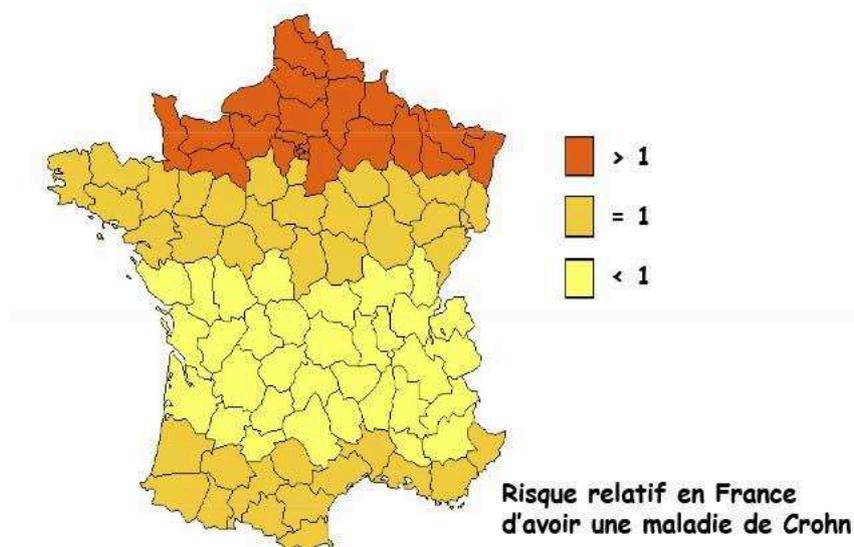
De plus, cette étude épidémiologique descriptive à but analytique a clairement démontré qu'entre 1988 et 2008, l'incidence de la maladie de Crohn a fortement augmentée dans le Nord-Ouest de la France d'environ 38 %. (5)

D'après les dernières estimations, le nombre de patients souffrants de la maladie de Crohn en France serait de 60 000 à 100 000 personnes.

A l'échelle de l'Europe, il est estimé que près d'1 million de personnes en seraient atteints. (6)

De cette affection, on en retrouve donc une inégalité territoriale.

En effet, depuis quelques années, on se rend compte que le Nord de la France est beaucoup plus touché par cette maladie que le Sud de la France par exemple où son incidence est moindre, malgré qu'elle tende à augmenter un peu plus chaque année.



Carte montrant le gradient nord/sud de la maladie de Crohn (Source EPIMAD) (6)

De plus, les études épidémiologiques montrent une incidence plus élevée dans les pays industrialisés et un accroissement de celle-ci dans les pays en voie de développement. Ceci peut laisser supposer que certains facteurs environnementaux, probablement liés au **mode de vie occidental**, pourraient avoir une influence importante sur l'apparition de cette maladie.

Les patients les plus touchés sont les **sujets jeunes**, voire actuellement très jeunes, avec un pic de fréquence entre **25 et 30 ans**. (2)

III. Symptômes de la maladie de Crohn

Les principales manifestations de la maladie sont les douleurs abdominales, une diarrhée chronique (rarement glairo-sanglante) et un amaigrissement. Peuvent s'y associer une fièvre modérée et de la fatigue.

Les lésions ano-périnéales sont fréquentes et touchent plus d'un malade sur deux au cours de sa vie. Constituées de fissures, fistules ou d'abcès, cette localisation est considérée comme un signe de gravité altérant la qualité de vie du patient par les symptômes qui en découlent que sont douleurs, écoulements non contrôlés, suppurations, etc..., et par le recours fréquent à la chirurgie.

Près d'un tiers des malades auront, au cours de leur suivi, des symptômes extérieurs au tube digestif avec notamment des aphtes, des érythèmes, des rhumatismes, des atteintes hépatiques, oculaires, urologiques, etc...

De multiples carences et une anémie s'installent aussi souvent avec le temps chez ces patients en lien avec la dénutrition.

Comme entrevu précédemment, la maladie de Crohn évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission qui peuvent durer plusieurs mois. Les crises se succèdent de façon assez imprévisible et sont d'intensité variable. Il arrive parfois que les symptômes soient tellement intenses (incapacité à s'alimenter, hémorragies, diarrhées, etc...) qu'une hospitalisation devient nécessaire.

Tout cela fait de cette maladie une pathologie douloureuse et très, voir même extrêmement handicapante pour les patients qui en souffrent. (2)

IV. Facteurs favorisants

La cause exacte de la maladie de Crohn n'est pas encore connue mais certains facteurs favorisant sa survenue ont été identifiés depuis quelques années.

Parmi ces facteurs, on retrouve :

-**Flore intestinale**, aussi appelée **microbiote**, jouant un rôle clé au cours de la physiopathologie des MICI.

Différentes données illustrent cela.

Tout d'abord, l'une des premières observations que l'on peut faire c'est que, même si la maladie de Crohn peut théoriquement atteindre toutes les parties du tube digestif, celle-ci touche d'avantage le côlon et l'iléon que l'œsophage ou l'estomac. Or, c'est précisément à ces endroits que se positionne la plus haute densité de bactéries, estimée à environ 10^{12} - 10^{14} bactéries/gramme de contenu pour le côlon et à environ 10^{10} bactéries/gramme de contenu pour l'iléon. (2)

Ensuite, chez tous les patients atteints de MICI, il est récurrent d'observer la présence d'une **dysbiose**, c'est-à-dire d'une modification de la composition de la masse bactérienne siégeant au niveau intestinal. En effet, des bactéries potentiellement pathogènes telles que *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* ou encore *Mycobacterium paratuberculosis* sont souvent retrouvées en excès, tandis que la concentration en bactéries bénéfiques à Gram positif du groupe *Firmicutes* est généralement diminuée à la fois en espèces et en proportion par rapport à un individu non malade. (2) Une étude réalisée il y a quelques années a d'ailleurs démontrée que la proportion de bactéries nommées *Clostridium leptum*, comprenant *Faecalibacterium prausnitzii* et appartenant au groupe des *Firmicutes*, était significativement réduite chez ces patients. Le souci qui se pose ici est que ce groupe de bactéries a récemment été associé, sur des modèles animaux, à un possible effet anti-inflammatoire via non seulement la

sécrétion de molécules spécifiques, mais aussi via la fermentation des glucides en acides gras à courte chaîne.

L'altération de cette diversité bactérienne s'avère donc être un axe de recherche important pour les prochaines années. (7)

A ce jour, de nombreuses études ont examinées la flore intestinale de ces patients dans les segments enflammés et non enflammés, et il a été constaté une diminution significative de la biodiversité dans le microbiome fécal chez les patients atteints de MICI par rapport à celle des témoins sains. D'autres recherches ont également montré que le microbiote des patients atteints de MICI est beaucoup plus instable que celui des individus sains. (8)

-Tabagisme où, expérimentalement, les observations montrent que la consommation de tabac multiplie par deux le risque de survenue de la maladie de Crohn. (3)

Le tabagisme favorise donc l'apparition de la maladie et augmente sa sévérité, ainsi qu'accroît les poussées et ses complications, alors qu'il a clairement été établi que l'arrêt du tabac réduit significativement l'expression clinique de la maladie et le risque de rechute. (1) (9)

-Appendicectomie, notamment opérée au cours de l'enfance.

-Susceptibilité génétique, puisqu'un enfant né d'un parent, que ce soit la mère ou le père, porteur de cette maladie a dix fois plus de risque d'être atteint à son tour. En effet, depuis 2001 où le premier gène de susceptibilité à la maladie nommé NOD2/CARD15 fut identifié sur le chromosome n°16, près d'une centaine d'autres gènes ont été mis en évidence. (2)

Ce risque reste néanmoins minime, soit estimé à 1 % contre 0,1 % dans la population générale mais pouvant grimper jusqu'à 6% si plusieurs membres de la famille sont atteints.

L'impact génétique paraît alors faible et insuffisant à lui seul pour déclarer la maladie.

A ce jour, d'ailleurs, il n'y a aucune indication à effectuer une enquête génétique.

Autrement dit, la maladie de Crohn n'est pas une maladie héréditaire ! (3)

-**Facteurs environnementaux** visiblement liés à la modernisation et à l'amélioration des conditions de vie permettant une meilleure hygiène, la mise en place de chaînes de froid, les changements d'alimentation, etc... qui seraient responsables d'une modification et d'un déséquilibre de la flore microbienne intestinale à l'origine de l'apparition de la maladie. (3)

Les variations de l'incidence et de la prévalence des MICI dans le temps et dans l'espace suggèrent un rôle majeur et certain de l'environnement.

Autrement dit, les MICI sont avant tout des **maladies environnementales** !
(2)

-**Stress** qui paraît un facteur favorisant évident de cette maladie.

S'il est difficile de prouver scientifiquement le rôle du stress dans le déclenchement de la maladie ou d'une poussée, il est évident que ce dernier fait partie intégrante de celle-ci.

Qu'il soit chronique, lié à la personnalité ou au vécu du patient, ou qu'il s'agisse de situations plus aiguës, le stress apparaît comme un facteur aggravant de la maladie probablement en accentuant le phénomène inflammatoire au niveau intestinal, mais également en amplifiant la perception des symptômes (douleurs abdominales, diarrhées) par le patient. (3)

Finalement, après maintes recherches sur le sujet, de très nombreux facteurs de risques ont été évoqués, mais les seuls clairement établis à ce jour sont l'appendicectomie dans l'enfance et le tabac.

La maladie de Crohn est donc bien une maladie **multifactorielle** ! (10)

V. Diagnostic

Le plus souvent, la maladie de Crohn est détectée lors d'une poussée.

Le médecin qui en suspecte la présence devra alors examiner le patient et l'interroger sur ses symptômes.

Mais, pour confirmer le diagnostic, il faudra effectuer un bilan initial et s'entourer d'une **équipe pluridisciplinaire** regroupant gastroentérologues, radiologues, rhumatologues, ophtalmologistes, chirurgiens, etc... (11)

Ainsi, pour la confirmation du diagnostic, plusieurs examens complémentaires pourront être demandés et réalisés :

✓ **Le bilan biologique**

Ce bilan consiste, en fait, en des analyses de sang. Ces analyses sont aussi l'occasion d'évaluer les impacts de la maladie sur l'équilibre nutritionnel du patient, ou encore sur d'autres organes comme le foie ou le rein par exemple. (11)

En médecine, on parle plus volontiers de NFS pour Numération Formule Sanguine sur laquelle il sera très souvent observé une augmentation importante de la Protéine C Réactive (CRP) qui est un marqueur positif de l'inflammation et, à contrario, une diminution du taux d'hémoglobine (Hb) liés à l'état inflammatoire permanent.

✓ **La coloscopie**

Effectuée après une anesthésie le plus souvent générale, cet examen consiste à introduire dans l'intestin, en passant par l'anus, un tube souple équipé d'une caméra miniature afin d'examiner de manière assez précisément les dernières parties du tube digestif, c'est-à-dire l'iléon, le côlon et le rectum. Les médecins peuvent ainsi mesurer l'étendue des lésions de la paroi intestinale et d'évaluer l'intensité des poussées. Des biopsies sont parfois réalisées, par la même occasion, pour différencier la maladie de Crohn des autres maladies inflammatoires chroniques intestinales. (11)

La coloscopie permet également parfois l'ablation des polypes éventuellement présents, ou encore le dépistage du cancer colorectal dont il peut être question, à plus d'une raison, chez ces patients.

Attention, afin que cet examen soit de qualité, le côlon doit être parfaitement « propre ».

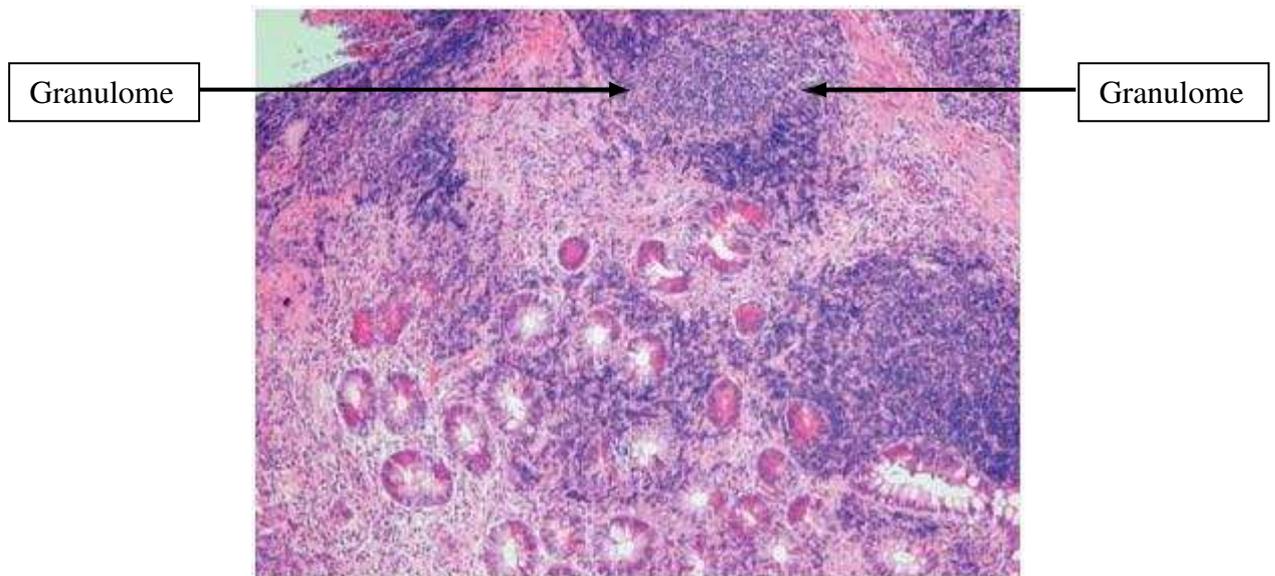
Pour cela, de nombreuses spécialités sont commercialisées.

Le problème, c'est que ces produits de préparation de l'intestin à la coloscopie sont souvent très désagréables à prendre pour le patient, qui devra donc également être à jeun le jour de l'examen afin de permettre une exploration fonctionnelle efficace. (12)

- ✓ Une **endoscopie** ou une **Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale** (FOGD) avec biopsies étagées (devant être réalisées au niveau des parties saines) peut être réalisée pour rechercher une localisation haute de la maladie.

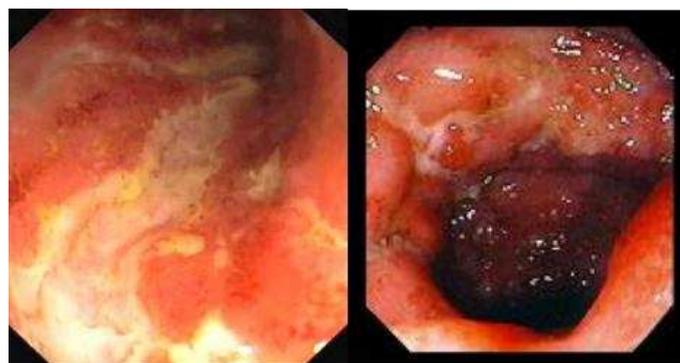
A travers ces examens, il est possible de voir que la maladie de Crohn est caractérisée par un certain nombre d'anomalies histologiques, comme les fissures dites « transmurales » par exemple.

Le granulome épithélioïde et giganto-cellulaire en est, néanmoins, l'anomalie la plus spécifique et est le plus souvent mis en évidence au sein d'une muqueuse en apparence saine. (13)



Granulome épithélioïde et giganto-cellulaire dans la muqueuse intestinale (13)

Lors de ces examens endoscopiques, qu'il s'agisse d'endoscopie, de fibroscopie, de coloscopie ou encore de coloscopie avec iléoscopie, d'autres lésions évocatrices de la maladie de Crohn peuvent être observées et, notamment, des **ulcérations apthoïdes** et/ou des **ulcérations** dites en « **carte de géographie** » très caractéristiques. (13)



Ulcérations du côlon dans la maladie de Crohn (14)

Cependant, attention, même si ces anomalies lésionnelles orientent le diagnostic vers celui de la maladie de Crohn, ils n'en sont pas moins spécifiques car peuvent, par exemple, se retrouver au décours de colites bactériennes.

Ainsi, seul le caractère **discontinu** et **multi-segmentaire** des lésions reste le critère le plus pertinent en faveur du diagnostic de la maladie de Crohn. (13)

✓ **La vidéo-capsule**

Dans certains cas plus difficiles, et en particulier pour explorer l'intérieur de l'intestin grêle, un examen dit par « **vidéo-capsule ingérée** » peut être nécessaire. Pour cela, le patient doit avaler une capsule de la taille d'un comprimé renfermant une petite caméra à usage unique. Celle-ci recueille et transmet les images à un système de traitement informatique. Cet examen ou enregistrement est indolore et est pratiqué sans anesthésie, en hospitalisation de jour, en l'absence toutefois de sténoses grêliques constituant un obstacle à la progression de la « vidéo-capsule » et pouvant être préalablement repérées par des examens radiologiques. (11)

Dans ce cadre, mais aussi selon les cas et les situations, des **examens radiologiques** peuvent aussi être utiles comme :

- ✓ L'**IRM** (Imagerie par Résonance Magnétique) des intestins ou l'**entéro-IRM** permettent d'évaluer l'étendue des lésions et la présence éventuelle de fistules et/ou d'abcès. (11)

Sachant que l'**IRM** est considérée comme l'examen d'imagerie de référence en cas de présence de lésions ano-périnéales, il est classiquement utilisé pour analyser les fistules et vérifier l'absence d'abcès avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF.

L'**entéro-IRM** présentant une sensibilité de détection et de localisation des segments atteints dans la maladie de Crohn voisine de 100 %, cet examen semble utile pour le suivi évolutif des patients atteints. (13)

- ✓ Le **scanner abdominal**, examen d'imagerie médicale non douloureux utilisant des rayons X qui aide à localiser les abcès ou une éventuelle occlusion intestinale. (11)

- ✓ L'**échographie abdominale** (examen indolore réalisé à l'aide d'un appareil à ultrasons non irradiant) et les **radiographies** de l'intestin grêle mettent en évidence la présence éventuelle de fistules et/ou de sténoses.
Pour les examens de radiographies, le patient devra se voir administrer un produit de contraste iodé, produit permettant d'augmenter le contraste des images obtenues et donc d'améliorer la visibilité des structures pathologiques.
(11)

VI. Physiopathologie

L'inflammation chronique du tube digestif qui caractérise les MICI semble être la conséquence d'une anomalie de la réponse immunitaire de l'intestin vis-à-vis de composants de la flore intestinale chez des sujets génétiquement prédisposés et/ou sous l'influence de facteurs environnementaux.

On peut donc parler, ici, d'**une maladie auto-immune**.

La physiopathologie de la maladie de Crohn est extrêmement complexe. On en connaît et suppose une grande partie à l'heure d'aujourd'hui, mais certains éléments importants nous échappent encore.

Ainsi, pour pouvoir expliquer brièvement la physiopathologie de cette maladie, faisons tout d'abord un point sur ce que signifie l'**homéostasie intestinale**.

L'homéostasie intestinale caractérise la réponse immunitaire muqueuse intestinale normale. Autrement dit, il s'agit du fonctionnement classique, normal du système digestif que l'on peut observer chez un individu sain.

Pour commencer, la structure de l'intestin est très particulière. Elle se présente, en effet, sous la forme de villosités, avec ce que l'on appelle des cryptes et des microvillosités. Sous ces éléments sont présents la muqueuse et la sous-muqueuse où se trouve différents plexus, et notamment le plexus mésentérique.

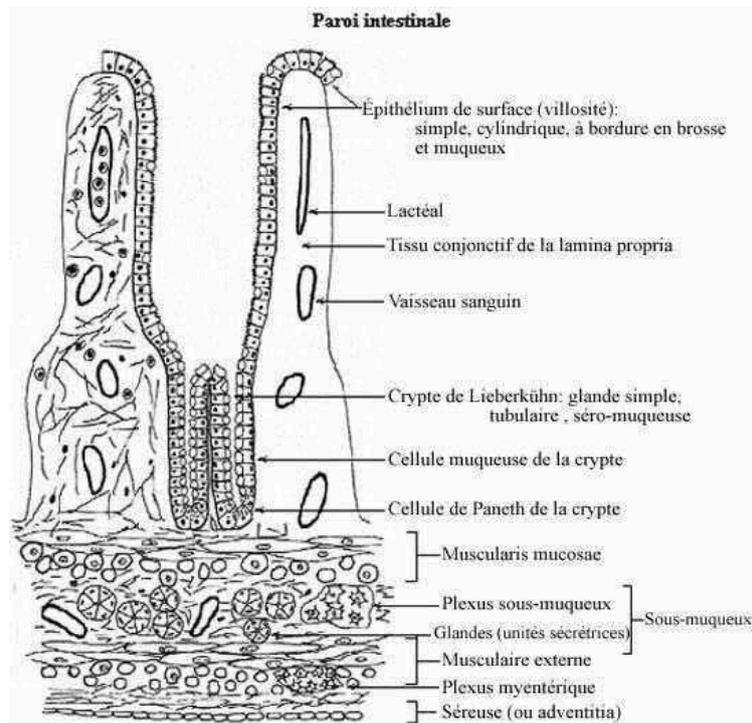


Schéma représentant la paroi intestinale (15)

Au niveau de cette paroi intestinale, deux niveaux de défenses essentiels sont établis qui sont l'**immunité innée**, constituée de l'épithélium intestinal, de récepteurs spécifiques, des cellules présentatrices d'antigènes, et l'**immunité adaptative** comprenant la capture des antigènes de la lumière intestinale par différents effecteurs, ainsi que la réponse des lymphocytes B et T. (16)

L'épithélium intestinal présente, en effet, une grande capacité de renouvellement participant activement au maintien physique continu de la barrière épithéliale et établit des jonctions serrées entre les cellules épithéliales. Ces jonctions serrées sont possibles grâce à la présence de *claudines* et d'*occludines* qui sont des protéines transmembranaires assurant l'adhésion des cellules entre elles, et donc une certaine étanchéité. Cela permet ainsi d'empêcher la pénétration de micro-organismes potentiellement pathogènes au sein de la muqueuse.

L'iléon et le côlon sont, eux, particulièrement protégés par une couche de mucus formant une barrière semi-perméable limitant l'accessibilité aux cellules épithéliales.

Les cellules de l'épithélium intestinal, et notamment les cellules de Paneth situées au fond des cryptes intestinales, ont aussi pour fonction de synthétiser des peptides antimicrobiens de type *défensines* ayant pour rôle de neutraliser les agents

microbiens présents, et donc de contrôler la densité de la flore commensale, aussi appelée **microbiote intestinal**, au même titre que les Immunoglobulines A indispensables à défense des muqueuses contre de nombreux agents pathogènes. Le microbiote intestinal est, en fait, un ensemble de micro-organismes colonisant le tube digestif humain et toléré par le système immunitaire, lui permettant de s'adapter à l'environnement de son hôte, ce qui lui est bénéfique. Mais, ce que l'on a du mal à appréhender, c'est que chaque individu développe dès la naissance son propre microbiote intestinal. (16)

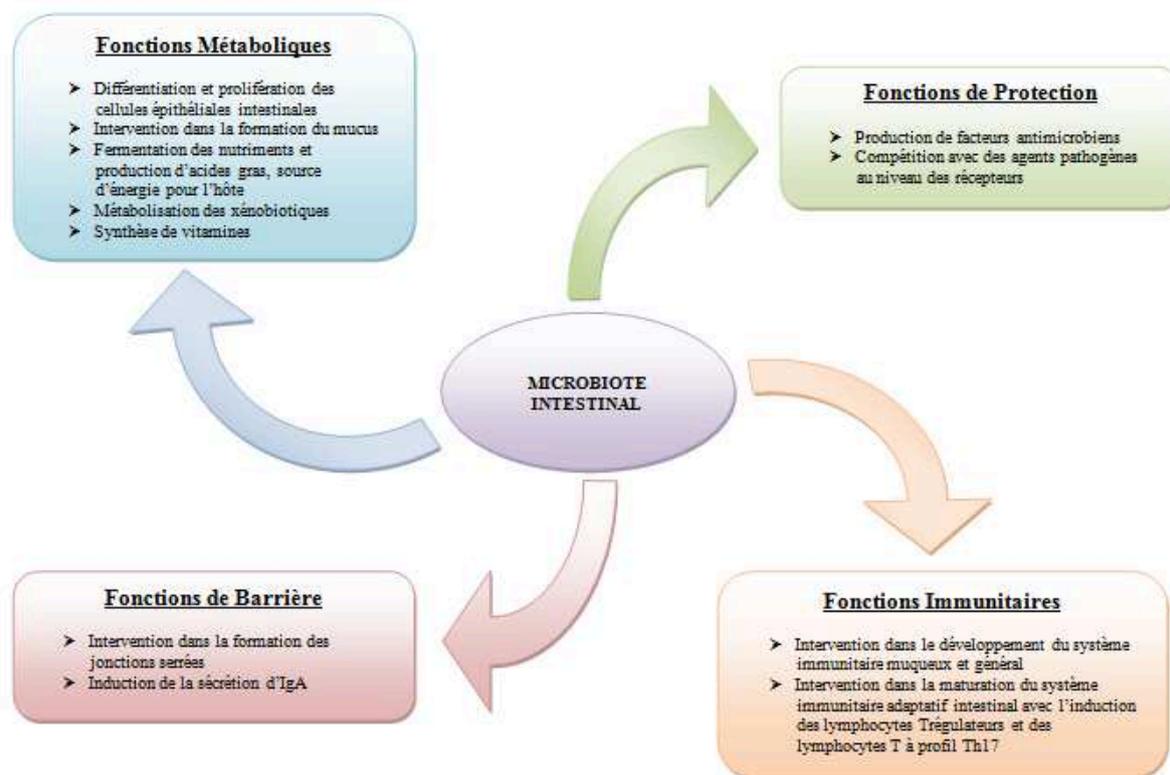


Schéma représentant les principales fonctions du microbiote intestinal vis-à-vis de l'hôte

(modifié d'après « Microbiote et immunité intestinale » CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson - Octobre 2014 (16))

Enfin, les cellules épithéliales participent directement à l'immunité innée dans la mesure où elles expriment différents récepteurs capables de reconnaître des motifs microbiens. Ces récepteurs sont appelés PRR pour *Pattern Recognition Receptor* dont font partis, pour les plus connus, les TLR pour *Toll-Like Receptors* et les NLR pour *Nod-Like Receptors*.

Ainsi, l'activation de ces *Pattern Recognition Receptors* par reconnaissance de motifs microbiens particuliers induit une cascade de signalisation intracellulaire conduisant à l'activation de la réponse immunitaire. Au niveau des cellules

épithéliales intestinales, l'activation de ces récepteurs induit notamment la production de peptides antimicrobiens et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. (16)

De plus, les cellules présentatrices d'antigènes jouent le rôle d'intermédiaire entre les l'immunité innée et l'immunité adaptative. En effet, une fois que ces cellules ont échantillonnées et simplifiées les motifs microbiens rencontrés, elles les présentent aux lymphocytes T de type CD4⁺ naïfs résidents pour les activer. Une fois activés, et en fonction de l'environnement inflammatoire régnant par la présence de chimiokines et de cytokines, ces lymphocytes T CD4⁺ encore naïfs vont acquérir un phénotype soit pro-inflammatoire, effecteur, soit anti-inflammatoire, régulateur. (16)

La réponse immunitaire adaptative, quant à elle, est le second niveau de défense déployé par le système immunitaire intestinal. Celle-ci s'appuie sur les éléments du système immunitaire présents à ce niveau, comme les lymphocytes diffus, les follicules lymphoïdes isolés et les plaques de Peyer, uniquement présentes dans la muqueuse iléale, et constituent un système organisé en communication avec le système lymphatique mésentérique.

Le profil des cytokines dominant dans les ganglions lymphatiques mésentériques et les plaques de Peyer sont, pour l'essentiel, l'IL-10 et le TGF- β représentant un environnement immunosuppresseur par induction des lymphocytes T régulateurs. Cela vaut également pour les cellules dendritiques de la muqueuse intestinale qui ont la propriété particulière de synthétiser de forts taux d'IL-10 et de TGF- β .

Toutes ces interactions permettent l'harmonie et l'homéostasie intestinale grâce à un système de défense sophistiqué et à des phénomènes de tolérance réciproque. Cela permet ainsi à la muqueuse intestinale d'absorber correctement les nutriments dont l'organisme a nécessairement besoin, tout en étant une ligne de défense vis-à-vis des agressions potentielles de l'environnement. (16)

Dans la maladie de Crohn, ce système à l'équilibre est dangereusement fragilisé et la tolérance immunitaire est clairement rompue.

Une première explication à cela est l'augmentation de la perméabilité de l'épithélium intestinal due à une diminution de l'expression des *claudines* fréquemment observée chez les patients atteints de la maladie de Crohn, dont la cause serait très probablement génétique.

Ensuite, dans la pathogénèse de cette maladie, les lymphocytes T apparaissent clairement comme des effecteurs essentiels de la réponse inflammatoire, comme en témoignent leur nombre augmenté dans la muqueuse, la concentration augmentée en cytokines sécrétées par les lymphocytes, l'amélioration de la maladie par des traitements immunosuppresseurs ou après infection par le VIH, et divers modèles animaux.

Les lymphocytes T de la muqueuse intestinale sont toutefois très dépendants de la présence de cytokines appelées IL-6 et TNF pour leur survie locale.

Les études ont également montré que, dans la maladie de Crohn, les lymphocytes impliqués sont volontiers de type TH17. Or, les cytokines de type TH17 induisent la sécrétion de TNF, d'IL-1b, d'IL-6, d'IL-8, le recrutement des polynucléaires neutrophiles et la sécrétion de métallo-protéases par les fibroblastes, mais aussi la synthèse d'IL-22. L'IL-22 induit, quant à elle, la sécrétion de peptides antimicrobiens, de molécules réparatrices et de mucines.

Les cytokines TH17 ont donc plusieurs facettes d'activité.

L'inflammation intestinale des MICI est donc caractérisée par une augmentation de la concentration en cytokines pro-inflammatoires et notamment de l'IL-1b, de l'IL-6, du TNF, de l'IL-12 et d'IFN- γ .

Le TNF, par contre, est produit par les cellules dendritiques, les macrophages, les adipocytes, les fibroblastes et les lymphocytes. Physiologiquement, il entraîne une angiogenèse, une augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires, une augmentation de la perméabilité intestinale, une destruction tissulaire et assure la survie des cellules T activées. Ainsi, son rôle clé dans l'inflammation des muqueuses intestinales est attesté par l'efficacité thérapeutique des anti-TNF développés et mis sur le marché.

De plus, on a également pu observer que les cytokines de la famille de l'IL-12 sont particulièrement augmentées dans la MC et que le déficit de NOD2 dans les cellules dendritiques participe à la sécrétion d'IL-12. Or, ces interleukines contribuent à une orientation TH17 pro-inflammatoire des lymphocytes.

Par ailleurs, les chercheurs ont plus récemment découvert que les anticorps dirigés contre la sous-unité IL12p40 commune avec l'IL-23 ont une certaine efficacité dans le traitement de la maladie de Crohn. (17)

A travers cette brève explication de la physiopathologie, nous pouvons en mesurer la grande complexité que l'on peut toutefois représenter sous la forme d'un schéma pour mieux comprendre.

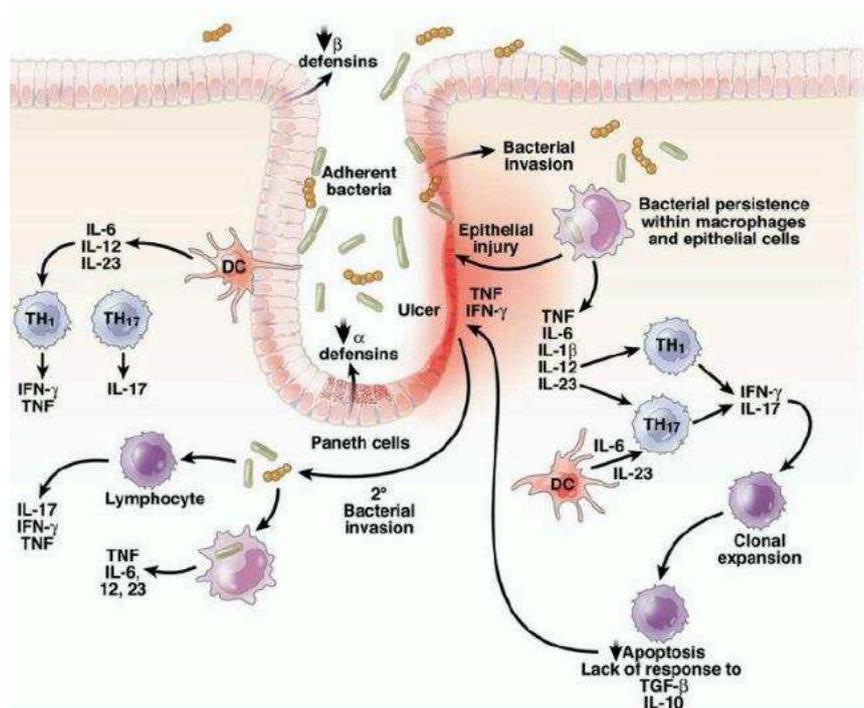


Schéma représentant la physiopathologie de la maladie de Crohn

Divers phénotypes de maladies inflammatoires existent conduisant à une inflammation chronique, incontrôlée et récurrente du tractus gastro-intestinal avec destruction des tissus à médiation immunitaire par les lymphocytes T. (10)

Autrement dit, et comme suggéré par l'illustration, les lymphocytes T sont fortement impliqués dans ces désordres immunologiques.

La molécule du système immunitaire qui pose un énorme souci dans cette maladie est le TNF.

En effet, cette molécule est très puissante et est à l'origine de beaucoup de désagréments aussi bien au niveau tissulaire que cellulaire.

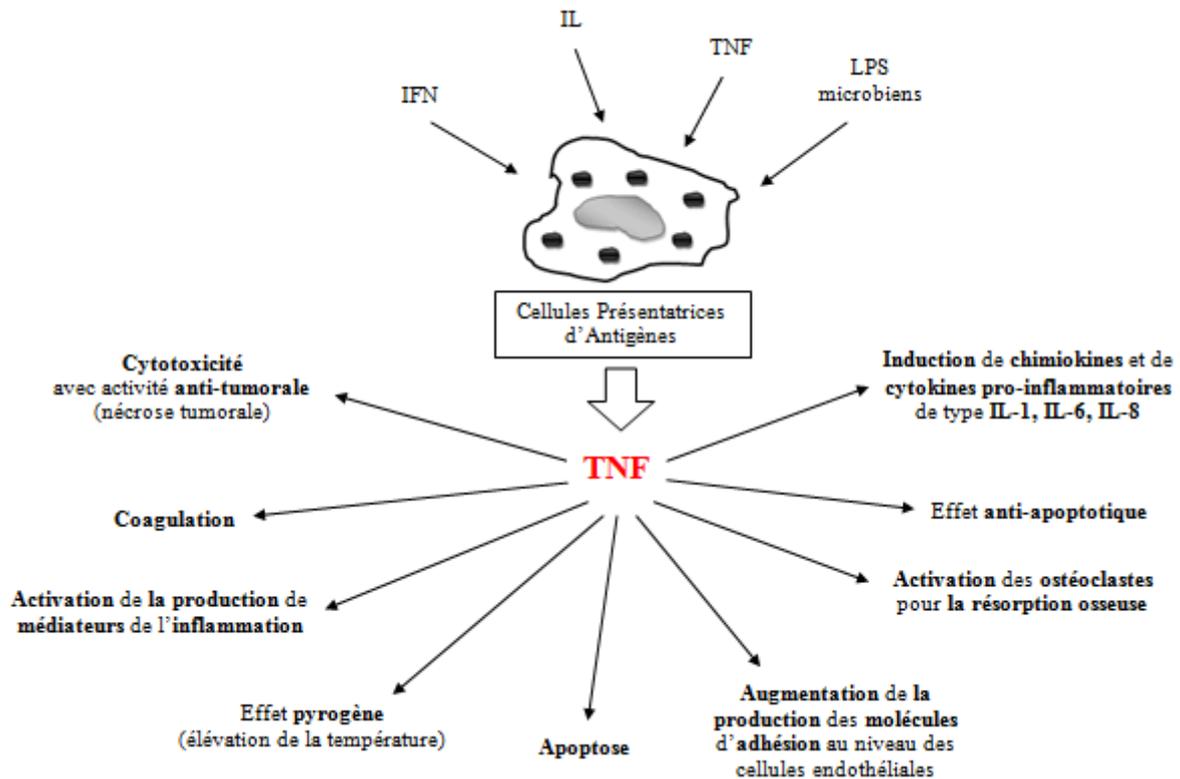


Schéma représentant les différents rôles du TNF

Ainsi, si l'on résume, les désordres immunologiques observés dans la maladie de Crohn s'expriment par une :

Augmentation de cytokines inflammatoires que sont l'**IL-6**, l'**IL-1** et le **TNF**

Diminution des cytokines anti-inflammatoires qu'est l'**IL-10**

Infiltration des cellules inflammatoires

Diminution de l'apoptose des lymphocytes T

Surexpression de chimiokines

Surexpression de molécules d'adhésion nommés ICAM, inductibles par la présence concomitante d'IFN- γ et de cytokines inflammatoires dont fait parti le TNF (18)

Cela conduit fatalement à un déséquilibre de la balance effecteurs/régulateurs.

Ces molécules inflammatoires produites en excès dans le cadre de cette maladie conduisent donc à un véritable **état destructeur !**

VII. Evolution et complications de la maladie

La maladie de Crohn étant une entérite segmentaire ou plurisegmentaire ulcéro-scléreuse qui peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif, on peut parfois entendre parler d'iléocolite granulomateuse.

La chronicité de l'inflammation et sa prolongation dans le temps, bien que pouvant être entrecoupée de périodes de rémissions, devient à termes néfaste pour l'intestin de l'hôte et conduit presque toujours à de nombreuses complications médicales pouvant nécessiter une hospitalisation.

Les complications intestinales observées lors de l'évolution de la maladie dans le temps sont malheureusement nombreuses avec :

▽ Une **colite aiguë grave**

La colite aiguë grave peut être à l'origine d'une dilatation du côlon, ce qui peut entraîner une augmentation du risque de perforation du gros intestin et de péritonite, c'est-à-dire d'une infection de la cavité de l'abdomen. Cette complication peut également entraîner des hémorragies importantes justifiant généralement une hospitalisation du patient. (19)

▽ Les **sténoses intestinales**

Lorsque la maladie de Crohn est sévère, les parois de l'intestin ont, avec le temps, tendance à s'épaissir... ce qui réduit considérablement le diamètre de la lumière intestinale. On parle alors de « **sténose** ».

Ces sténoses peuvent faire obstruction au transit intestinal et provoquer des obstructions, des sub-occlusions, voire même complètement des occlusions. Ce type de complication peut être grave et nécessiter une hospitalisation en urgence avec intervention chirurgicale la plupart du temps.

Les obstructions intestinales se manifestent généralement par des ballonnements, de la constipation, voire des vomissements de matières fécales.

Les occlusions provoquent des crampes intestinales intenses, des ballonnements, une constipation, des nausées et des vomissements. (19)

▽ Les **fistules intestinales**

Dans certains cas, la maladie de Crohn entraîne la formation de fistules, c'est-à-dire la formation d'une communication anormale entre le tube digestif et un autre organe comme par exemple entre deux parties de l'intestin ou entre l'intestin et la peau ou entre l'intestin et la vessie. Sont également observées, des fistules entre l'anus et le périnée ou le vagin. (19)

▽ Les **perforations intestinales**

Chez les personnes qui souffrent de maladie de Crohn sévère, les parois de l'intestin sont fragiles et peuvent se fissurer ou même se rompre : c'est la perforation intestinale. Cette perforation de l'intestin peut alors provoquer une péritonite ou la formation d'abcès localisés dans cette cavité abdominale. (19)

A coté de cela, les patients souffrant d'une maladie de Crohn colique ont un risque plus élevé de développer un cancer du côlon après quelques années d'évolution. (20)

Un dépistage systématique de ce cancer par coloscopie a donc été mis en place chez les personnes qui en souffrent depuis plus de huit ans.

Plus rarement, cette affection peut se compliquer de troubles apparaissant au niveau du canal cholédoque, canal qui achemine la bile du foie vers l'intestin grêle : c'est la **cholangite sclérosante primitive**.

Cette cholangite sclérosante se manifeste par une atteinte inflammatoire et fibrosante chronique des canaux biliaires, augmentant le risque de cancer des voies biliaires ou du côlon. (19)

Il faut aussi rappeler que de part les symptômes abdominaux très douloureux ressentis par les patients, la **dénutrition** de ces derniers est quasiment obligatoire.

Ainsi, pour dépister et traiter d'éventuelles carences nutritionnelles, des examens sanguins annuels sont pratiqués. En effet, les personnes souffrant de la maladie de Crohn iléale ont fréquemment des carences en vitamine B12 et en vitamine D.

De cela va en découler d'autres complications et, notamment, des complications extra-intestinales.

L'**anémie** est la complication extra-intestinale la plus fréquente dans les MICI.

Parmi les causes d'anémie, la carence en fer est la plus fréquente mais reste souvent sous-estimée et mal traitée.

Dans ce cas, la carence martiale peut être dite « absolue » et caractérisée par une baisse des réserves en fer ou dite « fonctionnelle » si celle-ci survient suite à un syndrome inflammatoire.

La carence martiale et l'anémie ont un énorme impact sur la qualité de vie des patients, il est donc essentiel de diagnostiquer et de corriger rapidement cette carence. (21)

Après plusieurs années d'évolution, la survenue de manifestations extra-intestinales a été décrite au cours des MICI.

Cela est très certainement lié à la composante auto-immune de la maladie bien que l'on ne sache pas encore bien l'expliquer.

Les manifestations extra-intestinales les plus fréquentes peuvent être présentées sous la forme d'un tableau : (22)

| <u>Lésions</u> | |
|--------------------------|---|
| Cutanéo-muqueuses | Aphtes buccaux, érythème noueux, lésions granulomateuses |
| Articulaires | <u>Rhumatismes axiaux</u> : Pelvispondylites rhumatismales, sacro-illites <u>Articulations périphériques</u> : Oligo- ou polyarthrite séronégative |
| Hépatobiliaires | Stéatose, hépatite auto-immune, cirrhose, pancréatite aigue ou chronique Cholangite sclérosante, lithiase biliaire, abcès hépatique et thrombose porte |
| Oculaires | Uvéite antérieure récidivante Sclérite et épisclérite |
| Thromboses | Thromboses artérielles, thromboses veineuses profondes, embolie pulmonaire |
| Urologiques | Uropathie obstructive, lithiase urinaire oxalique, fistules iléo-vésicales |

Enfin, il faut savoir que le profil évolutif de la maladie tend à devenir moins sévère avec le temps.

A travers cette première partie, nous pouvons remarquer que nos connaissances actuelles sur le sujet restent toutefois parcellaires et insuffisantes pour comprendre le déterminisme et l'histoire naturelle de la maladie de Crohn, et pouvoir ainsi en tirer des conséquences sur le plan thérapeutique.

La plupart des axes de recherches sont donc orientés dans ce sens. (3)

PARTIE II

Comprendre les traitements de la prise en charge de la maladie de Crohn

I. Evolution des connaissances sur les traitements

a) Arsenal thérapeutique

L'arsenal thérapeutique actuellement utilisé dans la prise en charge médicamenteuse de la maladie de Crohn permet de neutraliser la maladie, voire peut-être même d'en inverser le processus. (3)

Autrefois, la maladie de Crohn était très rare et posait beaucoup de questions. Des traitements empiriques ont donc progressivement été mis en place.

Pendant longtemps, en effet, le traitement de cette maladie consistait à « traiter » les symptômes présentés par le patient en s'efforçant de gagner du temps dans sa progression tout en espérant une hypothétique accalmie du processus inflammatoire.

Les conséquences en étaient alors nombreuses, car la maladie continuait d'évoluer sans réelle restriction, avec comme conséquences habituelles :

- La survenue inéluctable de complications responsables d'hospitalisations et d'interventions chirurgicales fréquentes
- La survenue d'effets secondaires dus aux traitements utilisés
- Une qualité de vie médiocre

Les améliorations thérapeutiques, notamment grâce à une meilleure utilisation du traitement d'entretien, ont permis de limiter ce recul avec :

- Moins de poussées
- Moins d'effets secondaires liés au traitement
- Un recours moins fréquent et plus tardif à la chirurgie, bien que celle-ci ne garantisse pas une guérison définitive
- Un meilleur confort de vie pour le patient

Aujourd'hui, les nouveaux traitements permettent d'être plus ambitieux non seulement en ne reculant plus mais en faisant reculer la maladie en cherchant :

- Une rémission prolongée sans complication
- Une baisse de la fréquence des interventions chirurgicales
- Un risque d'effets secondaires de plus en plus maîtrisé

En pratique, le traitement de la maladie de Crohn va tourner autour de quatre grandes familles de classe médicamenteuses que sont : (10)

- ✓ Les **aminosalicylés**, également appelés 5-ASA pour Acide 5-AminoSalicylique
- ✓ Les **corticoïdes**
- ✓ Les **immunosuppresseurs**
- ✓ Les **biothérapies anti-TNF**
- ✓ Les **autres biothérapies/anticorps monoclonaux**

Cependant attention, tous ces produits ne seront pas forcément tous nécessaires à chaque patient !

Pour certains d'entre eux, le premier traitement sera le bon et il n'y aura pas lieu de changer.

Pour de nombreux autres patients par contre, il faudra passer par plusieurs traitements successifs à court, moyen ou long terme avant d'obtenir la stabilité thérapeutique recherchée. (10)

Néanmoins, rien n'est actuellement figé. Si le schéma classique débutant avec les 5-ASA pour progresser vers les corticoïdes puis les immunosuppresseurs et enfin les biothérapies, reste le plus souvent de mise, toutes ou presque toutes les autres combinaisons sont possibles.

Mais savoir utiliser au bon moment et dans les meilleures conditions ces divers traitements, sous entend, pour le patient, d'en **comprendre le fonctionnement**, mais également d'en **percevoir les bénéfices** pour en **accepter les contraintes** et **les risques**. (3)

b) En pratique

Comprendre le traitement d'une maladie considérée comme **mystérieuse** peut sembler paradoxal. Cependant, les incertitudes qui gravitent autour de cette maladie tendent à s'estomper de plus en plus avec la révélation progressive des divers facteurs responsables du processus inflammatoire.

Jusqu'à il y a une dizaine d'année, le traitement de cette maladie s'appuyait sur des molécules dont le mécanisme d'action était mal connu mais dont les effets anti-inflammatoires étaient bien reconnus.

Qu'il s'agisse :

- des aminosalicylés, dont l'effet est exclusivement local
- des corticoïdes, dont l'effet est général, expliquant ses effets secondaires
- des immunosuppresseurs, dont l'effet est également général, expliquant aussi ces nombreux effets secondaires

Avec l'arrivée des biothérapies anti-TNF ou traitements « immuno-modulateurs », découlant enfin d'une meilleure connaissance du mécanisme inflammatoire au niveau cellulaire, une nouvelle ère s'est ouverte laissant espérer des traitements de plus en plus ciblés et efficaces.

Ainsi, en pratique, le patient doit comprendre et admettre le caractère approprié du traitement proposé sur certaines évidences :

- La maladie de Crohn est **une maladie inflammatoire** : Le traitement a donc une action **anti-inflammatoire**.
- Cette inflammation est déclenchée par des **facteurs** encore **mal connus** : Il n'y a donc pas de traitement envisageable à ce niveau pour l'instant.
- L'inflammation caractéristique de la maladie de Crohn est **anormale** car **auto-entretenu** par le **système immunitaire intestinal** qui n'est plus régulé correctement : Le traitement va donc agir en neutralisant et détruisant les cellules immunitaires mais aussi les cytokines pro-inflammatoires de ce système produites en excès.

- L'inflammation de la maladie de Crohn est **chronique**, comme son nom peut l'indiquer : le traitement, sauf cas particulier, doit donc être **permanent** car sinon, à l'arrêt de celui-ci, son effet s'estompera tôt ou tard.
- Pas son **mode d'action**, le traitement de la maladie de Crohn **modifie les défenses** potentielles de l'**organisme** et n'est donc **pas anodin...** d'où l'importance d'**une surveillance très régulière du patient...** (3)

c) Les bénéfices

Si les bénéfices attendus de ces traitements sont évidents et clairs pour le médecin, ils doivent également l'être pour le patient.

Lorsque la maladie est en poussée, le traitement doit en priorité faire disparaître les symptômes pour permettre de revivre normalement au quotidien et, si possible, faire cicatriser les lésions de l'intestin.

Un **traitement efficace** va donc permettre :

- **d'éviter** les **complications** liées au caractère destructeur de l'inflammation sur l'intestin responsable de lésions typiques telles que des ulcérations, des fistules ou des sténoses
- **d'éviter** une **hospitalisation**, dans les formes graves ou à opérer
- **d'éviter** la **chirurgie** qui, jusqu'à il y a quelques années, restait presque obligatoire dans le cours de la maladie

Lorsque la maladie est en rémission, et donc que le patient va mieux, le bénéfice d'un traitement peut paraître moins évident pour ce patient. Cette sensation et ce problème sont aussi fréquemment rencontrés chez les patients qui souffrent d'une pathologie chronique mais qui ne la ressentent pas au quotidien.

C'est pourtant la seule façon d'éviter la rechute qui surviendra de façon quasi-inéluctable, souvent imprévisible et, qui à nouveau, va remettre en cause tous les fondements d'une vie quotidienne normale comme manger, sortir, travailler, faire du sport, etc... (3)

d) Les contraintes

Comme dans toute maladie chronique, il faut accepter :

- ✓ de **prendre régulièrement un traitement**
- ✓ d'en **surveiller les effets positifs et/ou négatifs**
- ✓ d'en tenir compte lors de certaines circonstances de la vie quotidienne
- ✓ d'**accepter un suivi médical rigoureux**

Mais ces contraintes, aprioris banals pour le bien portant, auront des significations bien différentes selon les patients. En effet, elles seront minimales pour certains et notamment pour ceux qui ont accepté la maladie et admis l'intérêt du traitement, inadaptées à leur quotidien pour d'autres où les contraintes professionnelles sont fréquemment mises en avant et sont très compréhensibles, ou encore inutiles lorsque le patient est dans une période de rémission.

Cependant, malgré toutes les précautions auxquelles on pourrait penser, ces contraintes peuvent devenir à tout moment insupportables avec, dans tous les cas, un déni de la maladie et du traitement par le patient.

Tout peut alors devenir trop compliqué à gérer pour le patient qui peut parfois disparaître du milieu médical pour réapparaître entre d'autres mains pas toujours spécialisées. Cela est alors vécu comme un échec pour tout le monde et ne devrait plus arriver !

Il faut alors s'efforcer de maintenir le contact, et cela vaut pour tous les professionnels de santé, avec le patient même si le traitement est interrompu. (3)

e) Les risques

Les risques liés aux traitements de la maladie de Crohn ont toujours existé mais ils étaient le plus souvent ignorés ou exagérés, dans les deux cas, par mal-connaissance de ces traitements.

Actuellement, dans le cadre d'une médecine de plus en plus sécuritaire voulant tendre vers le risque zéro, le milieu médical se focalise sur les risques d'infection et de cancer liés à la prise de ces différents traitements.

Ces complications existent, elles peuvent être très graves, mais sont exceptionnelles lors d'un traitement bien conduit et bien surveillé.

Il est donc légitime d'en prévenir le patient avant d'initier ce type de traitement tout en se gardant d'être alarmiste :

- ❖ d'une part parce que tous ne réagissent pas de la même manière. Si la plupart s'en trouvera rassurée et responsabilisée, certains s'en inquiéteront alors que d'autres s'en désintéresseront totalement
- ❖ d'autre part parce que si le médecin décide d'instaurer ce traitement en particulier, c'est qu'il estime acceptable le rapport bénéfice/risque (3)

f) La décision thérapeutique

Avant d'aborder en détail les différents traitements de cette maladie, il peut être judicieux de s'arrêter un instant et de considérer la situation au moment du choix thérapeutique.

D'un côté, il y a le médecin avec ses moyens thérapeutiques qui se sont modernisés. Et, de l'autre côté, il y a le patient avec sa maladie qui s'est médiatisée.

Avec, pour chacun des deux, une vision personnelle du problème.

Pour le médecin, il s'agit de choisir un traitement en fonction :

- des caractéristiques de la maladie qui se présente à lui : ancienneté, nombre de poussées antérieures, sévérité des symptômes et retentissement sur l'état général du malade, topographie et étendue des lésions, etc...
- de sa propre expérience qui sera enrichie par chaque nouveau patient
- des « tendances thérapeutiques » du moment où il pourra se poser, par exemple, comme question : « Faut-il frapper fort d'emblée ou y aller de façon progressive et adaptée ? »

Bien entendu, le médecin a pour mission de faire le bon choix au bon moment pour son patient tout en respectant les contraintes sécuritaires qui sont devenues énormes et bien souvent inapplicables.

Comment, par exemple, faire accepter à un patient qui souffre souvent depuis longtemps de se faire soigner les dents, de se faire vacciner contre la grippe, contre l'hépatite B, contre le pneumocoque et j'en passe avant de pouvoir bénéficier d'un traitement... ?

Pour le malade, il n'y a pas de véritable choix ; il lui faut accepter parfois « aveuglément » un traitement qui risque rapidement de l'inquiéter autant que sa maladie...

L'une des missions du pharmacien d'officine se trouve donc à ce niveau où il doit pouvoir entendre les incompréhensions de son patient, ses craintes mais aussi ses doutes qui n'auront pas forcément été exprimés au moment de la consultation avec le médecin et qui pourraient devenir source de mal observance et d'échec thérapeutique.

Il faut donc **informer, expliquer et exprimer ses propres certitudes et doutes.**

Le patient, lui, devra alors prendre conscience qu'il n'existe pas de traitement parfait ou sans risque, ni de médecin parfait, que la stratégie peut varier d'un lieu à l'autre, d'un médecin à l'autre selon son expérience ou sa personnalité.

Cela ne doit cependant pas inquiéter le patient. (3)

II. Traitements médicamenteux

a) Les aminosalicylés

Les dérivés de l'acide aminosalicilylique ou les aminosalicylés sont utilisés depuis de très nombreuses années dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales que sont la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Néanmoins, l'étude de différentes méta-analyses publiée en 2015 suggère un bénéfice modeste de cette classe pharmacologique, en particulier de la mésalazine, chez les patients adultes atteints de la maladie de Crohn active ou en cours de rémission. (23)

Malgré ces données approuvées, les 5-ASA ou aminosalicylés restent, en pratique, la classe médicamenteuse prescrite en première intention chez ces patients.

Leurs noms commerciaux et leurs dosages sont actuellement très nombreux.

Tous peuvent être regroupés dans ce tableau : (24)

| <u>Nom de la molécule</u> | <u>Nom commercial</u> | <u>Formes galéniques</u> |
|-------------------------------------|-----------------------|---|
| Sulfasalazine | SALAZOPYRINE® | Orale_500 mg |
| Mésalazine | FIVASA® | Orale_400 et 800 mg Suppositoire_500 mg |
| Mésalazine | PENTASA® | Orale_500 mg, 1 g et 2 g Suppositoire_500 mg Solution pour lavement_1 g |
| Mésalazine | ROWASA® | Orale_250 mg et 500 mg Suppositoire_500 mg |
| Olsalazine | DIPENTUM® | Orale_250 mg et 500 mg |
| Acide para-aminosalicylé | QUADRASA® | Solution pour lavement_2 g |

Ces aminosalicylés exercent une action **anti-inflammatoire locale directe** sur les muqueuses de l'intestin grêle et du côlon des patients.

Le mécanisme d'action exact de ces dérivés reste néanmoins à élucider dans sa globalité. (24)

De plus, il faut savoir que l'effet de ce traitement est progressif et ne s'exprime donc totalement qu'après 8, 12, voire 16 semaines de traitement... ce qui peut parfois paraître très long pour le patient. (3)

Mais, attention, ces principes actifs n'ont aucun lien avec les médicaments corticoïdes ou avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques plus couramment appelés AINS utilisés pour les douleurs et les rhumatismes.

Dans le cadre de la maladie de Crohn, ces médicaments peuvent être utilisés en traitement des poussées mais aussi en prévention des récives post-intervention chirurgicale.

Les aminosalicylés sont le plus souvent bien tolérés par les patients.

Cependant, comme tous médicaments, ils sont susceptibles de provoquer des effets indésirables gênants. (24)

Quelques effets secondaires apparus à la suite de la prise de ces médicaments ont été rapportés et notamment :

- ▽ Maux de tête, nausées, vomissements (généralement en début de traitement et disparaissant par la suite), rares cas de perte de cheveux plus importante qu'à l'habitude et diarrhée. Cette dernière déconvenue est plus fréquemment observée avec le DIPENTUM® et peut être diminuée en prenant ce médicament au cours des repas.

- ▽ Plus exceptionnellement, des **allergies** sont possibles. Elles peuvent se traduire par de la **fièvre**, une **pancréatite aiguë**, une **hépatite**, une **myocardite** ou encore des **pneumopathies**.
A ce sujet, une allergie croisée entre tous les médicaments contenant du 5-ASA existe formellement et doit donc être documentée.

- ▽ De rares cas d'**insuffisance rénale** ont été rapportés avec un risque estimé inférieur à 1/500. Aussi, **une surveillance de la fonction rénale** par dosage de la créatininémie et de la protéinurie doit être réalisée au moins deux fois par an.

- ▽ Utilisés par voie rectale, on peut parfois également observer des réactions d'intolérance locale se manifestant par des difficultés à introduire les suppositoires ou à garder les lavements, des démangeaisons ou encore des douleurs anales.

Si ces affirmations sont vraies pour la plupart de ces spécialités citées précédemment, il faut tenir compte du caractère particulier que présente la SALAZOPYRINE®.

En effet, La SALAZOPYRINE® présente plus d'effets indésirables que les autres aminosalicylés car elle contient une autre molécule en plus du 5-ASA : La Sulfapyridine.

Or, la sulfapyridine est un sulfamide. (24)

Certains de ces effets sont liés à la dose alors que d'autres qualifiés d'allergiques ne le sont pas :

- ▽ Liés à la posologie : Perte de l'appétit, nausées, vomissements, céphalées, malaise, coloration brune ou orangée des urines
- ▽ Non liés à la posologie et donc dits allergiques : Eruption cutanée, fièvre, hépatite, pneumopathie, anémie, diminution des globules blancs ou des plaquettes sanguines

On peut aussi parfois observer, avec ce produit en particulier, une diminution du nombre des spermatozoïdes, responsable d'une baisse de la fertilité chez l'homme, régressive à l'arrêt du traitement.

La SALAZOPYRINE® est donc contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue aux sulfamides et de déficit en une enzyme appelée la G-6-PD pour Glucose 6-Phosphate Déshydrogénase. (24)

Ainsi, la plus grande contre-indication de ces produits tous confondus sont l'insuffisance rénale sévère et/ou l'insuffisance hépatique sévère. Cela s'explique par le fait que les différents principes actifs de ces médicaments sont d'une part métabolisés par le foie et d'autre part éliminés par les reins.

En termes d'interactions médicamenteuses, globalement, les aminosalicylés ne modifient pas l'action d'autres médicaments, à l'exception de la SALAZOPYRINE® qui montre des interactions avec les anticoagulants de type Anti-Vitamines K (AVK), les sulfamides hypoglycémiant utilisés dans le traitement du diabète pour un risque de potentialisation de l'effet et avec la digoxine à raison d'une réduction de la digoxinémie. (24)

Avec ces 5-ASA, il faut aussi faire attention à l'association avec une autre catégorie de médicaments utilisée dans la prise en charge des formes plus sévères de la maladie que sont les immunosuppresseurs de type thiopurine. Cette association à prendre en compte risquerait de majorer l'effet myélo-suppresseur des immunosuppresseurs. (24)

Ainsi, la surveillance médicale des patients sous aminosalicylés consiste clairement en une numération formule sanguine où il sera judicieux de vérifier la normalité des

paramètres de la fonction hépatique tel que les transaminases ALAT et ASAT, calculer la clairance de la créatinine et de rechercher la protéinurie deux fois par an. Ces tests sanguins doivent être réalisés avant et pendant le traitement. (25)

Mis à part cela, ce traitement n'impose aucune contrainte particulière.

Il peut être utile au début de la maladie dans certaines formes modérées pour éviter la corticothérapie. Cela peut marcher plus ou moins longtemps mais, dans la majorité des cas, il faut passer tôt ou tard à autre chose... (3)

b) Les Corticoïdes

Les corticoïdes, également appelés glucocorticoïdes, sont une classe pharmacologique réputée très puissante et donc souvent très efficace.

En pharmacologie fondamentale, il faut savoir que les corticoïdes ont à la fois des effets non génomiques et génomiques.

Les effets non génomiques apparaissent souvent très rapidement, en quelques minutes, par interaction avec les membranes cellulaires au niveau desquels ces corticoïdes ont un effet stabilisant de membrane. Cela va alors permettre d'inhiber l'activité cellulaire et donc d'inhiber la libération de certains médiateurs impliqués dans le processus inflammatoire de la maladie de Crohn.

Ces effets non génomiques sont à distinguer de leurs effets génomiques où les corticoïdes agissent cette fois-ci sur des récepteurs particuliers, des récepteurs nucléaires qu'on nomme GR pour *Récepteurs des Glucocorticoïdes*. Deux de ces récepteurs se dimérisent alors dans le but de former un complexe qui se fixera ensuite sur l'ADN, au niveau de séquences appelées GRE pour *Elément de Réponse aux Glucocorticoïdes*. Cette action permet la répression ou, au contraire, l'activation de la transcription de certains gènes, dont ceux impliqués dans l'accroissement de la production de protéines anti-inflammatoires comme l'IL-10, la lipocortine et le TGF- β . Ces cytokines sont, en effet, essentielles au bon fonctionnement cellulaire et immunitaire en limitant l'extension excessive de l'inflammation.

Pour résumer, les corticoïdes permettent donc :

- ✓ **Diminution de la transcription des cytokines pro-inflammatoires**
- ✓ **Diminution de la production d'INF et d'IL-2**
- ✓ **Diminution de la synthèse des médiateurs de l'inflammation**
(Leucotriènes, Prostaglandines)
- ✓ **Augmentation de la production des cytokines anti-inflammatoires**
- ✓ **Modulation de la fonction des lymphocytes T avec activation des lymphocytes T régulateurs**

Tout ceci explique les indications **anti-inflammatoires** et **immunosuppressives** des glucocorticoïdes.

Au regard de leur mécanisme d'action, ces médicaments permettent une régression souvent très rapide des symptômes de la maladie dans la plupart des cas.

Ainsi, les corticoïdes sont actuellement considérés comme étant un traitement très efficace des poussées inflammatoires. Cela est vrai, non seulement dans le cadre de la prise en charge des MICI, mais aussi dans bien d'autres situations pathologiques où la composante inflammatoire est très invalidante.

Dans cette indication, qu'est la prise en charge thérapeutique de la maladie de Crohn, plusieurs types de corticoïdes sont classiquement utilisés.

En effet, de nombreuses formes orales à action systémique sont prescrites chez les patients souffrants de cette affection. On peut par exemple citer la prednisone, uniquement présentée sous la forme de comprimés sécables ou non, et la prednisolone plutôt présentée sous la forme de comprimés orodispersibles ou de comprimés effervescents. Ces molécules sont respectivement commercialisées sur le marché sous les noms de CORTANCYL® et de SOLUPRED®. (26)

Il existe également des formes injectables de corticoïdes à administrer uniquement par voie IV, et seulement dans les poussées les plus fortes. Les produits utilisés par cette voie sont, par exemple, la méthylprednisolone SOLUMEDROL®, la bétaméthasone CELESTENE® ou encore l'acétate d'Hydrocortisone HYDROCORTISONE®. (26)

Sans oublier les formes ayant une action beaucoup plus locale comme le COLOFOAM®, qui est en fait de l'hydrocortisone, présenté sous la forme d'une mousse rectale, mais aussi les lavements et les suppositoires reconstitués de SOLUPRED®.

Ces dernières formes galéniques sont plus rarement prescrites et essentiellement utilisées lorsque la maladie touche les dernières parties du tube digestif. (26)

A coté de cela, un corticoïde en particulier présente la spécificité de n'avoir qu'une action purement locale et limitée à l'intestin, en raison d'une faible diffusion constatée dans la circulation sanguine. Ce médicament, qui se présente sous la forme de gélules de 3 mg, a pour DCI le nom de budésonide et est commercialisé sous les noms d'ENTOCORT® et de MIKICORT®.

Cette différence d'action s'explique par le fait que chaque gélule renferme des granules dites « gastro-résistantes » conçues pour ne libérer le principe actif qu'au niveau de l'iléon ou du côlon ascendant uniquement.

Ainsi, par logique, le budésonide ne sera jamais prescrit, car en rien efficace, lorsque ce sont d'autres segments du tube digestif qui sont touchés par la maladie. (27)

Dans le cadre des affections ou maladies digestives, les corticoïdes ont généralement pour indication « **les poussées évolutives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin** ». (28)

Le budésonide étant par contre beaucoup plus spécifique de certaines parties de l'intestin, ses indications sont beaucoup plus précises.

Ce médicament est donc en premier lieu indiqué dans « **le traitement d'attaque de la maladie de Crohn** » où la dose recommandée est de 3 gélules de 3 mg, soit 9 mg, durant 8 semaines environ, en sachant que la réponse thérapeutique optimale est généralement atteinte en 2 à 4 semaines de traitement.

Il est ensuite indiqué dans « **le traitement d'entretien de la maladie de Crohn chez les patients corticodépendants** », c'est-à-dire chez les patients ayant développés une dépendance à la prise de corticoïdes pour le soulagement de leurs douleurs, ainsi qu' « **en prolongation de la rémission de la maladie de Crohn après traitement d'attaque** ». La dose recommandée dans ces deux derniers cas de figure est de 2 gélules, soit 6 mg de budésonide. Au besoin, ce traitement pourra être

poursuivi pour une durée maximale de 9 mois, avec réduction progressive de la posologie. (29)

Néanmoins, la posologie en corticoïdes prescrite par le médecin à un patient souffrant de MICI va fortement dépendre du stade de la maladie, de l'intensité des douleurs ressenties par le patient et de la progression des lésions de la muqueuse.

Par contre, attention, les équivalences posologiques sont une donnée extrêmement importante à prendre en compte suivant le corticoïde utilisé.

Ainsi, par exemple, 5 mg de prednisone ou de prednisolone équivaut à 4 mg de méthylprednisolone MEDROL® et à 20 mg d'hydrocortisone. (26)

Mis à part cela, dans tous les cas, les comprimés et gélules de corticoïdes sont à prendre avec un grand verre d'eau, le matin, à jeun, vers 8 heures, pour ne pas interférer avec le pic naturel de cortisol. (26)

Le plus gros problème rencontré avec la prise de corticoïdes est la possible survenue de nombreux effets indésirables. Ces derniers se comptent en effet par dizaine. C'est pour cette raison que ces médicaments ne doivent en aucun cas être maintenus à dose élevée sur de trop longues périodes.

D'ailleurs, l'effet secondaire le plus craint lors de la prise de corticoïdes, même sur une courte période, c'est la diminution de la résistance aux infections, quelles soient bactériennes, virales ou fongiques. Ces infections, généralement localisées, apparaissent le plus souvent au niveau de la cavité buccale lorsque ceux-ci sont pris par voie orale puisque, pour rappel, ces produits induisent un effet immunosuppresseur. Il s'agit le plus souvent de Candidoses buccales ou digestives provoquées par un microchampignon endo-saprophyte du tube digestif et opportuniste nommé *Candida albicans*. Afin d'éviter cela, il est classiquement recommandé au patient, soit de boire un verre d'eau juste après avoir avalé les comprimés/gélules, soit de se rincer la bouche à l'air clair. (26)

Sinon, les autres effets indésirables les plus fréquemment observés lors de la prise d'un traitement par corticoïdes sont :

▽ Troubles métaboliques

- Hyperglycémie

- Hypokaliémie
- Rétention hydro-sodée
- Effet anorexigène
- Ostéoporose
- Retard de croissance
- Hypertension artérielle

▽ Troubles cutanés

- Acné
- Ecchymoses
- Vergetures

▽ Troubles psychiques

- Euphorie, excitation
- Irritabilité
- Insomnie

▽ Troubles oculaires

- Glaucome
- Cataracte

Certains de ces effets indésirables sont totalement réversibles à l'arrêt du traitement. D'autres, par contre, comme les troubles métaboliques et les troubles oculaires sont très sévères, justifiant ainsi une surveillance particulière pendant toute la durée du traitement et une modification de celui-ci en cas d'apparition.

Par surveillance particulière, on entend des **examens cliniques** dont **la surveillance systématique** de **la pression artérielle**, du **poids**, **dermatologique**, **ophtalmologique**, mais aussi des **examens biologiques** avec la réalisation d'**une ostéodensitométrie** et d'**une prise de sang** afin de régulièrement **contrôler** les valeurs de **la glycémie à jeun**, de **la natrémie**, de **la kaliémie** et de **la cholestérolémie**.

De plus, il faut savoir que les corticoïdes pris au long cours et arrêtés brutalement peuvent malheureusement provoquer une mise au repos de la glande surrénale qui a normalement pour fonction de synthétiser et de relâcher dans la circulation sanguine

le « **cortisol** », hormone naturelle indispensable à notre organisme lors de situations où la mobilisation importante d'énergie est nécessaire. Cela s'explique par le fait que, comme les corticoïdes sont des dérivés du cortisol, l'organisme considère que ces derniers prennent le relai et arrête progressivement de produire du cortisol.

Il est ainsi nécessaire de vérifier si cette dernière reprend son fonctionnement normal à l'arrêt d'un traitement par corticoïde. Pour cela, il est possible de réaliser un test dit au « SYNACTHENE® ». Pour mémoire, le tétracosactide ou SYNACTHENE® est une corticostimuline de synthèse reproduisant les effets de l'ACTH, pour *Adrénocortico Trophic Hormone*, hormone sécrétée par l'hypophyse et responsable de la stimulation de la sécrétion de cortisol par les glandes surrénales. (26)

Ce test consiste à tester la réactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire, à l'origine de la stimulation des glandes surrénales pour la production de cortisol, selon le protocole suivant : (30)

- ❖ Sujet à jeun depuis 12 heures et au repos depuis 30 minutes
- ❖ T0 : Prélèvement de sang sur tube sec, c'est-à-dire sans anticoagulant, au temps 0, soit vers 8 heures du matin
- ❖ Injection en intramusculaire d'une dose appropriée de SYNACTHENE®
- ❖ T+30 : Prélèvement de sang 30 minutes après l'injection de SYNACTHENE ®
- ❖ T+60 : Prélèvement de sang 60 minutes après l'injection de SYNACTHENE ®

La cortisolémie mesurée à T+30 et T+60 doit présenter une progression de 50 à 100%, signifiant que l'activité de la glande surrénale est redevenue normale.

Si par contre la cortisolémie de base est basse et que le pic de cortisol mesuré après injection de SYNACTHENE ® n'augmente pas, ceci démontre un déficit corticotrope. La solution à cette situation est donc de poursuivre la substitution du patient par de l'hydrocortisone à posologie dégressive pendant 6 mois. (30)

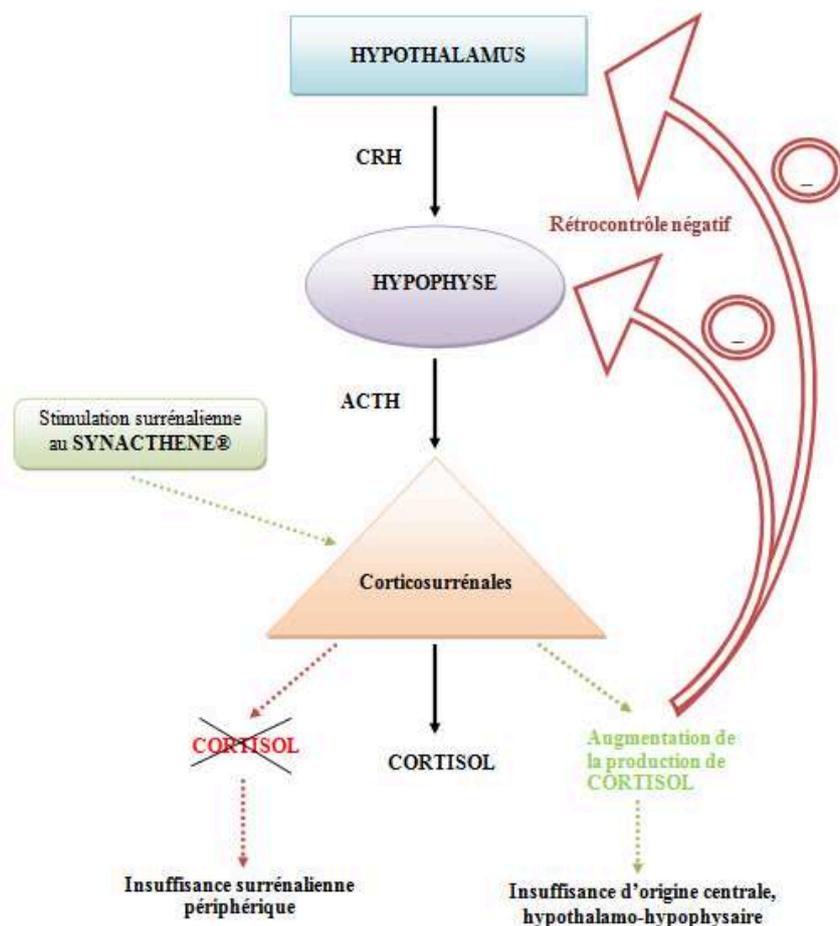


Schéma illustrant les grandes étapes de la production normale de cortisol et l'interprétation des possibles résultats obtenus à l'issu d'un test au SYNACTHENE®

(schéma adapté et interprété d'après la source (30))

Cette méthode permet donc de faire la différence entre une insuffisance surrénalienne périphérique et une insuffisance d'origine centrale.

Voilà pourquoi il ne faut jamais interrompre soudainement et sans avis médical un traitement par corticoïdes. Cela pourrait de la même façon favoriser les rechutes de la maladie.

La meilleure prévention de ces effets indésirables repose donc sur une utilisation mesurée des corticoïdes, en évitant une exposition prolongée à ces derniers par le recours à des alternatives thérapeutiques. (26)

Néanmoins, et afin de limiter tous ces désagréments liés à la prise de corticoïdes, il peut être conseillé au patient de diminuer leur consommation de sel et de suivre un régime pauvre en sucre d'absorption rapide et en graisse, mais riche en protéines. Il leur est également conseillé de bien surveiller leur diabète et/ou leur hypertension

artérielle préexistants. La prévention de l'ostéoporose passe par la prise de calcium et de vitamine D, en complément d'une alimentation équilibrée.

Les seules véritables contre-indications à l'utilisation des corticoïdes sont la présence d'infections sévères en cours, la présence de certaines maladies psychiatriques, la présence d'un glaucome et la notion de cataracte.

Ces différentes règles sont aussi valables, par principe de précaution, pour le budésonide, bien que son action soit uniquement locale. (26)

Pour en venir à la question des vaccins, seuls les vaccins dits « **inactivés** » peuvent être réalisés lors de la prise d'un traitement par corticoïdes. On peut citer, par exemple, le vaccin antigrippal ou encore le vaccin contre le pneumocoque PNEUMOVAX®. (31)

A l'inverse, les vaccins dits « **vivants atténués** » sont **formellement contre-indiqués** durant cette période, comme le ROR, le vaccin contre la fièvre jaune ou le vaccin contre la tuberculose. (26)

Ces multiples inconvénients justifient de n'utiliser les glucocorticoïdes que lorsqu'ils sont véritablement indispensables, en tentant de limiter la durée de traitement. L'utilisation des corticoïdes au cours des MICI est aussi parfois l'occasion de débiter un traitement immunosuppresseur et/ou une biothérapie en traitement d'entretien. (26)

c) Les immunosuppresseurs

1. Thiopurines

i. Mécanisme d'action

La classe pharmacologique des thiopurines regroupe essentiellement l'azathioprine commercialisée sous le nom d'IMUREL® et la 6-mercaptopurine commercialisée sous le nom de PURINETHOL®.

Ces médicaments sont des immunosuppresseurs agissant via la libération d'un métabolite actif défini comme un « anti-métabolite » intervenant au niveau de la phase enzymatique du métabolisme des purines. Cet élément activé inhibe alors la

biosynthèse des nucléotides conventionnels entrant dans la constitution des acides nucléiques. Cela empêche ainsi la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune.

Attention, lors de la prescription de ce protocole thérapeutique, une chose très importante est à mentionner au patient, c'est que l'effet immunosuppresseur de l'azathioprine peut n'apparaître qu'après plusieurs mois de traitement. (32)

Pour rappeler le lien qui existe entre l'azathioprine et la 6-mercaptopurine, il peut être utile d'exposer le fait que, dans l'organisme, l'azathioprine est très rapidement transformée en 6-mercaptopurine par une réaction non enzymatique faisant intervenir la glutathione. Puis, une fois formée, la 6-mercaptopurine est elle-même métabolisée selon 3 voies enzymatiques compétitives dont : (33)

- La première voie est sous la dépendance de l'Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transférase (HGPT) ou, d'une manière plus simplifiée, épelée HGPRT qui conduit à la production des 6-TGN pour 6-ThioGuanine Nucléotides. Ces 6-TGN représentent alors les métabolites actifs de l'azathioprine.
- La seconde voie de métabolisation fait appelle à la Thiopurine S-Méthyl-Transférase (TPMT) qui transforme la 6-mercaptopurine en dérivé méthylé dénommé 6-Méthyl-Mercaptopurine (6-MMP).
- La troisième voie s'appuie sur l'activité de la xanthine oxydase pour conduire à la formation de l'acide 6-thiourique, un métabolite inactif éliminé par voie rénale.

Néanmoins, la variabilité de transformation de l'azathioprine par ces deux dernières voies implique une adaptation individuelle de la posologie car peut provoquer de graves troubles toxiques. (33)

Ce traitement présentant donc une grande toxicité s'il n'est pas correctement pris, un dosage régulier des 6-ThioGuanine Nucléotides (6-TGN) peut être très intéressant afin d'en contrôler l'efficacité, mais aussi l'observance du patient envers son traitement.

De cette façon, un dosage nul affirmera l'absence de prise du traitement par le patient, alors qu'un taux de 6-TGN inférieur à 250 pmoles signera un manque d'efficacité du traitement. Le but, dans cette situation, sera d'augmenter la posologie

de l'azathioprine afin d'augmenter ce taux au-delà de 250 pmoles et espérer amener le patient en rémission.

Par contre, le dosage de l'activité de la ThioPurine S-Méthyl-Transférase (TPMT) chez un patient sous azathioprine est à analyser avec parcimonie car il est depuis longtemps admis que l'azathioprine peut induire l'activité de la TPMT. (33)

ii. Indications thérapeutiques

Selon l'AMM, l'azathioprine et ces dérivés sont indiqués en cas de transplantation d'organes en prévention du phénomène du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs mais aussi et surtout indiqués dans la prise en charge de multiples maladies dysimmunitaires dont fait partie bien évidemment la maladie de Crohn. (34)

Azathioprine IMUREL® est donc indiqué dans les formes modérées à sévères de ces maladies dysimmunitaires, chez les patients intolérants aux corticoïdes, voire corticodépendants, ou dont la réponse thérapeutique attendue est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes. (34)

Ici, ce qu'il faut absolument prendre en considération c'est le fait que la réponse de l'organisme à ces produits est souvent lente due, en partie, au métabolisme de ceux-ci. La réponse du patient au traitement peut alors prendre, en moyenne, 3 mois, voire parfois d'avantage. Autrement dit, ce ne sont pas des médicaments susceptibles de résoudre une situation urgente.

Compte tenu de la certaine toxicité de ces produits et de leurs variabilités individuelles de réponse, la durée optimale du traitement n'est pas connue avec certitude mais les spécialistes considèrent qu'elle doit être prolongée au minimum plusieurs années si le traitement est efficace et bien toléré.

L'IMUREL® et le PURINETHOL® peuvent également être prescrits en association avec une biothérapie. On parle alors de « **combo-thérapie** » dont les objectifs sont à la fois d'additionner l'effet anti-inflammatoire de ces deux traitements et de réduire l'intensité du phénomène d'immunisation dirigé contre les anticorps monoclonaux grâce à l'effet immunosuppresseur de cette classe médicamenteuse. (35)

iii. Modalités d'administration

Sur le marché du médicament, l'azathioprine IMUREL® et la 6-mercaptopurine PURINETHOL® sont présentés et disponibles en pharmacie d'officine sous la forme de comprimés pelliculés dosés à 50 mg ou à 25 mg uniquement pour l'azathioprine.

La posologie et la durée du traitement sont variables suivant les indications.

Ainsi, à titre indicatif, pour la prise en charge de la maladie de Crohn, maladie dysimmunitaire, la dose dite « **d'attaque** » n'excède habituellement pas **3 mg/kg/jour** et la dose dite « **d'entretien** » est habituellement comprise entre **1 et 3 mg/kg/jour**.

Si, toutefois, aucune amélioration n'est constatée après 6 mois de traitement, l'arrêt du médicament devra être envisagé. (34)

Pour être plus précis, **la dose initiale** est à adapter au **poids** du patient.

Cette dose est habituellement comprise entre **2 et 2,5 mg/kg/jour** pour l'azathioprine IMUREL® et comprise entre **1 et 1,5 mg/kg/jour** pour la 6-mercaptopurine PURINETHOL®.

Cette posologie pourra être augmentée ou diminuée selon l'efficacité, la tolérance et les résultats des analyses sanguines. (35)

Le service médical rendu par l'azathioprine IMUREL® pour ces deux indications a été jugé important. La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé a donc rendu un avis favorable concernant le maintien de l'inscription de ces spécialités sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM. (34)

iv. Précautions d'emploi avant instauration du traitement

Comme avec tous les immunosuppresseurs existants dans le circuit du médicament, **les vaccins** dits « **vivants atténués** » sont **contre-indiqués** chez les patients pour lesquels un tel traitement fut mis en place.

Par « **vaccins vivants atténués** », on entend par exemple le vaccin dirigé contre le virus de la fièvre jaune, le vaccin contre la tuberculose (BCG), le vaccin contre la

varicelle, ainsi que le vaccin dirigé contre le virus de la rougeole, des oreillons et de la rubéole, noté plus brièvement ROR.

En revanche, les vaccins dits « **inactivés** », comme celui de la grippe ou du pneumocoque, peuvent être utilisés durant la phase de prise de ces médicaments. (35)

Ensuite, une des particularités de ces thiopurines c'est que leur association avec l'allopurinol ZYLORIC®, un hypo-uricémiant utilisé dans la prévention de la goutte, est possible mais doit être très prudente et nécessiter une diminution de doses car il a été démontré que ce dernier augmente le risque d'effets secondaires graves de l'azathioprine. (35)

Concernant les risques attraités à la conception, les études de toxicologie chez l'animal ont conclu à un risque effectif pour le fœtus dans certaines espèces, ce qui justifie la recommandation de ne pas administrer ce traitement en cas de grossesse. Toutefois, des études menées chez l'Homme n'ont pas montrées d'augmentation significative du risque de malformations fœtales par rapport au risque naturel. Aussi, si le traitement est indispensable pour contrôler la maladie, il faudra envisager qu'il soit poursuivi au moment de la conception, aussi bien chez l'homme que chez la femme, ainsi que tout au long de la grossesse. (35)

L'attitude à adopter vis-à-vis de ce traitement est donc à discuter au cas par cas avec le spécialiste en cas de désir de grossesse. **La décision médicale** devra mettre en **balance les risques théoriques et ceux de la maladie intestinale elle-même**. Néanmoins, les dernières recommandations de *l'European Crohn's Colitis Organization*, parues en 2015, soulignent l'intérêt qui existe à poursuivre ce traitement pendant la grossesse quand son indication de départ est indiscutable, les bénéfices l'emportant largement sur les risques.

Par principe de précaution, l'allaitement n'est pas officiellement recommandé. (35)

v. Suivi médical et risques d'effets indésirables

Les effets secondaires de ces médicaments sont variés et bien connus puisqu'utilisés depuis les années 1960. Beaucoup d'entre eux peuvent être évités ou

minimisés par une surveillance rigoureuse de la prise de sang devant être effectuée très régulièrement. (35)

Si l'on veut les détailler, on peut les expliquer de la manière suivante :

- ∇ Ces médicaments entraînent souvent **une baisse des leucocytes**, plus rarement des **plaquettes** et des **hématies**.

Dans ce cadre, afin d'éviter une pancytopenie s'avérant gravissime pour le patient, la détermination du génotype de l'enzyme assurant la transformation de la 6-mercaptopurine en dérivé méthylé actif, avant institution d'un traitement par IMUREL®, a un intérêt pour identifier les patients susceptibles de faire un accident hématologique traités par ce médicament.

Cet effet peut se manifester dès les premiers jours de traitement, car certaines personnes se sont révélées très sensibles à cette classe de médicaments. Il est donc fondamental de s'en apercevoir rapidement.

C'est pour cette raison qu'**une surveillance de la NFS est nécessaire toutes les semaines pendant les 8 premières semaines de traitement**.

De même, pendant **toute la durée du traitement**, il est absolument nécessaire de maintenir **une surveillance trimestrielle** de cette **NFS**.

Cette surveillance est extrêmement importante car, bien souvent, on observe une baisse plutôt lente des lymphocytes qui se stabilise, en général, après plusieurs mois.

Cependant, attention, il faut garder à l'esprit que, même après plusieurs années de stabilisation, une baisse des leucocytes reste possible, justifiant de ne pas relâcher la surveillance des résultats sanguins, en sachant que cette baisse tardive est généralement causée par des facteurs associés comme une infection virale, la prise d'un autre médicament interférant avec les thiopurines ou un manque en certaines vitamines par exemple.

Il semble donc impératif d'expliquer au patient que cette chute des globules blancs, lorsqu'elle est profonde, peut être responsable de fièvre et/ou d'infections et que, par conséquent, la surveillance de la Numération Formule Sanguine (NFS) doit être stricte et les résultats doivent être immédiatement communiqués au médecin !

Sur leurs résultats d'analyses biologiques, les patients sous traitement pourront également remarquer une augmentation de la taille des hématies, c'est-à-dire une

augmentation du Volume Globulaire Moyen visualisé sous l'appellation VGM sur les résultats de laboratoire et une diminution modérée de leur nombre, qui témoigne de l'action du médicament. (35)

▽ **Manifestations d'intolérance**

La prise de 6-mercaptopurine PURINETHOL®, mais surtout d'azathioprine IMUREL®, peut provoquer l'apparition de certaines manifestations d'intolérance d'origine allergique. Ces manifestations surviennent habituellement précocement, soit dès les premiers mois après l'instauration du traitement avec l'apparition de fièvre, d'une éruption cutanée, de douleurs articulaires, d'un syndrome grippal, etc... Ces différents symptômes peuvent être pris en charge et le traitement peut ainsi être poursuivi.

Néanmoins, un des effets secondaires redoutable et redouté de cette classe médicamenteuse est l'apparition d'**une pancréatite aiguë**.

Cet effet indésirable grave ne touche heureusement que peu de patients mais est responsable de douleurs écrasantes et permanentes au niveau de la partie haute de l'abdomen. Ces douleurs ne ressemblant pas aux spasmes habituels provoqués par les MICI, leur diagnostic repose sur la mise en évidence d'une augmentation importante de la lipase sanguine ainsi que, dans de rares cas, sur l'apparition de troubles digestifs intenses tels que des diarrhées, des douleurs abdominales, des vomissements, parfois même un malaise et une hypotension.

Par conséquent, toute pancréatite décelée, avérée ou même suspectée doit être signalée !

Une fois sa présence confirmée, l'arrêt du traitement doit être impératif, immédiat et définitif pour le patient, et permet normalement la disparition complète des symptômes sans séquelles.

Cet effet indésirable est maintenant bien connu et tous les élus à ce traitement doivent en être clairement informés avant son commencement.

Dans certains cas, le médecin pourra tenter de prescrire la 6-mercaptopurine PURINETHOL® en remplacement de l'azathioprine IMUREL®, ou inversement, car il a déjà été montré que ces deux molécules peuvent être tolérées environ une fois sur deux sauf en cas de pancréatite qui contre-indique totalement ce traitement. (35)

▽ Toxicité hépatique

Avec ces molécules, il faut savoir qu'une toxicité hépatique est possible dans 1 à 3 % des cas mais ne donne, le plus souvent, aucun symptôme.

Pour s'en apercevoir ou s'assurer de l'absence d'anomalies avant la mise en route du traitement, il faut faire un dosage sanguin des transaminases ALAT et ASAT, ainsi que des γ -GT pour gamma-Glutamyl-Transférase, reflétant la situation biologique du foie.

Ces différents dosages devront être faits **avant la mise en place du protocole thérapeutique**, puis réalisés **tous les mois pendant les 3 premiers mois** et enfin **tous les 3 mois**.

Ces anomalies sont, d'habitude, rapidement réversibles après diminution de la posologie ou arrêt total du médicament. (35)

A coté de cela, d'une manière relativement très rare, **une hyperplasie nodulaire régénérative** peut être diagnostiquée chez les patients traités par thiopurines. Cette complication hépatique particulière atteindrait préférentiellement les patients de sexe masculin ayant eu une résection intestinale étendue. Le dépistage de cette complication nécessite, en plus des obligations de surveillance de certains paramètres décrites au paragraphe précédent, la surveillance régulière du taux de plaquettes, dont la diminution progressive et tardive doit rendre vigilant. (35)

▽ Infections

La baisse modérée de l'immunité provoquée par ces médicaments accroît légèrement le risque d'infection dans environ 1 % des cas.

Ces infections sont, dans la plupart des cas, dues à des virus comme le cytomégalovirus, le Virus de la Varicelle et du Zona (VZV), le virus d'Epstein Barr responsable de la mononucléose infectieuse, etc...

Certaines d'entre elles passeraient certainement inaperçues sans la présence du traitement immunosuppresseur et sont parfois d'évolution plus prolongée.

Ces risques d'infections sont classiquement favorisés par l'association avec d'autres traitements dépresseurs du système immunitaire.

Ainsi, et par conséquent, l'apparition subite d'une fièvre, d'une fatigue ou de ganglions inexpliqués, doit être rapidement signalée au clinicien.

▽ **Risque de cancer**

Lié à la prise de ces médicaments immunosuppresseurs, il existe manifestement un risque que le patient développe au long terme **un lymphome**. Pour rappel, un lymphome est dû à une prolifération anormale de cellules tumorales à partir de cellules appartenant aux tissus lymphoïdes de l'organisme comme les ganglions ou encore la moelle. Ce risque est très rare mais pour autant bien réel. (35)

De plus, le risque de développer à un cancer est plus important chez les sujets âgés et de sexe masculin, notamment en cas de prescription prolongée d'IMUREL® ou de PURINETHOL®.

Par contre, deux types particuliers de lymphomes, très rares mais potentiellement très graves, sont à connaître et atteignent préférentiellement les jeunes patients masculins de moins de 30 ans. Ces rares affections cancéreuses sont **le lymphome induit par une primo-infection au virus Epstein-Barr** et **le lymphome T hépatosplénique**. Ces lymphomes sont le plus souvent observés en cas d'association prolongée, de plus de 2 ans en moyenne, de l'immunosuppresseur avec un anti-TNF.

La décision de la mise en place ou pas de ce traitement devra, dans tous les cas, être discutée au cas par cas. (35)

▽ **Risque cutané**

La 6-mercaptopurine et l'azathioprine provoquent souvent une sensibilité cutanée considérablement exagérée lors de l'exposition du patient au soleil.

De plus, il faut savoir que ces deux immunosuppresseurs augmentent le risque de cancer de la peau, pendant leur période de prise mais aussi après leur arrêt.

Les patients prenant régulièrement ces traitements, comme devrait normalement respecter tout le reste de la population, doivent être vivement conseillés sur le fait de respecter scrupuleusement les règles universelles de protection solaire. Cela consiste donc, dans l'absolu, à éviter toute exposition au midi solaire, soit entre 12 heures et 16 heures. Mais cela consiste aussi à porter des vêtements en tissus sombres, à maille serrée, portés larges et sec, à porter des lunettes de protection respectant les normes anti-UV, à porter un chapeau à large bord et à appliquer une

crème solaire de protection efficace. Dans cette situation, le pharmacien pourra proposer un indice de protection solaire au moins égal à 50.

Ainsi, lors de la prise de ces produits, une surveillance régulière par **un dermatologue** devra être fortement recommandée au patient, le rythme de surveillance étant proposé par le spécialiste lui-même, en intégrant la composante des autres facteurs de risque de cancer de la peau, tels que le phototype. (35)

▽ **Alopécie**

Suite à la prise de ces médicaments, une perte inhabituelle des cheveux est parfois constatée. Mais, il faut éviter d'affoler le patient qui risque de ne plus vouloir prendre son traitement et lui expliquer que cette perte est le plus souvent due à autre chose que le traitement lui-même, et ne doit donc que très rarement conduire à son arrêt.

Pour conclure et compte tenu de la sévérité de certains de ces effets secondaires, même s'ils sont très rares, les indications du traitement doivent être posées par **un spécialiste averti**. Le patient, lui, doit être bien informé des risques que pose ce traitement et des contraintes qu'il impose. (35)

2. Méthotrexate NOVATREX®, METOJECT® et leurs compères

i. Mécanisme d'action

Si l'on regarde attentivement toutes les spécialités pharmaceutiques contenant du méthotrexate, on peut s'apercevoir qu'il en existe toute une série présentée sous diverses formes galénique.

Il est en effet possible de trouver du méthotrexate sous les appellations commerciales et les formes suivantes :

- **METHOTREXATE®**, en **comprimé** ou **solution injectable**
- **LEDERTREXATE®**, en **solution injectable**
- **NOVATREX®**, en **comprimé** de **2.5 mg**
- **IMETH®**, en **comprimé** et **solution injectable** pour **seringue pré-remplie**
- **NORDIMET®**, en **solution injectable** pour **stylo pré-rempli**

➤ **METOJECT®**, en **solution injectable** pour **stylo** et **seringue pré-rempli(e)**

Par rapport à son mécanisme proprement dit, dans l'organisme, le méthotrexate ou dit encore l'acide 4-amino-10-méthylfolique joue le rôle d'analogue antagoniste de l'acide folique en se liant et inhibant principalement la dihydrofolate réductase, enzyme intervenant dans le processus de synthèse du tétrahydrofolate, précurseur indispensable à la synthèse *de novo* des purines et donc essentiel à la production de l'ADN. Cette liaison reste néanmoins réversible.

De cette façon, le méthotrexate bloque la réduction de l'acide folique en acide tétrahydrofolique et donc la synthèse des bases puriques nécessaires à la synthèse de l'ARN et de l'ADN et, par la même occasion, la prolifération cellulaire particulièrement active. Autrement dit, le méthotrexate joue le rôle d'anti-métabolite.
(36)

ii. Indications thérapeutiques

Cet immunosuppresseur qu'est le méthotrexate, relativement très utilisé de nos jours dans de très nombreuses indications revêtant un caractère inflammatoire sévère, est depuis quelques années utilisé pour la prise en charge des patients atteints de la maladie de Crohn.

Bien que son efficacité se soit avérée dans cette indication, il reste réservé aux formes les plus évolutives de la maladie ou en cas de stabilisation difficile du patient, comme en cas de rechutes fréquentes, de poussées sévères, de dépendance aux corticoïdes, de lésions périnéales sévères, d'association aux anti-TNF et aux biothérapies, etc...

Avec ce protocole thérapeutique, le patient peut espérer une rémission dans 40 % des cas. (37)

La durée optimale du traitement n'est pas véritablement établie mais tous les spécialistes considèrent qu'elle doit être de plusieurs années si le traitement est efficace et bien toléré. De plus, le patient doit bien comprendre que la réponse à ce

produit est souvent assez lente et ne convient donc pas pour la résolution d'une situation urgente. (37)

iii. Modalités d'administration

Pour reprendre les éléments énoncés deux sous-parties au-dessus, le méthotrexate se présente actuellement sous différentes formes galéniques.

Il peut en effet se présenter sous **une forme injectable**, en **stylo** ou en **seringue**, à administrer par voie **intramusculaire** (IM) ou **sous-cutanée** (SC). Ces injections sont à réalisées **1 seule fois par semaine** et non pas, surtout pas, par jour !

Il peut aussi se présenter sous la forme de petits **comprimés** à prendre **par voie orale**. Cette seconde voie est toutefois moins souvent utilisée chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin car semble moins efficace, résultant certainement d'une mauvaise absorption intestinale.

La dose prescrite chez ces patients est, en général, de **25 mg/semaine** que ce soit par **voie orale** ou par **voie injectable**. Puis, par la suite, cette dose pourra être diminuée à **15 mg/semaine**.

Pour ce médicament, il ne faudra en aucun cas oublier que celui-ci ne se prend qu'**1 seule fois par semaine** !

A ce traitement doit absolument être associé une prise d'**acide folique** commercialisé sous le nom de **SPECIAFOLDINE®** **48 heures après** la prise ou l'administration du **méthotrexate**, afin d'en améliorer la tolérance et de compenser son action anti-folique. (37)

iv. Précautions d'emploi avant instauration du traitement

En termes de précautions d'emploi, ce qu'il faut impérativement retenir, c'est que le méthotrexate est formellement **contre-indiqué** en cas de **grossesse**, en cas d'**allaitement**, ainsi qu'en cas d'**insuffisance rénale** et/ou **hépatique sévère**. (37)

De plus, le patient doit nécessairement être informé du fait que certains médicaments ne doivent en aucun cas être associés à cet immunosuppresseur en particulier. Cela pourrait, en effet, majorer les risques de toxicité du méthotrexate.

Ces interactions médicamenteuses sont notamment craintes avec le BACTRIM® qui est antibiotique associant le sulfaméthoxazole et le triméthoprime, la phénylbutazone et l'acide acétylsalicylique, autrement dit l'aspirine, à dose antalgique, antipyrétique ou anti-inflammatoire, soit à dose élevée. Par contre, l'association du méthotrexate avec de l'aspirine à faible posologie, soit à dose anti-agrégante, est tout à fait possible. (37)

Certaines autres associations médicamenteuses sont seulement déconseillées vis-à-vis du risque accru de toxicité hématologique et rénale provoquée par cet anti-folate en association avec d'autres médicaments présentant ces mêmes risques.

Dans l'optique de protéger le patient, il est donc formellement déconseillé d'associer le méthotrexate avec le kétoprofène et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les pénicillines, la ciprofloxacine qui est un antibiotique de la famille des fluoroquinolones, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), l'acitrétine et tous les autres médicaments néphrotoxiques et/ou hépatotoxiques. (37)

Enfin, et une fois de plus, comme avec tous les immunodépresseurs développés, les vaccins dits « **vivants atténués** » sont contre-indiqués chez les patients pour lesquels un traitement par méthotrexate a été débuté. Parmi de tels vaccins, on retrouve le vaccin contre la fièvre jaune, le vaccin contre la varicelle, le vaccin contre la tuberculose (BCG) et le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, plus volontiers noté ROR.

En revanche, les vaccins dits « **inactivés** », comme celui contre la grippe ou le pneumocoque, sont autorisées durant la phase de prise de ce médicament. (37)

v. Suivi médical et risques d'effets indésirables

Avant toute chose, il faut savoir que le méthotrexate est un médicament extrêmement dangereux pouvant provoquer des dégâts irréversibles. Les patients traités par ce produit doivent donc être particulièrement suivi au niveau médical et

tout problème, voire même simplement la suspicion de l'apparition d'un problème, doit alerter le patient qui, dans l'idéal, doit immédiatement consulter son gastroentérologue. (37)

Les effets indésirables surveillés de près lors de la prise de méthotrexate sont donc :

▽ Toxicité fœtale

Le méthotrexate peut, tout d'abord, entraîner des malformations fœtales. C'est ce qui est le plus redouté avec ce médicament. Cela explique le fait que la grossesse soit formellement contre-indiquée dans ce cas et qu'une contraception efficace soit indispensable.

Chez la femme, la contraception doit être poursuivie jusqu'à la fin du traitement. La conception devient alors possible dès l'arrêt de la contraception.

Chez l'homme, le méthotrexate doit impérativement être arrêté 3 mois avant la conception.

Ainsi, toute grossesse survenant dans un couple où l'un des partenaires est traité par méthotrexate, ou l'ayant arrêté depuis moins de 3 mois pour l'homme, doit conduire la femme à consulter immédiatement son médecin car une interruption thérapeutique de grossesse doit être envisagée.

▽ Toxicité hématologique

Le deuxième gros risque que pose le méthotrexate, c'est sa toxicité au niveau des différentes cellules sanguines que sont les leucocytes principalement, les plaquettes et, plus rarement, les hématies. Ces différents paramètres peuvent en effet chuter au regard du mécanisme d'action de ce médicament. Leurs surveillances se fait classiquement grâce à la NFS.

Dans la mesure du possible, il semblerait donc judicieux de réaliser **une NFS toutes les semaines** au cours du **premier mois de traitement**, puis **tous les mois** pendant encore **2 mois**, et enfin **tous les 3 mois** durant toute la durée du traitement. Si jamais une anomalie ou si un des taux n'est pas compris dans les normes, le patient doit rapidement consulter son médecin afin que celui-ci en comprenne la raison. Il peut parfois s'agir d'une simple infection virale sans conséquences sur le traitement mais peut aussi parfois être dut à la toxicité propre du méthotrexate, imposant son arrêt ou une adaptation de posologie.

Il faudra également prévenir le patient que la chute profonde des leucocytes peut être responsable de fièvre et d'infections.

▽ Toxicité hépatique

Comme beaucoup d'autres produits et médicaments, le méthotrexate peut présenter une toxicité hépatique plus ou moins grave.

Afin de détecter ces anomalies, il faut régulièrement mesurer le taux des transaminases ALAT et ASAT, et des γ -GT. Les transaminases pouvant augmenter de façon transitoire dans les 48 heures suivant l'injection, il est préférable de réaliser ces dosages à distance de l'injection de méthotrexate, soit 1 à 2 jours avant l'injection suivante.

Ces dosages devraient être faits, au mieux, au même rythme que les NFS évoquées lors de la surveillance hématologique du traitement. Là encore, si l'un des taux est anormal, le patient devra le plus rapidement possible consulter son praticien afin que celui-ci comprenne la raison de cette anomalie.

Toutefois, il faut savoir qu'aux posologies utilisées dans la prise en charge des MICI, le risque de toxicité hépatique semble très rare, sauf en cas de maladie hépatique préexistante.

▽ Manifestations d'intolérance

Comme tout médicament, le méthotrexate peut ne pas être toléré par certaines personnes.

Pour certains patients, cette intolérance peut être due à une allergie se manifestant par une éruption cutanée et/ou de la fièvre. Ces manifestations doivent alors conduire le malade à alerter et consulter très rapidement le clinicien.

Par contre, il a été démontré qu'il n'y a pas d'allergie croisée entre le méthotrexate et l'azathioprine. De cette façon, un patient allergique à ce dernier peut tout à fait recevoir du méthotrexate en remplacement.

Ensuite, l'apparition d'une toux persistante, parfois associée à une fièvre, peut témoigner d'une intolérance pulmonaire à cet immunosuppresseur. Ces atteintes pulmonaires sont rares, mais elles n'en sont pas moins potentiellement graves. Ces troubles peuvent survenir à n'importe quel moment dans le parcours de prise du

médicament et imposent donc une consultation le plus rapidement possible chez un médecin qualifié pour les distinguer des infections pulmonaires.

Enfin, certains patients peuvent se plaindre de douleurs abdominales, de nausées et/ou de vomissements sensiblement liés à la prise du méthotrexate. Néanmoins, face à cette situation, il revient au gastroentérologue de faire la part des choses entre ces désagréments provoqués par ce produit, les signes de la maladie inflammatoire de l'intestin et les autres affections intercurrentes comme une gastro-entérite passagère.

L'apparition d'aphtes et/ou de stomatites doit également être signalée car peut témoigner d'une trop forte dose en méthotrexate.

▽ **Risque cutané**

Pour terminer, chez les patients traités par ce médicament, il a été noté une possible sensibilité inhabituelle et particulière au soleil. Si cela se manifeste, il conviendra alors de suivre les mêmes recommandations que celles évoquées au chapitre du « risque cutané » pour les thiopurines. (37)

3. Ciclosporine SANDIMMUN®, NEORAL®

i. Mécanisme d'action

La ciclosporine, quant à elle, fait partie de la catégorie des inhibiteurs de la calcineurine.

La calcineurine est, pour rappel, une enzyme impliquée dans la translocation nucléaire du *NF-AT* pour *Nuclear Factor of Activated T-cells* en anglais, traduit en français par « facteur nucléaire des lymphocytes T activés », facteur de transcription essentiel de l'IL-2. La ciclosporine agit donc en bloquant la synthèse de cette interleukine, ce qui inhibe l'activation et la prolifération des lymphocytes T, et donc la synthèse des cytokines pro-inflammatoires si dévastatrices dans la physiopathologie de cette maladie. (38)

L'efficacité de ce produit est actuellement bien établie dans les poussées sévères cortico-résistantes de rectocolite hémorragique. Elle permet, en outre, d'éviter la chirurgie dans 70 à 80 % des cas à 3 mois. Cependant, cela est beaucoup moins sûr

et démontré dans la maladie de Crohn au cours de laquelle la ciclosporine n'est utilisée que dans de très rares cas ou lorsque les autres traitements ont échoués. (39)

ii. Indications thérapeutiques

La ciclosporine, également connue sous le nom de SANDIMMUN® ou de NEORAL®, est un immunosuppresseur essentiellement utilisé, et ce depuis des décennies, en prévention du rejet de greffe chez les patients ayant subi une transplantation d'organe.

Mais il faut savoir que cet immunosuppresseur est aussi employé hors AMM lors des poussées sévères de rectocolite hémorragique et très rarement utilisé lors des poussées sévères de maladie de Crohn. Ce médicament est donc uniquement utilisé en cas de résistance ou de contre-indication aux corticoïdes intraveineux, et si une intervention chirurgicale n'est pas indispensable en urgence.

Attention, comme la notion « hors AMM » l'a fait présagée, ces indications ne font pas parties de celles légalement attribuées à ce produit car le laboratoire pharmaceutique qui le commercialise n'a pas entamé les démarches nécessaires afin d'obtenir une indication spécifique dans ces maladies inflammatoires de l'intestin. (38)

De plus, même si la ciclosporine est encore fréquemment dénommée SANDIMMUN®, il faut savoir que les formes orales de cette spécialité ne sont plus commercialisées depuis le 30 décembre 2015. Seule la spécialité NEORAL® est donc actuellement usitée par cette voie.

iii. Modalités d'administration

En pratique, malgré le fait que son utilisation dans le cadre des MICI ne soit pas reconnue par les autorités, le traitement par ciclosporine est initialement administré pendant quelques jours par **perfusion intraveineuse** à la seringue électrique, en hospitalisation, à la dose de **2 mg/kg**.

Par la suite, et sur avis du praticien, ce traitement est à relayer par **voie orale**, c'est-à-dire substitué par la spécialité NEORAL®.

La gélule doit alors être avalée intacte ou mâchée avec de l'eau et la solution buvable doit être diluée dans un grand verre d'eau, voire de chocolat, de lait ou encore de jus d'orange, mais jamais avec du jus de pamplemousse car il est clairement établi que ce dernier modifie fortement l'efficacité de ce médicament.

Enfin, un traitement par ciclosporine nécessite toujours une prise très rigoureuse de la prescription et une surveillance constante du patient. Celle-ci doit ainsi être prise à heure fixe, le matin et le soir. (38)

La durée de ce traitement sera généralement de quelques mois car, dans cet état ci, ce médicament n'est pas utilisé pour prévenir les rechutes, mais uniquement pour permettre de contrôler une poussée sévère de la maladie.

Il faudra ensuite penser à utiliser un autre immunosuppresseur, souvent débuté en même temps de le NEORAL®, dont l'action est plus lente, comme l'IMUREL® par exemple, afin de maintenir le résultat dans le temps. (38)

iv. Précautions d'emploi avant instauration du traitement

Comme pour tout protocole, avant de débiter un traitement par ciclosporine, le gastroentérologue du patient devra s'assurer que rien ne contre-indique, au moins temporairement, son emploi et devra de la même façon déceler la présence éventuelle de situations nécessitant la mise en œuvre de précautions particulières.

Il revient donc au spécialiste de s'assurer de :

- ✓ l'**absence d'une insuffisance hépatique sévère**, et uniquement sévère car la forme « non sévère » de cette affection ne contre-indique pas l'emploi de ce produit
- ✓ l'**absence d'une insuffisance rénale**
- ✓ l'**absence d'une hypomagnésémie** (38)

De plus, il faut savoir que de nombreux médicaments ne doivent en aucun cas être associés à cet immunosuppresseur en particulier. Le risque le plus craint dans cette

configuration est l'augmentation du risque de toxicité rénale pouvant être induite justement par ce médicament. Le patient doit absolument en être informé.

Il faut donc être particulièrement vigilant au regard de certaines interactions médicamenteuses qui pourraient augmenter ce risque, et notamment en présence d'AINS, d'aminosides, de tétracyclines, etc...

L'allaitement est, par contre, une contre-indication formelle à son utilisation.

Si toutefois les autres traitements ont échoués, la ciclosporine pourra éventuellement être utilisée durant la période de grossesse, mais uniquement sous surveillance stricte. (38)

Enfin, la vaccination reste une question primordiale lorsque l'on cherche à mettre en place des traitements dépresseurs du système immunitaire. Ainsi, en présence d'un traitement par ciclosporine, les vaccins dits « **vivants atténués** » sont **contre-indiqués**. Autrement dit, les vaccins contre la fièvre jaune, contre la varicelle, contre le ROR ou encore le BCG permettant de lutter contre la tuberculose ne pourront pas être proposés aux patients pour lesquels un tel traitement à déjà été débuté. En revanche, un patient sous NEORAL® pourra tout à fait être éligible au vaccin antigrippal ou au vaccin contre le pneumocoque par exemple, car eux sont des vaccins dits « **inactivés** ». (38)

v. Suivi médical et risques d'effets indésirables

C'est connu, un patient traité par ciclosporine devra être suivi de très près par son médecin qui décidera, au besoin, de réaliser ou non des examens de surveillance supplémentaires.

Les effets secondaires de ce médicament sont en effet assez fréquents et nécessitent donc un suivi rapproché avec de nombreuses consultations médicales et des dosages sanguins réguliers. (38)

Les effets secondaires redoutés de la ciclosporine sont :

▽ **L'hypertension artérielle**

Cette hypertension est à dépister lors du bilan initial.

Puis, par la suite, la tension artérielle devra être surveillée tous les 15 jours les 2 premiers mois de traitement, puis 1 fois par mois tout au long du traitement.

▽ **L'insuffisance rénale**

La créatinine sérique, bio-marqueur du fonctionnement des reins, doit absolument être dosée en laboratoire avant l'introduction d'un traitement par ciclosporine, puis tous les 15 jours les 2 premiers mois de traitement, et enfin 1 fois par mois. En cas d'anomalies décelées sur les résultats sanguins, le gastroentérologue décidera au cas par cas soit de diminuer la dose en immunosuppresseur, soit d'arrêter le traitement en cours.

▽ Les effets secondaires **dermatologiques**

Une augmentation du duvet ou de la pilosité, un épaissement des gencives, une folliculite et de l'acné sont des effets souvent rapportés par les patients prenant régulièrement de la ciclosporine. Heureusement, les patients peuvent être rassurés car cet effet est complètement réversible à l'arrêt du traitement.

▽ Les effets secondaires **neurologiques**

Une sensation de fourmillements dans les mains et les pieds, ainsi que des tremblements peuvent apparaître chez certains patients, mais s'atténuent au fil du temps.

Des crises d'épilepsie peuvent parfois survenir en cas de surdosage.

▽ **L'hypomagnésémie**

L'hypomagnésémie est fréquemment observée chez les patients sous ciclosporine. Elle doit donc être recherchée avant et après la mise en place du traitement. Si nécessaire, cette carence devra être corrigée par voie intraveineuse (IV).

▽ Le risque d'**infections**

Sous ciclosporine, le risque d'infections est également accru, surtout si une corticothérapie est associée ou si de l'azathioprine IMUREL® est pris en

parallèle. Dans ce cas, il peut alors être nécessaire d'associer un traitement préventif de certaines infections, notamment pulmonaires.

▽ **Autres**

La survenue d'une hyperlipidémie ou d'une hyper-uricémie peut parfois être en lien avec la prise de ciclosporine.

Le dosage de la ciclosporinémie est ainsi jugée nécessaire à la 48^{ème} heure suivant l'heure de la première prise car aide à équilibrer le traitement, en sachant que les valeurs sériques tolérées sont comprises entre 150 et 250 ng/mL.

La brièveté du traitement, soit environ 3 mois, fait qu'il n'est pas rapporté d'autres effets secondaires, notamment tardifs. De ce fait, l'existence d'un sur-risque de cancer est pour l'instant difficile à évaluer. (38)

d) Les Biothérapies Anti-TNF

1. Infliximab REMICADE®

i. Mécanisme d'action

Infliximab, commercialisé en 1999 sous le nom de REMICADE®, fait parti de la grande famille de thérapie que l'on appelle les anti-TNF. (40)

Comme son nom l'indique, cette biothérapie agit en inhibant une protéine particulière produite en excès au cours de la maladie de Crohn, le TNF (*Tumor Necrosis Factor*), pour lequel on retrouve une forte affinité aussi bien pour les formes solubles que pour les formes membranaires.

Pour rappel, le TNF est une protéine produite par les cellules immunitaires de l'organisme dans le but de favoriser l'inflammation des tissus et donc de participer à la lutte contre certaines infections. (41)

Infliximab est un **anticorps monoclonal**, c'est-à-dire une molécule **très ciblée**, permettant de **neutraliser** de façon **très spécifique** ce facteur de nécrose tumorale.

Ici, on parle de « **biothérapie** » car ces médicaments sont produits grâce à des méthodes de biotechnologie. Cette technique savante utilise un processus

d'« association génétique » basé sur l'utilisation de molécules, de cellules ou encore de tissus provenant ou non d'espèces différentes, et permettant de conduire à la production de molécules très particulières appelées « **anticorps** ».

REMICADE® est, par exemple, un anticorps de type IgG1 dit « **chimérique** ». Cela signifie qu'il est constitué pour 75 % d'une partie « humaine » et pour 25 % d'une partie « murine ».

Cette formulation permet ainsi à l'infliximab de persister un temps dans l'organisme, soit durant environ 2 à 3 mois, avant d'être détruit. (41)

ii. Indications thérapeutiques

Infliximab REMICADE® est indiqué dans les situations suivantes :

- Le traitement de 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 (40)
- Le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit comprenant des antibiotiques, un drainage et une thérapie immunosuppressive (40)
- Le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents de âgés 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués (40)

iii. Modalités d'administration

REMICADE® s'administre à l'aide d'**une perfusion intraveineuse** (IV), à l'inverse des autres anti-TNF employés dans la prise en charge de la maladie de Crohn.

Il est utilisé selon un schéma initial dit « d'**induction** » comprenant **trois perfusions** aux **semaines 0, 2 et 6**.

Puis, en cas de réponse à ce schéma « d'induction », un traitement dit « d'entretien » par des perfusions régulières **toutes les 8 semaines** sera ensuite proposé.

Il faut alors savoir que la posologie de ce médicament est à ajuster en fonction du poids corporel du patient, à hauteur de **5 mg/kg**.

Il se peut néanmoins que le médecin soit par la suite amené à, soit augmenter la dose d'infliximab, soit raccourcir l'intervalle de temps prévu entre deux perfusions, si celui-ci détecte une diminution d'efficacité du produit au cours du temps. (41)

Ces perfusions sont réalisées lors d'une hospitalisation de jour et se font sur une durée de 2 heures lors des 3 premières administrations, puis se font sur 1 heure de temps si la tolérance du patient à ce produit est jugée bonne.

La durée de perfusion de ce produit peut parfois être allongée si des phénomènes d'intolérance ou d'allergie surviennent. Ainsi, avant la perfusion et pour en améliorer la tolérance, il est parfois injecté au malade des médicaments diminuant ce risque d'allergie. Il s'agit classiquement de corticoïdes et/ou d'antihistaminiques.

Quoi qu'il en soit, dans les 2 heures qui suivent chaque perfusion d'infliximab, une surveillance du patient en hôpital de jour est nécessaire.

Ce médicament entraînant très facilement de graves allergies, ces précautions sont absolument nécessaires. (41)

Cette biothérapie peut aussi bien être utilisée seule, qu'en association avec un traitement immunosuppresseur comme le méthotrexate, l'azathioprine IMUREL® ou encore la 6-mercaptopurine PURINETHOL®. (41)

Enfin, REMICADE® étant protégé par un brevet d'exploitation depuis l'octroi de son autorisation de mise sur le marché, cette spécialité était la seule à pouvoir être commercialisée. Néanmoins, depuis la tombée de ce brevet dans le domaine public en 2015, plusieurs « bio-similaires » ont été commercialisés. Ces molécules dites « bio-similaires » sont toujours de l'infliximab mais ont pour nom de spécialité INFLECTRA®, FLIXABI® ou encore REMSIMA®.

Pour rappel, un médicament bio-similaire est « une copie d'un médicament biologique de référence déjà autorisé sur le marché et qui ne peut être strictement identique au produit de référence étant donné sa complexité ». (41)

Depuis 2015, les gastroentérologues doivent donc choisir le type de produit qu'ils souhaitent prescrire à leurs patients. Deux situations différentes peuvent donc se présenter à eux. Celles-ci ont déjà été discutées et ont fait l'objet de recommandations émises par l'ANSM en 2016 :

- soit il s'agit d'une initiation de traitement où le médecin est libre de choisir entre le princeps et les bio-similaires
- soit il s'agit de la poursuite d'un traitement où, cette fois-ci, le patient doit être informé d'une possible interchangeabilité entre le médicament de référence et/ou le médicament bio-similaire ; et donner son accord (41)

iv. Précautions d'emploi avant instauration du traitement

Avant de débuter un traitement par infliximab, le gastroentérologue du patient devra s'assurer qu'il ne se trouve pas devant un cas qui contre-indique, au moins temporairement, son emploi ou qui nécessite des précautions particulières. (41)

Le médecin devra donc s'assurer :

✓ de l'**absence d'infections**

En effet, puisque le TNF participe activement à la lutte contre les infections, l'administration d'un anti-TNF comme l'infliximab pourrait aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive.

Il est donc absolument nécessaire de soigneusement rechercher la présence d'éventuelles infections dont le diagnostic n'aurait pas encore été fait.

Pour cela, des tests sanguins peuvent être prescrits afin de rechercher, notamment, une éventuelle infection par le virus de l'hépatite B, par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), par le virus de l'hépatite C, par le virus d'Epstein Barr et par le cytomegalovirus.

De la même façon, le médecin devra s'assurer qu'il n'existe pas de signes en faveur d'une tuberculose passée jusque-là inaperçue, car des cas de réactivation de tuberculose latente ont déjà été observés avec un autre anti-TNF.

Pour cela, il faut :

- rechercher des cas de tuberculose déjà connus dans l'entourage du patient atteint de la maladie de Crohn
- rechercher d'éventuels facteurs de risque, comme la notion de voyage ou de résidence dans une région du monde à risque
- vérifier que le patient s'est bien fait vacciné par le Bacille de Calmette et Guérin, plus communément appelé BCG
- réaliser un test cutané dit « IDR » pour *Intra-Dermo Réaction* à la tuberculine ou un prélèvement sanguin dans le but de réaliser le test QuantiFERON® et une radiographie pulmonaire. Le cas échéant, si ces tests reviennent positifs, le médecin devra prendre toutes les précautions qui s'imposent et retarder la mise en route du traitement par biothérapie.

✓ de l'**absence** de **maladie cardiaque sévère**, car des cas d'aggravation ont déjà été signalés

✓ de l'**absence** de **cancer** au cours des **5 dernières années**, par principe de précaution, car on craint qu'une baisse de l'immunité induite par le traitement ne facilite la récurrence cancéreuse

✓ de l'**absence** de certaines **maladies neurologiques**, notamment de **la névrite optique** et de **la sclérose en plaque**, car de rares cas ont déjà été signalés chez des patients traités au long cours par anti-TNF. A cette occasion, le patient pourra être orienté vers un **ophtalmologue**. (41)

✓ de l'**absence** de **problèmes dentaires**, toujours pour limiter le risque de développement d'infections liés à la prise de l'anti-TNF. Ici, le patient sera amené à consulter un **dentiste** afin de faire le nécessaire.

✓ de l'**absence** de **problèmes cutanés** avec contrôle des « naevus mélanocytaires », mot scientifique désignant les grains de beauté. Pratiquement tous les êtres humains possèdent des grains de beauté. Les deux facteurs de risques de leurs apparitions sont la génétique et

l'exposition solaire. Bien souvent, ces anomalies de pigmentations cutanées sont bénignes et sans danger. Mais, chez un patient sous immunomodulateur, le risque que ces naevi évoluent en mélanome, cancer cutané à pronostic potentiellement sévère, est redouté. Ces patients doivent donc absolument consulter un dermatologue afin de procéder à un examen minutieux de leur peau avant, pendant et après la mise en place du traitement. (42)

L'instauration d'un traitement par un anti-TNF est aussi l'occasion de vérifier la mise à jour du calendrier vaccinal du patient et d'effectuer les rappels nécessaires.

Néanmoins, comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins dits « **vivants atténués** » sont **contre-indiqués** pendant la période de prise du médicament. Dans cette catégorie de vaccins, on retrouve le vaccin contre la fièvre jaune, le vaccin contre la tuberculose (BCG), le vaccin contre la varicelle, le vaccin contre le rotavirus, ainsi que le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ROR. Si ces vaccins sont toutefois nécessaires, ils doivent être réalisés **au moins 3 semaines avant** le début du traitement. En revanche, les vaccins dits « **inactivés** », comme celui de la grippe ou du pneumocoque, peuvent être réalisés alors même que le traitement est en cours. (41)

v. Suivi médical et risques d'effets indésirables

Pour ce genre de traitement, et pendant toute la durée de prise de ce médicament, le patient sera amené à réaliser un certain nombre d'examen réguliers de surveillance. Ces examens permettront de suivre l'efficacité du traitement au cours du temps, mais aussi de prendre en charge les effets indésirables qui pourraient survenir. (41)

Parmi ces effets indésirables, on redoute :

▽ **Phénomène d'immunisation**

L'infliximab étant une molécule reconnue comme étrangère à l'organisme, celui-ci peut, dans une certaine mesure, produire des anticorps dirigés contre ce produit.

On parle alors d'un phénomène d'immunisation.

Suivant les patients, cette réaction peut n'avoir aucune conséquence ou, au contraire, conduire à une baisse significative ou pas de la performance, de l'efficacité

de ce médicament, voire même à une inefficacité totale, et/ou à l'apparition de réactions allergiques. (43)

En effet, jusqu'à 30 % des patients ne présentent aucune réponse primaire aux anti-TNF et, parmi les répondeurs, une perte secondaire de réponse peut atteindre 30 % après 12 mois, et environ 20 % par an par la suite. *Ward and al.* définit, dans une publication de mai 2017, des seuils de concentration en infliximab potentiellement associées à une rémissions clinique, à une rémission biochimique et à une cicatrisation des muqueuses. (44) (45)

C'est pour limiter ce risque, qu'est le phénomène d'immunisation, que l'infliximab peut être utilisé en association avec d'autres immunosuppresseurs. (41)

Les manifestations allergiques tant redoutées avec cet anti-TNF en particulier surviennent le plus souvent pendant la perfusion du produit. Il peut s'agir d'une gêne respiratoire, d'une sensation de malaise, d'une fièvre, d'une éruption cutanée, d'un gonflement facial ou d'une baisse de la pression artérielle.

Tout cela justifie la surveillance médicale rapprochée du patient dans l'heure, voire les deux heures qui suivent l'acte de perfusion.

Si toutefois la réaction allergique développée par le patient sous infliximab n'engage pas le pronostic vital de celui-ci, le débit de perfusion peut simplement être ralenti. Sinon, la perfusion doit immédiatement être interrompue et un traitement antiallergique doit le plus rapidement possible être administré.

Dans certains cas, et sur décision du gastroentérologue, le traitement par infliximab pourra être repris en prenant des précautions renforcées.

Plus rarement peuvent survenir des réactions d'allergie retardée, c'est-à-dire survenant quelques jours après la perfusion, de type fièvre, douleurs articulaires ou douleurs musculaires. (41)

▽ Infections

De part son action très sélective sur le TNF, cette biothérapie ne perturbe pas les autres mécanismes de défense établis par le corps humain qui continuent à assurer la protection de l'organisme contre les agents présentant un caractère nuisible.

Une augmentation du risque d'apparition de certaines infections a cependant été observée chez des patients traités par infliximab. C'est en particulier le cas pour **la**

tuberculose. En effet, des cas sévères de tuberculose ont déjà été rapportés chez des patients pour lesquels une infection respiratoire latente non traitée n'avait pas été identifiée avant l'instauration du traitement et qui s'est réactivée sous l'influence de cet immunomodulateur.

Ainsi, depuis la mise en place des mesures de dépistage systématique décrites dans la sous-partie précédente, et le traitement des personnes identifiées comme infectées, ce risque a fortement diminué. (41)

D'autres infections ont également été observées chez des patients suivant un traitement par infliximab, sans qu'il soit toujours certain qu'elles soient directement en rapport avec ce traitement.

Cela peut être dû à la présence d'autres facteurs comme la prise concomitante d'autres traitements, puisque les corticoïdes et/ou les immunosuppresseurs peuvent logiquement favoriser leurs survenues. Même s'il s'agit habituellement d'**infections banales** de type **infections ORL** notamment ou **infections urinaires**, ce risque n'est surtout pas à négliger. (41) Les **sinusites**, infections des voies respiratoires hautes, ainsi que les **bronchites** et les **pneumonies**, infections des voies respiratoires basses, sont parmi les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés chez les patients sous infliximab. (46)

Dans de rares cas, les infections constatées peuvent être spécifiquement en rapport avec la baisse intentionnelle des défenses immunitaires. On parle alors d'**infection opportuniste**.

Lors de l'apparition d'une fièvre chez un patient traité par infliximab, une consultation médicale s'avérera donc nécessaire.

Enfin, des cas d'aggravation d'une hépatite B non traitée ont également été rapportés, expliquant la nécessité de rechercher la présence éventuelle de cette infection par une prise de sang avant la mise en place du traitement. (41)

▽ **Autres effets indésirables**

Au cours d'un traitement par infliximab, des **éruptions cutanées** sont parfois observées. Celles-ci ressemblent bien souvent à de l'eczéma ou à du psoriasis, et correspondent à une inflammation locale de la peau.

Dans ces cas-là, un traitement par dermocorticoïdes permet d'obtenir une guérison rapide. Néanmoins, dans les cas les plus marqués, il faudra rapidement interrompre le traitement par anti-TNF pour que ces lésions disparaissent. (41)

A la suite des injections intraveineuses, des **céphalées** peuvent également survenir. Celles-ci sont généralement passagères et peuvent seulement nécessiter la prise ponctuelle de traitements antalgiques. (41)

Pour finir, d'autres effets indésirables encore ont, par la suite, été signalés avec les anti-TNF en général. Ces effets secondaires sont néanmoins beaucoup plus rares et la responsabilité de ces médicaments dans leurs survenues reste encore incertaine. De nos jours et depuis leur sortie sur le marché, les anti-TNF sont des traitements très surveillés. En effet, tous les incidents observés dans les pays où ils sont utilisés sont régulièrement signalés, sans qu'on ait toujours la preuve formelle que ce soit ce médicament en particulier qui en soit responsable. (41)

Ont donc été signalés :

- des cas d'insuffisance cardiaque chez des patients présentant une maladie cardiaque sévère
- des cas d'hépatite
- des cas de maladies neurologiques démyélinisantes
- des cas de Lupus
- une baisse de toutes les lignées sanguines
- des cas de cancer, en particulier de mélanomes, en sachant que le risque de faciliter la survenue de lymphomes avec REMICADE® ne peut actuellement pas être écarté. Pour rappel, un lymphome est un cancer du système lymphatique se développant aux dépens des lymphocytes. (41)

2. Adalimumab HUMIRA®

i. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action attribué à l'adalimumab HUMIRA® est exactement le même que celui attribué à l'infliximab cité précédemment.

Ils appartiennent, en effet, tout deux à la même classe thérapeutique que sont les **anticorps monoclonaux anti-TNF**.

La seule différence que l'on peut observer entre ces deux biothérapies, c'est que HUMIRA® est un anticorps monoclonal totalement humanisé, c'est-à-dire entièrement et uniquement produit par des cellules humaines. Ici, on ne retrouve donc pas de partie murine par rapport à l'infliximab.

Cela aura pour conséquence de limiter le phénomène d'immunisation pouvant être développé par l'organisme du patient car ces anticorps seront moins reconnus comme étant étranger.

ii. Indications thérapeutiques

En France, HUMIRA® a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication de la maladie de Crohn en 2007.

Il a ainsi été établi qu'adalimumab était efficace chez « les patients adultes :

- en cas de poussée modérée à sévère de maladie de Crohn, en dépit de l'utilisation des corticoïdes et d'un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré (47)
- en cas de poussée de maladie de Crohn survenant chez un malade antérieurement traité avec succès par infliximab lorsque ce traitement est devenu inefficace ou mal supporté
- en traitement de fond de la maladie de Crohn, pour éviter la rechute, après que le traitement d'induction par adalimumab ait été efficace »

Mais, HUMIRA® est également efficace chez « les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans en cas de poussée sévère de maladie de Crohn, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes, d'un immunosuppresseur et d'un traitement nutritionnel ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués ». (48)

Attention, adalimumab HUMIRA® présente le statut de **médicament d'exception** car il est particulièrement coûteux et d'indications précises.

Ainsi, pour ouvrir les droits au remboursement de ce médicament, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de « **médicament d'exception** », ordonnance de couleur bleue conforme au model *Cerfa n°12708*02*, sur laquelle le prescripteur spécialisé en gastro-entérologie s'engage à respecter les seules indications

mentionnées dans la « Fiche d'Information Thérapeutique » produite par la Haute Autorité de Santé (HAS). (49)

iii. Modalités d'administration

HUMIRA®, à la différence de REMICADE®, s'administre par **injection sous-cutanée**.

Cet anti-TNF doit d'abord être administré selon un schéma initial dit « **d'induction** » comprenant des injections aux **semaines 0 et 2**.

Deux schémas d'administration sont alors possibles :

- ✓ soit une dose de **160 mg** lors de la première injection (S0), suivie d'une dose de **80 mg** 2 semaines plus tard (S2). 80 mg étant la dose recommandée dans la plupart des cas.
- ✓ soit une dose initiale de **80 mg** (S0), suivie d'une dose de **40 mg** à effectuer 2 semaines plus tard (S2)

Ensuite, si le patient répond suffisamment bien à ce traitement d'induction, un traitement dit « d'entretien » aux posologies déterminées par le spécialiste sera proposé. Ce traitement d'entretien comprendra des injections à faire **toutes les 2 semaines** de manière régulière et rigoureuse.

Néanmoins, dans les situations qui le nécessiteront, le médecin pourra décider de les rapprocher à la fréquence d'une, voire de deux injections toutes les semaines. (48)

Il en existe deux présentations **pré-remplies** sur le marché, **la seringue** et **le stylo**, chacune dosées à **40 mg**. Ce produit doit être conservé dans le bas du **réfrigérateur** afin d'être maintenu à une température constante d'environ 4°C. Il doit ensuite être **sorti du réfrigérateur 30 minutes à 1 heure** avant l'injection dans le but d'éviter les douleurs liées à cet acte.

Adalimumab peut tout à fait être administré à domicile, soit par une infirmière diplômée d'Etat, soit par l'entourage du patient qui s'en sent capable, soit par le

malade lui-même, après avoir consciencieusement suivi une formation préalable à la technique des injections. (48)

iv. Précautions d'emploi avant instauration du traitement

Les précautions d'emploi à respecter avant l'instauration d'un traitement par adalimumab HUMIRA® sont les mêmes que ceux exposés pour l'infliximab.

Ces deux produits appartenant à la même classe thérapeutique, rappelé antérieurement, les mesures de précaution seront les mêmes quelques soit l'anti-TNF en question.

v. Suivi médical et risques d'effets secondaires

Comme pour l'anti-TNF vu précédemment, un patient suivant un traitement par adalimumab devra régulièrement réaliser des examens de routine afin d'évaluer l'efficacité du traitement et la survenue éventuelle d'effets indésirables.

Parmi ces effets secondaires, on retrouve :

▽ **Infections**

Ce risque est comparable à celui observé pour l'infliximab.

▽ **Phénomène d'immunisation**

Ce phénomène est moins marqué qu'avec l'infliximab car, comme énoncé plus haut, l'adalimumab est une protéine étrangère à l'organisme certes mais entièrement humanisée. Néanmoins, il est théoriquement possible que le patient développe, avec le temps, des anticorps dirigés contre ce médicament.

Cela peut n'avoir aucune conséquence, mais peut aussi être à l'origine d'une baisse de son efficacité. La prise de médicaments immunosuppresseurs, en association avec l'adalimumab, diminue significativement mais ne permet pas d'éteindre ce risque d'immunisation. (48)

▽ **Autres effets indésirables**

Les autres effets indésirables que l'on peut observer sous adalimumab sont exactement les mêmes que ceux retrouvés avec la prise d'Infliximab.

3. Certolizumab pégol CIMZIA®

i. Mécanisme d'action

Ce médicament, introduit sur le marché pharmaceutique sous le nom de certolizumab pégol pour sa dénomination commune internationale et commercialisé sous le nom de CIMZIA®, fait lui aussi parti de la classe des anticorps monoclonaux anti-TNF. Par définition, il a donc exactement le même mécanisme d'action que ces deux partenaires vus juste au-dessus.

La seule petite différence que l'on pourrait noter est que le certolizumab pégol est un fragment Fab d'anticorps humanisé recombinant dirigé contre le TNF soluble et transmembranaire, exprimé dans la bactérie *Escherichia coli* et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG). (10)

ii. Indications thérapeutiques

Au cours de la maladie de Crohn de l'adulte, le certolizumab pégol a fait l'objet de plusieurs études. Bien que la plupart de ces travaux ait démontré qu'il était plus efficace qu'un placebo, ce produit n'a actuellement pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prise en charge de cette maladie en France. Il est, en revanche, autorisé et commercialisé pour cette indication dans d'autres pays tels que les Etats-Unis, le Canada et la Suisse. (50)

Toutefois, en France, la situation du CIMZIA® est relativement floue. Sa prescription était possible dans le cadre de cette indication jusqu'en 2009, sous condition d'avoir préalablement formulé une demande d'ATU nominative. Depuis, aucune donnée réglementaire à ce sujet n'a été formulée.

Sinon, CIMZIA® est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle. Sa prescription et son renouvellement sont réservés aux spécialistes.

iii. Modalités d'administration

Certolizumab pégol CIMZIA® s'administre à l'aide d'injections **sous-cutanée**.

Comme pour l'infliximab et l'adalimumab, ce médicament est administré selon un schéma initial dit « **d'induction** » comprenant, cette fois-ci, des injections aux **semaines 0, 2 et 4**. Les doses utilisées sont à chaque fois de **400 mg**.

En cas de réponse au traitement d'induction, le certolizumab pégol pourra être poursuivi en traitement « **d'entretien** » par des injections régulières, ici, **toutes les 4 semaines**. Ces injections pourront aussi être rapprochées toutes les deux semaines si le médecin le juge nécessaire. (50)

Cette spécialité se présente également, comme pour l'adalimumab, sous forme de **seringue pré-remplie** ou de **stylo pré-rempli**, chacune dosées à **200 mg**. Afin d'atteindre la dose recommandée de **400 mg** par acte d'injection, le patient devra s'en administrer deux à la suite. Pour mémoire, les sites d'injection adaptés à ce mode d'administration sont la cuisse ou l'abdomen. Le patient pourra alterner les sites d'injection pour éviter tout problème.

Ainsi, après avoir suivi une formation adaptée à la technique d'injection et avec un suivi médical adéquat, les patients peuvent s'auto-injecter CIMZIA® directement à domicile.

En cas d'oubli d'une dose, il est recommandé aux patients de s'injecter celle-ci dès qu'ils s'en aperçoivent, puis d'injecter les doses suivantes aux dates et heures prévues. (51)

iv. Précautions d'emploi avant instauration du traitement

Les précautions d'emploi à respecter avant l'instauration d'un traitement par certolizumab pégol CIMZIA® sont les mêmes que celles exposées pour l'adalimumab HUMIRA®.

v. Suivi médical et risques d'effets secondaires

Les effets indésirables potentiels et le suivi médical imposé par cette biothérapie font donc aussi échos à l'HUMIRA®.

e) Les Autres Biothérapies

1. **Vedolizumab ENTYVIO®**

i. Mécanisme d'action

Vedolizumab, commercialisé sous le nom d'ENTYVIO® par le laboratoire Takeda, est une molécule apparue relativement récemment sur le marché européen.

Cette nouvelle biothérapie était très attendu, notamment pour les personnes devenues résistantes à tous les anti-TNF existants, car ce médicament est aussi un anticorps monoclonal mais présente un mécanisme d'action bien différent des anti-TNF.

En effet, le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se fixe sur l'intégrine $\alpha4\beta7$ exprimée par les lymphocytes T mémoires afin d'éviter son interaction avec MadCAM-1, un récepteur présent au niveau des cellules endothéliales intestinales.

En condition normale, cette interaction est requise pour le recrutement de leucocytes au niveau du site inflammatoire se développant dans le tractus gastro-intestinal.

Autrement dit, le vedolizumab ENTYVIO® limite ce recrutement anormalement élevé de cellules immunitaires afin de diminuer l'inflammation intestinale perpétuellement présente et amplifiée chez les patients atteints de maladie de Crohn. (52)

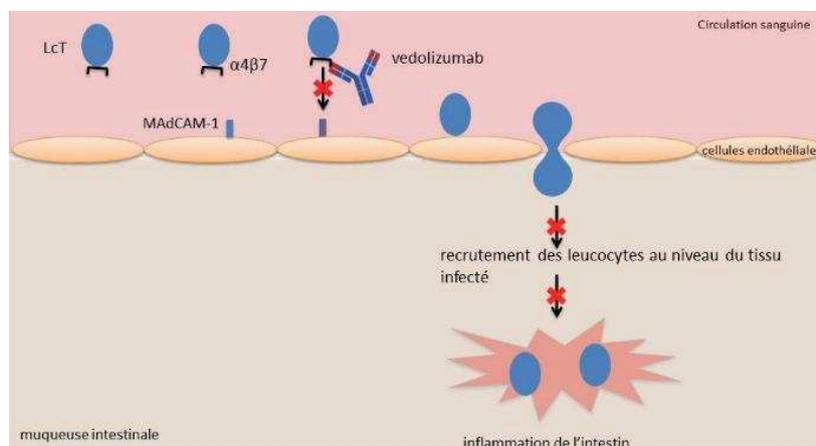


Schéma représentant le mécanisme d'action du vedolizumab ENTYVIO® (52)

Lorsque l'on effectue une injection de vedolizumab, celui-ci reste présent dans l'organisme pendant 3 à 4 mois avant d'être éliminé. (53)

ii. Indications thérapeutiques

Au cours des MICI, l'efficacité du vedolizumab a été démontrée chez l'adulte par des études qui l'ont comparé à un placebo. En 2014, ce médicament a donc obtenu une autorisation de mise sur le marché en France et en Europe pour cette indication. Il a alors été commercialisé et utilisé dans le traitement de fond de la maladie de Crohn. (54)

Mais, depuis le 7 janvier 2017, le remboursement de ce traitement par l'Assurance Maladie n'est plus assuré dans le cadre de la maladie de Crohn, que ce soit pour les patients en cours de traitement ou pour les nouveaux patients. Cela s'explique par le fait que les autorités de santé estiment la chose suivante : « Chez les patients naïfs d'anti-TNF, l'avis au remboursement est défavorable en raison d'un intérêt clinique insuffisant » puisque « le service médical rendu par ENTYVIO® dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité national au regard des thérapies disponibles chez les patients naïfs d'anti-TNF » et que « la spécialité ENTYVIO® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu chez les patients atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère en échec des traitements conventionnels ». (55)

Cette nouvelle donnée a ainsi conduit à un arrêt progressif de la prescription de ce traitement par les gastroentérologues, destinée que l'on peut attendre pour tous les médicaments dé-remboursés, voire même en voie de déremboursement.

Des négociations avec les autorités de santé et les laboratoires pharmaceutiques sont en cours pour résoudre cette situation. (53)

Néanmoins, il a quand même été établi que le vedolizumab ENTYVIO® était efficace :

- lors des poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une maladie de Crohn active non contrôlée, malgré un traitement conventionnel par corticoïdes, immunosuppresseurs et/ou anti-TNF bien

conduit ; ou bien en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires problématiques (53)

- par contre, chez les patients naïfs d'anti-TNF, la place du vedolizumab par rapport aux anti-TNF ne peut être précisée

A l'heure actuelle, il faut savoir qu'il n'existe pas de données connues concernant l'effet du vedolizumab sur les manifestations extra-intestinales associées aux MICI. (53)

iii. Modalités d'administration

Le vedolizumab ENTYVIO® est administré en milieu **hospitalier**, sur une durée de **30 minutes** environ, sous forme d'**une perfusion intraveineuse** (IV).

La dose de **300 mg** de vedolizumab contenue dans chaque perfusion est administrée une première fois, puis **2 et 6 semaines plus tard**. Les autres perfusions d'entretien se feront ensuite **toutes les 8 semaines**.

Lors des deux premières perfusions, une surveillance médicale accrue au cours de celles-ci et dans les deux heures qui suivent est demandée. Par contre, une heure de surveillance suffit lors des perfusions suivantes.

La fréquence des perfusions pourra être rapprochée toutes les 4 semaines si le médecin le juge nécessaire. (53)

iv. Précautions d'emploi avant instauration du traitement

La règle de mise étant toujours la même, avant de débiter un traitement par vedolizumab, le gastroentérologue devra s'assurer qu'il ne se trouve pas devant un cas qui contre-indique, au moins temporairement, son emploi ou qui nécessite des précautions particulières.

Le médecin devra donc s'assurer de :

- ✓ l'**absence d'infection active** car l'administration d'un immunomodulateur comme le vedolizumab pourrait aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive
- ✓ l'**absence d'abcès périnéal**, complication pouvant être provoquée par la maladie elle-même
- ✓ l'**absence d'infection chronique latente**, comme avant de débiter un traitement par anti-TNF. Ainsi, un bilan préalable comprenant un interrogatoire, des analyses sanguines et une radiographie pulmonaire sera indispensable afin de rechercher une probable infection silencieuse par le virus de l'hépatite B, par celui du SIDA ou encore par le bacille de Koch.
- ✓ l'**absence de cancer** au cours des **5 dernières années**, par précaution, car, comme toujours avec ces produits, on craint qu'une baisse d'immunité induite ne facilite la récurrence tumorale
- ✓ l'**absence de leuco-encéphalite multifocale**, maladie neurologique rare

Pour ce faire, il faudra :

- rechercher des cas de tuberculose déjà connus dans l'entourage du malade (famille, travail) ou des facteurs de risque favorisant le risque de contraction de la tuberculose (voyage ou résidence dans une région du monde à risque)
- vérifier que la vaccination par le BCG a bien été faite
- réaliser un test cutané IDR à la tuberculine ou un prélèvement sanguin avec le kit commercial QUANTIFERON® et une radiographie pulmonaire
- d'autres examens pourront parfois être nécessaires en cas d'anomalies ou de doute

La mise d'un patient sous vedolizumab 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** pendant la période de prise du

médicament. Dans cette catégorie de vaccins, on retrouve le vaccin contre la fièvre jaune, la tuberculose (BCG), la varicelle, le rotavirus, ainsi que le ROR. 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 ou du pneumocoque, peuvent être réalisés alors même que le traitement est en cours. (53)

v. Suivi médical et risques d'effets secondaires

Durant le traitement par vedolizumab, le patient devra être suivi par son médecin traitant et son gastroentérologue qui décidera, si besoin, de réaliser des examens particuliers supplémentaires de surveillance.

Il existe, en effet, un certain nombre d'effets indésirables provoqués par ce traitement immunomodulateur à surveiller de près pour ne pas mettre en danger le patient.

Parmi ces risques, on retrouve :

▽ **Infections**

Pour rappeler brièvement le fonctionnement du vedolizumab, celui-ci agit en empêchant l'infiltration des lymphocytes au niveau des organes cibles par neutralisation de l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$.

Or, dans le tube digestif, cette intégrine est la seule présente, mais il ne faut pas oublier qu'elle est également exprimée au niveau ORL, au niveau bronchique et au niveau des voies biliaires. Ainsi, comme cette intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ est mise en jeu dans les défenses de l'organisme contre les infections, il existe un risque théorique d'augmentation de leurs fréquences au niveau de ces organes cibles.

A ce jour, on ne sait pas si le vedolizumab augmente le risque d'infection intestinale. En revanche, des **infections respiratoires hautes** comme des pharyngites, des angines ou des laryngites ont un peu plus souvent été constatées sous ENTYVIO® que sous placebo. Il s'agissait cependant jusque-là d'infections sans gravité.

Bien que son mécanisme d'action soit tout à fait différent de celui des anti-TNF et qu'il n'y ait pas de preuve scientifique en ce sens à l'heure actuelle, il est possible que la mise d'un patient sous vedolizumab comporte le risque de réactiver une

infection latente, telle que la tuberculose, ou bien de favoriser d'autres infections. D'autres facteurs associés tels que les traitements administrés en association à ce produit, comme les corticoïdes et/ou les immunosuppresseurs, peuvent aussi favoriser la survenue d'infections.

Par analogie avec les anti-TNF, des mesures de dépistage systématique sont appliquées avant de débuter un protocole par vedolizumab ENTYVIO® et un suivi régulier sous traitement est systématiquement mis en place. (53)

De plus, de part leur finalité d'action, certains anticorps anti-intégrines et quelques agents immunosuppresseurs systémiques ont déjà été associés à un risque de Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive, abrégée sous l'acronyme LEMP.

Pour mémoire, la LEMP est une pathologie cérébrale infectieuse, opportuniste, rare mais extrêmement grave. Celle-ci se déclare secondairement à la réactivation, puis à la pénétration cérébrale du virus de John Cunningham (JCV), un polyomavirus naturellement présent dans l'environnement. Pour cela, le patient doit bien sûr être séropositif au virus JC.

Cette pathologie est subaiguë et évolutive, et correspond à une destruction massive de la gaine de myéline entourant les axones en raison d'une grande affinité du virus pour les oligodendrocytes.

Cet effet néfaste pouvant être mortel est souvent rapporté, et donc de plus en plus redouté, chez les patients atteints de Sclérose en Plaques traités au long cours par natalizumab TYSABRI®, un autre anticorps monoclonal humanisé ciblant la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$ exprimées en grande quantité par les leucocytes. Ces intégrines permettent normalement l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique (BHE) via les récepteurs endothéliaux VCAM-1 pour *Vascular Cell Adhesion Molecule-1*. Ainsi, en inhibant le complexe $\alpha 4\beta 1$ /VCAM-1 comme le fait le natalizumab, la pénétration des leucocytes au travers de la barrière hémato-encéphalique (BHE) devient impossible et la réaction inflammatoire locale n'est plus auto-entretenu. (56)

Selon les connaissances scientifiques actuelles et, à ce jour, aucun cas de LEMP n'a été observé sous vedolizumab. Il faut néanmoins tenir compte de ce risque potentiel et rester vigilant. (53)

▽ **Phénomène d'Immunisation**

L'ENTYVIO® étant une protéine étrangère à l'organisme, il est théoriquement possible, tout comme expliqué avec les anti-TNF, que le patient développe avec le temps des anticorps dirigés contre ce médicament.

Cela peut n'avoir aucune conséquence, mais peut aussi être à l'origine d'une baisse de son efficacité. Par contre, ici, on ne sait pas si la prise de médicaments immunosuppresseurs, en association avec le vedolizumab, peut atténuer ce phénomène.

De rares cas de réactions à la perfusion ont été à ce jour signalés avec ce produit. Lorsque ceux-ci se manifestaient, il s'agissait simplement de réactions d'hypersensibilité dont la majeure partie était d'une intensité légère à modérée.

Des manifestations allergiques graves semblent très rares avec le cet anti-intégrine.

(53)

▽ **Autres effets indésirables**

Chez certains patients, des céphalées et des douleurs articulaires peuvent survenir après les perfusions de vedolizumab. Ces inconvénients sont bien souvent passagers et peuvent uniquement nécessiter la prise ponctuelle de traitements antalgiques.

D'autres effets indésirables ont également été signalés chez des sujets mis sous vedolizumab, mais ils sont beaucoup plus rares et la responsabilité de ce médicament dans leur survenue est très incertaine. Le développement de cet anti-intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ est donc très surveillé et tous les incidents observés dans les pays où il est usité sont signalés, sans qu'on ait toujours la preuve formelle que c'est ce médicament, en particulier, qui en soit véritablement responsable. (53)

2. Ustekinumab STELARA®

i. Mécanisme d'action

Le principe actif du STELARA®, l'ustekinumab, est encore une fois un anticorps monoclonal conçu pour se lier et neutraliser deux cytokines du système immunitaire humain, nommées Interleukine-12 ou IL-12 et Interleukine-23 ou IL-23.

C'est un fait reconnu, ces cytokines interviennent dans l'inflammation du tube digestif et d'autres processus à l'origine de la maladie de Crohn.

Ainsi, en stoppant leur activité, ustekinumab réduit l'activité du système immunitaire et donc les symptômes de la maladie. Il joue ainsi le rôle d'un immunomodulateur. (57)

ii. Indications thérapeutiques

Depuis 2009, l'ustekinumab, commercialisé sous le nom de STELARA®, est connu sur le marché français car sa première indication était la prise en charge des patients atteints de psoriasis sévère.

Mais, depuis novembre 2016, le STELARA® a obtenu une extension d'indication et donc une nouvelle AMM européenne, fournie par l'Agence Médicale Européenne (EMA), pour la prise en charge de la maladie de Crohn. (57)

Pour preuve, le 8 mars 2017, la HAS proclame la phrase suivante : « STELARA® a désormais l'AMM dans le traitement de la maladie de Crohn (MC) active, modérée à sévère, chez les adultes qui ont eu une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ; ou par anti-TNF ; ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements ».

Selon cette même source, ce protocole médicamenteux doit être réservé à la prise en charge des patients en **échec d'un traitement conventionnel**, par corticoïdes ou immunosuppresseurs, et **d'au moins un anti-TNF** compte tenu de son efficacité démontrée et du besoin médical identifié dans cette population.

Chez les patients naïfs d'anti-TNF, sa place ne peut encore être précisée par rapport à ces derniers.

Par contre, une nouvelle présentation sous forme d'une solution à diluer pour perfusion intraveineuse dosée à 130 mg est mise à disposition uniquement pour l'induction du traitement de la MC. (58)

Toutes ces revendications ont ensuite permis, au mois de mars dernier, le remboursement de ce nouveau traitement pour cette nouvelle indication.

iii. Modalités d'administration

Dans le cadre actuel de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU), la première administration du STELARA® doit se faire par **voie intraveineuse** en milieu **hospitalier**, selon **une dose adaptée au poids** :

| <u>Poids du patient</u> | <u>Dose</u> |
|---|---------------|
| < ou = 55 kg | 260 mg |
| > 55 kg mais < ou = 85 kg | 390 mg |
| > 85 kg | 520 mg |

Ainsi, en moyenne, la posologie est de **6 mg/kg** environ. (59)

Ensuite, la deuxième injection d'ustekinumab se fera **8 semaines plus tard**, mais cette fois-ci par **voie sous-cutanée**, à la dose de **90 mg**. Puis, les injections suivantes pourront être faites à cette **même dose toutes les 8 à 12 semaines** suivant l'appréciation du médecin. (57)

Sur le marché, ce médicament se présente sous la forme de **seringues pré-remplies**. Ainsi, comme déjà évoqué précédemment pour l'adalimumab HUMIRA®, après avoir suivi une formation appropriée à la technique des injections sous-cutanées, les patients pourront s'auto-injecter le produit à domicile ou faire appel à une infirmière libérale. Pour rappel, les sites préférentiels d'injection de ces produits présentés sous la forme de stylos ou de seringues préremplies sont l'**abdomen** et **les cuisses**. Il est également très important de bien rappeler au patient l'importance de la rotation des sites d'injection.

Les seringues d'ustekinumab STELARA® se conservent dans l'emballage et au **réfrigérateur**, soit entre 2°C et 8°C. Mais, attention, ce médicament doit être maintenu à **température ambiante** pendant environ **30 minutes** avant administration. (57)

Dans tous les cas, et du moins pour l'instant, la prise de décision concernant la mise en route d'un traitement par ustekinumab sera collégiale en milieu hospitalier, public ou privé.

De plus, ce produit peut être utilisé seul ou en association avec un traitement immunosuppresseur comme l'azathioprine IMUREL®, la 6-mercaptopurine PURINETHOL® ou encore le méthotrexate METHOTREXATE®. (57)

D'un point de vue administratif, la prescription initiale hospitalière annuelle et les renouvellements doivent émaner d'un spécialiste en médecine interne ou en gastro-entérologie et hépatologie.

iv. Précautions d'emploi avant instauration du traitement

Avant d'instaurer un traitement par ustekinumab STELARA®, les gastroentérologues doivent absolument s'assurer de l'absence de contre-indications qui rendraient impossible la prise du traitement, au moins temporairement. (57)

Des examens médicaux devront donc être menés afin de vérifier :

- ✓ l'**absence d'infection évolutive**, dans la mesure où, comme il s'agit d'un anti-interleukine, l'ustekinumab pourrait aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive.

La maladie de Crohn pouvant en effet se compliquer d'abcès de l'anus ou de l'intestin, il est important de s'assurer de l'absence de cette complication avant de débiter ce traitement immunomodulateur.

Dans cette même optique, il faudra aussi rechercher la présence éventuelle d'infections dont on n'aurait pas fait le diagnostic jusqu'à présent, en réalisant des tests sanguins permettant de déceler la possible présence du virus de l'hépatite B, du virus de l'hépatite C ou du VIH.

- ✓ l'**absence** de signe en faveur d'**une tuberculose** passée inaperçue car, par le passé, des cas de réactivation d'une tuberculose latente ont été observés avec d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Pour ce faire, et comme déjà décrit pour d'autres médicaments utilisés dans la prise en charge de cette maladie, il est recommandé de :

- rechercher des cas de tuberculose déjà connus dans l'entourage du malade (famille, travail) ou la présence concomitante de facteurs de risque
- vérifier que la vaccination par le BCG a bien déjà été faite

- réaliser un test de révélation, soit cutané à l'aide d'une intradermo réaction (IDR) à la tuberculine, soit sanguin grâce au kit QUANTIFERON®, ainsi qu'une radiographie pulmonaire
 - d'autres examens sont parfois nécessaires en cas de doute
- ✓ l'**absence** de **cancer** au cours des **5 dernières années**, selon le principe de précaution car, comme souvent avec cette catégorie de médicament, on craint qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne facilite la récurrence.
- ✓ l'**absence** d'**allergie** au **latex** puisque le protège-aiguille de la seringue pré-remplie est fabriqué à partir de caoutchouc naturel. Ce dispositif pourrait alors provoquer des réactions d'hypersensibilité chez les personnes connus comme étant allergiques au latex. (57)

L'instauration d'un traitement par ustekinumab est, là encore, l'occasion de vérifier l'effective administration des vaccins obligatoires et/ou recommandés et d'effectuer les rappels utiles.

Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins dits « **vivants atténués** » sont **contre-indiqués**. Parmi ces vaccins, on peut citer le vaccin contre la fièvre jaune, le vaccin contre la tuberculose (BCG), le vaccin contre la varicelle, le vaccin contre le rotavirus, ainsi que le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole abrégé par le sigle ROR. Si toutefois ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits **au moins 3 semaines avant** le début du traitement.

En revanche, les vaccins dits « **inactivés** », comme celui de la grippe ou du pneumocoque par exemple, peuvent être réalisés alors même que le traitement est en cours. (57)

v. Suivi médical et risques d'effets secondaires

Durant son traitement par ustekinumab, le patient sera suivi de près par son médecin gastroentérologue qui décidera, au besoin, de réaliser des examens particuliers de surveillance afin de déceler, au plus vite, la survenue de tout problème :

▽ **Hypersensibilité**

Dans le cadre des études cliniques du STELARA®, des éruptions cutanées et des urticaires de type allergiques ont été observés chez moins de 1 % des patients. En cas de réaction de ce type, il est vivement recommandé au patient d'en informer très rapidement son médecin qui décidera alors, éventuellement, de l'arrêt immédiat de ce traitement.

Exceptionnellement, des cas d'allergies sévères ont déjà été décrits avec cet immunomodulateur dont la symptomatologie classique montre un gonflement du visage, un gonflement des lèvres, un gonflement de la bouche et des difficultés à respirer ou à avaler. L'apparition de ces symptômes, par contre, nécessite l'arrêt immédiat du STELARA®.

Parfois, mais assez rarement, une rougeur et/ou une douleur peuvent apparaître au niveau du site d'injection. Dans ce cas, il ne s'agit pas d'une allergie et ne nécessite donc pas l'arrêt de ce médicament. (57)

▽ **Infections**

L'ustekinumab agissant de façon très sélective en neutralisant spécifiquement les interleukines 12 et 23 uniquement, celui-ci ne perturbe pas les autres mécanismes de défense qui continuent à assurer normalement la protection de l'organisme contre les germes.

Certaines infections particulières ont néanmoins déjà été observées sous ustekinumab, sans qu'il soit toujours certain que ces désagréments soient directement en rapport avec ce traitement.

D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les autres traitements, corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, lorsqu'ils sont pris en même temps, peuvent favoriser leur survenue. Il s'agit habituellement d'**infections courantes** de type **infections dentaires, infections virales des voies aériennes, rhinopharyngites et sinusites**. Dans de rares cas, il peut s'agir d'infections spécifiques en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. On parle alors d'**infection opportuniste**.

Ainsi, lors de l'apparition d'une fièvre chez un patient traité par STELARA®, une consultation médicale s'avérera nécessaire. (57)

▽ **Autres effets indésirables**

Chez certaines personnes, des céphalées, des vertiges, des nausées, des douleurs musculaires et articulaires peuvent survenir après les injections d'ustekinumab. Ces effets indésirables faisant suite à l'administration du produit sont bien souvent passagers et peuvent uniquement nécessiter la prise ponctuelle de traitements antalgiques, comme du paracétamol par exemple.

D'autres effets indésirables ont également été signalés chez des sujets traités par STELARA®, et en particulier des infections de la peau, un zona et du psoriasis, mais ils sont beaucoup plus rares et la responsabilité de ce médicament dans leur survenue est très incertaine. L'ustekinumab est donc un traitement très surveillé et tous les incidents observés dans les pays où il est indiqué sont signalés, sans qu'on ait toujours la preuve formelle que c'est ce médicament, en particulier, qui en soit véritablement responsable.

Enfin, comme tous les immuno-modulateurs, ustekinumab STELARA® pourrait théoriquement augmenter le risque de cancer. Cependant, tous les patients ayant reçu ce produit au cours des études cliniques n'ont pas développé plus de tumeurs malignes que les patients recevant le placebo. (57)

f) **Les traitements médicamenteux de soutien**

Les patients souffrants de la maladie de Crohn présentent, généralement, en plus ou non des traitements déjà vus précédemment, d'autres médicaments d'appoints leur permettant de mieux vivre la situation quotidiennement.

Parmi les traitements de « confort » alternatifs proposés à ces patients, on retrouve classiquement :

- ✓ **Antibiotiques permettant une régulation de la population bactérienne siégeant au niveau de l'intestin et responsable pour une partie des désagréments de la maladie.**

L'antibiotique le plus utilisé dans ce contexte est le **métronidazole FLAGYL®** pouvant être pris soit par voie orale sous forme de comprimés dosés à 250 mg ou à 500 mg ou encore en suspension

buvable, soit sous forme de solution injectable pour perfusion dosée à 0,5%. Souvent, la posologie prescrite est de **1 à 1,5 g/jour**. Cet antibiotique fait parti de la famille des nitro-5-imidazolés dont la prescription est limitée dans le temps dut à sa mal tolérance digestive souvent précoce et à ses effets neuroleptiques plus tardifs qui régressent à l'arrêt du traitement. (60)

Néanmoins, d'autres antibiotiques appartenant à d'autres familles et présentés sous d'autres formes peuvent également être prescrits, et notamment les quinolones de deuxième génération. En effet, la **ciprofloxacine CIFLOX®** et l'**ofloxacine OFLOCET®**, tout deux présentés sous forme de comprimés pelliculés sécables, sont parfois prescrits à la posologie de **400 mg/jour** car sont mieux tolérés, mais entraînent aussi un grave risque de rupture tendineuse. (3)

✓ **Anti-diarrhéiques**

Certains patients atteints de MICI abusent de ces produits afin de tenter de mieux vivre au quotidien, de vivre une vie plus ou moins normale, sans penser à ces diarrhées incessantes.

Le tout est d'être très prudent, notamment avec le **lopéramide** commercialisé sous le nom d'**IMODIUM®** ou d'**ARESTAL®** qui doit être contre-indiqué en cas de poussées, il expose au risque d'occlusion en cas de sténose intestinale ou en période postopératoire immédiate et doit, enfin, être évité en cas de paralysie intestinale avec risque de perforation en cas d'atteinte colique étendue. (3)

Les autres anti-diarrhéiques classiques comme le **racécadotril TIORFAN®**, inhibiteur d'enképhalinasés intestinales et anti-sécrétoire permettant de réguler le transit en limitant la sécrétion d'eau au niveau de la lumière digestive, et la **diosmectite SMECTA®**, qui là est une argile, peuvent aussi être utilisés mais uniquement en cas de diarrhée postopératoire ou de diarrhée banale ! (3)

✓ **Antiulcéreux/Inhibiteurs de la Pompe à Protons IPP**

Les antiulcéreux les plus connus et les plus utilisés sont classiquement l'**oméprazole MOPRAL®** et l'**ésoméprazole INEXIUM®**.

Ces produits peuvent être utiles lorsque la maladie présente des localisations digestives hautes, soit plus spécifiquement au niveau de l'œsophage, de l'estomac ou du duodénum. Ces formes de la maladie de Crohn sont souvent très douloureuses et sont alors fréquemment associées à un traitement spécifique de type corticoïde ou immunosuppresseur tel que vu précédemment. (3)

✓ **Fer**

En moyenne, 45 % des personnes atteintes de MICI souffrent de carence martiale, principale cause d'anémie. Ce qui fait la particularité de ces anémies ferriprives est qu'elles peuvent aussi s'associer à une anémie inflammatoire !

Cependant et avant tout, il faut pouvoir dépister la présence de cette anémie. D'ailleurs, d'après le professeur Guillaume Savoye, hépatogastro-entérologue au CHU de Rouen, « pour traiter une carence martiale, il faut avant tout penser à la dépister. En cas de MICI, le dosage de la ferritine est suffisant pour prescrire une supplémentation en fer. Le seuil minimal de ferritine est fixé à 30 µg/L. Le traitement vise alors à faire remonter cette valeur à 100 µg/L ». (61)

Pour mémoire, la ferritine représente le stock en fer constitué par l'organisme.

Au cours des MICI, trois raisons peuvent s'associer afin d'expliquer cette carence martiale :

- Difficultés pour s'alimenter de façon équilibrée
- Saignements au niveau de l'intestin
- Inflammation empêchant l'absorption intestinale du fer (62)

Face à cette carence particulière, le fer à prendre par voie orale est le traitement de référence. Les spécialités que le patient pourrait alors

rencontrer sont, par exemple, **TARDYFERON®**, **FUMAFER®** ou encore **TIMOFEROL®**, mais ils peinent souvent à normaliser la ferritine. C'est pour cette raison qu'il est parfois préférable d'utiliser le fer par voie intraveineuse en cas de maladie de Crohn active, d'intolérance au fer oral et/ou de taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL. (61) Ce traitement par voie IV sera uniquement prescrit en milieu hospitalier en sachant que la dose maximale tolérée est de 20 mg/kg, sans jamais dépasser 1 000 mg par perfusion et par semaine. (62)

La formule du fer s'administrant par perfusion intraveineuse se nomme **le carboxymaltose ferrique** ou **FERINJECT®**.

Par rapport à la formule du fer à prendre par voie orale, le fer intraveineux présente l'avantage d'avoir une action beaucoup plus rapide et une bonne tolérance digestive. (62)

Comme tous les fers injectables, FERINJECT® doit être administré soit en hospitalisation ambulatoire, soit en hospitalisation traditionnelle.

De plus, le patient doit absolument être **médicalement surveillé pendant et après l'administration** de ce produit, durant **au moins 30 minutes**, afin de détecter l'apparition d'une éventuelle réaction d'hypersensibilité.

Cela se justifie par le fait qu'il existe un risque, certes faible, mais réel de réaction allergique pouvant apparaître à la suite de l'acte de perfusion. (62)

Les effets indésirables les plus souvent décrits à la suite d'une perfusion de FERINJECT® sont des nausées, des maux de tête, une réaction au point d'injection, des malaises, de l'hypertension, ainsi que des anomalies biologiques, dont notamment une augmentation transitoire de la phosphorémie et des transaminases.

Attention, ces effets indésirables peuvent survenir dans les 48 heures suivant la perfusion. (62)

FERINJECT® est naturellement contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à la substance active et/ou à l'un de ses

excipients, mais également en cas d'hypersensibilité connue avec d'autres fers injectables.

Par principe et logique, ce produit ne doit surtout pas être prescrit en l'absence de carence en fer. (62)

En termes de surveillance et de prévention des récurrences, il faut savoir qu'il est inutile de contrôler le taux de ferritine dans les 3 mois suivant la perfusion. Néanmoins, une récurrence reste toujours possible chez les patients atteints de MICI et justifie donc une surveillance étroite. (62)

Ce traitement sera prescrit aussi longtemps qu'il sera nécessaire afin de **restaurer le stock martial**, c'est-à-dire lorsque **le taux de ferritine sera supérieur à 100 µg/L**. (61)

✓ **Colestyramine QUESTRAN®**

La **colestyramine**, plus connue sous le nom commercial de **QUESTRAN®**, est en fait une résine basique synthétique échangeuse d'ions. Cette résine présentant une forte affinité pour les acides biliaires est utilisée dans le but de fixer ces derniers sous forme d'un complexe insoluble, ce qui inhibe leur cycle entéro-hépatique et donc augmente leur élimination fécale. (63)

Ce médicament présenté sous forme d'une poudre orale en sachet est effectivement recommandé par les gastro-entérologues chez les patients ayant subi une résection de l'intestin grêle afin d'améliorer leur qualité de vie, malgré que cette situation ne figure pas dans la liste de ses indications. Cela s'explique par le fait que lorsque le patient subit une résection de cette partie de l'intestin, les acides biliaires vont fatalement se retrouver en excès dans le côlon et provoquer un effet laxatif responsable de diarrhées supplémentaires.

✓ **Biphosphonates**

Du fait de l'inflammation permanente du tube digestif, de l'éventuelle prise d'une corticothérapie, de leur faible poids et de leur carence en vitamine D, 10 à 30 % des patients atteints de MICI souffrent d'ostéoporose à un âge assez jeune.

Ainsi, selon le docteur Vered Abitbol, « chez les patients sous corticothérapie au long cours, les recommandations sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose cortico-induite sont de mise ». (64)

Les mesures de prévention à respecter par rapport à ce risque d'ostéoporose de plus en plus craint chez les patients souffrants de la maladie de Crohn reposent donc sur :

- la recherche de la dose de corticoïdes la plus faible
- le fait de privilégier les traitements d'épargne cortisonique, c'est-à-dire les traitements de fond ne faisant pas appels à des produits contenant des corticoïdes
- des apports alimentaires suffisants en calcium et vitamine D
- une activité physique régulière
- une évaluation du risque de chutes et leurs préventions (64)

Chez la femme ménopausée et chez l'homme de moins de 50 ans traités par corticothérapie, le traitement reposera sur une évaluation individuelle de la situation.

Néanmoins, les biphosphonates sont le traitement de choix dans ce contexte. (64)

Pour rappel, les biphosphonates sont des médicaments permettant à la fois une diminution de la résorption osseuse et une augmentation de l'accrétion osseuse, renforçant la densité des os.

Comme souvent, ces produits existent sous différents noms et sous différentes formes galéniques.

Enfin, en supplément de tous ces traitements médicamenteux, une nutrition par voie entérale ou parentérale peut dans certaines situations être envisagée.

✓ **Téduglutide REVESTIVE®**

A ce sujet, et depuis juillet 2016, un médicament jusque-là réservé au marché hospitalier est désormais disponible en pharmacie de ville.

Ce médicament assez rarement utilisé a pour DCI « **téduglutide** » et est commercialisé sous le nom de **REVESTIVE®**.

Son unique indication est le traitement des patients âgés d'un an et plus présentant **un syndrome de l'intestin court**.

Pour faire simple, le syndrome de l'intestin court correspond à une insuffisance intestinale survenant à la suite d'une résection et laissant en place moins de 150 à 200 cm d'intestin grêle. Cette insuffisance est caractérisée par l'incapacité de l'intestin à assurer l'équilibre énergétique, protéique, hydro-électrolytique et l'équilibre en micronutriments de l'organisme.

Ces patients doivent néanmoins être dans un état stable après la période de 6 à 12 mois d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale pour bénéficier de ce nouveau traitement. (65)

Le principe actif de ce médicament orphelin, disponible en France depuis novembre 2015, est un analogue de synthèse du GLP-2 pour *human Glucagon-Like Peptide 2* obtenu par la technique de l'ADN recombinant.

Ce GLP-2 permet, en fait, l'augmentation de l'absorption intestinale des nutriments par :

- Augmentation du débit sanguin intestinal
- Réduction de la vitesse de passage des aliments dans l'intestin
- Réduction des sécrétions acides gastriques (65)

La prescription de ce médicament reste toutefois hospitalière malgré son arrivé récent en pharmacie d'officine et réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie ou aux médecins compétents en nutrition.

De plus, son utilisation nécessite une surveillance particulière. (66)

REVESTIVE® 5 mg se présente sous la forme d'une poudre blanche accompagnée d'un solvant limpide et incolore pour solution injectable, ainsi que d'une seringue pré-remplie de 0,5 mL de solvant. Chaque boîte contient généralement 28 flacons et seringues.

Après reconstitution de la solution, un flacon contient donc 5 mg de téduglutide dans 0.5 mL de solution. Le patient doit alors bien comprendre que chaque flacon est à usage unique et que la solution reconstituée doit être immédiatement utilisée.

Chez l'adulte, la dose recommandée est de **0,05 mg/kg de poids corporel** à administrer **1 fois par jour**.

Ce produit s'administre par voie sous-cutanée soit au niveau de l'abdomen, soit au niveau de la cuisse. La procédure à suivre par le patient est alors la même que celle entrevue pour l'administration de l'adalimumab où l'auto-injection par le patient lui-même peut être envisagée, à condition d'avoir suivi au préalable une formation dédiée. (65)

Ainsi, en pratique, avant l'instauration d'un traitement par REVESTIVE®, une coloscopie doit être réalisée afin de rechercher et de retirer d'éventuels polypes intestinaux. Cet examen sera alors à reconduire au moins 1 fois par an au cours des 2 premières années de traitement, puis au moins 1 fois tous les 5 ans ensuite.

Un ajustement de la posologie pourra être nécessaire afin d'optimiser la tolérance du patient à ce produit.

L'efficacité de ce traitement doit être évaluée après 6 mois d'utilisation et, en l'absence d'amélioration de l'état général du patient, le traitement devra être arrêté.

Cependant, un traitement continu par REVESTIVE® est souvent recommandé chez les patients pour lesquels la nutrition parentérale fut arrêtée. (65)

Malgré que ce médicament ne soit pas très utilisé à l'heure actuelle et que le recul sur ses effets indésirables ne soit pas suffisant, le pharmacien a le devoir d'informer ses patients sur les effets indésirables les plus fréquemment rapportés jusqu'à maintenant que sont :

- ▽ Douleurs abdominales et météorisme
- ▽ Infections des voies respiratoires
- ▽ Nausées
- ▽ Réactions au site d'injection
- ▽ Céphalées
- ▽ Vomissements
- ▽ Œdème périphérique

De plus, les patients recevant d'autres médicaments concomitants par voie orale, nécessitant notamment une adaptation de la dose ou à index thérapeutique étroit, doivent être étroitement surveillés en raison d'une possible augmentation de leurs absorptions. (65)

Attention, sur décision de la Commission de la Transparence de la HAS, ce produit est remboursable à hauteur de 65 % chez l'adulte mais est non remboursable chez les patients âgés de 1 à 17 ans car « la Commission considère que le service médical rendu (SMR I) par REVESTIVE® est important dans les indications de l'AMM » mais que « cette spécialité n'est qu'un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites ». (66)

III. Traitements non médicamenteux

a) L'Alimentation

Que les choses soient claires, aucun facteur alimentaire n'a de rôle clairement établi, du moins pour l'instant, dans la survenue des MICI.

Plusieurs études se penchent et s'intéressent pourtant actuellement à cette question qu'est « ***les habitudes alimentaires ont-elles véritablement un rôle dans le déclenchement et/ou le maintien de la maladie de Crohn ; et comment, en modifiant l'alimentation, serait-il possible d'améliorer la clinique de la maladie ?*** ».

Des expériences sur modèles animaux ont par exemple révélé que le fer et les acides aminés soufrés (méthionine et cystéine), que l'on peut retrouver en grande concentration dans les viandes, constitueraient des facteurs de risque de la maladie de Crohn. Mais, curieusement, l'apport alimentaire en zinc, dont la viande est aussi une source importante, serait inversement associé au risque de développer la maladie.

En revanche, une alimentation riche en fruits et légumes serait volontiers associée à un moindre risque de développer une maladie de Crohn par rapport à ceux qui en consomment peu, et contribuerait à réduire le nombre de poussées. (67)

Néanmoins, l'Organisation Mondiale de Gastro-entérologie (*World Gastroenterology Organisation*) affirme que l'alimentation à base de fibres est potentiellement bénéfique chez les patients atteints de MICI et recommande, en même temps, de réduire les apports en fibres alimentaires durant les moments de poussées. (68)

Ensuite, nous savons désormais que les facteurs alimentaires peuvent également agir comme ligands sur des récepteurs jouant un rôle dans le maintien de l'homéostasie intestinale. Le récepteur aryl-hydrocarbure, par exemple, exprimé à la surface des cellules dendritiques intestinales et des lymphocytes, contribue au maintien de l'intégrité de l'épithélium, en partie grâce à l'induction d'IL-22 qui stimule la production de peptides antimicrobiens et la formation de mucus. Cela est possible car ce récepteur présente plusieurs ligands dont certains sont présents dans les aliments. Ceux-ci comprennent les métabolites de l'indole ou du tryptophane dérivés des légumes, les stilbènes comme le resvératrol présent dans le raisin et le vin rouge, les caroténoïdes présents dans les légumes de couleur rouge, jaune et orange, et les flavonoïdes présents dans de nombreuses plantes arborant une couleur jaune. Ainsi, une anomalie au niveau de ce récepteur remettrait alors en question l'intégrité de l'homéostasie intestinale et pourrait donc potentiellement être en partie impliquée dans la physiopathologie de la maladie. (69)

De plus, suivant la composition des repas, les éléments générés dans l'intestin vont non seulement dépendre du type de substrat consommé, mais aussi du type de bactéries qui les métabolisent. Pour reprendre le métabolisme des fibres alimentaires, les métabolites formés permettent pour certains d'augmenter la production d'acide gras à courte chaîne via la fermentation bactérienne colique. Par expérimentations, les acides gras à courte chaîne modulent la prolifération cellulaire, l'expression des gènes, ainsi que les réponses immunitaires.

Les acides gras à courte chaîne protégeraient donc des MICI.

D'autres facteurs alimentaires, comme les graisses, sont très étudiés dans ce cadre. Il a ainsi été démontré que les acides gras à longue chaîne de type oméga-3, composant majeur de l'huile de poisson ou encore retrouvé dans les huiles végétales, protégeraient de la colite sur des modèles animaux. Les mécanismes d'action qui expliqueraient cela sont l'amélioration de la fonction de barrière intestinale, la diminution de l'expression de cytokines, l'inhibition des eicosanoïdes inflammatoires (prostaglandines et leucotriènes), la diminution de l'expression des molécules d'adhésion et des modifications au sein du microbiote intestinal.

En effet, selon les découvertes récentes en recherche scientifique, les récepteurs de l'immunité innée, tels que les TLR, sont activés par les acides gras saturés, alors qu'ils sont inhibés par les acides gras polyinsaturés oméga-3.

Inversement, des souris nourries selon une alimentation riche en acides gras à chaîne longue de type oméga-6, retrouvés dans l'huile de maïs par exemple, exacerbe la colite et enrichit le microbiote intestinal de bactéries qui induisent naturellement l'inflammation comme les bactéries du genre *Clostridium*. (69)

Pour faire le point, les acides gras de type oméga-6, en particulier l'acide arachidonique et probablement l'acide linoléique, ont tendance à être inflammatoires, alors que les acides gras de type oméga-3, tels que l'acide linoléique provenant principalement des végétaux, l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque provenant du poisson, ont des effets anti-inflammatoires apparemment importants.

De la même façon, les acides gras à chaînes courtes et les triglycérides à chaîne moyenne ont déjà démontrés leur activité anti-inflammatoire.

Pour résumer, les caractéristiques d'un régime occidental incluant la consommation importante de glucides et un régime alimentaire élevé en calories diminuerait la diversité du microbiote intestinal et potentialiserait donc l'évolution de la maladie de Crohn.

En revanche, un régime plutôt méditerranéen composé essentiellement de légumes et de fruits augmenterait la diversité du microbiote intestinal, bénéfique sur la symptomatologie de la maladie.

De plus, à la consommation de raisin ou de vin rouge, riches en resvératrol, a été associée une augmentation de la population bactérienne en *Faecalibacterium prausnitzii*, espèce productrice de butyrate protégeant contre le cancer colorectal, dont les propriétés anti-inflammatoires ont été proposées à ces patients. (69)

Enfin, une carence en vitamine D a été étudiée comme facteur de risque potentiel de MICI et la supplémentation a montré de possibles bénéfices thérapeutiques.

Cette étude est à l'origine d'une simple observation puisque, selon les données épidémiologiques, les pays les plus touchés par ce fléau sont les pays nordiques. Or, les carences en vitamines D sont très fréquentes dans ces pays et sont la conséquence, formellement démontré depuis longtemps, d'un taux d'ensoleillement moyen annuel relativement bas. De plus, peu d'aliments renferment cette vitamine.

Fort de cette constatation, *Jorgensen et al.* avance une hypothèse selon laquelle « *le développement d'une maladie auto-immune serait associé à de faibles taux de vitamine D* ». (70)

Pour tester et prouver son hypothèse, ce chercheur a mis en place un essai randomisé où, d'un côté, 46 patients atteints de la maladie de Crohn ont reçus une dose de vitamine D3 de 1 200 UI, une fois par jour, pendant 12 mois et, de l'autre côté, 48 patients sélectionnées selon les mêmes critères ont reçu un placebo sur la même durée.

La conclusion qui ressort de cet essai est que la supplémentation en vitamine D3 augmente bien les taux en vitamine D des participants et réduit significativement de 29 à 13 % la proportion de patients ayant des poussées. Cela serait dû à l'effet régulateur de la vitamine D sur l'expression génique.

La supplémentation en vitamine D semble donc indispensable chez ces patients. (70)

Autrement dit, si les habitudes alimentaires participent à l'étiologie des MICI, il semble logique de considérer qu'adapter son alimentation est une stratégie thérapeutique intéressante.

Mais, parce que la plupart des aliments contiennent un grand nombre de nutriments différents ; isoler, rechercher et observer les effets ou les impacts de chaque nutriment relève d'un véritable défi. (69)

Ainsi, le « régime » alimentaire recommandé aux patients souffrants de la maladie de Crohn n'a, en général, pas pour objectif de « traiter », voire de « guérir » ou encore d' « empêcher la rechute » de la maladie, mais simplement de diminuer, d'éteindre et de faire disparaître certains symptômes de la maladie.

Ce « régime » alimentaire doit donc absolument être adapté aux symptômes de la maladie et à l'état nutritionnel du patient. Il sera ainsi différent pour chaque malade, selon qu'il se trouve en phase de poussées évolutives ou en phase de rémission.

Dès lors, lorsque la rémission est obtenue et durant toute la phase de quiescence, ce « régime » alimentaire devra être progressivement élargi pour se rapprocher le plus possible d'une alimentation normale. (71)

Lors des phases actives de la maladie, l'alimentation a trois buts essentiels :

- ✓ **Maintenir ou restaurer un bon état nutritionnel** grâce à **des apports suffisants** en **protéines**, en **vitamines**, en **sels minéraux** et en **oligo-éléments**
- ✓ **Atténuer les diarrhées** lorsqu'elles existent, d'où **un régime pauvre en fibres alimentaires** et en **lactose**, aussi appelé « **régime sans résidus** »
- ✓ **Contribuer à obtenir la rémission** (71)

Dans la littérature, un certain nombre de conseils et de recommandations sont régulièrement repris dans ce contexte particulier.

Tout d'abord, ce que l'on peut conseiller en pratique à ses patients en termes d'aliments, afin de limiter les désagréments inhérents à leur maladie, c'est par exemple la compote de pommes, la poire, la banane ou encore la pêche cuite.

La règle d'or à respecter avec les fruits, surtout pour les patients atteints de MICI, c'est de les consommer plutôt bien mûrs car, à cet état, les fibres sont beaucoup moins présentes.

Par contre, ce qui n'est surtout pas recommandé chez ces patients, ce sont essentiellement les pruneaux sous toutes ces formes car présente un aspect laxatif, ainsi que les fruits en boîte, les fruits secs et tous les agrumes en général, bien trop acides et donc irritants pour la muqueuse intestinale.

Du point de vue des légumes, il est possible de conseiller les carottes cuites, les haricots verts, les betteraves rouges, les feuilles de salade ou encore les tomates, toujours avec parcimonie !

Malheureusement, le chou sous toutes ces formes, les épinards, les oignons et les piments par exemple sont plutôt déconseillés.

Parmi les féculents autorisés, on retrouve classiquement la pomme de terre, le riz, les pâtes, le pain grillé, etc...

Quant aux poissons et aux viandes bien cuits, ils sont essentiels afin d'apporter des protéines en quantité suffisante.

A coté de cela, beaucoup d'autres aliments ne sont habituellement pas recommandés dans le régime alimentaire des MICI. Cela concerne, par exemple, la

plupart des produits laitiers comme les fromages fermentés ou la crème fraîche, mais aussi le café, les boissons gazeuses, les alcools forts et les fritures.

Les sucreries sont autorisées et, de toute façon, il est de nos jours difficile de ne pas en retrouver un peu partout, comme d'ailleurs le sel utilisé comme agent de conservation.

Néanmoins, il est très extrêmement important de mettre en garde le patient traité par corticoïdes sur les risques d'hyperglycémies aggravées s'il ne fait pas attention à sa consommation de sucres car, comme décrit précédemment, les corticoïdes à action systémique ont un effet sur le métabolisme glucidique. (72)

Ensuite, comme tout à chacun le sait certainement, le mode de cuisson des aliments est très important afin de conserver leurs valeurs nutritives, leurs vitamines, les minéraux, mais aussi les saveurs de chacun d'entre eux.

Ainsi, parmi la multitude des moyens modernes mis à la disposition de l'Homme vivant au XXI^{ème} siècle, on ne peut que fortement conseiller la cuisson à l'étouffée. Ce mode de cuisson, recommandé dans la plupart des cas, n'est pas toujours possible mais est extrêmement bénéfique car il évite la fuite des vitamines et des minéraux. De plus, puisque le temps de cuisson est plus rapide, la perte des nutriments est bien inférieure par rapport aux autres modes de cuisson.

Les autres modes de cuisson justement, tels que la cuisson au four, en immersion dans l'eau ou au micro-ondes conviennent également tout à fait. (72)

Après avoir prodiguer toutes ces recommandations aux patients atteints de la maladie de Crohn, il faut garder à l'esprit et surtout bien faire comprendre au patient que rien n'est formellement vrai dans la vie de tous les jours, que tout est assez subjectif à ce niveau.

Ces règles de vie générales ne conviendront pas forcément à tout le monde. Il n'y a donc, en soit, finalement pas de règles prédéfinies.

Ce qu'il faut, c'est aider le patient à appréhender sa maladie, à percevoir les changements s'opérer en son sein, à prévoir les périodes plus compliquées que les autres et, avant tout, à écouter son corps meurtri au quotidien par la douleur. (72)

Le mieux serait encore de consulter **une diététicienne !**

b) La Curcumine

Le Curcuma, encore appelé *Curcuma longa* ou *Curcuma domestica*, est un ingrédient majeur de la poudre de curry, une épice couramment trouvée dans les aliments sud-asiatiques.

Attention, on peut aussi entendre parler de « Safran des Indes » ou de « Jiang Huang » pour désigner le Curcuma.

En effet, le curcuma est une plante originaire d'Asie du Sud mais cultivée dans les régions tropicales du monde. Le rhizome est utilisé comme épice dans les cuisines régionales et comme colorant dans les aliments et/ou les cosmétiques pour sa couleur jaune-orange. Il est également utilisé en médecine traditionnelle pour améliorer la circulation et la digestion.

Les extraits de curcuma sont actuellement commercialisés en tant que compléments alimentaires pour améliorer la mémoire, l'arthrite, l'inflammation et la prévention du cancer.

Les constituants actifs de cette plante sont l'huile de turmerone et les curcuminoïdes solubles dans l'eau dont fait principalement parti la curcumine faisant l'objet de la plupart des recherches.

Des études *in vitro* suggèrent en effet que la curcumine, principal ingrédient bioactif du curcuma, présente des propriétés neuroprotectrices, cholérétiques, anti-inflammatoires, immunomodulatrices, antiprolifératives, des effets chimio-préventifs et agirait comme un phytoestrogène faible.

Si l'on essaye de comprendre un peu le mécanisme d'action de ce principe actif, une méta-analyse d'essais cliniques randomisés a révélé que la curcumine est efficace pour diminuer la concentration du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF) qui, pour rappel, est un médiateur clé dans de nombreuses maladies inflammatoires.

Cependant, mis à part cela, nous ne disposons pas de beaucoup plus d'informations. Nous savons juste que le curcuma a démontré des activités anti-inflammatoires et anticancéreuses dans des études de laboratoire mais plus de données sont nécessaires pour vérifier ses avantages. (73)

Si l'on résume, les utilisations supposées de la Curcumine sont :

- Prévention du cancer
- Traitement des infections
- Réduction de l'inflammation
- Traitement des calculs rénaux
- Estomac et gaz intestinaux (73)

Cela explique donc l'actuelle grande popularité de cette épice, retrouvée dans des compléments alimentaires vendus notamment en pharmacie, chez les patients souffrant de la maladie de Crohn.

Même si les effets de la Curcumine sont encore à démontrer, ces effets potentiels annoncés redonnent espoir aux patients qui voit en elle une alternative moins agressive et beaucoup plus naturelle à leurs traitements.

Cela reste à prouver...

Il faudra, par contre, être très vigilant avec la Curcumine car celle-ci présente à priori énormément d'interactions, et notamment des interactions médicamenteuses.

Enfin, les seuls effets secondaires rapportés à la suite de la prise de Curcumine sont une urticaire et une dermatite allergique.

c) L'arrêt du tabac

Arrêter de fumer est évidemment bénéfique pour la santé de tous les fumeurs, mais encore d'avantage pour les patients souffrant d'une maladie de Crohn.

En effet, comme exposé au tout début de cet écrit, vers la fin de la première partie, le tabac est le premier facteur de risque favorisant la survenue, les complications et la récurrence de la maladie.

Le sevrage tabagique contribue donc à l'amélioration de l'état de santé du patient et joue positivement un rôle sur l'évolution de sa maladie. (74)

Ainsi, en arrêtant totalement de fumer, le patient met toutes les chances de son côté de :

- ✓ **Réduire la fréquence des poussées**
- ✓ **Diminuer le risque de récidives postopératoires**
- ✓ **Nécessiter moins la mise sous corticoïdes et/ou immunosuppresseurs**

L'arrêt du tabagisme fait donc actuellement partie intégrante de la prise en charge des patients atteints de la maladie de Crohn. Les bénéfices de cet arrêt s'obtiennent au bout d'un an de sevrage et persistent tant que le patient ne fume plus. (74)

Cela peut naturellement être très compliqué à gérer pour le patient, mais aussi pour sa famille et son entourage. Le soutien de ces derniers est néanmoins indispensable à la réussite de cette conquête !

De nombreux moments clés s'avèrent appropriés à cet arrêt, et notamment :

- Lors du **diagnostic**, à la première consultation avec le gastroentérologue.
- Lors d'**une intervention chirurgicale** où l'arrêt du tabac est jugé nécessaire 6 à 8 semaines avant l'opération, et jusqu'à la fin de la cicatrisation des lésions pour limiter le risque de complications. A ce moment-là, il est indispensable d'encourager le malade à continuer sur cette voie et à ne pas reprendre après l'opération, en lui rappelant notamment que tout arrêt est bénéfique.
- Au moment d'**une hospitalisation** suite à une forte poussée ou à une complication quelconque où, là encore, les moments cigarettes sont rares.
- Lors de **la grossesse** ou d'un souhait de grossesse pour les femmes, ou encore après l'arrivée du nourrisson pour qui la fumée de cigarette, aussi appelé tabagisme passif, est nocif.
- A l'occasion d'**un changement thérapeutique majeur**.
- Au cours d'**une consultation de deuxième avis**.
- A **la survenue d'une autre pathologie** due au tabac, comme des problèmes respiratoires ou cardiovasculaires.

A coté de ces moments considérés comme « clés » dans la vie de ces patients, chaque individu est libre de décider la date à laquelle il souhaite s'arrêter et entamer la démarche de sevrage, seul ou accompagné. (74)

Le problème à cette belle théorie brute de décoffrage est que les malades se trouvant dans cette situation se posent une question tout aussi indispensable que fataliste : « Comment vais-je pouvoir totalement arrêter de fumer ? ».

En effet, il est vrai que fumer entraîne **une dépendance physique, psychique et comportementale** qui peut parfois être très forte.

Si le patient en ressent le besoin, il ne doit surtout pas hésiter à se faire aider par un médecin généraliste, un médecin spécialiste, un tabacologue, ou par des associations.

Ces derniers seront en mesure d'expliquer les mécanismes de cette dépendance, expliquer ce qu'il faut faire face aux réflexes et aux habitudes prises par le fumeur, expliquer quel traitement médicamenteux adéquat prendre et, surtout, devront accompagner le patient dans sa démarche aussi longtemps que nécessaire. (74)

Ainsi, pour arrêter totalement de fumer, le patient présentant une MICI pourra :

- ✓ commencer par demander la réalisation d'un bilan pour connaître le niveau d'addiction au tabac.
- ✓ s'adresser à des personnes expertes qui donneront des informations correctes et précises sur le sevrage tabagique, qui prendront en charge le patient dans sa globalité et qui s'assureront de son suivi dans le temps.
- ✓ utiliser un traitement adapté à sa dépendance où pourront lui être proposé des thérapies comportementales et cognitives, des médicaments d'aide à l'arrêt du tabac, ainsi que des substituts nicotiques existants à différents dosages et en différentes formes galéniques. Ces médicaments peuvent, dans certaines mesures, être pris en charge par l'assurance maladie. Il reviendra alors au médecin, mais aussi et surtout au patient, de trouver la thérapie la plus adaptée. (74)

En tant que pharmacien, ce rôle de prévention et d'éducation est très important.

Il est de notre devoir de prévenir les patients sur les différents risques auxquels il s'expose, ainsi qu'à tout faire pour améliorer sa qualité de vie et ralentir la progression de sa maladie.

d) La prise en charge du stress

Malgré que le stress ne soit toujours pas reconnu comme facteur de risque de la maladie de Crohn, bien des cas montrent cette composante dans le déclenchement de la maladie et/ou la fréquence et l'intensité des poussées.

Le stress est quelque chose de très difficile à appréhender, à contrôler et à gérer dans la vie de tous les jours, même pour une personne non malade.

L'angoisse, la peur, l'anxiété, le trac et plus encore, engendrées ou non par la présence de la maladie, sont des sentiments tellement complexes que différentes approches existent pour essayer de les enrayer, sans toutefois savoir laquelle est la meilleure solution. (72)

Dans ce contexte de MICI, et pour aider au mieux les patients, il est possible de leurs conseiller plusieurs activités de décompressions telles que :

- **Le sport**, comme la marche par exemple ou la natation.
Cependant, et avant tout, cette activité doit correspondre au patient et à ses attentes. Donc, comme à cœur vaillant rien n'est impossible, si le patient exprime l'envie de pratiquer des activités sportives plus poussées, il faut l'encourager dans sa démarche !
Cela ne pourra être que bénéfique pour sa santé physique et mentale.
- **Le yoga**, car cette discipline spirituelle et corporelle très douce vise à libérer l'esprit des contraintes du corps. C'est donc avant tout un état d'esprit.
- **L'hypnose**, pratique très ancienne qui désigne un état de conscience modifié, distinct du sommeil, et existant sous plusieurs formes.
- **L'acupuncture**
- Consultation chez **un ostéopathe** (72)

Finalement, les objectifs de cette prise en charge sont :

- Améliorer l'état psychologique du patient
- Apprendre à mieux gérer son stress, ses émotions et la douleur
- Se préparer mentalement aux examens médicaux, scolaires, professionnels et autres
- Apprendre le « lâcher prise » et vivre l'instant présent
- Limiter les troubles fonctionnels intestinaux

- Se préparer à la maternité pour la femme
- Soulager certaines phobies, notamment en rapport avec l'alimentation (72)

Il ne faut en finalité pas oublier que le corps et le mental sont étroitement liés et, que de ce fait, toute aide extérieure peut être la bienvenue.

Le fait de consulter régulièrement **une psychologue** peut donc s'avérer très bénéfique pour ces patients. (72)

e) **La chirurgie**

Dans le cadre de la maladie de Crohn, la chirurgie devient nécessaire lorsque le traitement médical n'est plus efficace ou lorsque survient une grave complication.

Cependant, celle-ci ne permettra malheureusement pas une guérison définitive du malade. Une récurrence reste donc toujours possible.

Autrement dit, cette option ne peut pas être considérée comme un traitement de première intention, mais au contraire considérée comme une solution imposée par l'échec du traitement médical ou par l'apparition de multiples complications. (75)

En outre, la chirurgie s'impose face à des situations très complexes et difficiles comme :

- **Récurrences après une première résection chirurgicale**
- **Sténoses multiples de l'intestin grêle**
- **Maladie de Crohn colorectale**
- **Atteinte ano-périnéale**

Dans ces différents contextes, la chirurgie peut être indiquée et s'avérer très efficace, mais peut aussi parfois revêtir un caractère néfaste pour le patient.

Cette solution extrême ne doit donc être proposée qu'après et uniquement après échec d'un traitement médical intensif. (76)

L'actuelle réalité est que beaucoup de ces malades doivent un jour ou l'autre être opérés.

En situation d'urgence, l'opération est jugée indispensable en cas de perforations de l'intestin pouvant donner des abcès, voire une péritonite, mais aussi en cas d'occlusions intestinales, voire de colites graves.

Dans les autres situations, la chirurgie s'avère nécessaire quand les signes de la maladie deviennent trop pénibles à supporter du fait de la présence de fistules, de sténoses, d'infections, de la fatigue et/ou de l'amaigrissement.

Une préparation du patient sera souvent nécessaire avant l'opération avec mise au repos de l'intestin durant un certain nombre de jours. (75)

En cas de lésions présentes au niveau de l'intestin grêle, il peut être proposé :

- ❖ **Une résection iléo-caecale** consistant en une ablation du grêle et, pour des raisons techniques, celle du caecum qui est la partie initiale du colon avec anastomose iléo-colique. Dans cette configuration, il n'y a pas de nécessité de poser une poche de stomie.

Cette opération peut parfois être réalisée sous coelioscopie, méthode peu invasive en chirurgie.

- ❖ **Une résection de l'intestin grêle sans toucher au colon** si la partie terminale de l'intestin grêle est sans anomalies.

- ❖ **Une plastie de l'intestin grêle**, aussi appelée **stricturoplastie**.

Cette méthode consiste en l'élargissement d'un court segment de l'intestin grêle rétréci en ouvrant celui-ci suivant l'axe longitudinal et en le saturant transversalement. Ici, la nécessité de poser une stomie temporaire est rare, sauf dans des cas d'abcès ou de péritonite. (75)

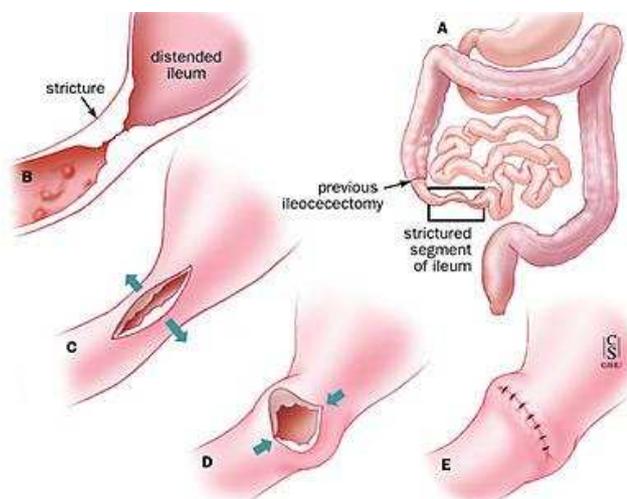


Image représentant schématiquement la procédure de stricturoplastie (77)

Par contre, pour les lésions du côlon et du rectum, d'autres solutions chirurgicales peuvent être envisagées :

- ❖ **Colectomie segmentaire ou ablation partielle du côlon** lorsque les lésions sont parfaitement localisées.

- ❖ **Colectomie subtotalaire, suivie d'une iléostomie et d'une sigmoïdostomie.**

Ces opérations avec pose de stomies sont nécessaires en cas de maladie évoluant rapidement et dangereusement sur le côlon, souvent en urgence, chez des patients affaiblis. Puis, quelques mois après l'intervention, le spécialiste jugera de la possibilité de raccorder l'intestin grêle au rectum et de supprimer la poche.

- ❖ **Colectomie totale avec anastomose iléo-rectale**, parfois **une iléostomie**, pour une durée de 2 à 3 mois, le temps de la cicatrisation entre l'intestin grêle et le rectum. Cette opération est réalisable en cas de colites graves chroniques.

- ❖ **Colo-proctectomie totale**, signifiant **ablation totale du côlon et du rectum avec iléostomie définitive.**

Cette ablation totale et définitive reste à ce jour la seule solution existante, chirurgicalement parlant, si les signes cliniques sont trop pénibles, en particulier lorsqu'il existe en plus d'une colite ou d'une rectite, des fistules anales, vaginales ou une incontinence.

La décision de la réalisation de cette opération est lourde à prendre, mais le confort de vie du patient sera meilleur avec une poche de stomie qu'avec les multiples inconvénients qu'engendre la maladie de Crohn.

- ❖ **Autres interventions chirurgicales**

Les abcès doivent être incisés sous anesthésie générale.

En cas de fistules, il peut être utile de mettre en place un drain élastique durant un certain temps plus ou moins long.

D'autres lésions graves existent également, c'est le cas du rétrécissement anal, de l'incontinence des matières fécales ou encore des ulcérations autour de l'anus. Ces dernières affections sont généralement résistantes

aux différents traitements médicamenteux et sont des complications pour lesquels les opérations programmées sont aléatoires. (75)

Sans oublier non plus le cancer colorectal qui peut bien entendu faire l'objet d'une intervention chirurgicale.

Pour conclure, il faut retenir que plus la chirurgie digestive expose à de multiples conséquences, notamment fonctionnelles, nutritionnelles et psychologiques, moins elle doit être envisagée et proposée au patient ! (76)

PARTIE III

EDUCATION THERAPEUTIQUE

DES PATIENTS ATTEINTS DE

LA MALADIE DE CROHN

I. Définition de l'Education Thérapeutique du Patient

Selon la définition du rapport OMS-Europe publié en 1996, l'éducation thérapeutique du patient « *vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie* ». (78)

De plus, selon les recommandations de la HAS, les programmes d'ETP doivent suivre un processus fait de 4 étapes que sont :

- Réalisation d'un diagnostic éducatif
- Proposition d'une intervention éducative personnalisée
- Réalisation de plusieurs séances d'éducation
- Evaluation des acquis du patient (79)

La maladie de Crohn étant une maladie chronique extrêmement difficile à vivre au quotidien, l'éducation thérapeutique semble tout à fait appropriée afin d'améliorer autant que possible la qualité de vie de ces patients.

Actuellement, des programmes d'éducation thérapeutique existent dans le cadre de cette maladie mais ne sont pas très connus du grand public.

Un programme d'éducation thérapeutique en particulier est entièrement et spécifiquement dédié aux MICI. Ce programme fièrement intitulé « **EDU-MICI** » a été conçu sous la responsabilité d'un comité scientifique issu du Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID) et de l'Association François Aupetit (AFA). (79)

II. Objectifs de l'Education Thérapeutique dans les MICI

Les MICI constituent indéniablement un terrain idéal pour l'Education Thérapeutique des Patients (ETP). En effet, les patients souffrants de la maladie de Crohn sont sans doute l'une des cibles privilégiées car il s'agit bien souvent de sujets jeunes porteurs d'une maladie chronique. (80)

Selon les experts, cet ETP devrait intervenir à deux moments clefs dans la vie du patient :

- Au moment de la découverte de la maladie ou, au mieux, dans les 6 premiers mois suivants le diagnostic.

Le diagnostic d'annonce est donc le moment déterminant pour faire comprendre à ces patients la notion de « **maladie chronique** » qui nécessitera un « **traitement au long cours** ». Pour cela, des connaissances suffisantes doivent être acquises par le patient afin qu'il soit en mesure de véritablement comprendre ce que représente sa maladie, sa localisation, ses facteurs de risques, ses impacts, ses possibilités d'évolution et ses traitements qui ne devront surtout pas être arrêtés sans avis médical. (80)

- Lors d'un changement de thérapeutique jugé nécessaire en raison d'une aggravation de la maladie.

Pour rappel, lorsqu'une modification de la thérapeutique est avancée, il s'agit notamment de l'instauration d'un traitement immunosuppresseur classique ou par biothérapie. Ces malades vont alors être confrontés à diverses stratégies thérapeutiques qui méritent d'être bien assimilées par le patient sous peine de voir apparaître soit une augmentation du risque

d'effets indésirables, soit d'une inobservance, source d'échec thérapeutique. (80)

Le programme EDU-MICI a donc pour objectif d'améliorer la prise en charge d'un patient porteur de MICI en lui donnant les moyens de **mieux connaître sa maladie et son traitement.** (79)

III. Bénéfices et contraintes des séances d'ETP individuelles et collectives

Il faut savoir que ces séances d'éducation thérapeutique peuvent être proposées au patient soit sous forme d'un entretien individuel, soit en groupe avec d'autres personnes souffrant du même mal.

Le patient présente alors l'opportunité de choisir en fonction de ses propres préférences.

Le tableau comparatif suivant permet d'orienter le patient vers ce qu'il préférerait en termes de prise en charge : (80)

| Education individuelle ? | Education collective ? |
|--|--|
| Entretien personnalisé | Interactions entre plusieurs patients |
| Objectifs personnalisés à atteindre | Confrontations, motivation |
| Relation soignant-patient plus privilégiée | Convivialité/complémentarité des personnalités |
| Prend beaucoup de temps | Gain de temps |
| +/- bonne compatibilité des 2 personnalités patient/soignant | Exercices interactifs |
| Monotonie de la relation | Emplois du temps préétablis et dynamiques |

De plus, les bénéfices mais aussi les contraintes de l'ETP mis en place dans le cadre des MICI sont multiples : (80)

| Contraintes | Bénéfices |
|--|--------------------------------|
| Agrément délivré par l'ARS obligatoire | MICI : Terrain idéal |
| Financement ? | Patient « acteur » |
| Un lieu d'accueil adapté ? | Meilleure observance/tolérance |
| Un personnel motivé ? | Meilleur suivi |
| Dégagement de temps possible ? | Meilleure qualité de vie |

Les autres bénéfices attendus de ces séances sont également multiples.

Le handicap fonctionnel par exemple, jusqu'ici très sous-estimé, est largement intégré dans ces programmes d'éducation.

D'ailleurs, dans ce domaine, de gros progrès ont été réalisés avec la création d'un score permettant de mesurer le niveau de handicap fonctionnel présenté par les patients.

Un indice en particulier, récemment validé et publié en décembre 2015, le « **Disability Index** », tient compte des principales préoccupations des patients porteurs de MICI comme :

- La difficulté à maîtriser les « urgences toilettes »
- La difficulté à assumer les tâches domestiques, scolaires ou de travail à l'extérieur du domicile
- La difficulté à communiquer avec son entourage familial ou professionnel
- Les difficultés dans les relations de couples
- Etc...

Cet indice est quantifié grâce à un questionnaire de 14 questions auxquelles sont attribués un certain nombre de points suivant les réponses des patients. Il permet alors d'estimer le handicap fonctionnel d'un patient « Crohn » de 0 (pas de handicap) à 100 (handicap important). (81)

Tous ces items peuvent donc être abordés au cours des sessions d'ETP avec, si nécessaire, l'appui d'une consultation psychologique. (80)

Ensuite, le développement intensif de l'e-santé amène à s'interroger sur la place d'« outil » que peut prendre les applications d'e-santé destinées aux MICI.

En France, 3 « **applications MICI** » ont été développées :

❖ **EASYMICI**

Cette application internet est plutôt destinée aux gastro-entérologues, afin de faciliter leur pratique.

❖ **CARMELIA**

CARMELIA est une application disponible sur internet, sur smartphone et tablette, et est à destinée mixte médecins/patients. Il s'agit de l'application la plus complexe et la plus avancée techniquement mettant à disposition des liens internet de communication entre soignants et patients permettant, si nécessaire, une réaction rapide des deux parties.

❖ **MyMICI**

Cette fois-ci, cette application MyMICI est entièrement destinée aux patients. Accessible via internet, mais aussi sur smartphone et tablette, cette application, plus accessible que les deux précédentes, a pour principale idée d'anticiper la consultation médicale à venir en recueillant au préalable les signes d'activité de la maladie, les principales préoccupations du patient et les événements survenus entre deux consultations.

Le patient a également la possibilité d'y enregistrer ses rendez-vous et l'ensemble de son traitement pour un meilleur suivi.

Cette application devrait ainsi permettre de mesurer l'impact des consultations médicales et/ou des séances d'ETP sur tel ou tel aspect de la prise en charge du malade et de sa maladie.



Capture d'écran de la page d'accueil de l'application MyMICI™

Depuis quelques temps, l'e-santé propose d'autres canaux d'informations et d'interactions patient/soignant permettant d'enrichir le lien médical.

Néanmoins, ces ressources sont encore peu exploitées car assez méconnues des médecins et ne peut, de toute façon, totalement se substituer à un contact direct en face à face. (80)

IV. Outils de l'Education Thérapeutique dans les MICI

Pour mémoire, le diagnostic éducatif permet d'identifier les besoins, les attentes, mais aussi les objectifs personnels des patients. Cette étape doit alors impérativement se construire sur une relation de confiance car elle vise à identifier les potentialités d'apprentissage et d'observance du patient. (80)

Ainsi, afin de faciliter et d'harmoniser l'interaction éducative entre le formateur et le patient dans le cadre du programme d'éducation thérapeutique EDU-MICI, un document illustré a été élaboré par un collège de gastro-entérologues membres du GETAID assistés de formateurs en ETP et de patients membres de l'AFA. (80)

Cet outil pédagogique, composé de 51 cartes thématiques portant sur des thèmes clés de la prise en charge des patients atteints de MICI, est communément appelé « **portfolio EDU-MICI** ».

Ces 51 cartes thématiques sont techniquement réparties en différentes familles dont les titres sont :

- ✓ Organiser mon quotidien et améliorer ma qualité de vie, en 16 fiches
- ✓ Comprendre ma maladie, en 9 fiches
- ✓ Parler de ma maladie au quotidien et exprimer mes besoins, en 5 fiches

Chaque fiche est alors construite sur une même logique où le patient retrouve de manière récurrente les rubriques successives suivantes :

➤ « **Des questions** »

Cette première rubrique a pour objectif de faciliter l'entrée dans la conversation des malades n'ayant pas l'habitude de parler spontanément.

➤ « **Savez-vous que...** »

Cette deuxième rubrique récapitule un certain nombre d'informations utiles pour le malade et permet, par la même occasion, de cerner les croyances et les faux-savoirs de chacun.

➤ « **Moi, aujourd'hui...** »

Cette partie du portfolio regroupe plusieurs propositions correspondant à des situations dans lesquelles le malade peut actuellement se retrouver et qui lui permet de se situer, de mettre des mots sur son vécu.

➤ « **Mes ressources mobilisables** »

Cette dernière rubrique présente des exemples de ressources mobilisables pour le patient, lui permettant une évolution. Attention, cette liste de ressources est cependant loin d'être exhaustive. (79)

Les séances éducatives sont donc réalisées à partir de ce petit livret à visée pédagogique où sont abordés tous les thèmes relatifs aux MICI. Le patient pourra alors choisir un ou deux thèmes sur lesquels il souhaite avoir des éclaircissements, indispensables à la bonne gestion de sa maladie. (80)

Les thèmes privilégiés développés dans ces programmes d'éducation thérapeutique réservés aux patients atteints de MICI sont :

- Connaissance de la maladie
- Gestion des poussées
- Rôle du tabac
- Lutte contre les peurs alimentaires
- Observance des traitements
- Gestion des effets secondaires
- Mieux appréhender la chirurgie (82)

Afin d'illustrer ces propos, voici quelques pages extraites du « portfolio EDU-MICI » abordant différents modules à adapter au patient.

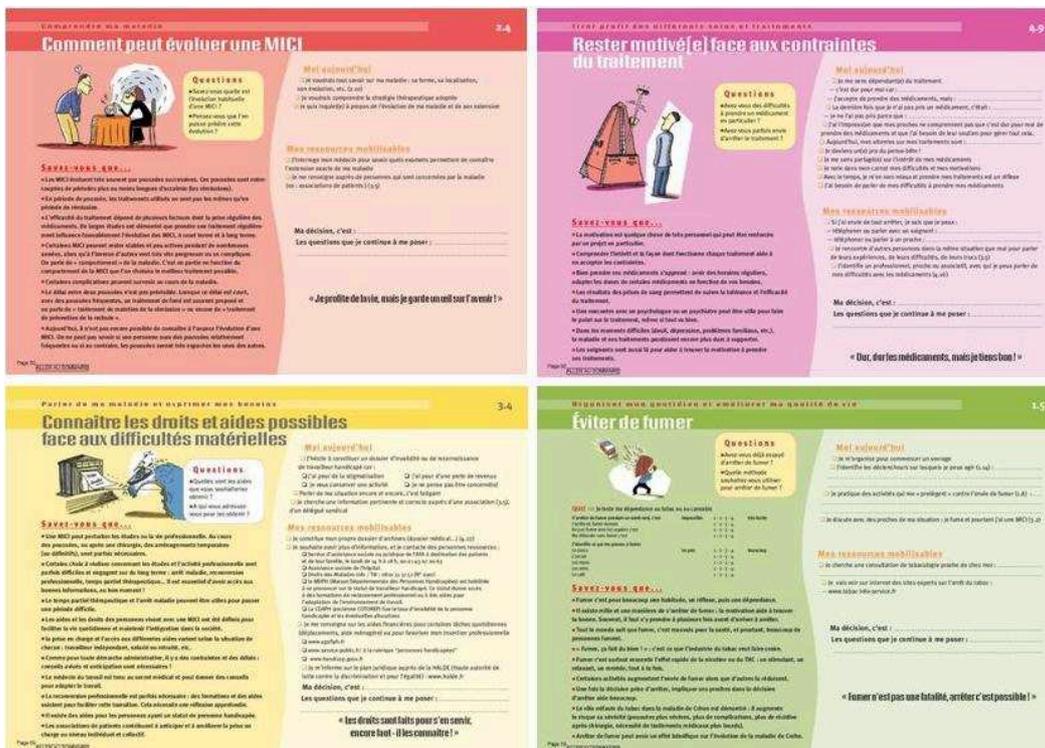


Illustration regroupant quelques feuillets du « portfolio EDU-MICI »

Finalement, EDU-MICI est un programme éducatif s'appuyant sur un support pédagogique nommé « portfolio EDU-MICI » dont les objectifs sont :

- ✓ Mieux accompagner les patients
- ✓ Connaître les préoccupations des patients
- ✓ Mieux faire comprendre la maladie et ses traitements
- ✓ Améliorer l'organisation et la qualité de vie avec la maladie
- ✓ Améliorer la gestion des poussées et l'observance
- ✓ Améliorer la communication avec le patient (82)

Dans ce même état d'esprit, « **MICI Connect** » est un ambitieux programme instauré par l'Association François Aupetit (AFA). Cette plateforme d'information, d'accompagnement et d'échange a pour objectif d'aider les patients, ainsi que leur entourage, à mieux vivre au quotidien avec la maladie. L'inscription à cette plateforme est gratuite et tout le monde peut s'inscrire, c'est-à-dire aussi bien les patients, que les proches de personnes malades, mais également les professionnels de santé intéressés.

Ce nouvel outil peut s'avérer très bénéfique pour tous car intègre de multiples facettes de la maladie. (83)

V. Développement de l'ETP pour les MICI en France

Jusqu'à présent, et suivant nos connaissances actuelles, aucune évaluation médico-économique formelle de l'ETP dans les MICI en France n'a été réalisée.

Néanmoins, une enquête réalisée en collaboration avec l'AFA dans le cadre d'un programme d'ETP intitulé « *coaching santé API-MICI* » est parue au cours de la décennie précédente.

Le but de cette enquête était de mesurer l'utilité de l'intervention éducative du point de vue du patient lui-même.

Il en résulte alors que, parmi les compétences acquises par le patient, celles concernant la santé psychologique sont retrouvées au premier rang, viennent ensuite la façon de mieux gérer les poussées, et enfin l'orientation par les soignants susceptibles de faciliter la prise en charge et la maîtrise des traitements dans la vie courante. (80)

Dans la majorité des cas, ces séances d'ETP sont très positivement vécues par les patients et conduisent à une meilleure observance envers les traitements, à une levée de certaines peurs alimentaires, à un renforcement de l'activité physique, etc... En outre, cet accompagnement rompt la tendance à l'isolement de certains patients qui parlent alors plus facilement de leur maladie avec leur entourage. (80)

VI. Aspect social

Pour tous les patients atteints de maladies chroniques quelles qu'elles soient, l'aspect psychologique et social sont des notions extrêmement importantes à prendre en compte. En tant que professionnel de santé, il faut donc impérativement évoquer ses notions avec le patient et évaluer son état d'esprit afin de déceler les éventuels problèmes ou points sur lesquels une aide pourrait lui être apportée.

Pour en revenir plus spécifiquement à la maladie de Crohn dont il est question depuis le début, d'un point de vue purement social, celle-ci n'empêche pas, la plupart du temps, de poursuivre une scolarité, une vie professionnelle et des activités sportives ou non normales. Aucun métier n'est d'ailleurs à ce jour « contre-indiqué » lorsque les patients en sont porteurs.

Mais, et parce qu'il y a toujours un « mais », il peut parfois ou même souvent arriver que les activités du quotidien soient perturbées par les poussées de la maladie.

Il est alors du ressort de tous les professionnels de santé que le patient pourrait solliciter de l'orienter vers divers organismes et/ou associations.

Il est possible, par exemple, d'expliquer au patient comment faire appel, s'il le souhaite, à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) dont les missions sont d'informer, d'orienter, d'évaluer les besoins et, si nécessaire, d'ouvrir droit à des aides et prestations individualisées.

D'autres acteurs importants peuvent également aider ces patients dans leurs démarches. En effet, l'assistante sociale, le médecin scolaire ou encore le médecin du travail sont des oreilles attentives et bienveillantes. (84)

Un autre point clef que les patients doivent absolument comprendre et assimiler, c'est que la maladie dont ils souffrent est considérée par les autorités compétentes comme une **Affection Longue Durée**, plus couramment abrégé sous l'acronyme **ALD**.

Cela signifie concrètement que tous les soins ou prestations liés à leur maladie chronique sont pris en charge à 100% par la Sécurité Sociale.

Ainsi, la déclaration d'un patient sous régime ALD auprès des organismes compétents est à la charge du médecin qui devra nécessairement préciser la nature du mal dont souffre son patient, soit au titre de l'**ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives »**. (84)

Le retentissement psychologique de ces maladies n'est donc pas, on le voit bien, à prendre à la légère, loin de là !

La plus grande considération de cet aspect est alors essentielle et primordiale afin d'améliorer au mieux et du moins partiellement la vie de ces patients. **La carte « urgence toilettes »** peut être un moyen de contribution. Cette petite carte très facilement accessible via des associations de patients permet à ces derniers d'accéder beaucoup plus facilement aux toilettes publiques.



Carte « Urgence Toilettes » proposée par l'Association AFA (85)

Enfin, il peut être utile de rappeler que selon le guide médecin de la HAS consacré à l'explication de l'ALD 24, le rythme de consultation doit être au minimum semestriel dès lors qu'un traitement spécifique est prescrit. Hormis cette situation, dans le cas général, un avis annuel du spécialiste est conseillé par les autorités. (84)

VII. Conclusion sur l'éducation thérapeutique des patients atteints de la maladie de Crohn

Pour conclure sur cette partie, et comme évoqué tout au long de cette thèse, la maladie de Crohn est une maladie extrêmement complexe à tout point de vue.

Mais, malheureusement, et encore aujourd'hui, la notion de maladie handicapante est souvent mal reconnue. Cela s'explique en grande partie par le fait que les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin sont classiquement définies comme des « **handicaps fonctionnels invisibles** ».

De plus, et pour ne rien arranger, en dehors de leurs symptômes cliniques, ces patients sont souvent confrontés à de graves difficultés psychologiques et/ou sociales et ont fortement tendance à s'isoler. Les conséquences de leur maladie sur leur vie affective ou sociale et leur aptitude au travail sont donc loin d'être négligeables et source de dépression.

De la même façon, le manque de connaissances à propos de leur maladie, de son évolution et de ses traitements ne peut que majorer cet état d'anxiété déjà bien présent chez ces patients.

Or, tous ces aspects peuvent être abordés dans un parcours d'Education Thérapeutique. (80)

Une des missions du pharmacien d'officine est donc, une fois de plus, d'orienter les patients vers ces programmes d'éducation lorsqu'il juge cela nécessaire et/ou de leurs conseiller certaines applications internet spécifiquement adaptées, en fonction des aptitudes de chacun, afin d'optimiser leur prise en charge globale et d'améliorer leur qualité de vie au quotidien.

Enfin, il faut savoir que l'Education Thérapeutique des Patients atteints de MICI est actuellement presque exclusivement pratiquée en centre hospitalo-universitaire.

Il reste donc à étendre cette pratique en milieu libéral...

Peut-être dans quelques années... (80)

PARTIE IV

POUR ALLER PLUS LOIN...

QUE DIRAIT VOTRE PHARMACIEN... ?

Toute cette jolie théorie est bien démontrée, présentée, codifiée, expliquée, mais qu'en est-il dans la réalité ?

Cette ultime partie a pour but d'analyser de réelles ordonnances, émanant de médecins spécialistes et remises aux patients souffrants de la maladie de Crohn.

Le pharmacien est actuellement considéré et perçu comme une personne de confiance par la majorité de la population. Là, se profile donc une opportunité de toujours mieux accompagner les patients et de toujours mieux les conseiller.

En effet, la relation de confiance qui existe entre le pharmacien et son patient sera déterminante dans la compréhension et l'approche du patient par rapport à sa maladie et ses traitements.

Trois contextes distincts ont ainsi été analysés et mis en scènes sur la base de situations réelles rencontrées en pharmacie d'officine...

Pharmacien : « **Bonjour monsieur !** »

Patient : « *Bonjour.* »

Pharmacien : « **C'est la première fois que vous venez chez nous monsieur ?** »

Patient : « *Non, ce n'est pas la première fois. Je suis déjà venu acheter des antidouleurs chez vous, mais c'est souvent ma fille qui vient les chercher. On habite pas très loin d'ici.* »

Pharmacien : « **Ah, d'accord. Je l'ai sans doute déjà vue alors. C'est la première fois que vous avez de l'HUMIRA® ?** »

Patient : « *Oui, je commence seulement le traitement.* »

Pharmacien : « **Très bien !**

Par contre, je ne connais pas le médecin prescripteur... c'est un rhumatologue ? »

Patient : « *Non, non, c'est un gastro ! C'est lui qui m'a diagnostiqué ma maladie de Crohn il y a, ouf, heu, 30 ans maintenant !* »

Pharmacien : « **Oh, excusez-moi, je pensais que c'était pour une maladie rhumatismale, comme une polyarthrite rhumatoïde par exemple.**

Bon, vu qu'il y a du monde dans la pharmacie et que c'est une initiation de traitement, je vous propose, si vous le voulez bien, de passer dans mon bureau afin d'être plus au calme et dans un espace confidentiel. »

Patient : « *Oui, je veux bien car j'ai beaucoup de questions par rapport à ce que j'ai pu entendre sur ce médicament.* »

Pharmacien : « **Pas de soucis monsieur. Nous allons voir tout cela ensemble, je suis là pour ça.** »

Patient : « *Merci.* »

Pharmacien : « **Asseyez-vous, je vous en prie.**

Donc, pour commencer et comme je ne vous connais pas encore très bien, pouvez-vous vous présenter à moi et m'expliquer un peu l'histoire de votre maladie ? »

Patient : « *Oui, sans problème.*

Je vais bientôt avoir 50 ans, je travaille dans un centre commercial, j'ai une femme et trois enfants qui sont maintenant tous majeurs.

On a découvert que j'étais atteint de la maladie de Crohn à l'âge de 17 ans. J'ai été hospitalisé pendant plusieurs semaines où les médecins ont tentés pleins d'exams, de traitements, etc... Au final, rien n'a fonctionné ! Je suis passé par PENTASA®, FLAGYL®, IMUREL® et un autre il me semble, mais je ne supporte rien ! Au bout d'une semaine, c'est toujours pareil, j'ai atrocement mal aux intestins.

Depuis cette période difficile, je ne prends plus rien comme traitement à part de temps en temps, je vous dis, des antidouleurs. »

Pharmacien : « **Comment gérez-vous votre quotidien alors avec cette maladie, sans traitement ? Arrivez-vous à aller travailler tous les jours et êtes-vous régulièrement suivi par un gastroentérologue ? »**

Patient : « *Je vous avouerais que c'est très difficile à vivre au quotidien mais, pour vous imaginer ce que je ressens, je peux vous dire que par moment j'ai mal en continu alors qu'à d'autres moments ça va beaucoup mieux, je n'ai pas trop mal, c'est supportable.*

Donc, oui, je vais au boulot tous les jours. Je n'ai quasiment jamais pris d'arrêt.

Aujourd'hui, je connais très bien ma maladie. J'ai appris à écouter mon corps, je sais ce que je peux manger ou pas, ce qui va passer ou pas, etc... Cette inflammation de mon intestin, je la connais bien !

Et pour répondre à votre dernière question, non, pendant des années je n'ai pas été revoir mon gastro de ville. J'en avais tellement marre que rien ne fonctionne ou, pire, d'avoir encore plus mal après avoir pris les médicaments prescrits par le médecin, que j'ai tout abandonné ! »

Pharmacien : « **Vous êtes parti le revoir, c'est une bonne chose, et c'est ce qui compte. Pour le suivi de votre maladie c'est essentiel.**

Vous savez, de nos jours, beaucoup de médicaments ont été développés pour la prise en charge de cette maladie. En 30 ans, beaucoup de choses ont évolués et de nouveaux médicaments, que l'on appelle des biothérapies, sont apparus sur le marché. HUMIRA® fait d'ailleurs parti de ces « biothérapies ». C'est un produit à administrer par injection qui cible une molécule particulière produite en excès dans votre organisme. Il s'agit d'une molécule inflammatoire appelée TNF. Je vous dis cela car, parfois, vous entendrez parler d'anti-TNF pour désigner l'HUMIRA®. »

Patient : « Pour tout vous dire, ce médicament je le connais grâce à une collègue qui le prend parce qu'elle a une maladie au niveau des articulations. Elle a très mal aussi. C'est aussi dû à une inflammation je crois. Mais, avec ce traitement, elle dit ne plus avoir mal du tout et revivre. Elle m'en parle souvent et me dit que si cette fois ça marche pour moi, ce médicament va révolutionner ma vie ! »

Pharmacien : « **Je suis ravi que ça a fonctionné pour votre collègue mais, attention, je dois vous préciser que comme il ne s'agit pas tout à fait d'un médicament comme les autres, certains patients peuvent extrêmement bien répondre à ces injections alors que d'autres vont être un peu plus résistants. C'est un médicament très efficace mais sa composition fait que, parfois, les patients ne répondent pas ou plus, après quelques temps, à ce traitement. Dans ces cas-là et si cela vous arrive, il faut que vous sachiez que d'autres traitements existent à l'heure actuelle. »**

Patient : « Je crois que le gastro m'en a déjà un peu parlé à demi-mot mais, ce qui me fait le plus peur, c'est le risque d'infections. Sur ce sujet, mon médecin a bien insisté. Il m'a dit qu'avec ce traitement je risquais d'être plus souvent malade, de contracter plus facilement la grippe par exemple, d'attraper plus souvent des rhumes ou des trucs comme ça. Le problème c'est que je travaille au contact de beaucoup de clients à la boutique. Ça veut dire que je vais attraper tout ce qui passe ? Je n'ai presque jamais été « malade » jusque maintenant...

En plus, en faisant quelques recherches sur internet, j'ai vu le mot « cancer » associé à l'HUMIRA®. Et ça, ça me fait extrêmement peur. Faire pour que j'aie moins mal aux intestins ok, mais si c'est pour m'annoncer ensuite que j'ai un cancer, non merci ! »

Pharmacien : « **Si je reviens sur le risque d'infections dont vous me parlez par rapport à votre métier, il existe en effet un risque. Cependant, comme je vous l'ai dit précédemment, l'HUMIRA® ne cible qu'une seule molécule en particulier responsable de l'inflammation de votre tube digestif. Autrement dit, l'HUMIRA® cible seulement une partie de votre système immunitaire défaillant. Ici, on parle donc d'un agent immunomodulateur et non pas d'un agent immunosuppresseur. Alors, certes, les risques d'infections par la grippe, d'infections ORL et autres existent mais ils sont limités par l'action spécifique de ce produit.**

Concernant le risque de cancer, il est vrai que les laboratoires en parlent comme pouvant être un effet indésirable des biothérapies. Néanmoins, cela est très rare et, si on regarde plus attentivement, on s'aperçoit le risque d'apparition d'un cancer sous biothérapie est généralement associé à une récurrence cancéreuse due à la baisse de l'immunité induite par ce traitement.

Comme je viens de vous l'expliquer, rassurez-vous, avec ce genre de traitement, on obtient une modulation du système immunitaire et non pas une suppression. Votre système immunitaire sera donc toujours là pour vous défendre à minima.

Cela n'empêche que si vous ne vous sentez pas très bien ou si vous vous sentez malade, allez consulter le plus rapidement possible un médecin, que ce soit votre médecin traitant ou votre gastroentérologue de ville. C'est quelque chose à prendre en charge assez rapidement.

Et puis, avant la mise en place de ce nouveau traitement, avez-vous fait des examens médicaux particuliers ? Vous êtes-vous fait vacciner ? »

Patient : « *Oui, oui. Le médecin m'a prescrit des ordonnances pour que je puisse faire des contrôles chez le dentiste, chez l'ophtalmo et chez le dermato où j'ai eu un mal fou à avoir un rendez-vous ! J'ai aussi fait, il y a quelques mois, le PENTA... quelque chose, un autre vaccin qui commence par un P et que j'ai aussi eu du mal à avoir car il était en rupture m'a-t-on dit, et enfin le vaccin contre la grippe que j'ai d'ailleurs dû payer. Pour tous ces vaccins, je suis allé dans une pharmacie proche de mon lieu de travail, c'était plus pratique. »*

Pharmacien : « **Savez-vous pourquoi on vous a demandé de faire tous ces examens ?** »

Patient : « *Non, pas vraiment. Je sais juste que ce sont des examens de contrôle. »*

Pharmacien : « **Et bien c'est justement pour s'assurer qu'il n'y ait pas d'infections en cours passées inaperçues jusque-là. Le dermatologue, par exemple, pour ne s'intéresser qu'à lui, a sans doute examiné vos grains de beauté afin de repérer ceux qui pourraient éventuellement évoluer en mélanome, c'est-à-dire en cancer de la peau. J'imagine qu'il vous en a déjà touché un mot mais, pour limiter au maximum ce risque, il faut éviter de trop s'exposer au soleil et, quoi qu'il en soit, protégez-vous bien lorsque vous sortez et qu'il fait grand soleil.**

Ensuite, c'est très bien, vous avez fait tous les vaccins réglementaires pour ce genre de traitement. Ainsi, si je résume, vous avez fait le PENTAVAC®, une association de vaccins qui permet de protéger comme le tétanos, la diphtérie, la poliomyélite, la coqueluche et l'*Haemophilus de type b*. Celui qui commence par un P, c'est sans doute le PNEUMOVAX® permettant de vous protéger contre le pneumocoque et donc contre la plupart des infections de la sphère ORL. Le vaccin contre la grippe, quant à lui, sera à renouveler tous les ans car la composition de ce vaccin varie en fonction des années. »

Patient : « *Ça veut donc dire que je vais devoir le payer tous les ans ?!* »

Pharmacien : « **Non, justement, j'allais y venir. Je vois sur votre carte vitale que vous êtes en régime ALD/Affection Longue Durée. Cela signifie que tous les**

soins ou prestations liés à votre maladie chronique sont pris en charge à 100% par la Sécurité Sociale. Donc, normalement, à partir de maintenant, vous allez recevoir chez vous, tous les ans, un papier de la Sécurité Sociale vous permettant d'aller chercher gratuitement votre vaccin antigrippal à la pharmacie. Si ce n'est pas le cas, je vous conseille d'aller directement voir votre CPAM. »

Patient : « Vous faites bien de me le dire. Je ne me ferai plus avoir la prochaine fois. »

Pharmacien : « Par contre, n'avez-vous pas fait de test pour la tuberculose ? Une IDR peut-être, avec une radiographie du thorax ? Ça ne vous dit rien ? »

Patient : « Ah, si, si. Je l'ai fait aussi. Enfin, je crois... C'est le test qui se fait au niveau du bras c'est ça ? Où le médecin mesure la taille de la plaque rouge quelques jours plus tard ? »

Pharmacien : « Oui, c'est cela. C'est pour vérifier si vous avez réagi ou pas à une inoculation de tuberculine ; et si donc une vaccination contre la tuberculose s'avère nécessaire ou non. »

*Patient : « Ok. La radiographie aussi je l'ai faite.
Donc, si j'ai bien compris, j'ai tout fait pour pouvoir prendre ce médicament ? »*

Pharmacien : « C'est tout à fait cela monsieur ! Vous avez tout compris ! »

Si vous me le permettez, je me permets de rebondir un instant sur la vaccination antigrippale. Je ne sais pas si vous le savez déjà, mais j'en profite pour vous annoncer que nous, les pharmaciens d'officine de la région, pouvons désormais vacciner nos patients contre le virus de la grippe. C'est une nouvelle mission qui nous a récemment été confiée par les autorités et vous êtes éligible à ce dispositif car vous avez une maladie chronique.

Donc, si avec votre travail vous n'avez pas le temps d'aller voir votre médecin ou si tout simplement vous préférez venir sans rendez-vous vous faire vacciner par nos soins, nous vous accueillerons avec grand plaisir. »

Patient : « Il me semble que j'en ai entendu parler aux infos effectivement. J'y penserai, merci, car c'est vrai qu'avec mon boulot, je n'ai pas beaucoup de temps et pas très envie non plus d'attendre un moment dans la salle d'attente du médecin juste pour un vaccin. »

Pharmacien : « **Je vous comprends, ce dispositif fut justement mis en place afin d'améliorer la couverture vaccinale.**

Pour en revenir au médicament qui nous intéresse, l'HUMIRA®, savez-vous comment il se présente, comment l'utiliser, etc... ? »

Patient : « Alors, je sais qu'il se présente sous la forme d'un stylo, si ma mémoire est bonne. Il n'y a donc pas de préparation à faire, tout est déjà prêt à l'emploi, mais j'espère ne pas dire pas de bêtises.

Mon gastro m'a ensuite rapidement expliqué comment me faire l'injection. »

Pharmacien : « **Jusqu'à-là, tout va bien monsieur. Ne vous inquiétez pas. Pouvez-vous me montrer avec ce stylo de démonstration comment vous feriez ? »**



Patient : « Pas de problème.

Tout d'abord, il faut que je lave à l'alcool l'endroit que j'ai choisi pour l'injection.

Puis, je retire les deux capuchons situés aux extrémités.

Je tiens ensuite le stylo à la verticale, de manière à ce que je puisse voir la petite fenêtre transparente, et je plante l'aiguille soit dans l'abdomen, soit au niveau des cuisses, en appuyant sur le bouton de couleur prune.

Je dois compter 10 secondes, si je me souviens bien, et je relâche doucement le bouton poussoir.

Quand c'est fini, j'appuis au niveau de l'injection avec une compresse et je jette le stylo à la poubelle. »

Pharmacien : « **Vous avez retenu beaucoup de choses dites-moi !**

Votre technique d'injection me paraît tout à fait correcte.

Je vous recommande, en plus, de vous pincer légèrement la peau au niveau du site d'injection que vous aurez choisi, ainsi que de bien tenir le stylo à la perpendiculaire par rapport à votre peau au moment de l'injection. Cela permettra d'éviter tout problème.

De plus, le tampon d'alcool est déjà présent dans la boîte du médicament. C'est plus pratique.

Pensez aussi à bien vous laver les mains, avant et après l'acte d'injection. Tout doit être propre afin de rester un maximum dans des conditions stériles.

Egalement, et avant toute chose, pensez à inspecter le produit, le liquide visible au niveau de la fenêtre de contrôle car, si celui-ci n'est pas totalement incolore, limpide et fluide, c'est-à-dire sans particules, il ne faut surtout pas vous l'injecter. Cela signe la présence d'une anomalie au niveau du produit lui-même.

Enfin, normalement, vous devrez entendre un « click » de démarrage lorsque vous appuierez sur le bouton poussoir de couleur prune, signifiant la sortie de l'aiguille du dispositif. A partir de ce moment-là, vous pourrez constater qu'un petit niveau jaune va progressivement s'abaisser, vous permettant de suivre l'évolution de la quantité de produit au cours de ces 10 secondes d'injection. Ainsi, lorsque l'indicateur jaune ne bouge plus, c'est qu'il n'y a plus de produit et que donc l'injection est terminée.

De toute façon, si jamais vous avez un doute, tout est réexpliqué dans la notice. Regardez.

ETAPE 1

Sortez Humira du réfrigérateur.

Laissez Humira à température ambiante pendant 15 à 30 minutes avant l'injection.

- **Ne pas enlever le capuchon gris ou le capuchon prune jusqu'à ce que Humira soit à température ambiante**
- **Ne pas réchauffer Humira par un autre moyen. Par exemple, ne pas le réchauffer dans le micro-ondes ou dans l'eau chaude**

ETAPE 2



Vérifiez la date de péremption (EXP):
Ne pas utiliser le stylo prérempli si la date (EXP:) est dépassée.

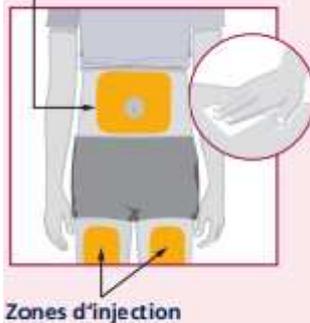
Posez le matériel sur une surface plane et propre

- 1 stylo prérempli à usage unique
- 1 tampon d'alcool

Lavez et séchez vos mains.

ETAPE 3

Zones d'injection



Choisissez un site d'injection :

- sur le devant de vos cuisses ou
- votre ventre (abdomen) à au moins 5 cm de votre nombril
- à au moins 3 cm de votre dernier site d'injection

Nettoyez le site d'injection avec le tampon d'alcool en faisant un mouvement circulaire.

- **Ne pas** injecter à travers les vêtements
- **Ne pas** injecter dans une peau douloureuse, meurtrie, rouge, dure, griffée, avec des vergetures, ou au niveau de plaques de psoriasis

ETAPE 4



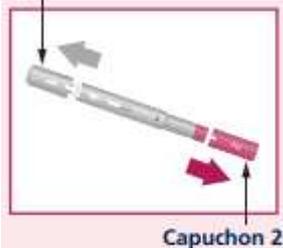
Tenez le stylo prérempli avec le capuchon 1 gris dirigé vers le haut.

Vérifiez la fenêtre de contrôle.

- Il est normal de voir une ou plusieurs bulles dans la fenêtre
- Assurez-vous que la solution est limpide et incolore
- **Ne pas** utiliser le stylo prérempli si le liquide est trouble ou avec des particules
- **Ne pas** utiliser le stylo prérempli s'il est tombé ou a été écrasé

ETAPE 5

Capuchon 1



Tirez d'un seul coup le capuchon 1 gris. Jetez le capuchon. Ne pas recapuchonner.

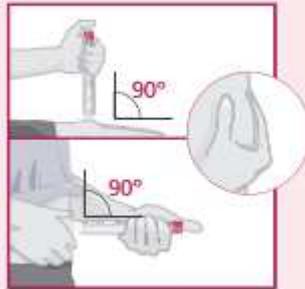
- Vérifiez que la petite protection noire de l'aiguille de la seringue a été enlevée avec le capuchon
- Il est normal de voir quelques gouttes sortir de l'aiguille

Tirez d'un seul coup le capuchon 2 prune. Jetez le capuchon. Ne pas recapuchonner.

Le stylo prérempli est maintenant prêt à être utilisé.

Dirigez le stylo prérempli de telle sorte que la flèche blanche pointe vers le site d'injection.

ETAPE 6



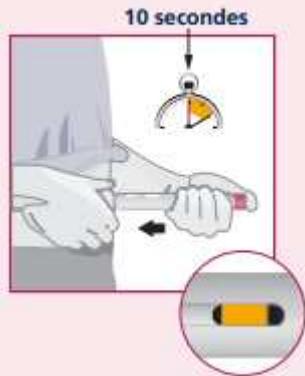
Pincez la peau du site d'injection avec l'autre main afin de faire un pli et le tenir fermement.

Dirigez la flèche blanche vers le site d'injection (cuisse ou abdomen).

Placez le manchon blanc de l'aiguille à angle droit (angle de 90°) par rapport au site d'injection.

Tenez le stylo prérempli de telle sorte que vous puissiez voir la fenêtre de contrôle.

ETAPE 7



10 secondes

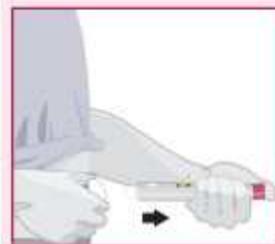
Appuyez le stylo prérempli contre le site d'injection et maintenez-le appuyé.

Appuyez sur le bouton déclencheur prune et comptez doucement pendant 10 secondes.

- Un grand « clic » vous signalera le début de l'injection
- Maintenez le stylo prérempli contre le site d'injection.

L'injection est terminée lorsque l'indicateur jaune arrête de bouger.

ETAPE 8



Quand l'injection est terminée, retirez doucement le stylo prérempli de la peau. Le manchon blanc de l'aiguille recouvrira l'extrémité de l'aiguille.

S'il y a plus que quelques gouttes de liquide au niveau du site d'injection, contactez votre médecin, infirmière ou pharmacien.

Après avoir terminé l'injection, placez un coton ou une compresse sur la peau au niveau du site d'injection

- Ne pas frotter
- Un léger saignement au site d'injection est normal

ETAPE 9

Jetez le stylo prérempli utilisé dans un collecteur de déchets comme indiqué par votre médecin, infirmière ou pharmacien.

- Ne pas recycler ou jeter le stylo prérempli dans les ordures ménagères
- Gardez toujours le stylo prérempli et le collecteur de déchets hors de la vue et de la portée des enfants

Les capuchons, tampon d'alcool, boule de coton ou compresse, blister, et l'emballage peuvent être jetés avec vos ordures ménagères.

Instructions d'utilisation fournies par la notice (86)

Sinon, vous pouvez toujours contacter les professionnels de santé qui vous suivent régulièrement. »

Patient : « D'accord. »

Pharmacien : « En termes de conservation, HUMIRA® doit être gardé, si possible, dans le bas du réfrigérateur et doit être sorti environ 30 minutes avant l'acte d'injection pour que le produit se réchauffe un peu et que l'injection soit moins douloureuse.

Chaque stylo est, comme vous me l'avez dit, à usage unique et doit donc être jeté tout de suite après utilisation. Par contre, comme c'est un dispositif comprenant une aiguille, il ne faut surtout pas le jeter dans une poubelle classique, ça pourrait être dangereux. Il faut plutôt stocker les stylos usagés dans un collecteur de déchets spécifique que je vais vous donner par la même occasion. Une fois que ce collecteur est plein, vous nous le déposez et on vous en redonne un gratuitement.



Concernant l'administration, je vois que le médecin vous a prescrit une première dose d'induction de 80 mg. Il vous faudra donc vous administrer deux stylos pré-remplis de 40 mg chacun le même jour pour atteindre ce dosage. L'injection suivante devra se faire seulement 2 semaines plus tard. A partir de ce moment-là, vous n'aurez plus qu'une seule injection de 40 mg à vous faire.

Malheureusement, nous n'avons actuellement en stock qu'une seule boîte d'HUMIRA® car c'est un médicament d'exception qui coûte très cher. C'est d'ailleurs pour cela qu'il est prescrit sur une ordonnance bleue un peu

spéciale. Je ne pourrais donc vous délivrer que la dose initiale de 80 mg car une boîte contient deux stylos de 40 mg. Ce que je peux faire, c'est vous commander la boîte qui manque pour demain afin de pouvoir compléter l'ordonnance. Ainsi, si vous choisissez de revenir chercher votre traitement chez nous, je vous demanderai de nous téléphoner afin de confirmer votre venue et donc la commande d'HUMIRA® à notre fournisseur. »

Patient : « Très bien. Je ferai ça. »

Pharmacien : « Oh, et avant que j'oublie, si vous avez de la fièvre, ne faites pas votre injection d'HUMIRA®. Contactez plutôt votre médecin et voyez avec lui ce qu'il est plus judicieux de faire, car il est possible que cette fièvre soit la manifestation d'un problème sous-jacent.

Avez-vous des questions sur ce qu'on s'est dit jusqu'à présent ? »

Patient : « D'accord, très bien.

Oui, j'en ai une. Plus les années passent et plus j'ai des sortes de crampes hyper-intenses et très, très douloureuses, surtout au niveau des mains et des pieds. On dirait de l'arthrose, mais ça me prend d'un coup, essentiellement dans les moments où j'ai le plus mal au ventre. Vous croyez qu'il y a un rapport avec ma maladie ? »

Pharmacien : « **C'est apparu il y a combien de temps à peu près ? »**

Patient : « Il y a bien 5 ans maintenant. »

Pharmacien : « **Ça peut en être une complication, oui, effectivement, de la maladie de Crohn. Mais je vous avoue ne pas maîtriser complètement le sujet. En avez-vous parlé avec votre gastroentérologue de ville ? »**

Patient : « Non, je n'ose pas trop lui en parler vous savez. »

Pharmacien : « **Parlez-en lui la prochaine fois que vous le voyez, il vous orientera et vous conseillera, nous sommes là pour ça. Je vous assure qu'il vous répondra avec bienveillance.**

Si vous voulez cependant vous confier à d'autres personnes extérieures que votre famille, votre médecin ou même votre pharmacien, il faut savoir qu'il existe des associations de patients qui peuvent vous aider. Il existe une association en particulier à laquelle je pense à l'instant, c'est l'Association François Aupetit aussi connue sous le nom d'AFA. Au sein de cette association, vous pourrez parler avec des professionnelles de santé bien sûr, mais aussi avec des patients qui ont la même maladie que vous et qui vivent sans doute les mêmes choses au quotidien. Cela pourra peut-être vous aider pour la vie de tous les jours. »

Patient : « Je note ! AFA ! Ça m'intéresse grandement oui en effet. »

Pharmacien : « **Vous me direz les prochaines fois comment ça s'est passé ?!**
Pardonnez-moi de changer de sujet, mais je n'ai pas pu m'empêcher de voir que vous avez une cigarette électronique autour du cou. Essayez-vous d'arrêter de fumer ? »

Patient : « Oui, enfin, j'essaye, mais c'est très difficile. »

Pharmacien : « **Cela fait combien de temps que vous fumez ? »**

Patient : « J'ai commencé à l'âge de 18 ans et j'essaye la cigarette électronique depuis 8 ans maintenant. Ça m'arrive aussi de temps en temps de fumer une petite cigarette entre deux. »

Pharmacien : « **C'est très bien d'avoir la volonté d'arrêter, d'autant plus que le tabac est très néfaste pour votre maladie puisque c'est un facteur qui aggrave l'évolution de la maladie de Crohn. Le mieux serait de vous conseiller de consulter un médecin spécialiste de la question, un tabacologue par exemple, ou même votre médecin traitant si vous avez plus confiance en lui. Ces professionnels seront à votre écoute pour trouver avec vous la meilleure solution à adopter. Tenez, vous pouvez appeler la plateforme tabac-info-service au 3989 ou même aller pour une première approche sur leur site internet tabac-info-service.fr. »**

Patient : « Ça serait une bonne solution, je regarderai en rentrant, merci. »

Pharmacien : « **J'ai juste une dernière question monsieur, est-ce-que vous consommez d'autres médicaments ou d'autres produits achetés en parapharmacie par exemple ?** »

Patient : « Non, pas vraiment, c'est plutôt ma femme qui va dans ces trucs là. Moi je ne prends que du DAFALGAN® 1 gramme, des comprimés de vitamine C et je mets des patchs chauffants pour mon dos aussi. »

Pharmacien : « **D'accord, très bien. C'est bon pour moi. Avez-vous d'autres questions ?** »

Patient : « Non, ça ira. Pas maintenant en tout cas. Il faut d'abord que j'assimile tout ça ! »

Pharmacien : « **Bon, et bien je vais vous chercher le traitement. Si vous voulez, je peux vous appeler demain pour vous confirmer que nous avons bien reçu le complément ?** »

Patient : « Ah oui, oui, je veux bien, merci. »

Pharmacien : « **C'est moi qui vous remercie monsieur. Passez une bonne journée et n'hésitez surtout pas si vous avez besoin. Au revoir monsieur.** »

Patient : « Merci, au revoir. »

→ Les points clés à aborder au cours de cet entretien sont :

- ✓ **S'assurer de l'éligibilité du patient aux traitements/examens de contrôle**
- ✓ **Manipulation/Technique d'injection de l'HUMIRA®**
- ✓ **Fournir un container DASRI**
- ✓ **Vaccinations**
- ✓ **Effets indésirables/précautions d'emploi**
- ✓ **Automédication**
- ✓ **Discussion sur les complications de la maladie de Crohn**
- ✓ **Droits de santé/ALD**
- ✓ **Recommandation de l'Association François Aupetit (AFA) car ce patient connaît très bien sa maladie et a appris à l'appréhender au fil des années, mais il se pose tout de même beaucoup de questions qui pourraient progressivement disparaître en s'investissant dans cette association pleinement dévouée aux MICI**

✓ **Ordonnances de monsieur J**

Monsieur J, 23 ans, sans emploi, bien connu de la pharmacie et diagnostiqué maladie de Crohn depuis l'âge de 12 ans, se présente à sa pharmacie d'officine habituelle le jeudi 30 novembre 2017.

Ce jeune homme tend au pharmacien son ordonnance d'exception à renouveler pour la dernière fois, ainsi qu'une autre ordonnance datant de ce même jour.

Ordonnance DIZONE
Articles L. 322-3, 3° et 4° L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

| | | |
|--|--|--|
| Dr N° RPPS:  | ur  | Identification de la structure <i>(raison sociale du cabinet, de l'établissement) n° AM, FINESS ou S.A.L.T.</i> N° FINESS:  |
|--|--|--|

Identification du patient
(à remplir en fonction de la situation) sans du nom d'usage (prénoms et qd) à remplir par le prescripteur
n° d'inscription d'attente (à compléter par l'assuré(e))

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTIION EXONÉRANTE)

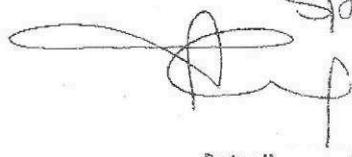
30.11.17

- 1) NETOSECT 25 mg
1 / semaine
- 2) LEDERFOLINE 5 mg
2 / semaine
- 3) GENTAMINE 80 mg
1 / jour, 1 semaine sur 2.
(à boire)

Merci de vous munir de vos résultats à la prochaine consultation

Prescriptions ~~SANS RAPPORT~~ avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

- 4) TRAMADOL 50
4 à 4 g


Docteur M.

Ac del le 30/11/2017
PHARMACIE

Le pharmacien qui est coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles L. 322-3, 3° et 4° L. 324-1 et R. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).

ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

VOLET I
à conserver
par l'assuré(e)

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)

date de naissance

assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

identifiant

n° structure
(AM, FINESS ou SIRET)

à compléter par le prescripteur

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) : **Cinzia**

produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration

400 mg 1/2 table 4 semaines

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

durée du traitement, le cas échéant **6 mois**

conditions de prise en charge

maladie soins en rapport avec une ALD : oui non soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle date

Je soussigné(e), Docteur..... atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date **19 06 2018** signature du prescripteur

identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

identifiant

n° structure
(AM, FINESS ou SIRET)

à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

date de délivrance

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal et articles L. 144-13 et L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).
La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.

Pharmacien : « **Bonjour monsieur, comment allez-vous ?** »

Patient : « *Bonjour, ça va, mais je viens de passer une semaine à l'hôpital car le CIMZIA® ne faisait plus assez effet m'a dit le médecin de là-bas. Je crois qu'il m'a prescrit un truc en plus du coup.* »

Pharmacien : « **Ah oui, en effet, je vois que vous avez du METOJECT® et de la LEDERFOLINE® en plus de d'habitude.** »

Patient : « *Oui, ça doit être ça.* »

Pharmacien : « **On va regarder ça ensemble dans quelques instants si vous le voulez bien car, comme c'est un nouveau traitement, j'aurais beaucoup d'éléments d'information à vous transmettre et je pourrais par la même occasion répondre à toutes vos questions.** »

Patient : « *Très bien.* »

Pharmacien : « **Par contre, est-ce que vous supportez toujours aussi bien le CIMZIA® ? Vous n'avez pas de soucis pour vous l'injecter ? Vous ne rencontrez pas de soucis particuliers ? Des effets indésirables, des douleurs, ou autres peut-être jusqu'à maintenant ?** »

Patient : « *Non, du tout. Enfin, malgré le fait qu'on me dise que ça ne marche plus aussi bien qu'avant !* »

Pharmacien : « **Malheureusement, c'est un risque avec les biothérapies. Il faut souvent s'attendre à ce que l'organisme développe une résistance à ces produits car ce ne sont pas des médicaments tout à fait comme les autres. Leur composition et leur mode d'action fait qu'au bout d'un moment le corps s'adapte et ne répond plus à ces injections.** »

Patient : « *Oui, vous m'en aviez déjà parlé mais bon, c'est embêtant de toujours devoir changer de traitements et de protocoles pour qu'au bout d'un moment on me dise que ne marche plus !* »

Pharmacien : « **Je vous comprends monsieur.**

Pouvez-vous s'il vous plaît me rappeler quel est le nom de votre maladie ? Je suis subitement pris d'un doute. »

Patient : « *J'ai la maladie de Crohn depuis 11 ans maintenant.* »

Pharmacien : « **D'accord, ah oui, je me souviens d'avoir appelé votre médecin de l'hôpital pour avoir des précisions sur la prescription, notamment par rapport au fait que le CIMZIA® n'était pas indiqué dans le cadre de votre maladie. Mais celle-ci m'avait confirmé sa prescription et m'assurait engager sa responsabilité car elle sait, m'avait-elle dit au téléphone, que ce produit pouvait être très bénéfique dans la lutte contre cette maladie.**

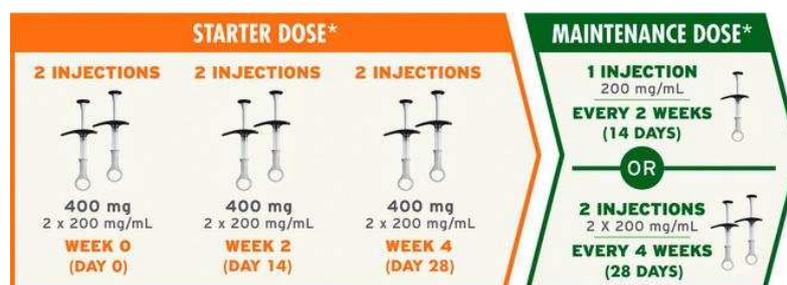
C'est d'ailleurs pour cela qu'on vous l'a déjà commandé en avance.

Par contre, ce sera le dernier renouvellement, après cela l'ordonnance ne sera plus valable, il faudra revoir votre médecin. »

Patient : « *Oui, c'est déjà prévu, mes parents ont téléphoné en début de semaine.* »

Pharmacien : « **Parfait !**

Même si je sais que ça fait plusieurs mois maintenant que vous l'utilisez et que vous avez déjà été formé à l'hôpital aux techniques d'injection, je me permets quand même de vous rappeler que ce produit se conserve au réfrigérateur, dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière, qu'il faut bien penser à changer régulièrement de zone d'injection afin d'éviter la survenue de tout problème et, surtout, d'enchaîner l'injection sous-cutanée des deux doses de 200 mg à la suite puisque votre dose d'entretien est de 400 mg toutes les 4 semaines.



Je me permets également de vous rappeler que ces injections doivent être réalisées de manière la plus rigoureuse possible, c'est-à-dire plus concrètement le même jour et à la même heure que les fois précédentes. »

Patient : « Oui, c'est ce que je fais à la maison.

Par contre, ce qui m'inquiète c'est ma nouvelle ordonnance. Je me souviens que le médecin a bien insisté sur le premier médicament mais je vous avouerais que j'étais pas mal fatigué à la fin de mon hospitalisation et que donc, je n'ais pas vraiment écouté. Je n'arrivais pas à me concentrer à ce moment-là. Je n'avais qu'une envie c'était de partir ! »

Pharmacien : « **Pas de soucis, nous allons revoir cela ensemble, je suis là pour ça.**

Alors, je vois sur votre ordonnance que vous avait :

- **METOJECT® 25 mg**, c'est du méthotrexate, un immunosuppresseur
- **LEDERFOLINE® 5 mg**, c'est de l'acide folinique, associé au méthotrexate
- **GENTALLINE® 80 mg**, c'est de la gentamicine, un antibiotique
- **Tramadol 50 mg**, c'est un antalgique opioïde de pallier II

Alors, pour commencer, METOJECT® est un immunosuppresseur qui va, comme vous me l'avez dit tout à l'heure, permettre vraisemblablement au CIMZIA® de pouvoir agir encore un peu quelques temps. Ce médicament va, si on peut l'expliquer plus simplement, modifier et ralentir la progression de la maladie en complément du CIMZIA®.

Ce produit se présente sous la forme de stylo ou de seringue pré-rempli(e) à administrer par voie sous-cutanée ou intramusculaire pour la seringue.

Avez-vous suivi une formation aux techniques d'injection à l'hôpital pour ce médicament ? »

Patient : « Oui, ça oui, c'est même une infirmière avec qui je m'entends bien qui m'a fait cette formation. »

Pharmacien : « **Parfait ! Vous sentez-vous alors capable de vous injecter deux produits différents en sous-cutanée ? »**

Patient : « *Oui, ça devrait aller, de toute façon je n'ai pas le choix !* »

Pharmacien : « **Mais si un jour vous rencontrez un problème ou quoi que soit d'autre, n'hésitez surtout pas à nous contacter ou à contacter votre médecin. Nous sommes là pour vous aider.** »

Patient : « *J'y penserai, merci.* »

Pharmacien : « **A l'hôpital, avez-vous eu une brochure ou un guide qui vous rappelle les gestes à effectuer pour l'injection du METOJECT® ?** »

Patient : « *Heu..., oui, il me semble. Mais je ne sais plus où je l'ai mis...* »

Pharmacien : « **Ce n'est pas bien grave, je vais vous en donner un autre, tâchez de bien le garder celui-là. Cependant, si jamais vous le perdez, revenez à la pharmacie, on en commandera d'autres gratuitement sur le site internet CESPARM.**

Voici :

Instructions d'utilisation

Lisez attentivement les instructions ci-dessous avant de commencer votre injection, et utilisez toujours la technique d'injection conseillée par votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Pour tous problèmes ou questions, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Préparation

Choisissez un plan de travail plat, propre et bien éclairé.

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

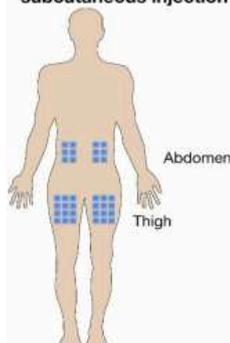
- 1 seringue préremplie de METOJECT ;
- 1 tampon imbibé d'alcool (fourni dans la boîte)

Lavez-vous soigneusement les mains. Avant utilisation, vérifiez que la seringue de METOJECT ne présente pas de défauts visibles (ou de craquelures).

Site d'injection



Areas for subcutaneous injection



Les sites d'injection préférables sont :

- le haut des cuisses,
- l'abdomen, à l'exception de la région autour du nombril.

- Si quelqu'un vous assiste pour l'injection, cette personne pourra également effectuer l'injection sur la face arrière du bras, juste en dessous de l'épaule.
- Changez de site lors de chaque injection. Cela peut aider à réduire le risque d'irritation au site d'injection.
- N'injectez jamais dans une région de la peau présentant une sensibilité, une ecchymose, une rougeur, une induration, une cicatrice ou des vergetures. Si vous souffrez de psoriasis, vous devez essayer de ne pas injecter directement dans des plaques ou lésions cutanées surélevées, épaisses, rouges ou squameuses.

Comment injecter la solution

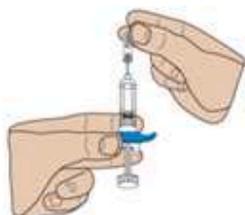
1. Ouvrez l'emballage de la seringue préremplie de méthotrexate et lisez attentivement la notice. Sortez la seringue préremplie de l'emballage et laissez-la à température ambiante.

2. Désinfection



Choisissez un site d'injection et désinfectez-le avec un tampon imbibé d'alcool. Laissez sécher l'alcool au moins 60 secondes.

3. Retirer le capuchon de protection en plastique



Retirez avec précaution le capuchon de protection en plastique gris de la seringue en tirant droit. Si le capuchon est très rigide, tournez-le légèrement tout en tirant.

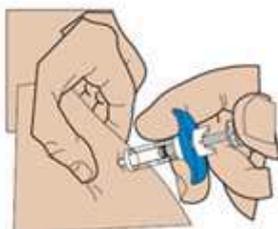
Important : **ne touchez pas** l'aiguille de la seringue préremplie !

4. Insertion de l'aiguille



Pincez la peau entre deux doigts pour former un pli et d'un mouvement rapide, insérez l'aiguille dans la peau à un angle de 90°.

5. Injection



Insérez complètement l'aiguille dans le pli de la peau. Appuyez lentement sur le piston et injectez le liquide sous la peau.

Tenez la peau fermement jusqu'à ce que l'injection soit terminée. Retirez l'aiguille avec précaution en tirant droit.

Instructions d'utilisation fournies par le Résumé des Caractéristiques du Produit

(RCP) (87)

J'espère que ça vous aidera dans le quotidien ! »

Patient : « *Merci beaucoup.* »

Pharmacien : « **Alors, par contre, j'attire votre attention car ce produit ne s'administre qu'une seule fois par semaine ! C'est un produit assez dangereux, il faut donc scrupuleusement respecter la prescription. Pour cela, on peut**

choisir ensemble un jour prédéfini de la semaine pour l'injection, cela sera peut-être plus simple et plus pratique pour vous. Et, surtout, essayez au maximum de faire l'injection chaque semaine à la même heure.

Ce produit étant ce que l'on appelle un cytotoxique, il peut entraîner l'apparition de nombreux effets indésirables comme par exemple des maux de tête, de la fatigue, de la somnolence, une éruption cutanée, des démangeaisons ou encore une diminution du nombre de cellules sanguines. Mais, ne vous inquiétez surtout pas, vous allez être très régulièrement suivi et vous serez rapidement pris en charge au moindre problème.

De toute façon, j'imagine que vous avez passé un certain nombre d'examens et fait une prise de sang avant de vous voir prescrire ce genre de traitement puisque c'est légalement obligatoire. Par la suite et pendant toute la durée du traitement, des analyses sanguines avec un contrôle de la fonction rénale, de la fonction hépatique et de la fonction de reproduction seront pratiqués au moins une fois par mois durant les 6 premiers mois, puis tous les 3 mois.

Je dois en effet vous prévenir que ce produit peut interférer avec la fertilité, notamment en cas de surdosage, je vous recommande donc une fois de plus de vivement respecter très rigoureusement les indications et les conseils associés.

De votre côté, au moindre doute, problème ou effet indésirable qui surviendrait, venez tout de suite m'en parler ou parlez-en à votre médecin le plus rapidement possible. C'est très important de nous en informer afin que nous puissions réajuster votre traitement !

Avant que j'oublie, le METOJECT® ne se met pas au réfrigérateur à la différence du CIMZIA®. Faites très attention à ne pas confondre les boîtes de médicaments. Je vais clairement vous l'indiquer sur chaque spécialité pour éviter toute confusion. »

Patient : « Ah, d'accord, je ne savais pas. Ce serait gentil. »

Pharmacien : « Ensuite, le médecin vous a prescrit de la LEDERFOLINE® dosée à 5 mg et à la posologie de 2 comprimés par semaine. Ce médicament présente

une grande importance, il faut en aucun cas l'oublier, car il permet d'améliorer la tolérance du méthotrexate. Il doit être pris avec un grand verre d'eau environ 48 heures après vous avoir injecté METOJECT®.

Il faudra alors prendre les 2 comprimés en même temps, en une seule prise.

Attention, avec les produits que l'on a vus ensemble jusque maintenant, il ne vous faudra jamais doubler la dose. Autrement dit, même en cas d'oubli, vous devrez prendre la dose oubliée le plus rapidement possible mais il ne faudra jamais prendre la dose oubliée en même temps que la nouvelle dose du jour. Si cette situation arrivait, il ne faudra tout simplement pas prendre la dose oubliée.

Suis-je suffisamment claire jusque maintenant ? »

Patient : « Oui, oui, mais j'ai tout de même une question. Si, admettons, au lieu de m'administrer le METOJECT®, c'est ça ? le lundi, je l'oublie et je me l'injecte le mercredi, comment je fais ensuite ? Je vais devoir changer de jour d'injection et me l'injecter tous les mercredis pour respecter une semaine entre chaque injection ? »

Pharmacien : « **Alors, dans ce cas de figure, non, vous pourrez continuer à vous l'administrer le lundi. Par contre, si vous vous en rendez compte le samedi par exemple, et bien là, attendez le lundi qui suit. Plus précisément, pas celui qui suit le samedi en question mais plutôt le lundi d'après pour éviter de devoir changer sans cesse de jour défini. »**

Patient : « Ça devient compliqué ! »

Pharmacien : « **Ne vous inquiétez pas, on va faire un planning ensemble. Et surtout, ne prenez LEDERFOLINE® qu'après avoir pris l'immunosuppresseur. Pas en même temps, ni avant car cela n'aura aucun intérêt et aucun effet. »**

Patient : « D'accord, très bien. »

Pharmacien : « Ensuite, il y a un antibiotique, la GENTALLINE® 80 mg à prendre par voie orale, 1 fois par jour, 1 semaine sur 2. Je vais vous délivrer son générique, la Gentamicine.

Ne vous affolez pas, sur le conditionnement de ce médicament, il est indiqué « solution injectable » car il n'existe que sous cette forme et sous forme collyre, c'est normal. Mais vous pouvez tout à fait le prendre par voie orale. Ça se présente sous la forme d'ampoules en verre à casser.

Enfin, je vois du Tramadol pour la douleur. Vous pouvez en prendre 1 à 4 comprimés maximum par jour en fonction de l'intensité et de la fréquence de vos douleurs.

Avez-vous des questions ? »

Patient : « Heu... Là tout de suite, non, pas spécialement. »

Pharmacien : « Moi, j'ai une petite dernière question à vous poser, est-ce que vous prenez autre chose que les médicaments qui vous sont prescrits ? »

Patient : « Hum... oui, de l'IMODIUM®, du DAFALGAN® et parfois du SMECTA® quand ça ne va vraiment pas. Mais ça, ça fait longtemps que j'en prends ! »

Pharmacien : « Alors, si vous prenez du SMECTA®, il faudra bien penser à le prendre à distance des autres médicaments que vous prenez dans le cadre de votre maladie car ce produit agit comme anti-diarrhéique mais aussi comme pansement gastro-intestinal. Sa fonction est en fait de protéger la muqueuse intestinale en formant une couche protectrice épaisse, empêchant ainsi l'absorption de tous les médicaments qui n'auront alors plus d'effets.

Je vous recommande donc de prendre SMECTA® au minimum 2 heures après avoir pris votre traitement habituel.

De plus, le Tramadol étant un antalgique, vous n'aurez sans doute plus besoin de prendre du DAFALGAN®. »

Patient : « D'accord, merci pour ces nombreux conseils. »

Pharmacien : « **Si vous n'avez plus d'autres questions, je vous prépare tout cela. Pendant ce temps, vous pouvez réfléchir et déterminer le jour de la semaine où vous préféreriez vous administrer le METOJECT®.** »

Patient : « *Oh, je sais déjà quel jour ce sera ! Je préférerais le prendre le dimanche matin car je n'ai pas envie de le faire dans la semaine devant mes amis, la famille, etc... et je me lève toujours tôt ce jour-là pour bricoler avec mon père.* »

Pharmacien : « **Aucun soucis, notons le dimanche matin. Les comprimés de LEDERFOLINE® devront alors être pris le lundi soir pour respecter les 48 heures d'espacement requis.** »

Patient : « *D'accord, j'ai compris !* »

Pharmacien : « **Je vais vous le répéter mais au moindre souci, au moindre doute ou à la moindre question, contactez un professionnel de santé ! Nous serons toujours-là pour vous accompagner et vous conseiller du mieux que nous le pouvons.** »

Patient : « *C'est noté. Encore merci, je parlerais de tout cela à mes parents à mon retour à la maison.*

Au revoir. »

Pharmacien : « **Bonne journée, au revoir monsieur.** »

Attention : Au cours de cet entretien avec un jeune patient, le pharmacien d'officine a omis de mentionner le risque tératogène associé au méthotrexate et donc les précautions d'emploi à mettre en place avant la mise en route de ce traitement.

Le pharmacien aurait dû expliquer à son jeune patient de 23 ans qu'il est indispensable d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement, puis pendant au moins 6 mois après l'arrêt de celui-ci. Cette règle s'applique autant pour les hommes que pour les femmes et doit donc également impérativement s'appliquer à sa ou ses partenaires.

La délivrance de cette information est primordiale afin d'éviter tout risque de malformations congénitales et/ou de mort fœtale.

→ Les points importants de cette situation à retenir sont :

- ✓ **Problème d'indication du certolizumab/Médicament d'exception**
- ✓ **Différenciation entre le certolizumab et le méthotrexate**
- ✓ **Attention aux conditions de conservation des produits injectables de monsieur J_Le certolizumab se conserve au réfrigérateur alors que le méthotrexate doit se garder à température ambiante et à l'abri de la lumière**
- ✓ **Attention aux modalités d'injections_Le certolizumab ne s'administre qu'une fois toutes les quatre semaines, en général, alors que le méthotrexate s'administre une seule fois par semaine.**
- ✓ **Insister sur la prise d'acide folique, 48 heures après l'injection de méthotrexate_Possibilité de fournir une brochure**
- ✓ **Vaccinations**
- ✓ **Effets indésirables/Précautions d'emploi**

✓ **Ordonnances de PENTASA® et de QUESTRAN® de madame N**

Madame N, 36 ans, esthéticienne depuis 3 ans après avoir entamée une reconversion professionnelle, vient d'être diagnostiquée « **maladie de Crohn** ». Cette dame a deux enfants, une fille et un garçon, d'une dizaine d'années chacun.

Aujourd'hui même, celle-ci vient voir son pharmacien, qu'elle connaît depuis la naissance de ses enfants, afin d'obtenir plus d'informations sur sa maladie récemment découverte.

A son entrée dans l'officine, madame N semble visiblement très abasourdie par l'annonce de cette maladie qu'elle ne semble vraisemblablement pas bien comprendre.

Pharmacien : « **Bonjour madame !** »

Patient : « *Heu, oui, bonjour docteur.* »

Pharmacien : « **Que puis-je faire pour vous madame ?** »

Patient : « *Et bien, heu, excusez-moi, je suis un peu confuse... Attendez, je cherche l'ordonnance dans mon sac. Rhalala ! Je suis au bord de la crise de nerfs !* »

Pharmacien : « **Calmez-vous madame... Respirez lentement et dites-moi ce qu'il ne va pas.** »

Patient : « *Vous avez raison, mais je suis extrêmement angoissée. Ça faisait plusieurs mois que j'avais mal à l'estomac et au ventre. Et puis, la semaine dernière ça s'est empiré, je n'ai pas pu faire autrement que d'aller en urgence chez le médecin. J'avais d'un coup tellement mal si vous saviez ! Le médecin a bien voulu me prendre en consultation entre deux rendez-vous tellement je n'étais pas bien. Il m'a posé pleins de questions, il m'a palpé le ventre, il m'a demandé si ça m'arrivait souvent comme ça brutalement et il a absolument voulu savoir comment était mes selles quand je vais aux toilettes.*

Après ça, il est resté un moment silencieux et puis, au bout de cinq bonnes minutes, il m'annonce de but en blanc que j'ai la maladie de Crohn. Apparemment, toutes mes douleurs sont causées par cette fichue maladie.

Le problème, c'est que le médecin était tellement pressé qu'il n'a pas pris le temps de m'expliquer quoi que ce soit. Je le comprends, il a beaucoup de travail mais, moi, pendant ce temps-là, j'angoisse car je ne sais même pas ce que c'est comme maladie ! Je n'ai jamais entendu parler des médicaments qu'il m'a prescrits et, surtout, je ne sais même pas à quoi ils servent...

Regardez ! »

Madame N pose son ordonnance sur le comptoir que voici :

cerfa
n° 14465*01

Ordonnance bizone
Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

| | |
|---|--|
| Identification du prescripteur <i>(nom, prénom et identifiant)</i> | Identification de la structure <i>(raison sociale du cabinet, de l'établissement et n° AM, FINESS ou SIRET)</i> |
|---|--|

Identification du patient
(nom de famille (de naissance) sans du nom d'usage (surnom) et si y a lieu) à compléter par le prescripteur
n° d'immatriculation (à compléter par l'assuré(e))

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTIION EXONÉRANTE)

| | |
|--------------------------|-------------|
| Pentasa Sachets 1 gramme | 2 fois/jour |
| Entacat gélules | 2 de matin |
| INEXIUM 40 mg | 1/jour |
| SHECTA si besoin | |

1 mois

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

| | |
|------------------|---------------------|
| Afraldam 0,50 mg | 0,25 mg 3 fois/jour |
| Décontractyl | 1 cp 3 fois/jour |

A augmenter jusqu'à 0,50 mg par prise si besoin !

1 mois

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1 à 313-3, 441-1 et 441-6 du Code pénal, article L. 162-1-14 du Code de la sécurité sociale).

S 3321b

Pharmacien : « **D'accord, je vois.**

Mais, quelque chose m'intrigue, n'avez-vous pas fait des examens complémentaires peu de temps avant d'aller consulter en urgence votre médecin traitant ? »

Patient : « *Si, si, bien sûr. Excusez-moi ! Je suis tellement déboussolée que j'en oublie la moitié de l'histoire.*

En fait, pour reprendre depuis le début, ça faisait au moins deux ans que j'avais sans cesse mal à l'estomac. J'avais donc pour habitude de prendre très régulièrement de l'ibuprofène. Ça me soulageait sur le coup, et puis j'avais encore plus mal ensuite. J'ai donc dû passer, il y a quelques mois, de multiples examens médicaux à l'hôpital où les médecins m'ont découvert la présence d'ulcères à l'estomac. Apparemment, c'était dû à ce médicament, si j'ai bien compris.

De ce fait, on m'a dit de ne plus en prendre, du moins pendant un moment, mais mes douleurs au ventre ne s'estompaient pas. J'ai donc demandé à refaire d'autres examens. Mon médecin traitant m'a alors prescrit une fibroscopie et une coloscopie. J'ai passée ces examens il y a deux semaines et je devais normalement prendre un nouveau rendez-vous avec mon médecin, mais les choses se sont passées autrement...

Toutefois, avant de partir en urgence dans son cabinet, j'ai bien pensée à amener tous les résultats. »

Pharmacien : « **Ah oui, je comprends mieux.**

Si je peux vous apporter quelques éléments de réponse sur cette maladie encore peu connue, la maladie de Crohn est une maladie chronique qui touche le tube digestif. Il s'agit, pour être plus précis, d'une inflammation qui touche le plus souvent l'intestin. Elle évolue par poussées, et est généralement entrecoupée de périodes de rémission. C'est pour cela, j'imagine, que vous avez eu atrocement mal aux intestins de manière assez brutale. »

Patient : « *Oh ! Je ne m'imaginai pas cela avant que vous me le disiez !*

Mais, alors, pourquoi j'ai cette inflammation ? D'où vient-elle ? »

Pharmacien : « D'où vient-elle ? Je ne peux malheureusement pas vous répondre à cette question.

Il y a de nombreuses études qui se penchent sur la question mais, au jour d'aujourd'hui, on pense que c'est dû à une multitude de facteurs comme l'environnement, la pollution, la fumée de cigarette, l'alimentation, la génétique, l'industrialisation intensive de nos pays, etc... »

Patient : « Bon, déjà, je ne fume pas et je vis plutôt dans un coin campagnard. Mais, par contre, vous parlez de génétique et d'alimentation ??? Ça veut donc dire que mes enfants peuvent aussi l'avoir à cause de moi ? »

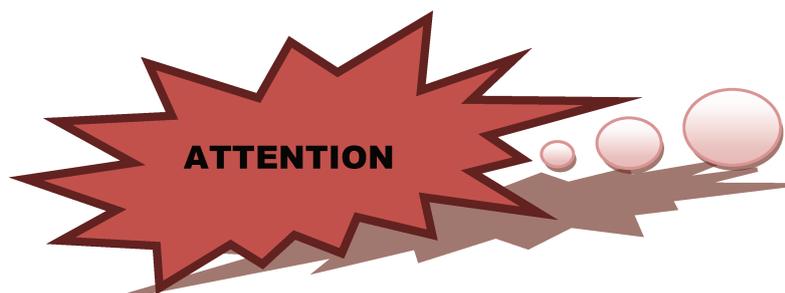
Pharmacien : « Non, madame. Je vous rassure tout de suite. Ce n'est pas à cause de vous, ni de ce que vous leur préparez à manger ! Ici, le facteur génétique existe, c'est prouvé, comme dans bien des maladies chroniques d'ailleurs, c'est pour cela que je vous en parle, mais il est extrêmement faible ! Je crois même qu'il est de moins d'1%. Honnêtement, ne vous inquiétez pas pour ça. »

Patient : « Si vous le dites...
Merci en tout cas d'avoir pris le temps de m'expliquer un minimum ce que c'est comme maladie. »

Pharmacien : « De rien, madame. De toute façon, si jamais vous avez des questions, nous sommes là pour y répondre. Je me ferais un plaisir de vous conseiller.

Alors, si on regarde votre ordonnance, le médecin vous a tout d'abord prescrit du PENTASA®. »

Patient : « Oui, le médecin m'a prescrit cet antibiotique. »



Les nombreuses confusions entre le nom des médicaments et leur appartenance en termes de classe pharmacologique conduisent très souvent à des échecs thérapeutiques !

Pharmacien : « Hum, non, le PENTASA® n'est pas un antibiotique. Par rapport à ce que je vous ai dit tout à l'heure, c'est justement un anti-inflammatoire qui agit localement au niveau de la muqueuse intestinale grâce à sa forme gastro-résistante.

Qu'est-ce qui vous fait dire que c'est un antibiotique ? »

Patient : « Oh, pardon. Le nom me faisait penser à un antibiotique qu'a déjà eu ma fille étant plus jeune. »

Pharmacien : « Ce n'est rien mais, surtout, ne confondez pas à la maison. Ce n'est pas du tout la même chose ! PENTASA® est bien un anti-inflammatoire. Je vais vous délivrer des sachets de 1 gramme qu'il faudra prendre 2 fois par jour, matin et soir, pendant les repas. Vous pouvez mettre le contenu du sachet dans un peu d'eau si vous le souhaitez. »

Patient : « Oui, je vais faire ça car, si le médecin a prescrit des sachets, c'est parce que je n'arrive pas à avaler les trop gros comprimés... Ça me donne des haut-le-cœur ! Les gélules, en général, ça passe sans soucis mais pas les comprimés. »

Pharmacien : « Pas de soucis, madame. Sur votre ordonnance, vous n'avez que des sachets, des gélules et des petits comprimés. »

Patient : « Parfait. »

Pharmacien : « Ensuite, il y a de l'ENTOCORT® 3 mg gélules, un autre anti-inflammatoire à visée locale. C'est, en fait, plus précisément un corticoïde. Il faudra en prendre deux le matin, en une seule prise, sans mâcher, ni croquer, avec un grand verre d'eau. Surtout, ne le prenez avec du pamplemousse, même en jus, car ce fruit modifie particulièrement l'efficacité de ce médicament.

Je remarque également que le médecin vous a prescrit de l'INEXIUM®.

L'INEXIUM® est un anti-sécrétoire gastrique qui va permettre de protéger votre tube digestif et qui va faciliter la cicatrisation des ulcères éventuellement

présents. Ce médicament sera à prendre idéalement 30 minutes à 1 heure avant le petit déjeuner, avec un grand verre d'eau, afin qu'il puisse pleinement agir. Je vais vous chercher le générique qu'est l'Esoméprazole.

Le SMECTA®, quant à lui, sera à prendre uniquement en cas de besoin et, surtout, à distance de la prise des autres médicaments car ce produit forme une couche protectrice au niveau de votre tube digestif, empêchant l'absorption de tout autre produit. Je vous conseille donc de le prendre dans un fond d'eau, seulement si vous en ressentez le besoin, j'insiste, au moins 2 heures après avoir pris votre traitement habituel.

L'Alprazolam dosé à 0,50 mg se présente sous la forme de petits comprimés roses facilement sécable en deux. Ce médicament permet de lutter contre l'anxiété. Ainsi, sur l'ordonnance, il est indiqué que vous devez en prendre 0,25 mg, soit ½ comprimé, 3 fois par jour, matin, midi et soir.

Enfin, DECONTRACTYL® 250 mg comprimé est un myorelaxant à avaler matin, midi et soir, à l'aide d'un verre d'eau. Par contre, ce médicament n'est pas remboursé. »

Patient : « Ce n'est pas grave. Je vais payer. »

Pharmacien : « Je dois également vous avertir que, malgré le fait que l'ENTOCORT® présente une action purement locale, ce médicament pourrait être à l'origine d'infections. Si tel est le cas et si une fièvre apparaît par exemple, il faudra rapidement consulter votre médecin. Mais, comme je vous l'ai expliqué, en raison de son action très localisée, ce risque est très mince. »

Patient : « D'accord, très bien. De toute façon, je dois revoir le médecin dans 1 mois pour voir comment ça s'est passé jusque-là avec ce traitement. »

Pharmacien : « A mon niveau, afin d'améliorer votre qualité de vie, je peux vous conseiller de garder une alimentation très équilibrée et variée. Cependant, essayez peut-être d'éviter de manger tout ce qui est à base de chou, comme la choucroute par exemple, mais aussi les flageolets, les haricots, etc... qui

ballonnent facilement et occasionnent donc des maux de ventre. De la même manière, évitez le plus possible les viandes rouges crues et les fruits ou légumes crus non pelés. Préférez-les bien cuits ! Les fruits et les légumes pelés et cuits sont en effet beaucoup plus digestes car ils contiennent un peu moins de fibres responsables de diarrhées. »

Patient : « Si cela me permet de mieux vivre au quotidien et de moins avoir à courir aux toilettes tous les jours, ça serait le top. »

Pharmacien : « Je peux également vous conseiller de vous inscrire dans un programme d'éducation thérapeutique si vous voulez en savoir davantage sur la maladie, sur son évolution, sur ses divers traitements disponibles, sur sa gestion au quotidien, etc...

Si cela vous intéresse, vous pouvez entrer en contact avec l'association François Aupetit dédiée à ces maladies inflammatoires de l'intestin.

Si ça peut améliorer encore un peu plus votre quotidien, sachez que cette association fournit des « cartes urgence toilettes » vous permettant d'utiliser en urgence les toilettes de bars ou de restaurants. »

Patient : « Attendez, ça m'intéresse, je note le nom de cette association. Je vais essayer de me renseigner. »

Pharmacien : « J'espère que ça vous aidera.

Pour finir, surtout, ne laissez pas vos médicaments à la vue et à la portée de vos jeunes enfants. C'est un traitement très spécifique.

De plus, il faut savoir que les anti-inflammatoires non stéroïdiens, dont fait parti l'ibuprofène, sont contre-indiqués dans la maladie de Crohn car ces produits peuvent occasionner de graves lésions au niveau du tube digestif. Donc, si vous en avez encore à la maison, ne les prenez surtout plus. »

Patient : « Merci pour tous ces conseils docteur. Je vais correctement prendre mon traitement, revoir mon médecin et essayer de prendre contact avec l'association que vous m'avez recommandée.

Au revoir docteur. »

Pharmacien : « **Avec plaisir, madame.**

Passez une bonne journée, au revoir. »

Après ce premier échange avec le pharmacien, cette patiente est par la suite revenue à maintes reprises chercher son traitement habituel à base de PENTASA®. Puis, sans raison apparente, celle-ci n'a plus jamais été revue dans l'enceinte de cette officine.

Néanmoins, au bout de deux ans d'absence, madame N revient à la pharmacie avec une ordonnance mentionnant « Colestyramine QUESTRAN® ... ».

Colestyramine 4g poche

1 sachet matin

Pharmacien : « **Bonjour madame. Comment allez-vous ? Cela fait un moment que l'on ne vous a pas vue... »**

Patient : « *Bonjour docteur.*

Oui... Il faut dire que ma maladie s'est aggravée ces derniers temps.

Il y a environ deux ans, j'ai été hospitalisée car j'avais de plus en plus mal et de plus en plus de mal à contrôler la douleur.

A l'hôpital, ils m'ont dit que je devais changer de traitement. Le PENTASA® faisait de moins en moins effet, d'après ce que j'ai compris. Le problème, c'est qu'aucun autre médicament n'a fonctionné. J'y suis restée longtemps vous savez... Ils m'ont même opérée pour retirer une partie de mon intestin qui était visiblement trop atteint. J'avais des fistules ! Vous vous rendez compte ?! J'en étais malade.

De ce fait, depuis 6 mois maintenant, j'ai un nouveau traitement. Il est très contraignant je trouve. Ce sont des injections cette fois-ci qu'on ne peut faire qu'à l'hôpital apparemment. Même si ce n'est qu'une seule injection à faire tous les 2 mois, c'est quand même une journée de congé que je dois passer là-bas ! »

Pharmacien : « **Je vois, les médecins vous ont sûrement mise sous Infliximab, d'après ce que vous me racontez. Vous le connaissez peut-être sous son nom commercial, le REMICADE® ?** »

Patient : « *Oui, c'est ça !* »

Pharmacien : « **Effectivement, nous ne pouvons pas vous le délivrer en pharmacie de ville car ce produit est strictement réservé à l'usage hospitalier. C'est un produit assez particulier qui nécessite d'être surveillé pendant un certain temps, même après l'injection, par du personnel qualifié car beaucoup d'effets indésirables sont décrits avec ce produit. Alors, surtout, si vous détectez quelque chose d'anormal, prévenez tout de suite le médecin qui vous suit. En dehors de ces injections, ce que je peux vous recommander, c'est d'éviter au plus possible l'exposition au soleil, ou sinon de vous protéger avec des chapeaux et/ou des vêtements amples, légers, et d'utiliser une crème solaire indice 50 lors des fortes chaleurs.** »

Patient : « *C'est ce que l'infirmière m'a expliquée...*

Par contre, on m'a prescrit du QUESTRAN® ! Et là, je vous avoue que je ne comprends absolument pas, car ma sœur en prend mais c'est parce qu'elle fait du cholestérol !

Comment ça se fait qu'on m'a prescrit ça !? Je ne fais pas de cholestérol moi ! »

Pharmacien : « **En effet, le QUESTRAN® est principalement indiqué en cas d'hypercholestérolémie ou en cas de cholestase. Mais, ce médicament est aussi parfois recommandé par les gastro-entérologues chez les patients qui, comme vous, ont subis une résection intestinale.**

Je vais essayer de vous expliquer assez brièvement pourquoi.

Cette opération rend, en fait, plus court votre intestin. Ainsi, les acides biliaires qui normalement facilitent l'absorption des graisses alimentaires au niveau de l'intestin grêle vont se déverser plus bas. Autrement dit, ils vont se retrouver dans le côlon. Or, dans cette partie de l'intestin, ces acides biliaires ont un effet laxatif.

Le QUESTRAN® est donc une résine qui va permettre de séquestrer les acides biliaires et de les éliminer, ce qui va occasionner moins de diarrhées que ne peut déjà provoquer votre maladie et ainsi améliorer votre quotidien. »

Patient : « Ah, d'accord ! Je comprends mieux maintenant ! Je commençais à me demander si le médecin ne s'était pas trompé. »

Pharmacien : « **Non, non, rassurez-vous madame. Il n'y a pas d'erreurs. Je vais vous le chercher.**

Il faut savoir que cette résine se présente sous la forme d'une poudre qui doit absolument être délayée dans un demi-verre d'eau avant d'être pris. Je peux vous conseiller de laisser reposer la préparation 1 à 2 minutes dans le verre, puis de remuer avec une cuillère afin d'obtenir une suspension bien homogène.

Si vous préférez, vous pouvez la préparer à l'avance, chaque soir, dans une bouteille, pour le lendemain et la conserver au réfrigérateur.

Ce médicament devra être pris 3 fois par jour, matin, midi et soir ; et il est préférable de le prendre au moment des repas, si toutefois vous n'avez pas d'autres traitements en cours. »

Patient : « Non, à part le produit qu'on m'injecte à l'hôpital, je n'ai rien d'autre. »

Pharmacien : « **Très bien, prenez le bien pendant les repas dans ce cas. Avez-vous d'autres questions ? »**

Patient : « Non, enfin, je ne pense pas.

Merci docteur ! Bon courage, bonne journée, au revoir »

Pharmacien : « **Merci madame, bonne journée à vous. Au revoir. »**

→ Les points d'attention de cette discussion entre le pharmacien d'officine et cette patiente sont :

- ✓ **Explication de la maladie de Crohn car la patiente est nouvellement diagnostiquée**
- ✓ **Explication des facteurs de risque**
- ✓ **Explication des traitements prescrits/Plan de prise**
- ✓ **Attention aux confusions !_ Dans cette situation, la patiente pense savoir que le PENTASA® est un antibiotique. Or, cela est totalement faux, le PENTASA® est uniquement un anti-inflammatoire local.**

Ces amalgames arrivent malheureusement assez souvent et peuvent conduire à de graves incompréhensions entre le patient et les soignants, à l'origine de possibles échecs thérapeutiques !

- ✓ **Discussion autour de l'automédication**
- ✓ **CI des AINS chez un patient souffrant de MICI**
- ✓ **Conseils alimentaires**
- ✓ **Carte « urgence toilettes »**
- ✓ **Recommandation des programmes d'éducation thérapeutique et de l'Association François Aupetit (AFA)**

CONCLUSION

En conclusion, nous pouvons dire que la maladie de Crohn est une maladie extrêmement complexe, tant sur le plan diagnostique, que sur le plan de sa physiopathologie, de ses facteurs de risques, de ses traitements, de son évolution, etc... Mais les choses évoluent !

Même si, encore aujourd'hui, de nombreuses questions restent sans réponses, la recherche avance dans le but de pouvoir répondre, un jour, à quasiment toutes les interrogations sur cette maladie.

La fondation DigestScience a d'ailleurs lancée, en décembre 2017, un appel aux dons dans le but de pouvoir débiter « une vaste étude épidémiologique inédite afin d'identifier les causes de la maladie de Crohn ». (88)

Toutefois, et à ce jour, de nombreux patients souffrants de la maladie de Crohn bénéficient déjà d'un traitement adéquat. Il peut s'agir d'un traitement anti-inflammatoire de première intention, d'un traitement par corticoïdes, d'un traitement par immunosuppresseurs ou encore d'un traitement par biothérapies. L'arrivée des biothérapies sur le marché du médicament a d'ailleurs permis d'améliorer de manière significative la prise en charge thérapeutique de ces patients. De nombreux espoirs sont actuellement placés en eux, malgré le fait qu'au bout d'un certain temps d'utilisation, une bonne partie de ces patients deviennent résistants à ces traitements.

Pour chacun d'entre eux, néanmoins, un certain nombre d'informations, comme les modalités d'administration ou les précautions d'emploi, doivent absolument être assimilés, compris et suivis par les patients dans le but d'obtenir une réponse thérapeutique optimale.

L'objectif étant de toujours vouloir améliorer la qualité de vie des personnes malades, des programmes d'éducation thérapeutique dédiés aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ont progressivement vu le jour au cours de ces dernières années. Il en va de même pour le développement d'applications mobiles, ayant également pour vocation d'améliorer le suivi des patients sur le plan médical.

Finalement, comme nous avons pu l'analyser tout au long de ce travail de recherche, de nombreux traitements et de nombreux dispositifs sont actuellement mis en place afin d'améliorer au mieux les conditions de vie des patients qui vivent au quotidien avec cette maladie invisible si invalidante.

Si j'ai choisi de réaliser cette thèse c'est parce que, pour moi, un patient atteint d'une maladie chronique devrait connaître un minimum sa maladie, son traitement, ses droits ; et ne devrait plus être obligé de sans cesse se justifier.

Ces patients ne devraient pas non plus être en difficulté lorsqu'ils demandent leurs droits mais qu'on les leurs refuse par méconnaissance ou, mieux encore, par non connaissance de la maladie.

En somme, le pharmacien d'officine a un rôle d'accompagnement et d'éducation fondamental auprès de cette catégorie de patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Maladie de Crohn : définition et facteurs favorisants [Internet]. [cité 8 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/definition-facteurs-favorisants>
2. Joana Torres, Saurabh Mehandru, Jean-Frédéric Colombel, Laurent Peyrin-Biroulet. Crohn's disease. Novemb 30 2016.
3. Pierrugues R. La maladie de Crohn. 3ème. Dauphin; 2012. 88 p. (Ce Qu'il Faut Savoir).
4. Crochot W. Cancertopics : colon and rectum. 30 déc 2006; Disponible sur: <http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/colon-and-rectum>
5. EPIMAD-données-récentes.pdf [Internet]. [cité 3 août 2018]. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2015/09/EPIMAD-donne%CC%81es-re%CC%81centes.pdf>
6. Maladie de Crohn : Frequence [Internet]. [cité 3 août 2018]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Crohn-Frequence.php>
7. Kabeerdoss J, Sankaran V, Pugazhendhi S, Ramakrishna BS. Clostridium leptum group bacteria abundance and diversity in the fecal microbiota of patients with inflammatory bowel disease: a case-control study in India. BMC Gastroenterol. 26 janv 2013;13:20.
8. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. World J Gastroenterol WJG. 7 janv 2014;20(1):91-9.
9. Montbarbon M. Régulation de la réponse inflammatoire intestinale par la fumée de cigarette : caractérisation des mécanismes cellulaires et moléculaires chez la souris [Internet]. Université Droit et Santé de lille II; 2013. Disponible sur: <http://pepitedepot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/327bdfd5-65dd-4126-82fb-b02e95deee39>
10. Adegbola SO, Sahnun K, Warusavitarne J, Hart A, Tozer P. Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. Int J Mol Sci [Internet]. 31 juill 2018 [cité 27 sept 2018];19(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121417/>
11. Maladie de Crohn : symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. [cité 9 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution>
12. Information du patient - preparation pour la Coloscopie [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: http://hepatoweb.com/information_preparation_colo.php
13. Maladie de Crohn : Examens [Internet]. [cité 9 janv 2018]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Crohn-examens.php>
14. GASTROLAB [Internet]. [cité 9 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.gastrolab.net/ni.htm>
15. Mas E. Transport entérocytaire des lipides : Role de SR-BI et de MTP. 2010.

16. Microbiote et immunité intestinale. In: Les fondamentaux de la pathologie digestive [Internet]. Elsevier-Masson. 2014. p. 13. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
17. Jean-Pierre Hugot, Jérôme Viala. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien. 2015. 2015;8.
18. Ren G, Zhao X, Zhang L, Zhang J, L'Huillier A, Ling W, et al. Inflammatory cytokine-induced intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in mesenchymal stem cells are critical for immunosuppression. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1 mars 2010;184(5):2321-8.
19. Les complications de la maladie de Crohn - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 16 janv 2018]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn.html>
20. Hirsch D, Wangsa D, Zhu YJ, Hu Y, Edelman DC, Meltzer PS, et al. Dynamics of Genome Alterations in Crohn's Disease-Associated Colorectal Carcinogenesis. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2 juill 2018 [cité 27 sept 2018]; Disponible sur: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2018/09/07/1078-0432.CCR-18-0630>
21. MICI mémo [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: https://www.cregg.org/site/images/commission_mici/web_Fiche_MICI_13.pdf
22. Peyrin-Biroulet L, Bigard M-A. Circonstances diagnostiques et évolution des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 2005;962-76.
23. Moja L, Danese S, Fiorino G, Giovane CD, Bonovas S. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 juin 2015;41(11):1055-65.
24. Les dérivés aminosalicylés - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 23 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/les-derives-aminosalicyles.html>
25. VIDAL - PENTASA 1 g cp - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 23 janv 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/pentasa-105224-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm
26. Les corticoïdes - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 26 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/les-corticoides.html>
27. Le budésônide - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 26 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/le-budesonide.html>
28. VIDAL - CORTANCYL 1 mg cp - Indications [Internet]. [cité 26 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/cortancyl-4499-indications.htm>
29. VIDAL - ENTOCORT 3 mg gél (µgle gastrorésis) - Indications [Internet]. [cité 26 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/entocort-6123-indications.htm>

30. Test au Synacthène® rapide ou immédiat [Internet]. Eurofins Biomnis. [cité 26 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/services/tests-dynamiques/test-au-synacthene-rapide-ou-immediat/>
31. Pneumocoque - MesVaccins.net [Internet]. [cité 26 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/25-pneumocoque>
32. VIDAL - IMUREL 50 mg cp pellic - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 19 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/imurel-65182-pharmacodynamie.htm>
33. Résistance à l'azathioprine au cours des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) - FMC-HGE [Internet]. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2002-nantes/resistance-a-lazathioprine-au-cours-des-maladies-inflammatoires-cryptogenetiques-de-lintestin-mici/>
34. Haute Autorité de Santé - CT 2006 - Avis Azathioprine [Internet]. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032444.pdf>
35. L'azathioprine - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 18 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/l-azathioprine.html>
36. VIDAL - Méthotrexate [Internet]. [cité 17 août 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/2347/methotrexate/>
37. Le méthotrexate - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 21 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/le-methotrexate.html>
38. La ciclosporine - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 17 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/la-ciclosporine.html>
39. McDonald JWD, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2005;(2):CD000297.
40. Haute Autorité de Santé - CT 2014 - Avis REMICADE [Internet]. [cité 25 janv 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13109_REMICADE_PIS_REEVAL_RCH_Avis2_CT13109.pdf
41. L'infliximab - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 24 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/l-infliximab.html>
42. Delattre C. Naevus mélanocytaires, Impact des rayonnements UV et prévention contre le mélanome [Internet]. Université Droit et Santé de lille II; 2014. Disponible sur: <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/6775ef0a-ccb8-4bb7-b810-1e1a1b9858d9>
43. Vultaggio A, Nencini F, Carraresi A, Pratesi S, Movérare R, Eriksson C, et al. IgG4 anti-infliximab in treated patients: clinical impact and temporal evolution. *Allergy.* 2 mai 2018;0:1.

44. Ward MG, Sparrow MP, Roblin X. Therapeutic drug monitoring of vedolizumab in inflammatory bowel disease: current data and future directions. *Ther Adv Gastroenterol*. 8 mai 2018;11:10.
45. Ward MG, Warner B, Unsworth N, Chuah S-W, Brownclarke C, Shieh S, et al. Infliximab and adalimumab drug levels in Crohn's disease: contrasting associations with disease activity and influencing factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 juill 2017;46(2):150-61.
46. VIDAL - REMICADE 100 mg pdre p sol diluer p perf - Effets indésirables [Internet]. [cité 12 août 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/remicade-14286-effets_indesirables.htm
47. Haute Autorité de Santé - CT 2010 - Avis Adalimumab HUMIRA [Internet]. [cité 12 août 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_-_ct7304.pdf
48. L'adalimumab - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 24 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/l-adalimumab.html>
49. Haute Autorité de Santé - Fiche d'information thérapeutique Adalimumab HUMIRA (lab. AbbVie) [Internet]. [cité 26 janv 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/humira_fit_14122012.pdf
50. Certolizumab Pegol - CIMZIA® - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 30 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/203-certolizumab-pegol-cimzia.html>
51. VIDAL - CIMZIA 200 mg sol inj en seringue préremplie - Posologie et mode d'administration [Internet]. [cité 30 janv 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/cimzia-95904-posologie_et_mode_d_administration.htm
52. Vedolizumab (ENTYVIO®) [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: http://moodle.univ-lille2.fr/pluginfile.php/201598/mod_resource/content/3/co/Vedolizumab__ENTYVIOJ__1.html
53. Le vedolizumab - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 3 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/le-vedolizumab.html>
54. ANSM - Avis Vedolizumab ENTYVIO - Compte-rendu de la réunion du 10 avril 2014 [Internet]. [cité 23 sept 2018]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f1c96d8bc4277b939a7fccf2e1c814ab.pdf
55. Haute Autorité de Santé - ENTYVIO (vedolizumab), anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$ [Internet]. [cité 4 févr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2008461/fr/entyvio-vedolizumab-anti-integrine-47
56. VIDAL - Natalizumab [Internet]. [cité 24 août 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22892/natalizumab/>

57. L'ustekinumab : STELARA® - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 3 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/185-ustekinumab-2016.html>
58. Haute Autorité de Santé - STELARA (ustékinumab), immunosuppresseur inhibiteur des interleukines [Internet]. [cité 3 févr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2751848/fr/stelara-ustekinumab-immunosuppresseur-inhibiteur-des-interleukines
59. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 17 nov 2016;375(20):1946-60.
60. Catala I. MICI : 7 façons de mieux prescrire [Internet]. Medscape. [cité 19 mars 2018]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/viewarticle/3603150>
61. MICI : 7 façons de mieux prescrire [Internet]. Medscape. [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/viewarticle/3603150>
62. Carboxymaltose Ferrique : FERINJECT® - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/179-carboxymaltose-ferrique-ferinject.html>
63. VIDAL - Colestyramine [Internet]. [cité 27 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/1059/colestyramine/>
64. MICI : 7 façons de mieux prescrire [Internet]. Medscape. [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/viewarticle/3603150>
65. REVESTIVE (teduglutide) : désormais disponible en pharmacie de ville [Internet]. VIDAL. [cité 2 avr 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/19728/revestive_teduglutide_desormais_disponible_en_pharmacie_de_ville/
66. Haute Autorité de Santé - CT 9 novembre 2017 - Avis Teduglutide REVESTIVE [Internet]. [cité 2 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16560_REVESTIVE_QD_INS_Avis2_CT16560.pdf
67. Uranga JA, López-Miranda V, Lombó F, Abalo R. Food, nutrients and nutraceuticals affecting the course of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Rep*. août 2016;68(4):816-26.
68. Bernstein C, Eliakim A, Fedail S, Gearry R, Goh K-L, Hamid S, et al. Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*. août 2015;40.
69. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. janv 2017;152(2):398-414.e6.
70. Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 août 2010;32(3):377-83.

71. Gendre J-P. AFA - Régime alimentaire et maladie de Crohn [Internet]. 2000 [cité 5 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2000-1/200012-regime-alimentaire-et-maladie-de-crohn.html>
72. Carat L. Maladie de Crohn - Les symptômes pour la reconnaître. ALPEN; 2017. 135 p. (C'EST NATUREL C'EST MA SANTE).
73. Turmeric [Internet]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2018 [cité 22 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/turmeric>
74. Maladie de Crohn et Tabac ne font pas bon ménage [Internet]. [cité 12 mars 2018]. Disponible sur: http://www.vousnetespasseul.fr/wp-content/themes/vousnetespasseul/pdf/livret_Crohn_patients_VWEB_1506_basse_def.pdf
75. Les interventions chirurgicales dans la maladie de Crohn [Internet]. [cité 13 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/chirurgie-stomie/les-interventions-chirurgicales-dans-la-maladie-de-crohn.html>
76. Panis Y. Maladie de Crohn : place du traitement chirurgical. 2011;40.
77. Crohn's Disease : Therapy. Johns Hopkins Medicine, gastroenterology and hepatology.
78. Haute Autorité de Santé - Education thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. [cité 3 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
79. Allez M, Détré P. EDUCATION THÉRAPEUTIQUE. :13.
80. Moreau J. L'éducation thérapeutique dans les MICI. 2016;10.
81. Peyrin-Biroulet L, Gower-Rousseau C. The IBD Disability Index should become a Major Secondary Endpoint in Clinical Practice and in Clinical Trials. J Crohns Colitis. 1 déc 2016;10(12):1375-7.
82. Moreau J. L'Education Thérapeutique dans les MICI. 2016;36.
83. Accueil [Internet]. MICI Connect. [cité 10 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.miciconnect.com/>
84. Haute Autorité de Santé - Guide médecin - Affection de longue durée - Maladie de Crohn [Internet]. [cité 29 avr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf
85. afa, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique [Internet]. [cité 29 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/fiche/voir-les-toilettes.html>
86. Notice Adalimumab HUMIRA stylo (lab. Abbvie) [Internet]. [cité 7 juill 2018]. Disponible sur: <https://produits.abbvie.fr/pdf-produits/Humira-stylo-Notice.pdf>
87. Notice patient - METOJECT 25 mg/0,5 ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 juin 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64951170&typedoc=N#Ann3bConservation>

88. Trouver les causes de la maladie de Crohn [Internet]. [cité 29 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.digestscience.com/fr/les-actions/appels-a-projet/1038-trouver-les-causes-de-la-maladie-de-crohn>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ...LANGE... Hanna... INE : 0904062212.T...

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 25 | 01 | 2019 à 18 h 15... Amphithéâtre ou salle : ...Amphithéâtre Cuisine...



Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ...BERTIN...

Prénom : ...Benjamin...

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 04/09/18
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : ...CARNOY...

Prénom : ...Christophe...

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 04/09/18
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : LANGE
Prénom : Marina

Titre de la thèse : Le rôle du pharmacien d'officine au cœur de l'accompagnement et du conseil des patients atteints de la maladie de Crohn

Mots-clés : Physiopathologie, appareil digestif, inflammation chronique, immunologie, douleurs abdominales, traitements, alimentation, alternatives thérapeutiques, recherches, écoute, conseils, surveillance, accompagnement

Résumé : La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire extrêmement complexe. Malgré le fait que cette maladie soit connue depuis le XX^{ème} siècle, beaucoup d'inconnues subsistent. En effet, la physiopathologie, bien que déjà bien étudiée, reste pour certaines étapes un mystère. Les facteurs de déclenchement de la maladie font aussi l'objet de recherches, car c'est un élément qui reste relativement très flou, et les facteurs de risques ne sont pas non plus établis avec certitude... De nombreuses études sont engagées dans cette démarche afin de comprendre de mieux en mieux cette maladie.

Les éléments de réponse que l'on a pour l'instant en notre possession, nous permettent toutefois d'orienter le patient, de le conseiller et de lui préconiser certains traitements adaptés à sa pathologie. Que ce soit des anti-inflammatoires, des immunosuppresseurs ou récemment encore des biothérapies, de multiples traitements sont chaque jour mis en place. Énormément de recherches et de développements se font, par la même occasion, dans le cadre de cette maladie.

Malheureusement, et de manière évidente ou prévisible, chaque patient ne répondra pas de la même façon à ces traitements ; et la plupart d'entre eux développeront, à terme, des résistances. La science met actuellement tout en œuvre pour trouver de nouvelles solutions ! Enfin, et non des moindres, la prise en charge des patients souffrant de la maladie de Crohn doit avant tout être GLOBALE, c'est-à-dire qu'elle doit prendre en compte les dimensions cliniques, sociales, professionnelles, scolaires et psychologiques de ces patients.

Membres du jury :

Président : Monsieur **CARNOY Christophe**, MCU en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur de thèse : Monsieur **BERTIN Benjamin**, MCU en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Madame **STANDAERT Annie**, Docteur en Pharmacie, MCU en Parasitologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Monsieur **LATRON-FREMEAU Pierre-Manuel**, Docteur en Pharmacie, Pharmacie de la Place Verte, Nœux-les-Mines