

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

**Soutenue publiquement le 11 Décembre 2020
Par Mlle ROHEL Marion**

RCH : Physiopathologie, Prise en charge et Conseils au patient

Membres du jury :

Président : HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences HDR en immunologie,
Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : BERTIN Benjamin, Maître de Conférences HDR en
immunologie, Université de Lille

Assesseur(s) :

STANDAERT Annie, Maître de Conférences en parasitologie et biologie animale,
Université de Lille

LEPEZ Marie-Claude, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à
Solre-le-Château



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 :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie

Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire

Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

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

Merci aux membres du jury de participer à cette étape si importante.

À vous Monsieur Bertin,

Merci tout d'abord d'avoir accepté de m'encadrer pour la rédaction de cette thèse. Cela se compte maintenant en années, mais vous avez toujours fait preuve de patience et de compréhension envers moi. Merci pour votre accompagnement et votre soutien sans faille, pour tous vos conseils qui ont contribué à rendre mon travail meilleur. J'ai eu beaucoup de chance de vous avoir comme directeur de thèse et je vous en remercie, sans vous cette thèse n'aurait jamais pu aboutir de cette façon.

À vous Monsieur Hermann,

Merci d'avoir accepté si rapidement d'être mon président de jury. Votre réflexion de trois secondes je crois en dit long sur l'intérêt que vous portez à cette thèse, alors merci, j'en suis honorée.

À vous Madame Standaert,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je sais que ce sujet vous intéresse particulièrement et c'était une évidence pour moi de vous demander d'en faire part. Nous en avons déjà discuté quand j'étais encore dans l'enceinte de la fac. Depuis, du temps s'est écoulé, mais je vois que rien n'a changé et je vous en remercie. C'est un réel honneur et plaisir de pouvoir vous compter dans mon jury et de vous avoir à mes côtés pour ce jour si particulier.

À vous Madame Lepez,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'accompagner dans cette dernière étape. Vous êtes à mes côtés depuis le début de ma formation, avant même d'avoir été un maître de stage génial pour moi, vous avez été une patronne formidable. Merci de m'avoir si bien accueillie et de m'avoir appris tant de choses. Vous avez toujours fait preuve d'énormément de bienveillance envers moi. Vous m'avez merveilleusement accompagnée professionnellement, mais également personnellement, en faisant toujours preuve de compréhension et de compassion dans les épreuves difficiles que j'ai pu traverser. Vous avez été là durant toute ma formation et c'était pour moi une évidence de vous avoir auprès de moi pour cette étape si importante, et j'en suis honorée. Merci à vous pour tout, je ne serai pas le pharmacien que je suis aujourd'hui sans vous.

Merci à toutes les personnes m'ayant soutenue et ayant contribué à l'aboutissement de cette thèse.

À tous mes amis, à tous mes proches, à toutes les personnes que j'ai pu rencontrer dans ma vie étudiante et professionnelle, qui ont contribué à ma formation et dont chaque rencontre a été enrichissante.

À toute l'équipe de la Pharmacie du Solrezis,

Merci à vous de m'avoir si bien accueillie et si bien formée durant toutes ces années. Je suis arrivée si jeune et débutante, ne connaissant rien à la profession, et j'ai pu évoluer au fil des années grâce à chacun d'entre vous. Je vous dois tant... Merci aussi pour la bonne humeur qui régnait toujours, j'oubliais les instants difficiles des études et des examens lorsque je venais travailler. Ce fût difficile pour moi de devoir vous quitter, même si je reviens souvent vous faire un petit coucou. Vous resterez à tout jamais mes collègues et ma pharmacie. Merci à vous tous !

À toute l'équipe de la Pharmacie Saint Louis,

Merci à vous de m'avoir tout de suite si bien intégrée à l'équipe. J'étais toute jeune diplômée et stressée en arrivant, et vous m'avez aussitôt mise à l'aise. Merci à vous Christophe, pour la confiance que vous m'avez tout de suite accordée, et merci d'être un patron si compréhensif et généreux. Merci à vous, mes collègues, de m'avoir soutenue dans la rédaction de cette thèse, qui est enfin terminée ! Merci pour tous ces bons moments passés chaque jour à vos côtés et pour cette bonne humeur.

À ma belle-famille,

Merci à vous pour vos différentes preuves de soutien à l'égard de cette thèse. Merci aussi de m'intégrer à votre famille comme si j'en faisais partie depuis toujours. Un remerciement particulier à Auguste et Marie-Thérèse pour votre relecture tant désirée de ma thèse, et la rapidité toujours aussi impressionnante dont vous avez fait preuve.

À ma famille,

Merci à tous ceux qui m'ont soutenue de près ou de loin. Merci à vous Nono, Maria, Julie, Fannie et Émie pour vos nombreux messages de soutien et pour l'intérêt particulier que vous avez porté à ma thèse.

À Pépette et Vincent,

Merci à ma Pépette, ma binôme de choc, pour le soutien infaillible que tu m'apportes. Nous étions au départ des camarades de classe au lycée, pour ensuite se retrouver sur les bancs de la fac où nous sommes devenues tout d'abord des binômes, puis très vite des amies, et maintenant des âmes sœurs. Merci pour tous ces instants passés ensemble, pour les cours, les révisions, les nombreux trajets en train, mais aussi les soirées pyjama si simples mais si exceptionnelles, les fous rires, les instants de complicité, et tant de choses... Tu as été là dès le début et je suis si heureuse que tu sois toujours là aujourd'hui et que l'on passe cette étape ensemble, une étape si importante et que toi seule peut comprendre aussi bien. Merci de m'avoir soutenue pour cette thèse mais également pour tous les autres instants de ma vie depuis que je t'ai rencontrée. Tu as toujours été un soutien sans faille pour moi, que ce soit dans les études ou dans ma vie personnelle, à travers tes conseils si précieux et ton oreille si attentive. Merci d'avoir toujours été là pour moi, quelles que soient les épreuves. Tu fais partie de ma vie, et une nouvelle commence pour nous, toujours ensemble quoi qu'il arrive. Tu comptes tellement pour moi et je t'aime tant. Merci à toi aussi

Vincent pour tous ces bons moments passés ensemble, ces fous rires, ces taquineries. On se connaît depuis un moment maintenant, et tu es devenu un ami cher à mes yeux.

À mon frère et ma belle-sœur,

Merci à tous les deux pour le soutien que vous m'avez apporté. Merci Fréro d'avoir toujours été un frère si fabuleux pour nous, tu as toujours eu une place si importante dans mon cœur. Je suis si heureuse de la relation que l'on a et de la complicité que l'on a bâtie aujourd'hui. Tu es si important pour moi. Merci à toi aussi Perrine, d'être une belle-sœur si formidable. Je suis tellement heureuse que tu fasses partie de notre famille. Merci à vous deux de m'avoir apporté le plus beau cadeau en m'offrant un neveu que j'ai aimé dès l'instant où j'ai appris la nouvelle, et ensuite une merveilleuse princesse. Mais surtout, merci de m'avoir fait l'honneur et l'immense joie de me choisir pour Marraine. Ce cadeau n'a pas de prix et je ne saurais jamais vous remercier assez pour la confiance et l'amour de ce geste. Merci à tous les quatre pour tous ces moments d'évasion qui m'ont tant aidé durant la rédaction de cette thèse. Je vous aime.

À mes parents,

Merci à tous les deux d'être des parents en or sans qui je ne pourrais jamais être là aujourd'hui. Merci d'avoir toujours cru en nous et de nous avoir fait passer avant tout et avant vos propres besoins. Merci pour les valeurs et l'éducation que vous nous avez transmises. Vous avez toujours voulu le meilleur pour nous et nous l'avons grâce à vous. Merci aussi pour toute la fierté que l'on peut voir dans vos yeux quand vous parlez de nous, de moi. Mamounette, tu nous as toujours protégées de tout dès notre plus jeune âge malgré les difficultés auxquelles tu as du faire face, et cela toujours avec ton légendaire sourire dont je suis fière d'avoir hérité. Tu nous as prouvé dernièrement ta force incroyable et ta combativité, tu es une vraie warrior. Papounet, tu nous as élevées et aimées comme tes propres filles, et nous le deviendrons officiellement je te le promets. On n'aurait jamais pu avoir la situation que l'on a sans toi. Même si nous n'en avons jamais douté, tu nous as prouvé que tu serais toujours présent quelles que soient les circonstances, pour nous épauler et nous soutenir, un vrai roc. Vous êtes un exemple pour moi. Merci pour tout votre amour qui m'a toujours porté et votre soutien sans faille. Merci aussi pour toutes les bonnes choses que vous glissiez dans ma valise avant que je reparte, pour tous tes bons petits plats Mamounette, et Papounet, pour tous mes biscuits et chocolats préférés que tu m'achetais pour les périodes de révisions et d'examens, tu étais obligé de porter ma valise après tellement il y en avait. Je n'aurais jamais assez de mots pour vous remercier pour tout ce que vous avez fait et tout ce que vous faites encore pour moi. Je vous aime d'un amour infini et je suis si fière d'être votre fille.

À ma sœur et mon beau-frère,

Merci pour ton soutien et ton aide si précieuse ma syster. Même à des milliers de kilomètres, tu m'apportes ton aide chaque jour, que ce soit pour la rédaction de cette thèse ou dans la vie de tous les jours. Tu as été la première personne que j'ai rencontrée, et cela avant même notre venue au monde. Nous avons un lien que je ne pourrais expliquer et une relation si forte qui me comble de bonheur chaque jour. Plus de 5 000 km nous séparent aujourd'hui mais rien n'a changé pour autant. Tout ce que l'on a vécu depuis notre enfance, nous l'avons vécu ensemble. Et même si aujourd'hui le contexte sanitaire me prive de ta présence à mes côtés, je sais que tu es là pour moi et que tu seras dans mon cœur à chaque instant. J'ai choisi le sujet de cette thèse pour toi ma syster, je n'ai même pas réfléchi, c'était une évidence pour moi et j'espère qu'elle pourra t'aider ne serait-ce qu'un peu. Merci de m'avoir aidée afin qu'elle puisse voir le jour, que ce soit au travers de tes relectures, corrections, avis, ou de ton soutien sans faille. Tu étais là pour me remonter le

moral et pour me motiver quand il le fallait. Sans toi cette thèse ne serait jamais autant aboutie, alors merci. Merci également à toi Nico pour ton soutien et tous les bons moments que l'on a pu passer, et il y en a encore tant d'autres à venir. Merci pour ce séjour exceptionnel que l'on a pu passer ensemble à New York avant que je revienne en France pour la dernière ligne droite de mes études. Merci à toi ma sœur d'être une sœur si exceptionnelle, attentionnée et compréhensive, tu es toujours là pour moi quand j'en ai besoin. Je n'aurais jamais pu rêver mieux et je suis si fière d'être ta sœur. Je t'aime plus que tout. Cette thèse est pour toi.

À mon chéri,

Merci à toi de m'aimer comme je suis. Tu es arrivé à un moment difficile de ma vie et tu as fait preuve d'un soutien incroyable, tu m'as prouvé que je pouvais compter sur toi dès nos débuts. Je ne te remercierai jamais assez d'avoir été là pour moi dans cette épreuve. Merci également de ton soutien pour ces longs mois et années de rédaction de cette thèse. Merci d'avoir supporté mes sauts d'humeur, de m'avoir rassurée et réconfortée quand le stress prenait le dessus. Les études et ma thèse ont toujours été entre nous, mais aujourd'hui une page se tourne et une nouvelle vie commence pour nous. Merci pour les sacrifices que tu as fait pour moi, pour ta patience lors des longues soirées que tu as passées seul quand j'étais à mon bureau. Merci de croire en moi comme tu le fais. Merci également de me mettre sur un piédestal et de me prouver ton amour à chaque instant. Merci d'être toi mon amour. Je suis si heureuse de t'avoir rencontré et de vivre chaque jour à tes côtés. Mon amour pour toi grandit jour après jour. J'ai hâte de pouvoir commencer cette nouvelle vie avec toi, tant de belles choses et de bons moments nous attendent. Nous allons enfin pouvoir profiter pleinement de chaque instant. Je t'aime tellement mon cœur.

Sommaire

Remerciements	13
Sommaire.....	17
Introduction	19
Partie 1 : La rectocolite hémorragique RCH	21
I. Généralités	21
1. Définition	21
2. Épidémiologie.....	22
II. Clinique.....	24
1. Signes cliniques	24
2. Évolution et complications	24
III. Diagnostic	26
1. Critères cliniques.....	26
2. Examens biologiques	27
3. Examens endoscopiques	28
4. Critères histologiques.....	30
IV. Physiopathologie.....	32
1. Facteurs influençant la RCH.....	32
a. Facteurs génétiques	32
b. Facteurs environnementaux	32
2. Immunologie	37
a. Réponse immunitaire intestinale chez l'individu sain.....	37
b. Dans le cas d'une RCH.....	41
V. Prise en charge.....	48
1. Stratégies thérapeutiques	48
2. Traitements médicamenteux	48
a. Aminosalicylés	48
b. Les corticoïdes	51
c. Immunosuppresseurs	53
d. Les biothérapies	58
3. Chirurgie	65
Partie 2 : Tofacitinib, Ustékinumab et Étrolizumab : Les nouveautés dans la RCH.....	69
I. Tofacitinib	69
1. Mécanisme d'action.....	69
2. Études cliniques et efficacité	70
3. Posologie et stratégies d'optimisation	73
4. Effets indésirables.....	73
5. Pharmacocinétique et ajustement de posologie	75
6. Précautions d'emploi et grossesse	77
7. Contre-indications	78

8.	Place du tofacitinib dans la stratégie thérapeutique.....	78
9.	Conditions de prescription.....	79
II.	Ustékinumab.....	80
1.	Mécanisme d'action.....	80
2.	Études cliniques et efficacité.....	80
3.	Posologie et stratégies d'optimisation.....	84
4.	Effets indésirables.....	85
5.	Immunogénicité.....	85
6.	Précautions d'emploi et grossesse.....	86
7.	Contre-indications.....	86
8.	Conditions de prescription et de conservation.....	87
III.	Étrolizumab.....	88
1.	Mécanisme d'action.....	88
2.	Études cliniques.....	88
a.	Étude de phase II.....	88
b.	Études de phase III.....	90
c.	Méta-analyse comparant l'étralizumab et l'infliximab.....	92
3.	Effets indésirables.....	94
4.	Immunogénicité.....	94
	Partie 3 : Conseils au patient.....	95
I.	Suivi médical, thérapeutique et infectieux.....	95
II.	Modalités pour les traitements injectables.....	96
III.	Associations et programmes d'éducation thérapeutique proposés sur Lille.....	98
IV.	Activité physique et sportive.....	100
V.	Alimentation.....	100
VI.	Fatigue.....	102
VII.	Voyage.....	103
VIII.	Grossesse.....	103
IX.	Sevrage tabagique.....	104
X.	Vie familiale, sociale et professionnelle.....	104
	Conclusion.....	107
	Bibliographie.....	109
	Annexe 1 : Guide pour les injections sous-cutanées.....	125
	Annexe 2 : Guide pour le transport de médicaments devant respecter la chaîne du froid...	126
	Annexe 3 : Exemple de programme d'éducation thérapeutique proposé à l'hôpital Huriez.	127
	Annexe 4 : Exemple de programme d'éducation thérapeutique proposé par DigestScience	129
	Annexe 5 : Tableau récapitulatif des aliments à consommer selon la phase de la maladie	130
	Annexe 6 : Exemple de certificat médical pour porteur de traitement injectable.....	131

Introduction

Ma sœur jumelle étant atteinte d'une rectocolite hémorragique (RCH), cette pathologie m'intéresse particulièrement depuis plusieurs années et ce sujet me tenait à cœur pour la rédaction de cette thèse. Avec la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique forme ce que l'on appelle les MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin). Il s'agit d'une pathologie de plus en plus répandue mais dont beaucoup d'aspects sont encore méconnus et restent à découvrir. Beaucoup de recherches sont en cours sur les MICI et énormément d'avancées sont réalisées et attendues dans les prochaines années. Cette thèse permet donc de faire le point sur la pathologie, ce que l'on en sait aujourd'hui et les traitements utilisés.

En premier lieu, la rectocolite hémorragique sera présentée avec des généralités, les signes cliniques et le diagnostic. Après avoir développé les différents facteurs influençant la pathologie, une présentation de la réponse immunitaire normale sera développée afin de mieux comprendre ce qui est dérégulé et ce qu'il se passe dans la RCH. Ensuite, la physiopathologie, bien que son mystère ne soit pas encore totalement élucidé, présentera ce qu'il se passe chez un patient atteint de RCH, afin de mieux comprendre le fonctionnement des traitements par la suite. Enfin, la prise en charge de la RCH sera développée avec une présentation des stratégies thérapeutiques pouvant être mises en place, les traitements utilisés et la chirurgie qui peut être requise dans certains cas.

Les nouveautés thérapeutiques dans la RCH se font de plus en plus nombreuses. La seconde partie va donc présenter deux nouveaux traitements ayant récemment obtenu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans la RCH, et un troisième, actuellement en cours d'essai clinique de phase III et très prometteur pour le traitement de cette pathologie.

Pour finir, le conseil pharmaceutique étant quelque chose de très important dans notre métier de pharmacien, j'ai voulu développer dans la dernière partie les conseils pouvant être donnés au patient atteint de RCH afin d'améliorer son quotidien et de lui permettre de vivre au mieux avec sa maladie.

Cette thèse va donc développer dans une première partie la RCH au sens large, pour ensuite présenter les différentes nouveautés thérapeutiques et enfin, terminer par les conseils au patient.

Partie 1 : La rectocolite hémorragique RCH

I. Généralités

1. Définition

La Rectocolite Hémorragique (RCH) a été décrite pour la première fois dans les années 1800 par Samuel Wilks. (1) Elle fait partie, avec la maladie de Crohn (MC), de ce que l'on appelle les MICI ou Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin. La RCH va atteindre uniquement le rectum et le côlon, sans atteindre les autres segments du tube digestif. Elle se caractérise par des lésions continues, le plus souvent superficielles. (2) On peut distinguer les différents types de RCH suivants (3), qui sont illustrés à la Figure 1 :

- **Rectite** : atteinte uniquement du rectum
- **Recto-sigmoïdite** : atteinte du rectum et du sigmoïde
 - Ces deux types de RCH représentent 30 à 50 % des cas
- **Rectocolite gauche** : atteinte du rectum et du côlon, sans dépasser l'angle colique gauche (20 à 30 % des cas)
- **Pancolite** : atteinte du rectum et de tout le côlon (20 % des cas)

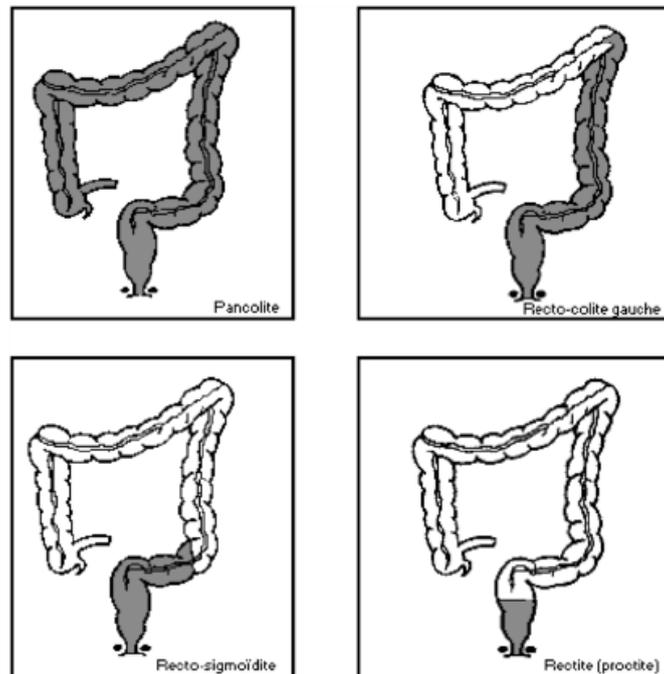


Figure 1 : Localisation et terminologie des atteintes digestives de la RCH
(Source de l'image : Hepatoweb.com) (4)

Dans certains cas, la rectocolite hémorragique s'accompagne de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, hépatiques...). Il s'agit d'une maladie chronique évoluant par poussées avec des périodes de rémission. Elle se manifeste généralement entre 20 et 40 ans. Cette pathologie entraîne un handicap pour les patients et est qualifiée d'Affection Longue Durée (ALD). Elle est classée ALD 24 par la HAS (Haute Autorité de Santé). Certains vont parler d'une forme de maladie auto-immune avec une réaction anormale du système immunitaire contre des éléments de la flore intestinale du patient. (2)

2. Épidémiologie

En Europe occidentale et aux États-Unis, la prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population donnée à un moment précis) de la RCH est estimée à 1 sur 1 500 personnes. L'incidence annuelle est de 6 à 8 nouveaux cas pour 100 000 habitants. (5) Les plus fortes incidences de RCH ont été retrouvées en Europe du nord (24,3 pour 100 000), au Canada (19,2 pour 100 000) et en Australie (17,4 pour 100 000). Les taux de prévalence les plus hauts, eux, se retrouvent en Europe (505 pour 100 000), au Canada (248 pour 100 000) et aux États-Unis (214 pour 100 000). (6) En France, environ 80 000 personnes sont atteintes de la RCH. (5) On estime à près de 1,5 million les personnes atteintes de RCH en Europe occidentale.

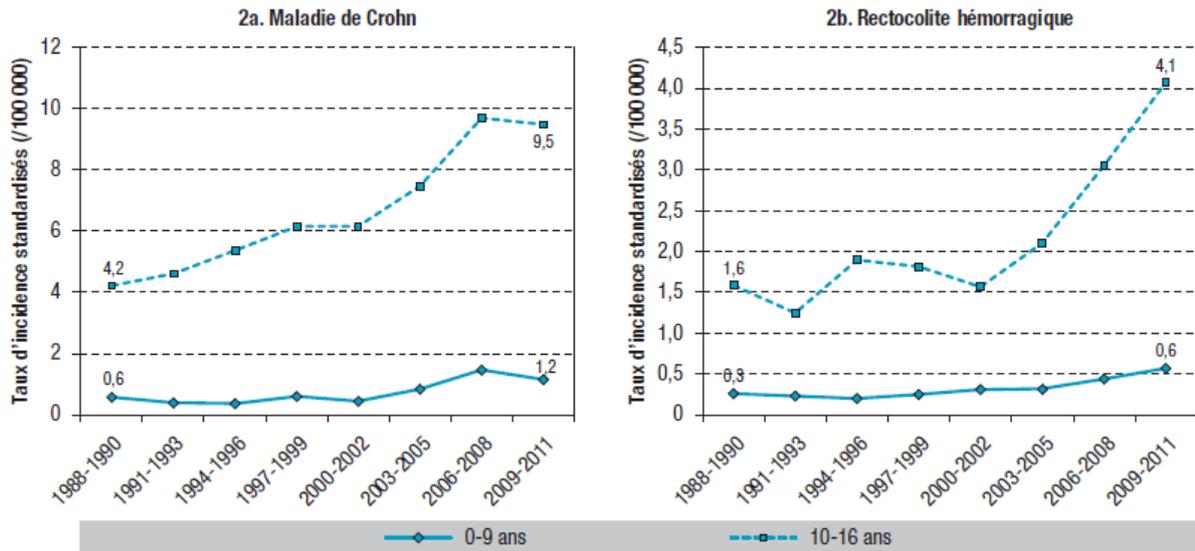
D'autre part, il existe un gradient Nord-Sud à l'échelle mondiale, et plus particulièrement en Amérique du Nord et en Europe (7). Cependant, ce gradient tend à s'estomper avec une augmentation de l'incidence dans certains pays, certainement due à l'urbanisation et au développement de ces derniers ; les MICI étant plutôt des maladies des pays industrialisés. (8) On peut noter que ce gradient est inexistant à l'échelle de la France pour la RCH. (9) De plus, on trouve en Europe un gradient Est-Ouest (7).

Malheureusement, il n'existe pas de registre d'enregistrement des MICI en population générale. Cependant, le registre EPIMAD couvre le nord de la France qui compte 5,9 millions d'habitants au 1^{er} janvier 2018, soit 9,1 % de la population française (10). Lancé en 1988, ce registre regroupe les départements du Nord, du Pas-de-Calais, de la Somme et de la Seine-Maritime [Figure 2]. (11)



Figure 2 : Zone géographique couverte par le registre EPIMAD basé sur la population, située dans le nord de la France. (11)

Le taux d'incidence de la RCH est resté globalement stable à 4,4 pour 10⁵ habitants de 1988 à 2014 (dernière année enregistrée). (10) On peut cependant noter une baisse de ce taux d'incidence de 4,3 pour 10⁵ habitants en 1988-1990 à 3,4 pour 10⁵ habitants en 2006-2007. Cette diminution est plus importante dans le groupe des personnes âgées de plus de 60 ans (12), chez qui la RCH prédomine d'ailleurs par rapport à la MC. (10) De plus, on peut constater sur la Figure 3 une augmentation de 11 % de l'incidence de la RCH chez les adolescents depuis 2003 : on passe de 1,6 à 4,1 pour 10⁵ habitants (+156 %). On constate également une augmentation de la fréquence, puisque le pourcentage de RCH pédiatriques par rapport à l'ensemble des RCH diagnostiquées passe de 4,8 % en 1988 à 9,2 % en 2014. (10)



Note : données 2012-2014 non disponibles.

Figure 3 : Évolution 1988-2011 de l'incidence de la maladie de Crohn (2a) et de la rectocolite hémorragique (2b) chez les enfants de moins de 10 ans et les adolescents âgés de 10 à 17 ans en population générale dans le nord-ouest de la France. Données du registre EPIMAD. (10)

Enfin, on peut observer une prédominance de la RCH chez l'homme par rapport à la femme [Figure 4].

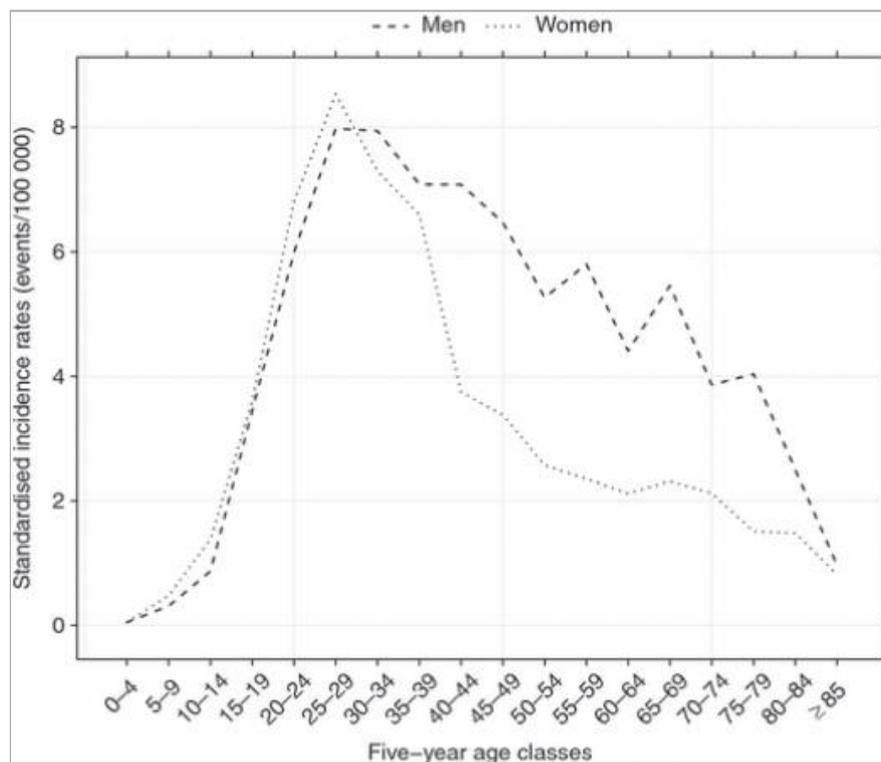


Figure 4 : Taux d'incidence de la rectocolite hémorragique par sexe et par âge dans le nord de la France de 1988 à 2007 (12)

II. Clinique

1. Signes cliniques

Les rectorragies (présence de sang dans les selles) représentent le symptôme majeur de la RCH. Elles peuvent être accompagnées d'émission de glaires, de diarrhées, de ce que l'on appelle des diarrhées afécales glairo-sanglantes, ainsi que de douleurs abdominales. (2) D'autres signes peuvent être retrouvés dans la RCH comme une augmentation de la fréquence des selles, des défécations nocturnes, une urgence, une incontinence parfois, des ténésmes (tensions douloureuses dans la région de l'anus avec sensation d'évacuation incomplète et envie constante d'aller à la selle) et des épreintes (douleurs coliques et rectales associées à une fausse envie d'aller à la selle). (6) Le tableau clinique peut varier en fonction de l'étendue de la maladie. En effet, les patients atteints de proctite vont présenter principalement une urgence et des ténésmes alors que dans la pancolite, les diarrhées sanglantes et les douleurs abdominales seront plus importantes. (6) Lors de poussées sévères, la RCH peut également engendrer une perte de poids, une fatigue importante, une anémie (relativement fréquente, rencontrée chez 21 % des patients (13)), ainsi que de la fièvre. (2) De plus, dans le cas des RCH pédiatriques, on a des phénomènes de malnutrition qui peuvent provoquer des retards de croissance staturo-pondérale importants chez les enfants. (2)

À ce tableau clinique peuvent également s'ajouter des manifestations extra-intestinales, notamment articulaires, cutanées, hépatobiliaires et oculaires. L'arthrite, présente chez environ 20 % des patients, est la manifestation extra-intestinale la plus fréquente ; elle peut être axiale et périphérique. Concernant les manifestations cutanées, on peut retrouver des érythèmes noueux (nodules inflammatoires sous la peau) qui touchent particulièrement les membres inférieurs, en particulier les zones tibiales antérieures, avec une distribution symétrique. On peut également avoir un *Pyoderma gangrenosum* (lésion ulcérate du derme, nécrose cutanée chronique, neutrophile et progressive avec exsudat mucopurulent ou hémorragique) qui survient le plus souvent sur les tibias et à proximité des stomies post-chirurgicales. Quant aux affections hépatobiliaires, la plus importante est la cholangite sclérosante primitive (maladie hépatique cholestatique chronique caractérisée par une inflammation et une fibrose des voies biliaires), mais on peut également retrouver une péricholangite (inflammation du tissu hépatique entourant les canaux biliaires), une stéatose (excès de graisse dans le foie), une hépatite chronique, une cirrhose, ou encore la formation de calculs biliaires. Enfin, les manifestations oculaires peuvent aller d'une simple épisclérite (inflammation de l'épisclère – membrane sous la conjonctive – se manifestant par une tâche rouge dans l'œil) à une uvéite souvent bilatérale. (13)

2. Évolution et complications

La RCH est une maladie évoluant par alternance de phases de poussées et de rémissions, le nombre et l'intensité des poussées dépendant des cas. L'évolution de la maladie est très variable d'un patient à un autre, et totalement imprévisible. Les poussées successives peuvent néanmoins aggraver les lésions qui vont s'étendre, et engendrer des complications. (14) Après 20 ans d'évolution, on va retrouver une atteinte pancolique chez 50 % des patients. (2)

À cause de l'irritation engendrée par la diarrhée, il est possible de retrouver des fissures anales, mais il s'agira de fissures simples. En effet, la présence de fistules anales ou péri-anales, récurrentes ou complexes, doivent plutôt suspecter une maladie de Crohn. (6) On peut également trouver des cas de mégacôlon toxique ou colectasie, qui est une complication grave de la RCH. Il s'agit d'une distension anormale du côlon. Il y a alors un risque de perforation colique très important ainsi que de péritonite (inflammation de la membrane entourant les organes dans l'abdomen), et même de septicémie. Il s'agit d'une complication rare, mais d'une urgence chirurgicale. (14) Enfin, les patients atteints de RCH présentent un surrisque de développer un cancer colorectal. C'est particulièrement le cas chez des patients atteints de pancolite et dont la maladie évolue depuis plusieurs années. (14) On estime qu'après 20 ans d'évolution d'une forme pancolite, le risque est 18 fois supérieur par rapport à la population générale. (2)

III. Diagnostic

Le diagnostic de la RCH se fait souvent au détour d'une poussée. Il n'y a pas de test spécifique, le diagnostic repose sur un ensemble d'éléments cliniques, biologiques et endoscopiques, en prenant soin d'écartier tout diagnostic différentiel. (15) (6)

1. Critères cliniques

Tout d'abord, l'anamnèse est très importante dans le diagnostic de la RCH. On va s'intéresser aux symptômes du patient ainsi qu'aux antécédents familiaux. Les signes cliniques évocateurs vont être une diarrhée persistante, sanglante, des douleurs abdominales et des diarrhées afécales glairo-sanglantes. (16) Cependant, ils ne permettent pas à eux seuls de diagnostiquer la RCH.

Pour évaluer l'activité de la maladie, il existe différents scores comme le score de Lichtiger [Tableau 1]. Il est basé exclusivement sur des critères cliniques et est particulièrement utile lors de poussées sévères. (17) (18) Un score de Lichtiger supérieur à 10 définit la poussée sévère.

Critère	Évaluation	Score
Nombre de selles par jour (en plus du nombre habituel)	0-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-9	3
	10 et plus	4
Selles nocturnes	Non	0
	Oui	1
Saignement rectal (en % du nombre de selles)	Absent	0
	< 50 %	1
	≥ 50 %	2
	100 %	3
Incontinence fécale	Non	0
	Oui	1
Douleurs abdominales	Aucune	0
	Légères	1
	Moyennes	2
	Intenses	3
État général	Parfait	0
	Très bon	1
	Bon	2
	Moyen	3
	Mauvais	4
	Très mauvais	5
Nécessité d'un antidiarrhéique	Non	0
	Oui	1

Tableau 1 : Score de Lichtiger (19)

Il existe également le score de Mayo, qui comprend trois critères cliniques et un critère endoscopique [Tableau 2]. (17)

Critère	Évaluation	Score
Fréquence des selles	Normale	0
	1 à 2 selles en plus du nombre habituel	1
	3 à 4 selles en plus du nombre habituel	2
	> 5 selles en plus du nombre habituel	3
Présence de sang dans les selles	Absent	0
	< 50 % des émissions	1
	> 50 % des émissions	2
	Sang pur par l'anus	3
Appréciation globale de la gravité	Quiescente	0
	Activité légère	1
	Activité modérée	2
	Maladie sévère	3
Évaluation de la sévérité des lésions endoscopiques (lors d'une rectosigmoïdoscopie)	Normale ou maladie inactive	0
	Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité)	1
	Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions)	2
	Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)	3

Tableau 2 : Score de Mayo (20)

On peut classer l'activité de la maladie selon le score de Mayo de la façon suivante :

- Score inférieur à 2 : maladie inactive
- Score entre 3 et 5 : activité faible
- Score entre 6 et 10 : activité modérée
- Score supérieur à 11 : activité sévère

2. Examens biologiques

Il n'existe pas de marqueurs spécifiques pour la RCH. Cependant, on va s'intéresser à la CRP (Protéine C Réactive), la VS (Vitesse de Sédimentation) et la NFS (Numérotation Formule Sanguine) à la recherche d'une inflammation, d'une anémie ou encore d'une carence martiale. (21)

Les marqueurs sérologiques vont aussi être étudiés, à savoir les anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques (ANCA), et plus précisément les ANCA périnucléaires (pANCA), ainsi que les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). (22) Les pANCA sont plutôt des marqueurs de la RCH. Ils sont retrouvés chez 50 à 70 % des patients atteints de RCH, et chez seulement 6 à 20 % des patients atteints de MC. Les ASCA, eux, sont plutôt des marqueurs de la MC. Ils sont retrouvés chez 50 à 70 % des patients atteints de MC, contre seulement 5 à 15 % des patients atteints de RCH. (22) Ces anticorps, bien qu'ils soient spécifiques des MICI, sont très peu sensibles. Ils ne sont donc pas systématiquement utilisés et n'ont pas de valeur diagnostique.

Enfin, une coproculture et un examen parasitologique des selles vont également être réalisés pour, tout d'abord, procéder au diagnostic différentiel et éliminer toute cause infectieuse. De plus, le dosage dans les selles de la calprotectine fécale reflète l'inflammation du tube digestif. Il s'agit d'une protéine présente dans le cytosol des cellules granuleuses, qui passe dans la lumière du tube digestif pour se retrouver dans les selles en cas d'inflammation. (23) Un patient avec une RCH en poussée va avoir une calprotectine fécale augmentée.

3. Examens endoscopiques

Bien que la rectosigmoïdoscopie soit suffisante pour la RCH, une coloscopie totale avec biopsies est effectuée chez tous les patients, notamment pour pouvoir faire le diagnostic différentiel entre RCH et MC. (15) Pour le diagnostic de la RCH, tous les patients doivent subir une iléo-coloscopie. (21) Des biopsies doivent être prélevées à tous les niveaux, soit à six endroits différents (iléon terminal, ascendant, transversal, descendant, côlon sigmoïde et rectum), y compris aux endroits d'apparence normale. (6)

Dans le cas de la RCH, on va retrouver une inflammation continue depuis le rectum jusqu'à la partie atteinte du côlon, avec une démarcation nette entre la zone enflammée et non enflammée du côlon, comme le montre la Figure 5. (24) Les lésions élémentaires retrouvées sont l'érythème, la disparition de la trame vasculaire (perte du modèle vasculaire normal) [Figure 5], les ulcérations superficielles et profondes [Figure 6 et Figure 7], et le saignement [Figure 6]. (25)



Figure 5 : Limite nette entre muqueuse saine (à droite) et muqueuse pathologique (à gauche) : érythème et disparition de la trame vasculaire dans la RCH (25)



Figure 6 : Disparition totale de la trame vasculaire, ulcérations superficielles, saignement muqueux dans la RCH (25)

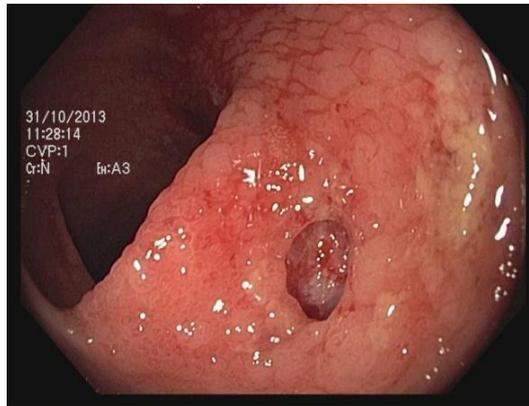


Figure 7 : Ulcération profonde « en puits » dans la RCH (25)

En plus des scores cliniques, il existe des scores endoscopiques afin d'estimer l'activité de la maladie. Leur évolution dans le temps va permettre d'évaluer la réponse muqueuse au traitement et ainsi optimiser la prise en charge du patient. (25) Le sous-score de Mayo endoscopique est coté de 0 à 3 sur la présence d'érythème, d'érosions ou d'ulcérations [Tableau 3]. (17) Un score de 0 ou 1 correspond à une cicatrisation muqueuse endoscopique, bien que le score de 0 aboutisse à une meilleure évolution.

Évaluation endoscopique	Illustration	Score
Muqueuse normale		0
Érythème, diminution de la trame vasculaire, fragilité		1
Érythème franc, disparition totale de la trame vasculaire, érosions		2
Saignement spontané, ulcérations		3

Tableau 3 : Sous-score de Mayo endoscopique (25)

L'inconvénient du sous-score de Mayo endoscopique est qu'il est peu reproductible, avec des variabilités inter et intra-observateurs. (25) Un nouveau score existe alors, le score UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) qui lui, est reproductible inter et intra-observateurs, peu opérateur-dépendant et validé de façon prospective. L'état clinique du patient n'influence pas du tout ce score, qui permet ainsi d'évaluer de façon fiable l'activité muqueuse de la maladie. (25)

Le score UCEIS se calcule à partir de trois informations endoscopiques : la disparition de la trame vasculaire, l'existence d'un saignement spontané, et la présence d'érosions ou d'ulcérations [Tableau 4]. Le score maximal est de 8 points et, contrairement au score de Mayo, il prend en compte la présence d'ulcérations profondes. (25) Le seuil de cicatrisation muqueuse endoscopique n'est pas clairement défini avec le score UCEIS. En comparaison avec le score de Mayo, un score inférieur à 2 est suggéré. (25)

Critère	Évaluation	Description	Score
Trame vasculaire	Normale	Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement visible	0
	Disparition partielle	Disparition partielle de la trame vasculaire	1
	Disparition	Disparition complète de la trame vasculaire	2
Saignement	Aucun	Absence de sang visible	0
	Muqueux	Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, lavable lors de l'endoscopie	1
	Luminal, discret	Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière	2
	Luminal modéré ou sévère	Présence nette de sang frais dans la lumière OU suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage	3
Érosions et ulcères (lésions les plus sévères)	Aucune	Absence d'ulcération visible	0
	Érosions	Ulcérations planes (≤ 5 mm) à fond blanc ou jaune	1
	Ulcérations superficielles	Ulcérations planes (> 5 mm), recouvertes d'un enduit fibrineux	2
	Ulcérations profondes	Ulcérations creusantes, à bords surélevés	3

Tableau 4 : Score UCEIS (26)

4. Critères histologiques

La RCH et ses lésions se limitent aux couches muqueuses avec une métaplasie (transformation d'un tissu cellulaire en un autre) des cellules de Paneth. Il existe des lésions très évocatrices de RCH en histologie, la Figure 8 en illustrant certaines (27) (28) :

- Une forte déplétion en mucus
- Une nette diminution de la densité cryptique
- Une distorsion sévère des cryptes
- Une surface muqueuse franchement villoseuse

Il peut également y avoir des abcès cryptiques et une infiltration de la muqueuse par des polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, plasmocytes et granulocytes, mais ce n'est pas spécifique de la RCH. En effet, on peut en retrouver au cours de colites infectieuses.

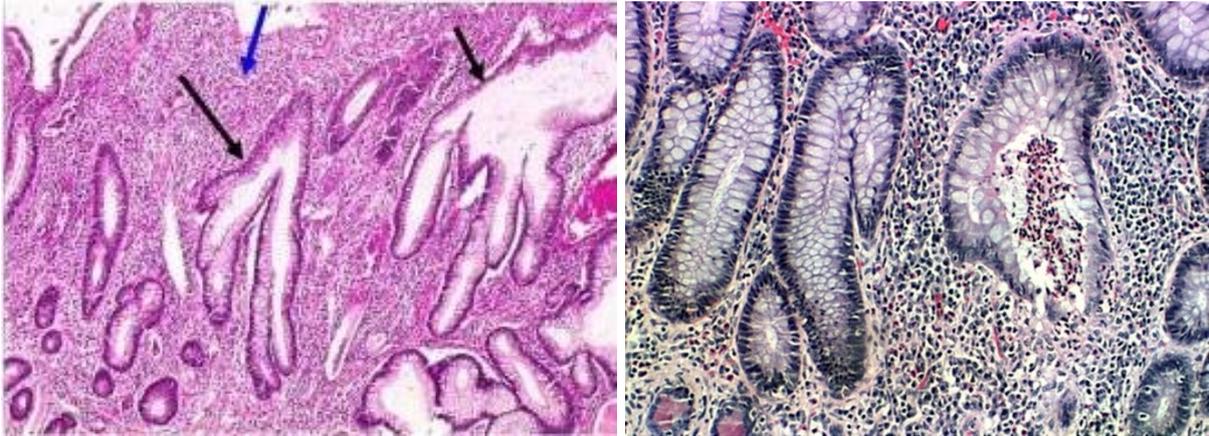


Figure 8 : Photomicrographies montrant l'aspect histologique d'une RCH - Importantes déformations glandulaires (flèches noires) et infiltrat cellulaire du chorion (flèche bleue) (28) (27)

IV. Physiopathologie

1. Facteurs influençant la RCH

La RCH est une maladie multifactorielle. Elle combine une susceptibilité génétique à plusieurs facteurs environnementaux qui vont conduire à une réponse immunitaire anormale contre le microbiote intestinal et entraîner la pathologie. (29)

a. Facteurs génétiques

La RCH n'est pas une maladie exclusivement génétique, on parle plutôt de susceptibilité génétique à cette pathologie. En effet, on estime que 8 à 14 % des patients atteints de RCH ont des antécédents familiaux de MICI, et que le risque de développer la maladie est quatre fois plus élevé pour les membres de la famille au premier degré (parents, enfants, frères et sœurs). (6) De plus, lorsqu'un parent est atteint de RCH, le risque de développer la maladie pour les enfants est estimé à 1,6 %. Ce dernier passerait à 36 % lorsque les deux parents sont atteints. (30) Enfin, le risque relatif de développer une RCH pour un patient dont un parent du premier degré est atteint de RCH est de 8. Il est de 3,85 si un parent du premier degré est atteint de MC. (31) Cependant, le taux de concordance de survenue d'une RCH entre deux jumeaux monozygotes n'est que de 6 à 19 % (30). On peut donc voir que la part environnementale joue un rôle important dans le développement de la maladie.

Des méta-analyses ont permis d'identifier plus de 200 loci (positions fixes d'un gène ou d'un marqueur génétique sur un chromosome) associés à une MICI. Parmi eux, 37 loci sont exclusivement associés à une MC, et 32 sont spécifiques à une RCH. (32) Concernant les différents gènes de susceptibilité connus pour la RCH, on trouve tout d'abord HLA-DR2 au niveau du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de classe II. (33) (34) Ensuite, HNF4A, CDH1 et LAMB1 engendrent des changements dans l'intégrité de la fonction de barrière épithéliale, ce qui influencerait la maladie. On peut noter que CDH1 est aussi un gène de susceptibilité au cancer colorectal, qui fait partie des risques chez un patient atteint de RCH. (35) Les composants de la voie Th17/IL23 ont également un impact important dans les MICI, avec comme gènes de susceptibilité IL23R, IL12B, JAK2 et STAT3. (36) JAK2 et STAT3 jouent un rôle clé dans la signalisation IL23 (cytokine importante dans l'inflammation chronique des MICI), et STAT3 est essentiel pour la maturation des lymphocytes T CD4 naïfs en lymphocytes Th17 pro-inflammatoires. (37) Enfin, on trouve ECM1 qui lui est spécifique à la RCH. Il active la signalisation NF- κ B qui est un régulateur immunitaire clé. (38)

La génétique joue donc un rôle dans la pathogenèse de la RCH, mais n'explique que 5 à 7 % de la variance de la maladie. On constate donc que les facteurs environnementaux font partie intégrante de cette pathologie. (6)

b. Facteurs environnementaux

➤ Tabac

Contrairement à la MC, le tabagisme est un facteur protecteur dans la RCH. Il protège de l'apparition de la maladie mais améliore également son évolution, qui sera moins sévère chez les fumeurs. Cet effet protecteur est proportionnel au nombre de paquets-années consommés, soit le nombre de paquets par jour multiplié par la durée en année pendant laquelle la personne a fumé.

Le risque relatif de développer une RCH est 2,5 fois moins élevé chez les fumeurs que chez les personnes n'ayant jamais fumé. Seulement 10 % des patients sont fumeurs lors du diagnostic de RCH, alors que 25 à 40 % des sujets de même âge dans la population générale le sont. (30) Lorsque les patients arrêtent de fumer, la maladie évolue plus rapidement chez les patients déjà atteints, et le risque de développer une RCH augmente. Chez les anciens fumeurs, ce dernier est estimé à 60 % par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé. Dans une étude de cohorte, une augmentation du temps de traitement médical majeur (y compris les corticoïdes oraux, IV et l'azathioprine) a été mise en évidence pour les patients ayant arrêté de fumer par rapport aux fumeurs. (39) Une autre étude montre que l'utilisation d'immunomodulateurs est plus fréquente chez les non-fumeurs et chez les anciens fumeurs que chez les personnes continuant de fumer. (40)

Le tabagisme en tant que facteur protecteur a été prouvé. Cependant, les mécanismes restent troubles, notamment à cause de la complexité de la composition de la fumée de cigarette. Le tabagisme aurait un impact sur les MICI au niveau de quatre domaines clés : le microbiote intestinal, l'intégrité de l'épithélium intestinal, le système immunitaire et la susceptibilité épigénétique. (40)

➤ Appendicectomie

L'appendicectomie est considérée comme un facteur protecteur dans la RCH. En effet, chez les patients atteints, elle est associée à une évolution moins sévère de la maladie. De plus, une appendicectomie avant 20 ans protégerait de la survenue d'une RCH. (30) Une étude cas-témoins montre que le taux d'appendicectomie est significativement inférieur chez les patients atteints de RCH par rapport aux témoins (8 % vs 30,6 %). Afin de prendre en compte les autres différents facteurs significatifs tels que le tabagisme et le lieu de résidence, une analyse multivariée a été réalisée et a révélé que le risque de RCH chez les sujets ayant subi une appendicectomie était significativement plus faible que chez les sujets non appendicectomisés. (41)

Plusieurs hypothèses physiopathologiques existent. Tout d'abord, l'appendice aurait un rôle de réservoir de bactéries pouvant favoriser l'apparition d'une RCH. (30) Ensuite, l'inflammation engendrée lors de l'appendicite éduquerait le système immunitaire pour un meilleur contrôle de l'inflammation. De plus, l'appendice constitue un organe lymphoïde regroupant des lymphocytes B et T, et surtout des lymphocytes T4 helper. L'appendicectomie pourrait alors engendrer un déséquilibre entre les lymphocytes T intestinaux helper et les lymphocytes T régulateurs en faveur des régulateurs, ce qui pourrait avoir un effet protecteur vis-à-vis de la RCH. (41)

En revanche, si une appendicectomie réalisée lors d'une appendicite protège de la RCH, des travaux de recherches ont montré que si elle a lieu en l'absence d'appendicite, celle-ci exposerait à un risque majeur de cancer du côlon. (42) Cependant, une étude prenant en compte les facteurs de confusion possibles montre qu'il y a un risque significativement diminué de colectomie chez les patients appendicectomisés, mais aucune différence significative n'a été retrouvée concernant le risque de cancer colorectal chez les patients ayant subi ou non une appendicectomie. (43) Il est donc encore trop tôt pour conclure de façon définitive.

➤ Alimentation

La RCH étant une pathologie qui touche le système digestif, il est intuitif de penser que l'alimentation pourrait constituer un facteur influençant la maladie et son expression. Cela pourrait également expliquer les différences épidémiologiques dans les différentes régions,

ainsi que les observations faites suite à l'immigration de certaines populations, un régime occidentalisé étant plutôt incriminé. Cependant, malgré les nombreuses études sur les facteurs alimentaires, rien n'a été prouvé à ce jour. Il existe en effet de nombreux problèmes méthodologiques.

Pour autant, plusieurs types d'aliments semblent être impliqués dans la pathologie, et seraient associés au développement de la RCH :

- Le sucre, notamment les sucres raffinés. (44) (45) (46) (47) (48)
- Les boissons à base de cola et de chocolat, ainsi que les boissons gazeuses et sucrées. (44) (45) (47) (48) (49)
- Les graisses, notamment les graisses monoinsaturées et polyinsaturées, et la restauration rapide. Toutefois, cela dépend du type d'acide gras polyinsaturé (AGPI). En effet, il semble que les AGPI n-6 augmentent le risque de RCH, tandis que les AGPI n-3 le diminueraient. Un rapport élevé AGPI n-3/n-6 serait associé à un risque plus faible de RCH. (44) (45) (47) (48)
- Les protéines animales, notamment la viande et le poisson, mais pas les œufs ni les produits laitiers. Les viandes rouges sont particulièrement incriminées, notamment en raison de leur teneur élevée en fer hémique et en soufre. (45) (47) (48) (50)
- Les microparticules, telles que les additifs alimentaires et les agents anti-agglomérants, qui une fois absorbées par les cellules mucosales peuvent être à l'origine de réactions immunitaires locales et dans la circulation systémique. De plus, les émulsifiants présents dans les aliments transformés semblent augmenter le risque de RCH. (45) (48)

Certains aliments, quant à eux, auraient un rôle plutôt protecteur :

- Les fibres alimentaires et les fruits et légumes. Là encore, on ne peut rien conclure puisque les résultats peuvent être faussés par le fait que les patients pourraient limiter la consommation de ces aliments afin de prévenir les symptômes, avant même le diagnostic de la pathologie. (44) (45) (47) (48) Cependant, une hypothèse peut être envisagée concernant le mécanisme protecteur des fibres alimentaires, qui peuvent agir directement ou via des produits métaboliques contenant des acides gras à chaîne courte. Ces derniers peuvent fournir de l'énergie aux colonocytes (cellules du côlon), stimuler l'absorption d'eau et d'électrolytes, augmenter le flux sanguin colique, et diminuer l'inflammation en supprimant la voie du facteur NF- κ B. Un apport élevé en fibres alimentaires est également associé à une diminution de la CRP (protéine C-réactive). (46) Des études animales ont montré que les fibres alimentaires exerçaient un effet anti-inflammatoire en modulant la composition du microbiote intestinal afin d'augmenter la production d'acides gras à chaîne courte, mais pourraient également exercer un effet immunomodulateur direct en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires. (47)
- Le curry, et plus précisément la curcumine qui est un antioxydant et anti-inflammatoire. (45)
- Le vin rouge, qui semble associé au niveau du microbiote intestinal à une abondance accrue de *Faecalibacterium prausnitzii* qui posséderait des propriétés anti-inflammatoires. (47) (48)

Globalement, un régime occidental, caractérisé par un apport calorique et sucré important, est associé à un risque plus élevé de RCH qu'un régime méditerranéen contenant plus de fruits et de légumes. (47) (48) Beaucoup de pistes existent donc concernant les facteurs alimentaires, mais les études restent difficiles à interpréter.

➤ Stress et facteurs psychologiques

Le stress est communément considéré comme l'une des causes des MICI, mais rien n'est prouvé. En effet, certaines études montrent que des événements stressants récents sont associés à une rechute plus précoce de la maladie. (51) Ce stress aigu aurait des effets pro-inflammatoires au niveau systémique et muqueux. Il provoquerait une augmentation de la production de cytokines, notamment de TNF et d'IL-6, une augmentation de l'activation plaquettaire et de la formation d'agrégats de plaquettes et de leucocytes, mais aussi une augmentation de la production de métabolites réactifs de l'oxygène par la muqueuse rectale, contribuant ainsi à des lésions de cette muqueuse, et enfin une diminution du flux sanguin muqueux pouvant provoquer une ischémie muqueuse. (52) Cependant, une autre étude conclut que le stress à court terme n'aurait pas d'effet chez les patients atteints de RCH en rémission. Ce serait le stress à long terme, un stress permanent, qui augmenterait le risque d'exacerbations, avec une incidence sur plusieurs mois voire quelques années. (53) D'autres études, quant à elles, ont conclu que des événements stressants de la vie n'ont pas d'incidence sur la maladie ou sur une éventuelle rechute.

Des études plus rigoureuses et poussées doivent alors être entreprises afin de prouver ou d'infirmer l'hypothèse d'une incidence du stress sur la RCH. (54) (55) (56)

➤ Contraceptifs oraux

Bien que rien ne soit prouvé, certaines études suggèrent un risque de MICI, et donc de RCH, chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux, d'autant plus lorsqu'elles les utilisent sur de longues périodes. (57) Ce risque redeviendrait équivalent aux femmes non exposées après l'arrêt du traitement. (58) Le mécanisme n'est pas connu, mais une hypothèse existe selon laquelle les propriétés thrombogènes des contraceptifs oraux joueraient un rôle dans le processus d'infarctus gastro-intestinal microvasculaire multifocal. (44) Cependant, l'utilisation de contraceptifs oraux ne semble pas affecter la gravité de la maladie après le diagnostic. Une fois de plus, rien n'est prouvé et les différentes études ne permettent pas d'affirmer un lien de cause à effet entre les deux. (45)

➤ Allaitement maternel

Plusieurs études laissent croire que l'allaitement maternel aurait un rôle protecteur chez l'enfant dans le développement des MICI, notamment de la RCH. L'allaitement maternel pourrait en effet jouer un rôle par le biais d'une colonisation intestinale bactérienne différente chez le nourrisson nourri au lait maternel par rapport à celui nourri au lait artificiel. Cependant, aucune étude ne peut le prouver à ce jour, des études prospectives bien conçues sont pour cela nécessaires. (46) (59) (60) (61)

➤ Théorie de l'hygiène

Selon la théorie de l'hygiène, un meilleur accès à l'eau potable, à l'eau chaude pendant l'enfance, des conditions de vie améliorées, des produits alimentaires non contaminés pourraient représenter des facteurs étiologiques des MICI. Il est probable qu'aucun facteur

spécifique ne soit incriminé, ce serait plutôt l'association de tous ces facteurs améliorant l'hygiène, en particulier en début de vie, qui jouerait un rôle sur la colonisation bactérienne. On aurait alors un impact sur la composition de la flore microbiologique intestinale et sur le développement du système immunitaire. Cette théorie de l'hygiène est confortée par les différentes données épidémiologiques. En effet, les pays plus développés, qui sont les pays avec de meilleures conditions d'hygiène, sont plus impactés par les MICI que les autres. De plus, on constate une augmentation de la fréquence des MICI dans les pays en voie de développement. La chronologie semble également confirmer cette hypothèse, avec une apparition des MICI qui coïncide avec l'amélioration des conditions d'hygiène et de vie. Cependant, aucune étude ne prouve cette théorie pour le moment. (45)

La théorie de l'hygiène peut être associée à la théorie de la chaîne du froid, selon laquelle le développement de la réfrigération domestique entraînerait une augmentation de certaines bactéries se développant au froid, comme *Yersinia* ou *Pseudomonas* entre autres, et pouvant provoquer une inflammation chez des sujets à risque. (62) Il est également possible que la teneur en fer de l'eau de boisson augmente suite à l'urbanisation, ceci pouvant alors modifier le microbiote intestinal et diminuer certaines bactéries bénéfiques. (62)

Une autre hypothèse tient une place importante dans la pathogenèse des MICI, celle selon laquelle les helminthes protégeraient l'hôte des maladies immunologiques. L'exposition naturelle à ces parasites peut empêcher une personne de développer une MICI en induisant la production de lymphocytes T-régulateurs qui vont alors sécréter l'IL-10 et le TGF- β , ce qui va inhiber la maturation des lymphocytes T CD4 en lymphocytes Th1 et Th2, et par conséquent limiter l'apparition de la RCH. En améliorant les conditions d'hygiène, les infections par les helminthes ont fortement diminué. (63) (64)

Une dernière hypothèse que l'on peut associer à l'amélioration des conditions de vie est l'accès aux antibiotiques. Certaines études montrent que la prise d'antibiotiques pendant l'enfance et/ou dans les années précédant le diagnostic est associée aux MICI. Une étude met notamment en évidence une relation dose-dépendante entre le nombre de dispensations d'antibiotiques dans les 2 à 5 ans avant le diagnostic et le risque de MICI. (65) Les antibiotiques pourraient en effet modifier l'équilibre du microbiote intestinal et ainsi favoriser les MICI. Cependant, il n'y a pas d'étude assez viable pour prouver cette association entre les antibiotiques et les MICI. (45) On peut également se demander si ce sont les antibiotiques en tant que tels qui auraient engendré la pathologie, ou si les infections ayant requis des antibiotiques ne seraient pas les premiers signes d'une réaction immunitaire exacerbée conduisant par la suite à une MICI. Les infections et leurs traitements antibiotiques pourraient alors être des signes immunitaires avant-coureurs de la pathologie. (62)

➤ Vaccinations

Certaines vaccinations, et leur infection associée, ont été mises en cause également dans la pathogenèse des MICI, notamment la vaccination contre la coqueluche et la polio, mais aussi la rougeole. Cependant, là encore, aucune étude ne prouve un lien de cause à effet entre les deux. (46)

2. Immunologie

a. Réponse immunitaire intestinale chez l'individu sain

Il existe trois niveaux de défense de la muqueuse intestinale qui vont permettre de lutter contre les différents micro-organismes qui pénètrent : les cellules épithéliales formant une barrière épithéliale imperméable aux agents extérieurs, l'immunité innée et l'immunité adaptative. La reconnaissance immédiate et efficace des produits bactériens envahissant la muqueuse est capitale pour la défense contre les infections bactériennes. En plus des mécanismes de l'immunité adaptative qui impliquent la présentation de l'antigène et la réponse des lymphocytes T et B, les mécanismes de l'immunité innée sont nécessaires pour des réponses immédiates. L'une des caractéristiques innées est la reconnaissance rapide des composants de la paroi bactérienne. (66) Dans la muqueuse intestinale, on retrouve différents types de cellules : les cellules épithéliales, les cellules de Paneth et les cellules immunocompétentes de la lamina propria (couche de tissu conjonctif sous l'épithélium intestinal) telles que les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes... Différents acteurs vont alors intervenir dans cette réponse immunitaire intestinale normale. (67)

➤ La fonction de barrière épithéliale (cellules épithéliales intestinales)

L'épithélium intestinal va constituer la première ligne de défense, avec une barrière à la fois physique et chimique. (68) Tout d'abord, la présence de jonctions serrées entre les cellules épithéliales constitue une barrière physique. En effet, des protéines transmembranaires permettent l'adhérence des cellules entre elles afin de rendre la muqueuse impénétrable par les micro-organismes. De plus, une couche de mucus est sécrétée par les cellules caliciformes. Son épaisseur varie tout au long du tube digestif et est maximale dans le côlon, où deux couches de mucus sont présentes : la couche de mucus interne complètement imperméable, et la couche de mucus externe semi-perméable où l'on va retrouver les bactéries commensales. Le renouvellement rapide et constant des cellules épithéliales (tous les 4 à 5 jours) permet également le maintien physique de cette barrière. (69) (70)

Concernant la composante chimique, des peptides antimicrobiens sont synthétisés, comme les défensines par exemple. (68) Toutes les cellules épithéliales en synthétisent, bien que les cellules de Paneth situées à la base des cryptes (cavités dans l'intestin) soient spécialisées dans cette synthèse. Ces peptides antimicrobiens possèdent des propriétés amphipatiques, c'est-à-dire qu'elles vont lyser les membranes des bactéries. (69) (70)

➤ L'immunité innée

Pour lutter contre une éventuelle invasion microbienne, la muqueuse intestinale contient également des cellules de l'immunité innée : cellules dendritiques, macrophages/monocytes et polynucléaires neutrophiles (PNN). L'action conjointe de toutes ces cellules permet de reconnaître les antigènes pathogènes et de déclencher la réponse cellulaire de l'immunité innée.

Les différents micro-organismes pouvant être présents possèdent des motifs moléculaires qui leur sont propres, ce sont les PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns). Il y a par exemple, le lipopolysaccharide (LPS) présent au niveau des bactéries à Gram négatif, mais aussi l'ARN double brin pour les virus à ARN, ou encore la flagelline pour les bactéries flagellées, et bien d'autres. Ces différents motifs vont être reconnus par des

récepteurs. Il s'agit des PRR (Pattern Recognition Receptors) qui constituent les récepteurs de l'immunité innée. Il en existe différents types (69) (70) :

- **Les Toll-Like Receptors (TLR)** : récepteurs transmembranaires présents à la surface des cellules ou des endosomes. Il en existe dix chez l'Homme, et ils reconnaissent une grande variété de PAMPs bactériens, fongiques, parasitaires et viraux.
- **Les NOD-Like Receptors (NLR)** : famille de plus de vingt récepteurs intracellulaires. Ils détectent des PAMPs cytoplasmiques et des signaux de danger.
- **Les RIG-Like Receptors (RLR)** : famille de trois récepteurs cytoplasmiques pour les ARN viraux.
- **Les C-type lectin-Like Receptors (CLR)** : grande famille de récepteurs membranaires. Ils détectent des motifs hydrocarbonés (sucres) contenus principalement dans les parois fongiques.

Une fois ces PRR activés, une cascade de signalisation intracellulaire va être engendrée afin de conduire à l'activation et/ou la modulation de la réponse immunitaire.

Concernant les cellules épithéliales intestinales, leur activation va conduire à la production de peptides antimicrobiens, à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et au recrutement de polynucléaires neutrophiles (PNN) et de macrophages. (69) (70) Les cellules épithéliales sont capables d'exprimer ces PRR, dont les TLR. Le rôle principal de la signalisation TLR est la défense contre les agents pathogènes et la protection contre les lésions épithéliales. Cela contribue alors à l'homéostasie intestinale et au maintien de la barrière épithéliale. (68)

Les cellules dendritiques intestinales vont aussi exprimer ces PRR, mais vont également être capables de capter les antigènes dans la lumière intestinale via leurs dendrites étendues entre les cellules épithéliales. (71) Ces cellules dendritiques font partie de la classe des cellules présentatrices d'antigènes. Une de leurs principales fonctions va être d'échantillonner ces antigènes afin de les présenter par la suite. Elles jouent le rôle d'intermédiaire entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. (69) (70)

➤ Reconnaissance et présentation des antigènes luminaux

Les antigènes de la lumière intestinale peuvent être capturés de trois façons différentes :

- **Par les cellules M des plaques de Peyer et des nodules lymphoïdes isolés :**
Les plaques de Peyer et les nodules lymphoïdes isolés ont un épithélium particulier comportant les cellules M, des cellules épithéliales différenciées. Ces dernières présentent de nombreuses microvésicules et une forme particulière leur permettant d'être en contact étroit au niveau de leur membrane basale avec des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes. Elles vont détecter les antigènes présents sur les micro-organismes luminaux et les internaliser par un mécanisme d'endocytose, pour les transférer aux cellules dendritiques présentes dans le dôme sous épithélial au niveau de la plaque de Peyer. Les plaques de Peyer et les nodules lymphoïdes isolés représentent alors les sites inducteurs majeurs de l'immunité adaptative intestinale. (69) (70)

- **Par les cellules dendritiques :**

Les cellules dendritiques vont pouvoir détecter les antigènes directement dans la lumière intestinale grâce à leurs dendrites étendues entre les cellules épithéliales. Elles vont ensuite migrer vers les ganglions lymphatiques mésentériques afin de présenter les antigènes aux lymphocytes T CD4 naïfs et aux lymphocytes B. (6) (69) (70) (68) (71)

- **Par les cellules épithéliales intestinales :**

Les cellules épithéliales intestinales vont reconnaître les antigènes luminaux grâce à leurs récepteurs extracellulaires (les TLR) et intracellulaires (NOD2/CARD15 notamment). Elles vont ensuite pouvoir les présenter aux lymphocytes T CD4 naïfs par leurs molécules de CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de classe II. (69) (70) Il s'agit d'une voie minoritaire.

La lamina propria est peuplée de macrophages et de cellules dendritiques qui vont présenter les antigènes aux lymphocytes T et B, ce qui entraîne l'activation des réponses immunitaires adaptatives. (68)

➤ L'immunité adaptative

Tout d'abord, après avoir été mis en contact avec l'antigène, les lymphocytes B vont être activés puis se différencier en plasmocytes, qui vont produire des IgA (Immunoglobulines A) spécifiques de l'antigène. Ces IgA vont alors protéger la muqueuse en la tapissant. Elles vont capter les antigènes et les empêcher de pénétrer dans le tissu sous-jacent. (69) (70) (72)

En parallèle, la réponse adaptative T va se mettre en place avec une activation des lymphocytes T après présentation de l'antigène. Il s'agit principalement d'une présentation aux lymphocytes T CD4+ résidents par les cellules présentatrices d'antigènes. Selon l'environnement, les lymphocytes T naïfs vont se différencier en lymphocytes T effecteurs (phénotype pro-inflammatoire) ou régulateurs (phénotype anti-inflammatoire). Les cellules dendritiques vont jouer un rôle très important à ce stade en intégrant tous les paramètres environnementaux et génétiques conduisant à la réponse T. Il existe notamment des signaux d'induction de la tolérance qui peuvent provenir des cellules épithéliales et mésenchymateuses (TGF- β , IL-10, PGE₂...) ou des signaux pro-inflammatoires provenant des différents types cellulaires présents (TNF, IL-8, IL-12, IL-6...). En fonction de l'environnement, la réponse T sera effectrice ou régulatrice. (69) (70)

Il existe trois types de lymphocytes T effecteurs et, dans l'intestin, deux types principaux de lymphocytes T régulateurs [Tableau 5]. Chaque type de lymphocytes est induit selon le type de cytokines présentes, puis produit à son tour d'autres cytokines. (69)

	Lymphocytes T effecteurs			Lymphocytes T régulateurs	
Lymphocytes	Th1	Th2	Th17	iTreg (lymphocytes T régulateurs induits)	Tr1 (lymphocytes T régulateurs 1)
Induction :					
• Cytokines	IL-12, IFN- γ	IL-4	IL-6, TGF- β , IL-23	TGF- β (en l'absence d'IL-6)	IL-10
• Facteurs de transcription	Stat1, Stat4, Tbet	Stat6, Gata3	Stat3, ROR- γ T	FoxP3	
Synthèse	IL-2, IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-13	IL-17, IL-6	TGF- β	IL-10

Tableau 5 : Les différents types de lymphocytes T effecteurs et régulateurs selon la présence de différentes cytokines

Comme l'illustre le schéma d'une paroi intestinale saine [Figure 9], il y a dans un contexte non inflammatoire sécrétion de cytokines anti-inflammatoires par les cellules épithéliales, mésenchymateuses et les macrophages. Sous leur influence, les cellules dendritiques des plaques de Peyer ou de la lamina propria, ayant reconnu des antigènes non pathogènes, vont avoir une maturation partielle et migrer vers les ganglions lymphatiques mésentériques pour synthétiser de l'IL-10. L'IL-10 va alors orienter la maturation des lymphocytes T CD4+ en lymphocytes T régulateurs. Ces derniers vont synthétiser de l'IL-10 et du TGF- β non seulement pour inhiber l'activation des lymphocytes T effecteurs, et alors empêcher l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires, mais aussi pour inhiber les macrophages permettant l'élimination des agents pathogènes et le recrutement de PNN responsables de lésions intestinales. Un équilibre a ainsi lieu entre les mécanismes effecteurs et régulateurs, qui permet une tolérance fonctionnelle et maintient alors l'homéostasie intestinale. (70)

Il existe une autre population de cellules immunitaires intestinales : les lymphocytes T intra-épithéliaux ou IEL (intra-epithelial lymphocytes). Dans l'intestin grêle, il y a environ un IEL toutes les 10 à 20 cellules épithéliales. Ces IEL expriment le marqueur CD8+. Ils ont une activité cytotoxique et produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN- γ . (69)

On trouve également les cellules lymphoïdes innées ou ILC (innate lymphoid cells) qui ont des caractéristiques communes avec les lymphocytes T effecteurs, mais n'ont pas de récepteur T et ne sont pas spécifiques d'un antigène. Plusieurs sous-types existent, sécrétant des cytokines différentes. Ces cellules, récemment identifiées, joueraient un rôle important dans la défense contre les infections et dans le maintien de l'homéostasie intestinale. (69)

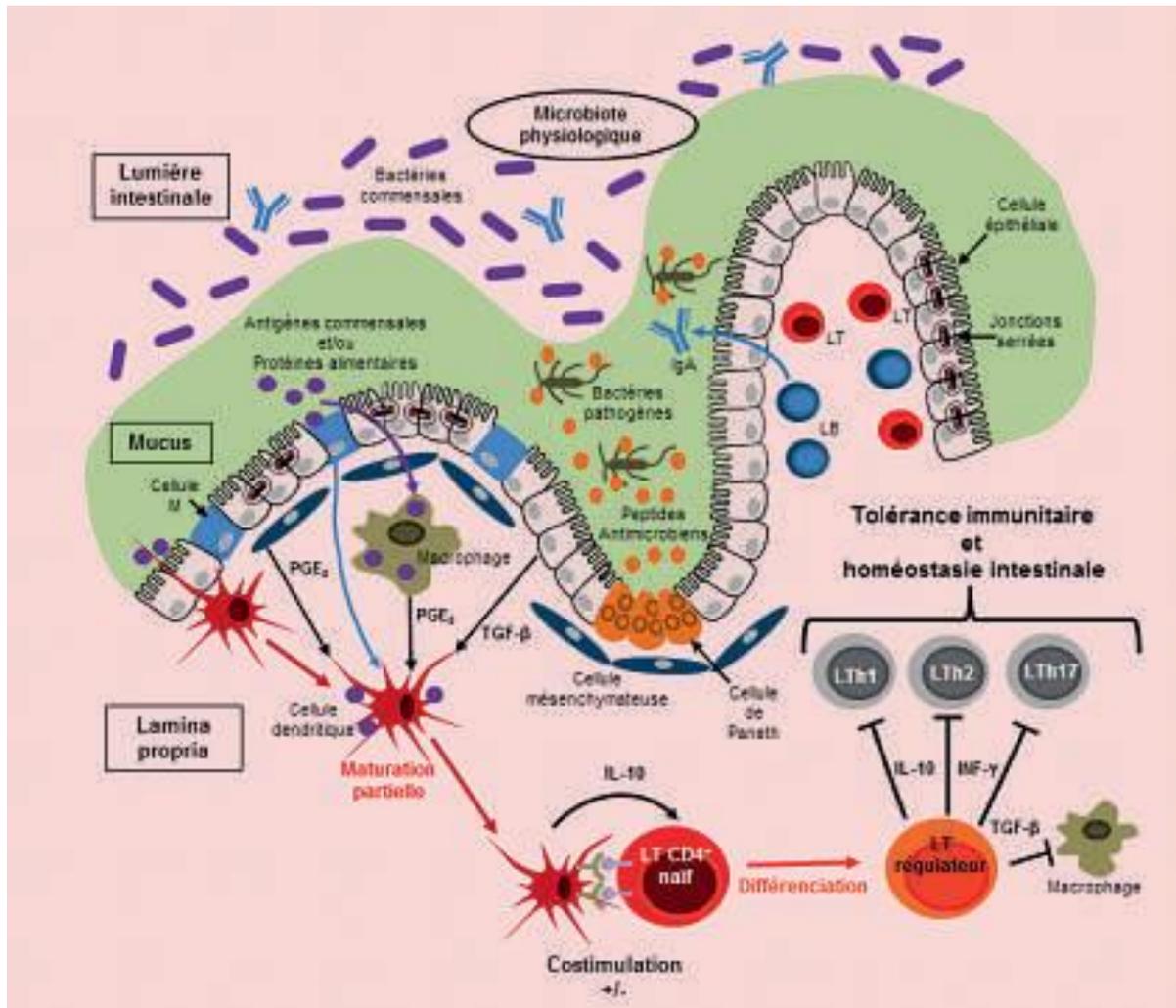


Figure 9 : Représentation schématique d'une paroi intestinale saine (70)

b. Dans le cas d'une RCH

➤ Barrière épithéliale

Des défauts au niveau de la barrière épithéliale et des cellules épithéliales coliques des patients atteints de RCH sont fortement impliqués dans la pathogenèse de cette maladie. On constate tout d'abord un dérèglement au niveau des jonctions serrées intercellulaires qui ne sont plus aussi efficaces, et augmentent alors la perméabilité de la barrière épithéliale. (6) (70) (68) (73) De plus, la barrière de mucus s'avère perméable dans les cas de RCH, avec une diminution de la sécrétion de mucus par les cellules caliciformes qui sont épuisées. Aussi, les patients sains ont une couche de mucus interne imperméable qui contient le sous-type 2 de mucine colique, Muc2. Chez les patients atteints de RCH en revanche, la synthèse de Muc2 est diminuée, ce qui rend cette couche de mucus interne plus perméable aux bactéries, et pourrait alors déclencher une inflammation. La perte de mucosécrétion est précoce, importante et très caractéristique de la RCH. Le gradient inflammatoire de la maladie est lié au gradient d'épaisseur de la couche de mucus dans le côlon. (6) (62) (70) (74) (75) (68)

Il est aussi suggéré que la RCH soit liée à une sensibilité exacerbée au stress du RE (réticulum endoplasmique) de la cellule à mucus, ce stress pouvant provenir d'une cause génétique, environnementale, infectieuse... (62) Toutes les cellules sécrétrices ayant pour fonction principale la synthèse de protéines en grande quantité sont sensibles au stress

du RE. Dans l'intestin, les cellules de Paneth sécrètent des peptides et protéines dont la fonction est de contrôler la prolifération microbienne dans les cryptes et le mucus de surface. Dans le cas de la RCH, une sensibilité des cellules de Paneth au stress du RE a été montrée. (62) De plus, des défauts de XBP1, un élément clé de la voie de réponse au stress du RE, ont été signalés au niveau des colonocytes dans la RCH. (6)

D'autre part, une diminution de l'expression de PPAR- γ , un régulateur négatif de l'inflammation dépendante de NF- κ B, est observée dans les colonocytes des patients atteints de RCH, augmentant ainsi l'inflammation. On constate également une altération des facteurs trilobés, une famille de protéines dérivées des cellules caliciformes qui sont produites en réponse à une lésion muqueuse et qui contribuent à l'intégrité de la barrière. Bien que des auto-anticorps dirigés contre les tropomyosines associées aux colonocytes aient été décrits dans la RCH, il n'y a pas beaucoup de preuves concluantes pour classer la RCH comme une maladie à médiation auto-anticorps. (6)

Toutes ces perturbations au sein de l'épithélium intestinal fragilisent donc la fonction de barrière épithéliale, rendant la muqueuse plus perméable. La flore intestinale, alors en contact direct et prolongé avec l'épithélium et envahissant la lamina propria, va être capable de déclencher une réponse inflammatoire soutenue et non inhibée. Une activation excessive du système immunitaire muqueux a alors lieu, entraînant une inflammation chronique aboutissant aux lésions observées chez les patients atteints de RCH. (6) (70)

➤ Microbiote

Dans l'intestin de chaque individu, une multitude de bactéries coexistent. C'est ce que l'on appelle la flore commensale intestinale ou encore le microbiote intestinal. À l'état basal, il existe un équilibre entre les bactéries bénéfiques et pathogènes dans le système digestif, caractérisant l'homéostasie intestinale. Cependant, lors de la RCH, une dysbiose est observée avec une rupture de cet équilibre entre les différentes bactéries. Il y a une diminution de la biodiversité microbienne qui entraîne alors une rupture de l'homéostasie. La composition du microbiote influence la gravité et le résultat de l'inflammation. L'origine de cette dysbiose est mal connue, et on ne sait pas encore s'il s'agit de la cause ou de la conséquence de l'inflammation des muqueuses. (6) (62) (75)

De plus, la flore intestinale représente un important stimulus antigénique. Dans la RCH, une réponse immunitaire destructrice se met en place contre cette microflore intestinale, alors que cette réponse est supprimée chez les patients sains. On observe donc une réponse immunitaire anormale et excessive avec une rupture de l'équilibre homéostatique entre l'immunité muqueuse du patient et la flore intestinale. Cela contribue alors à l'inflammation caractéristique de la RCH. (68) (72) (73) (74)

➤ Immunité innée

Sur les cellules épithéliales intestinales d'un individu sain, les récepteurs TLR2 et TLR4 sont absents ou très rares. Leur expression augmente en revanche sur les colonocytes, cellules dendritiques, macrophages et cellules de la lamina propria des patients atteints de RCH. (6) (68) (71) L'augmentation de l'expression des TLR2 et TLR4 est plus importante à proximité des cryptes, et se limite à la muqueuse proche de la couche épithéliale. Ceci est cohérent avec le fait que les couches plus profondes ne soient pas affectées chez le patient atteint de RCH. (71) (66) D'autre part, la présence sur les macrophages de CD14, appelé « récepteur LPS classique », augmente en cas d'inflammation, alors qu'elle est faible ou nulle pour les patients sains. De plus, la plupart des macrophages exprimant TLR2 et TLR4 expriment également CD14. La muqueuse enflammée est donc peuplée de macrophages

sensibles aux antigènes bactériens. (66) Une altération de la reconnaissance microbienne peut être au cœur du processus de la RCH. (71)

TLR4 reconnaît les lipopolysaccharides (LPS) des bactéries à Gram négatif et TLR2 reconnaît le peptidoglycane et les lipoprotéines des bactéries à Gram positif. (74) Or, les bactéries à Gram positif et à Gram négatif font partie de la flore intestinale. Il peut donc y avoir une reconnaissance importante de ces bactéries par les TLR2 et TLR4 alors présents, ce qui peut initier ou perpétuer l'inflammation chez les patients atteints de RCH. Dans un même temps, un contact massif avec des antigènes bactériens dans la muqueuse enflammée pourrait être responsable de l'expression accrue des TLR2 et TLR4. (66) On ne sait alors pas exactement si l'augmentation d'expression des récepteurs TLR2 et TLR4 retrouvée dans la RCH est une cause ou une conséquence de l'inflammation. (6)

Des polymorphismes de TLR4 ont également été signalés chez des patients atteints de MICI, mais leur implication dans la pathogenèse de la maladie n'est pas claire. (6) Ils pourraient modifier la capacité de la réponse immunitaire adaptative à devenir tolérante pour les bactéries de la flore intestinale. (68) De plus, un nouveau rôle a très récemment été découvert pour TLR4. Il favoriserait à la fois l'inflammation et réparerait l'épithélium intestinal. En effet, des études chez des souris ont montré qu'une surexpression de signalisation TLR4 entraînait des lésions intestinales, mais aussi que la carence de celle-ci les aggravait. Il est supposé que TLR4 et ses ligands réparent les lésions épithéliales intestinales en régulant positivement des facteurs de réparation PGE₂ et GM-CSF. (76)

L'activation des TLR déclenche des réponses immunitaires innées et adaptatives conduisant à l'activation de NF- κ B et d'autres facteurs de transcription importants dans la cascade inflammatoire. (68) L'augmentation de l'expression des TLR se limite aux tissus enflammés et n'est pas spécifique aux MICI, elle se produit simplement lorsque la muqueuse est enflammée. (71) (66)

D'autre part, les cellules dendritiques sont susceptibles d'être les premiers intervenants dans la rupture de la barrière épithéliale. (6) Chez les patients atteints de RCH, les cellules dendritiques activées et matures sont augmentées, et leur nombre est en corrélation avec l'activité de la maladie. (68) Les cellules dendritiques chez les patients atteints de RCH expriment davantage les TLR2 et TLR4 à leur surface, mais aussi CD40. L'expression à la hausse de CD40 sur les cellules dendritiques est due à l'activation des TLR par des produits microbiens tels que les LPS, et par des cytokines, dont le TNF. Dans des modèles animaux, il a été montré que l'interaction entre CD40 et son ligand, CD154, favorisait le développement de l'inflammation intestinale. Dans la muqueuse enflammée des MICI, CD154 est exprimé à des niveaux accrus. Il y a alors une interaction et une stimulation mutuelle entre les cellules exprimant CD40 et CD154. (71) De plus, les cellules dendritiques produisent des cytokines pathologiquement pertinentes qui vont influencer la réponse des cellules T effectrices. Les cellules dendritiques activées vont stimuler les lymphocytes T naïfs. Elles vont déterminer si une réponse immunitaire doit être initiée ou non pour un motif antigénique particulier, et si tel est le cas, elles influencent la prédominance des cellules de type 1, 2 ou régulatrices. (71)

En conclusion, l'altération des cellules dendritiques intestinales peut donc contribuer à la réponse immunitaire dérégulée de la RCH. Le modèle anormal de reconnaissance bactérienne par les cellules dendritiques via les TLR, les interactions entre CD40 et son ligand, les cellules dendritiques étant identifiées comme des cellules CD40+, et la production accrue de cytokines pro-inflammatoires, y compris IL-6 et IL-12, jouent un rôle important dans la pathogenèse de la RCH. Les cellules dendritiques altérées dans la RCH peuvent contribuer à l'initiation ou à la perpétuation de l'inflammation intestinale, soit en tant que

population de cellules effectrices locales dans l'immunité innée, soit en façonnant le caractère de la réponse immunitaire adaptative. (71)

➤ Immunité adaptative

Dans le cas d'une RCH, les cellules épithéliales, mésenchymateuses et les macrophages vont synthétiser des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , IL-6 (qui joue un rôle dans la suppression des effets des lymphocytes T régulateurs) et IL-8 à la place de TGF- β et PGE₂. Avec la reconnaissance de l'antigène, ces cytokines vont engendrer la maturation complète des cellules dendritiques. Les cellules dendritiques alors matures vont synthétiser de l'IL-12 pro-inflammatoire qui va orienter vers une réponse effectrice Th1, à la place de l'IL-10 qui influence une réponse régulatrice. Elles vont également entraîner la différenciation des lymphocytes T CD4+ naïfs en lymphocytes T effecteurs, qui amplifient ensuite l'inflammation en sécrétant à leur tour des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN- γ , le TGF- β , l'IL-4 et l'IL-17. (70) (71)

Dans la RCH, on constate alors une augmentation des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF, IL-12, IFN- γ et IL-4. (62) (74) Il semblerait que l'IL-1 β joue un rôle dans l'initiation de l'inflammation mais qu'elle ne la perpétue pas. (62) IL-6, TNF et IFN- γ , eux, augmentent l'expression des récepteurs TLR2 et TLR4 sur les cellules dendritiques dans les tissus enflammés. (71) Le TNF a un impact sur l'angiogenèse, l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires, l'augmentation de la perméabilité intestinale, la destruction tissulaire et la survie des lymphocytes T activés. (62) Il est augmenté dans le sang et les échantillons de selles et muqueuses des patients atteints de RCH. (68) De plus, l'efficacité des traitements anti-TNF pour la RCH suggère un rôle clé du TNF dans la pathogenèse de la RCH et l'inflammation des muqueuses. (62) (68)

Les lymphocytes T effecteurs sont alors essentiels dans la réponse inflammatoire. En effet, leur nombre est augmenté dans les muqueuses enflammées, la concentration des cytokines qu'ils sécrètent augmente, et l'amélioration par des traitements immunosuppresseurs confirment également ce rôle essentiel. Les lymphocytes T dépendent de cytokines (IL-6 et TNF) pour leur survie dans les muqueuses. (62)

De plus, contrairement à la maladie de Crohn qui est plutôt caractérisée comme étant Th1, l'IL-12 et l'IFN- γ ne sont pas autant augmentés dans la RCH. Il ne s'agit donc pas d'une pathologie Th1. (73) (74) La RCH est en effet une maladie Th2 atypique avec production et augmentation d'IL-4 et IL-5, où l'IL-4 est rapidement remplacé par l'IL-13. (6) (68) (77) Cette réponse Th2 est médiée par des cellules NKT (Natural Killer T) non classiques qui produisent de l'IL-5 et des quantités accrues d'IL-13, et qui ont un potentiel cytotoxique sur les cellules épithéliales. (68) (77) Les cellules NKT, réactives aux antigènes présentés, augmentent dans les cellules de la lamina propria et dans les tissus impliqués chez les patients atteints de RCH. (68) (73) (77) Il existe de plus un effet rétroactif positif de l'IL-13 sur les cellules NKT. (68) Les cellules dendritiques ou les cellules épithéliales présentent donc l'antigène aux cellules NKT qui vont alors être stimulées, et ainsi produire de l'IL-13 et entraîner la lyse des cellules épithéliales. Cela va conduire à des ulcérations, des brèches de cellules épithéliales dans la barrière intestinale. Une intensification de ce phénomène va avoir lieu par l'entrée d'organismes dans la lamina propria et la production d'IL-13 conduisant à l'afflux de cellules inflammatoires aiguës. Il existe alors une cytotoxicité des cellules NKT sur les cellules épithéliales, renforcée par l'IL-13. (77)

En plus des cellules NKT qui sont la principale source d'IL-13 (68), les cellules T produisent également de l'IL-13, qui est alors un médiateur clé de la cytotoxicité épithéliale et du dysfonctionnement de la fonction barrière. L'autre cytokine Th2, l'IL-4, n'a pas d'effet

significatif sur la barrière épithéliale, ce qui montre donc le rôle important de l'IL-13 en tant que cytokine effectrice Th2. (73) L'IL-13 va avoir plusieurs actions :

- Altération de la fonction de barrière épithéliale des cellules épithéliales coliques (6) (68) (73)
- Induction de l'apoptose des cellules épithéliales (68) (73)
- Augmentation de la conductance des lésions apoptotiques (73)
- Modification de la composition des jonctions serrées, altérant leur efficacité (68) (73)
- Altération de la restitution épithéliale en inhibant la propagation et la migration des cellules épithéliales après des lésions (73)

Ces phénomènes vont entraîner les lésions de type ulcère que l'on retrouve dans la RCH. (73) De plus, on constate dans la RCH, au niveau des jonctions serrées, une augmentation de l'expression de la protéine Claudine-2 qui possède des propriétés perméabilisantes en formant des pores, rendant ces jonctions plus perméables. Cette augmentation est très probablement induite par l'IL-13. (73)

Toutes ces perturbations au niveau de la barrière vont entraîner une augmentation de l'invasion des petits antigènes et la perte d'ions et d'eau dans la lumière intestinale, ce qui conduit à la diarrhée caractéristique de la RCH. (73) L'absorption des antigènes peut également provoquer une stimulation des cellules de la lamina propria qui vont produire de l'IL-13. Une perpétuation de l'inflammation peut alors être induite. (73) De plus, il semblerait que le TNF intensifie les effets de l'IL-13, probablement en améliorant l'activation de STAT6 induite par l'IL-13. Cette synergie entre l'IL-13 et le TNF pourrait également expliquer les résultats de certains patients atteints de RCH aux traitements anti-TNF. (73)

L'IL-13 est donc une cytokine effectrice importante dans la RCH, et avec les cellules NKT, elles jouent un rôle clé dans la pathogenèse de la maladie. Cependant, l'anrukinzumab, un anticorps humanisé qui inhibe l'IL-13, a été testé sans succès dans la prise en charge de la RCH. En effet, une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a évalué l'efficacité de l'anrukinzumab sur des patients atteints de RCH active, et aucun effet thérapeutique statistiquement significatif n'a pu être démontré malgré la liaison de l'anrukinzumab à l'IL-13. (78)

D'autre part, dans la lamina propria des patients atteints de RCH, il y a une quantité plus importante de cellules T exprimant le facteur de transcription PU.1 et produisant de l'IL-9. Il s'agit des cellules Th9, qui contribuent alors à la pathologie. En effet, lorsque les cellules Th0 indifférenciées vont rencontrer des complexes CMH de classe II - Antigène, en présence d'IL-4 et de TGF- β , elles vont se différencier en cellules Th9 caractérisées par la production d'IL-9. La transcription de l'IL-9 est contrôlée par PU.1, ce facteur de transcription étant induit par la stimulation des cellules T avec le TGF- β . PU.1 est un facteur critique pour orienter les cellules T vers une lignée sécrétant de l'IL-9, et régule le développement des cellules Th9. (6) (79) D'autres facteurs de transcription régulent l'IL-9, notamment GATA-3 qui est exprimé de façon plus importante dans les cellules T de la lamina propria des patients atteints de RCH, et induit la production d'IL-9. (79) Il existe également des cofacteurs qui peuvent entraîner la production de l'IL-9. C'est le cas de l'IL-33 dont la production par les cellules épithéliales intestinales est plus importante dans le cas de la RCH. (79)

Les cellules Th9, via la production d'IL-9, ont différentes actions :

- Inhibition de la prolifération des cellules épithéliales intestinales. (6) (79)
- Inhibition de la réparation cellulaire. (6) (79)
- Effets directs sur les cellules épithéliales intestinales exprimant IL-9R. L'expression du récepteur à l'IL-9 (IL-9R) est augmentée au niveau des cellules épithéliales intestinales des patients atteints de RCH, ce qui suggère donc un lien entre l'IL-9 et les altérations épithéliales dans la RCH. (79)
- Induction de l'expression de la protéine Claudine-2 et donc régulation de la fonction de barrière épithéliale. Claudine-2 est également la cible de l'IL-13, mais contrairement à l'IL-13, l'IL-9 n'induit pas l'apoptose mais bloque la prolifération des cellules épithéliales. (79)

Tous ces phénomènes vont alors favoriser les lésions dans les muqueuses de patients atteints de RCH (altérations, érosions, ulcères). Cela va aussi favoriser la translocation des bactéries, avec une activation ultérieure des cellules du système immunitaire et l'inflammation des muqueuses. IL-9 va également augmenter les concentrations tissulaires du TNF, bien que ce soit de façon assez modeste. (6) Les cellules Th9 jouent donc un rôle important dans la RCH en régulant les cellules épithéliales intestinales. Elles sont pertinentes pour la pathogenèse de la RCH.

Une autre cytokine importante est l'IL-23, avec la voie IL-23/IL-17 qui joue un rôle clé dans la pathogenèse de la RCH. Des allèles de susceptibilité au récepteur de l'IL-23 (IL-23R) ont d'ailleurs été associés aux MICI. Des polymorphismes ont aussi été identifiés sur les gènes codant pour les protéines impliquées dans la voie IL-23/IL-17, y compris IL-23R, IL-12B, STAT3, JAK2 et CCR6, ce qui montre l'importance de cette voie dans la pathogenèse de la RCH. (80) (81) L'inflammation induite par l'IL-23 est liée aux cellules Th17 qui produisent des cytokines telles que IL-17, IL-17F, IL-22, IL-6 et TNF, et sont impliquées dans la défense contre des pathogènes extracellulaires et la pathogenèse de plusieurs troubles inflammatoires. Les gènes des cytokines signatures de la réponse Th17 sont surexprimés dans la muqueuse enflammée des patients atteints de RCH. L'IL-23 joue un rôle important dans le maintien de la réponse Th17. (80) (81) L'IL-23 a également un impact sur les cellules immunitaires innées et sur les ILC qui produisent alors des cytokines telles que l'IL-17, IL-22 et IFN- γ en réponse à l'IL-23 dans l'intestin enflammé des patients. Il y a une contribution des ILC à l'inflammation intestinale par la production de cytokines, le recrutement de lymphocytes et de cellules inflammatoires, et l'organisation du tissu inflammatoire. (80) (81) On pense que les ILC pourraient être au centre de la pathogenèse des MICI. Les ILC3 sont en effet des médiateurs majeurs de l'inflammation chronique, et il s'avère que les ILC isolés de patients atteints de RCH active ont une expression génique accrue des cytokines ILC3 clés (IL-17 et IL-22) et des récepteurs de cytokines dont IL-23R. (6)

➤ Amplification et perpétuation de l'inflammation

Dans la muqueuse intestinale enflammée, l'expression de MAdCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule 1) est augmentée. Les cellules T circulantes portant l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ vont alors se lier aux cellules endothéliales coliques de la microvascularisation par l'intermédiaire de MAdCAM-1, ce qui va engendrer une entrée accrue de cellules T spécifiques de l'intestin dans la lamina propria. (68) Les cellules dendritiques dans les plaques de Peyer ou dans les ganglions lymphatiques induisent l'expression de cette intégrine $\alpha 4\beta 7$. (6)

Il existe également une régulation positive des chimiokines inflammatoires telles que CXCL1, CXCL3 et CXCL8 qui agissent comme des agents chimio-attractifs qui recrutent les cellules T circulantes, de la circulation systémique vers la muqueuse enflammée, ce qui perpétue le cycle de l'inflammation. Ceci est important dans l'amplification de la réponse inflammatoire. (68) De plus, les cytokines pro-inflammatoires régulent positivement l'expression de MAdCAM-1 sur l'endothélium vasculaire des vaisseaux dans les muqueuses. Cela favorise donc l'adhésion des cellules T et l'extravasation dans les tissus, perpétuant ainsi le cycle de l'inflammation. (68) Des anticorps dirigés contre MAdCAM-1 ou son ligand $\alpha4\beta7$ (védolizumab) et contre la sous-unité $\beta7$ de l'intégrine (étrolizumab) ont donc été développés. Ils empêchent ainsi le recrutement des cellules T circulantes et réduisent la gravité de l'inflammation colique. (68)

D'autres mécanismes vont amplifier l'inflammation dans la RCH (70) :

- **Les déficiences nutritives** : dans le cas de la RCH, des carences en donneurs de méthyles (vitamine B9 et B12) sont décrites. Ces carences accentuent la sévérité de l'inflammation.
- **L'immuno-récepteur TREM-1** : les macrophages de la lamina propria de patients atteints de RCH expriment ce récepteur, et l'augmentation de son expression engendre une augmentation des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF...).

En résumé, l'inflammation dans la RCH est liée à une réponse exagérée des cellules T, et plus précisément, une réponse Th2 atypique modifiée avec une hyper-réactivité muqueuse aux bactéries commensales chez des individus génétiquement prédisposés. Il est essentiel d'accroître les connaissances sur la physiopathologie afin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. (68)

V. Prise en charge

1. Stratégies thérapeutiques

Le traitement de la RCH repose sur plusieurs classes thérapeutiques (68) :

- Les **aminosalicylés** représentés principalement par la mésalazine ou 5-ASA
- Les **corticoïdes**
- Les **immunosuppresseurs** représentés principalement par les thiopurines
- Les **biothérapies/anticorps monoclonaux** représentés en premier lieu par les anti-TNF, puis par des biothérapies plus récentes

La classe et le médicament utilisés vont dépendre de l'activité de la maladie et de la sévérité clinique, biologique et endoscopique, de la localisation et de l'étendue de l'atteinte colique, mais également de la réponse aux traitements antérieurs éventuels et des préférences du patient [Figure 10]. (1) (30) (68)

Les objectifs sont l'induction et le maintien de la rémission clinique avec un contrôle des symptômes et une amélioration de la qualité de vie, mais aussi une rémission endoscopique avec l'obtention de la cicatrisation des muqueuses. Les traitements vont également avoir pour but de prévenir les différentes complications et rechutes possibles. (1) (30) (68)

2. Traitements médicamenteux

a. Aminosalicylés

Les aminosalicylés vont agir dans la RCH en exerçant une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses intestinales et coliques. (82) La mésalazine ou 5-ASA (acide 5-aminosalicylique) est la principale molécule active de cette classe. Son mécanisme d'action n'est pas clairement élucidé dans la RCH, mais l'inhibition de NF- κ B et l'activation de PPAR- γ au niveau de la muqueuse intestinale ont été évoqués. (68) (83) (84) Leur délai d'action est de 2 à 4 semaines. (1) (68)

En plus de la mésalazine, la classe des aminosalicylés contient plusieurs autres molécules, à savoir l'olsalazine, la sulfasalazine et le para-aminosalicylate de sodium (4-ASA) [Tableau 6]. Il existe également différentes voies d'administration des aminosalicylés selon la localisation des lésions de la RCH. Les suppositoires sont utilisés en cas d'atteinte rectale isolée. Les lavements, eux, le sont en cas d'atteinte du rectum et du côlon gauche, ne dépassant pas l'angle colique gauche. Enfin, la voie orale est efficace dans les formes étendues de la RCH, et pour prévenir les rechutes. (1) (30) (82) Cependant, l'association de la voie orale et topique est plus efficace et donc souvent utilisée dans la prise en charge de la RCH. (1) (30) (68) (82) (83)

Molécule	Nom de spécialité	Formes
Mésalazine	Fivasa®	Orale à 400 mg et 800 mg Suppositoire à 500 mg
	Pentasa®	Orale à 500 mg, 1 g et 2 g Suppositoire à 1 g Suspension rectale à 1 g/100 mL
	Rowasa®	Orale à 250 mg et 500 mg Suppositoire à 500 mg
Olsalazine	Dipentum®	Orale à 250 mg et 500 mg
Sulfasalazine	Salazopyrine®	Orale à 500 mg
Para-aminosalicylate de sodium (4-ASA)	Quadrasa®	Poudre pour solution rectale à 2 g

Tableau 6 : Les différents médicaments et formes de la classe des aminosalicylés disponibles en France (82)

Pour la prise par voie orale, il a fallu trouver des stratégies afin de libérer le principe actif sur le site de la maladie. La sulfasalazine est l'association d'une molécule de 5-ASA avec une molécule de salazopyrine, les deux étant reliées par voie azoïque. La salazopyrine n'exerce dans ce cas aucun rôle antibactérien, elle sert uniquement à transporter de façon intacte le 5-ASA jusqu'à son lieu d'action. Cette libération ciblée a ensuite été optimisée. En effet, dans le cas de la mésalazine, l'enrobage du 5-ASA est réalisé avec des polymères qui vont se dissoudre lentement afin de libérer progressivement le principe actif au niveau intestinal et colique. Dans le cas de l'olsalazine, il existe une liaison de deux molécules de 5-ASA par un pont azoïque, l'ensemble ayant une biodisponibilité faible. Les azo-réductases bactériennes intestinales vont ensuite lyser ce pont azoïque afin de libérer les molécules actives de 5-ASA directement au niveau du côlon. (83)

Les aminosalicylés, hors olsalazine, ont pour indication le traitement d'attaque des poussées légères à modérées et le traitement d'entretien de la RCH. (85) (86) (87) (88) La forme suppositoire est indiquée pour le traitement d'attaque des localisations rectales ou recto-sigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) dans les formes d'intensité légère à modérée. (89) (90) (91) Pour les lavements, l'indication est le traitement d'attaque des formes basses (ne dépassant pas l'angle colique gauche) de RCH en poussée légère à modérée. (92) (93) L'olsalazine (Dipentum®) a pour indication le traitement d'attaque et d'entretien de la RCH, particulièrement en cas d'allergie ou d'intolérance à la salazopyrine. (94)

Aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence entre les différentes molécules. Cependant, il existe des différences au niveau de la tolérance et de la toxicité, la mésalazine étant la molécule la mieux tolérée. De manière plus globale, il s'agit d'une classe très bien tolérée par les patients, avec des effets indésirables peu fréquents et/ou tolérables (82) (83) (95) :

- Céphalées
- Nausées, vomissements, plus généralement au début du traitement et disparaissant par la suite
- Diarrhée, plus fréquente avec l'olsalazine (Dipentum®)
Il faudra débuter progressivement le traitement et privilégier une prise au cours des repas.
- Réactions d'intolérance locale pour les médicaments pris par voie rectale

- Dans de très rares cas, pancréatite, myocardite ou péricardite, atteinte pulmonaire et hépatique, ou encore insuffisance rénale ou néphropathie interstitielle chronique doses et durées dépendantes
Toutes ces réactions imposent l'arrêt immédiat du traitement. Un dosage de la créatinine et de la protéinurie doit être fait 2 fois par an, ainsi que le dosage des paramètres hépatiques.
- Dans le cas de la sulfasalazine (Salazopyrine®) :
 - Réactions allergiques importantes comme un DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et des manifestations cutanées allant de l'éruption à la nécrolyse épidermique toxique avec syndrome de Lyell et Stevens-Johnson
Ces manifestations imposent un arrêt immédiat et entraînent une contre-indication définitive pour la molécule ainsi que tous les médicaments chimiquement similaires. Cela doit faire l'objet d'une déclaration auprès des services de pharmacovigilance et d'allergologie.
 - Dans de rares cas, atteinte des différentes lignées sanguines
Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par sulfasalazine (Salazopyrine®), une NFS devra être faite, ainsi que le dosage de la créatinine, de la protéinurie et des enzymes hépatiques.

Les aminosalicylés sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité aux salicylés. (82) De manière générale, on pourra conseiller une prise orale unique quotidienne aux patients afin d'augmenter l'observance. (30) De plus, une prise au cours des repas doit être privilégiée afin de limiter les effets indésirables digestifs.

b. Les corticoïdes

Les corticoïdes induisent une amélioration rapide des symptômes et sont très efficaces, mais ne sont utilisés que pour l'induction de la rémission chez les patients atteints de RCH. Ils ne sont en effet pas efficaces pour le maintien de la rémission et ne peuvent être utilisés dans cette indication. La classe thérapeutique des corticoïdes est uniquement un traitement des poussées pour la RCH. (1) (30) (68) (82) (83)

Une corticothérapie est prescrite pour une durée de 4 à 8 semaines avec un arrêt progressif. (82)

Les corticoïdes vont agir en inhibant la sécrétion de cytokines et l'activation des lymphocytes T. Ils peuvent également augmenter la transcription des gènes codant pour des protéines anti-inflammatoires ou réprimer l'expression des gènes inflammatoires. (83)

Les corticoïdes peuvent avoir une action systémique ou locale [Tableau 7]. Concernant l'action locale, on distingue les médicaments administrés par voie rectale de ceux administrés par voie orale mais libérés au niveau du côlon. La voie rectale est utilisée dans les formes rectales isolées ou avec atteinte du côlon gauche. Il s'agira d'un traitement bref avec une administration par jour, le soir au coucher. (82)

Type d'action et voie d'administration	Molécule	Spécialité
Action systémique	Bétaméthasone	Betnesol® comprimés à 0,5 mg Celestene® (et génériques) solution buvable et comprimé à 2 mg
	Dexaméthasone	Dectancy® comprimés à 0,5 mg
	Méthylprednisolone	Medrol® comprimés à 4 mg et 16 mg
	Prednisolone	Solupred® (et génériques) comprimés à 5 mg et 20 mg
	Prednisone	Cortancy® (et génériques) comprimés à 1 mg, 5 mg et 20 mg
Action locale avec administration par voie rectale	Bétaméthasone	Betnesol® solution rectale
	Hydrocortisone	Colofoam® mousse rectale
Action locale avec administration par voie orale	Budésonide	Cortiment® comprimés à 9 mg

Tableau 7 : Les différents médicaments de la classe des corticoïdes disponibles en France selon le type d'action et la voie d'administration (82)

Le budésonide est un corticoïde de synthèse ayant une efficacité modeste mais une absorption systémique minimale, avec une exposition aux effets indésirables d'une corticothérapie systémique fortement diminuée. (1) (82) (83) Les effets indésirables vont se limiter à des céphalées, nausées, douleurs abdominales. Il a une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour l'induction d'une rémission dans les formes légères à modérées de RCH pour lesquelles le 5-ASA ne suffit pas. (96) La HAS (Haute Autorité de Santé) considère le budésonide particulièrement utile en cas de contre-indication ou d'intolérance à une corticothérapie d'action systémique. (82) Comme les autres corticoïdes, il n'est pas utilisé en traitement d'entretien et sa prescription ne doit pas dépasser 8 semaines, avec un arrêt progressif.

Les différentes molécules de corticoïdes ont une indication dans les poussées évolutives de la RCH. (97) (98) (99) (100) (101) (102) (103) (104)

Les effets indésirables des corticoïdes, notamment d'action systémique, sont assez importants. Ils sont dose-dépendants, aussi bien pour la dose journalière que la dose cumulée. Ils touchent plusieurs systèmes et agissent à différents niveaux avec des effets indésirables nombreux (82) (83) :

- **Hydroélectriques et cardiovasculaires** : hypertension artérielle et insuffisance cardiaque congestive. Une rétention hydrosodée va entraîner des œdèmes de la face et des mains ainsi qu'un risque d'hypertension artérielle et d'hyperglycémie.
- **Endocriniens et métaboliques** : syndrome de Cushing, diabète latent, redistribution des graisses avec obésité au niveau du visage et des mains, freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive.
- **Musculo-squelettiques** : ostéoporose, ostéopénie, fractures, amyotrophie, ostéonécrose de la tête fémorale.

- **Digestifs** : dyspepsie, ulcération gastroduodénale, pancréatite aiguë. Une surveillance doit avoir lieu en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal.
- **Dermatologiques** : atrophie cutanée, acné, retard de cicatrisation.
- **Neuropsychiques** : troubles du sommeil, hyperexcitabilité, troubles psychologiques. Les corticoïdes sont contre indiqués en cas de troubles psychotiques non contrôlés.
- **Oculaires** : cataracte, glaucome.

De ces effets indésirables découle une surveillance particulière pour tout patient traité par corticoïdes. Tout d'abord, la glycémie à jeun est mesurée après une semaine de traitement. De plus, une ostéodensitométrie est proposée chez les patients ayant plus de 3 mois cumulés de traitement par prednisone à plus de 7,5 mg par jour. Enfin, un examen ophtalmologique est conseillé chez les patients traités plus de 6 mois cumulés, à la recherche notamment d'un glaucome ou d'une cataracte. (105)

Un régime pauvre en sucres, hyposodé et hyper-protéiné sera conseillé lors d'un traitement au long cours par corticoïdes. Il faudra également un apport en calcium et vitamine D. Il va être recommandé au patient d'effectuer la prise de corticoïdes le matin au petit déjeuner.

Les corticoïdes peuvent être responsables d'une corticodépendance avec rechute de la pathologie lors de la diminution des doses. Il faudra alors augmenter à nouveau les doses et procéder ensuite à une diminution plus lente. Lorsque 3 décroissances posologiques ont échoué, il s'agit d'une forme corticodépendante. Plusieurs solutions sont alors envisageables :

- Traitement d'entretien à base de corticoïdes à faible dose
- Changement de classe thérapeutique
- Chirurgie

Chez certains patients, une corticorésistance est possible. C'est le cas s'il n'y a aucune amélioration des symptômes après 2 semaines de traitement par corticoïdes, ou bien s'il n'y a pas de rémission complète après la septième semaine de traitement. Dans ce cas, il faut tout d'abord vérifier l'observance, sinon un changement de classe thérapeutique doit avoir lieu. (106)

Les corticoïdes sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients.

c. Immunosuppresseurs

Le but de cette classe thérapeutique est de limiter la réponse immunitaire excessive que l'on retrouve dans la RCH via un effet immunosuppresseur. On trouve dans cette classe les thiopurines avec l'azathioprine et la 6-mercaptopurine, le méthotrexate, ainsi que la ciclosporine et le tacrolimus qui sont utilisés hors AMM dans la RCH.

Certains effets indésirables sont caractéristiques de cette classe et sont communs à tous les médicaments qui la composent en raison de l'effet immunosuppresseur, comme notamment le risque d'infection accru. Tout patient traité par un immunosuppresseur doit alors consulter immédiatement s'il présente de la fièvre. De plus, diverses sérologies vont être pratiquées avant l'instauration du traitement afin d'écarter toute infection latente qui pourrait se réactiver suite à la baisse d'immunité engendrée. Les antécédents du VZV (virus

varicelle-zona) seront vérifiés avec éventuellement un test sérologique. D'autres sérologies virales seront effectuées dont celles de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C (VHC), du VIH et celle de l'Epstein Barr Virus (EBV). La vaccination contre la tuberculose sera aussi contrôlée, à l'aide d'un test IDR (intradermoréaction) à la tuberculine. (107) (108) (109) (110)

Les immunosuppresseurs vont également entraîner un risque plus important de syndrome lymphoprolifératif, mais aussi d'autres cancers, notamment cutanés. Une protection solaire avec un indice de protection élevé ainsi que l'utilisation de vêtements protecteurs sont alors recommandées, afin de minimiser le risque de cancer de la peau, mais également à cause de la photosensibilité du méthotrexate. Un suivi dermatologique est recommandé, ainsi que gynécologique pour les femmes. (107) (108) (109) (110)

De plus, on retrouve avec ces molécules une toxicité hématologique plus ou moins importante avec notamment une leucopénie pouvant aller jusqu'à l'agranulocytose.

Enfin, l'immunosuppression qu'engendre cette classe thérapeutique va également contre-indiquer les vaccins vivants chez les patients traités par immunosuppresseur.

➤ Les thiopurines

La classe des thiopurines regroupe l'azathioprine (Imurel®) et la 6-mercaptopurine (Purinethol®). Cependant, cette dernière n'a pas l'indication dans les MICI, et c'est l'azathioprine qui sera utilisée comme traitement de la RCH.

L'azathioprine est une prodrogue qui va se transformer en 6-mercaptopurine (6-MP), un antiprolifératif. La 6-mercaptopurine est inactive, et va devoir subir des transformations enzymatiques pour aboutir aux métabolites actifs que sont les nucléotides thioguanidiques 6-TGN [Figure 11], afin d'engendrer une immunosuppression. Les 6-TGN sont des analogues des bases puriques, leur accumulation intracellulaire entraîne alors une inhibition des voies du métabolisme des nucléotides puriques, ainsi qu'une inhibition de la synthèse et de la réparation de l'ADN. Un effet antiprolifératif va se produire sur les cellules du système immunitaire, notamment sur les lymphocytes. (83) (111)

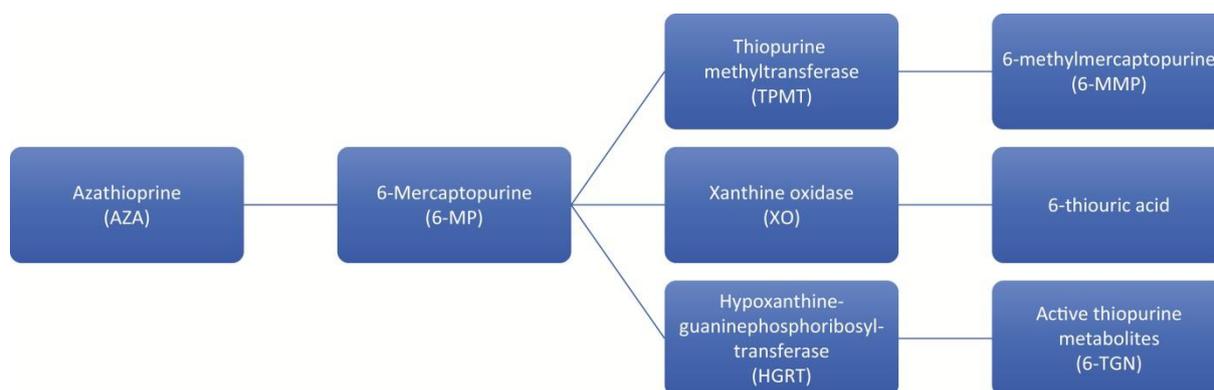


Figure 11 : Métabolisme de l'azathioprine (83)

Comme pour toute prodrogue, l'efficacité de l'azathioprine est dépendante du métabolisme du patient. Les patients métaboliseurs lents ne répondront donc pas à l'azathioprine. De plus, certains patients présentent un déficit en thiopurine méthyltransférase (TPMT). Cela va alors détourner la transformation de la 6-MP, de 6-MMP (6-méthylmercaptopurine) vers 6-TGN, ce qui va augmenter la toxicité hématologique avec risque de myélosuppression sévère. Une adaptation posologique sera donc effectuée chez ces patients, voire un changement de thérapeutique. (83) Enfin, pour les mêmes raisons,

l'allopurinol et le febuxostat vont être contre-indiqués avec les thiopurines car ce sont des inhibiteurs de la xanthine oxydase. (106) (112)

L'effet thérapeutique des thiopurines ne se fera ressentir qu'après quelques semaines voire quelques mois de traitement, environ 6 à 12 semaines. L'efficacité n'est alors évaluée qu'à partir de 3 mois de traitement. (1) (30) (82)

L'azathioprine a une AMM dans le traitement des formes modérées à sévères de RCH chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire. (82) Compte tenu du délai d'action important, ce traitement va être efficace pour le maintien de la rémission, mais pas pour son induction. En général, des corticoïdes sont prescrits en traitement d'attaque afin d'induire la rémission, avec un pont vers l'azathioprine pour le maintien. Cette dernière va tout de même être prescrite dès le début afin de palier à sa lenteur d'action, il faudra l'introduire le plus rapidement possible. (1) Les thiopurines sont utilisées en cas de corticodépendance ou d'échec des salicylés seuls. (30) (83) Elles sont prescrites en monothérapie ou en association avec des anti-TNF (*développés par la suite*). (30) (68)

L'azathioprine ou les anti-TNF vont être utilisés pour le maintien de la rémission chez les patients présentant des rechutes fréquentes malgré des doses optimales de 5-ASA, en cas de corticodépendance, et chez les patients précédemment traités par ciclosporine ou tacrolimus pour une poussée sévère. Un arrêt de l'azathioprine est associé à un taux élevé de rechute. (68)

Les effets indésirables de l'azathioprine sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement : (82) (83) (107)

- Effets hématologiques : leucopénie, myélotoxicité, thrombopénie
- Effets gastro-intestinaux : intolérance gastrique, nausées, pancréatite, hépatite cholestatique, mixte ou cytolytique
- Syndrome pseudo-grippal
- Éruption cutanée

Un bilan pré-thérapeutique est nécessaire pour tout patient avant la mise en place d'un traitement par thiopurines. En plus du bilan sérologique décrit précédemment, un bilan hépatique sera effectué ainsi qu'une NFS. Cette dernière devra être effectuée chaque semaine les deux premiers mois de traitement, puis mensuellement pendant au moins 3 à 6 mois, au minimum jusqu'à ce que la posologie qui convient soit déterminée et que les taux de globules blancs soient stables, et enfin trimestriellement. Un bilan hépatique avec dosage des transaminases et des γ GT sera effectué mensuellement les trois premiers mois, puis trimestriellement. Il faudra pratiquer une lipasémie en urgence en cas de douleur épigastrique sous thiopurines en raison du risque de pancréatite médicamenteuse dans les premières semaines de traitement. (30) (105) (108)

Le traitement va être contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients. Il sera conseillé aux patients de prendre le traitement au cours du repas afin d'améliorer la tolérance digestive.

➤ Le méthotrexate

Le méthotrexate a une AMM dans la MC mais pas dans la RCH, les données quant à son efficacité étant plus limitées. Cependant, en cas d'intolérance ou de résistance aux thiopurines, il peut être utilisé hors AMM. De plus, il est intéressant en thérapie combinée avec les anti-TNF afin de réduire le risque d'immunogénéicité. (30) (83)

Le méthotrexate est un analogue et antagoniste de l'acide folique qui inhibe la réduction de l'acide folique et la prolifération des cellules tissulaires. Il agit généralement de façon plus efficace sur les tissus en prolifération active dont la muqueuse intestinale. Le méthotrexate a des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires tels que la diminution de la production d'immunoglobulines et de cytokines pro-inflammatoires. (83) (113) Un avantage du méthotrexate est que son action est beaucoup plus rapide que les thiopurines.

Le méthotrexate est un anti-folate : il entraîne un effet antiprolifératif en bloquant la synthèse des bases puriques par déficit en folates. Cela va alors engendrer différents effets indésirables, qui peuvent être limités par la prise d'acide folique. Afin de ne pas interférer dans le mécanisme d'action et de ne pas inactiver le méthotrexate, la prise d'acide folique doit avoir lieu 48h après la prise de méthotrexate. Cela va permettre de restaurer un niveau de base en acide folique, et ainsi limiter l'apparition des effets indésirables et améliorer la tolérance au traitement. (106)

Les effets indésirables du méthotrexate sont divers (83) (114) :

- Hépatotoxicité avec élévation des paramètres hépatiques (amélioration généralement constatée après un arrêt temporaire du traitement ou une réduction de la dose de méthotrexate)
- Asthénie, céphalées
- Effets gastro-intestinaux : stomatite, dyspepsie, nausées et vomissements, douleurs abdominales, diarrhée
- Effets hématologiques : leucopénie, myélosuppression
- Toxicité pulmonaire
- Éruption érythémateuse, alopécie, photosensibilité

Une NFS ainsi qu'un bilan biologique hépatique et rénal devront être réalisés à l'instauration du traitement puis mensuellement.

Le méthotrexate est tératogène, il est donc contre-indiqué chez la femme enceinte ainsi que pour l'allaitement. Un dosage de la hCG sera effectué avant la mise en place du traitement et une contraception efficace devra être suivie pendant toute la durée du traitement. Il est également contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, d'insuffisance respiratoire chronique, mais aussi en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients. (83) (115)

Le méthotrexate est à prendre une fois par semaine. Il sera alors important d'insister auprès du patient afin d'éviter tout risque et toute confusion possible avec une prise quotidienne. L'absorption orale est incertaine chez les patients atteints d'une maladie du tube digestif alors que la biodisponibilité du méthotrexate intramusculaire et sous-cutané est presque complète. Les injections sous-cutanées sont souvent mieux acceptées que les injections intramusculaires. (83)

➤ La ciclosporine

La ciclosporine est utilisée hors AMM dans les poussées sévères de RCH. C'est la dernière alternative des immunosuppresseurs conventionnels, lorsque les thiopurines et le méthotrexate ne conviennent pas. (82) La ciclosporine va inhiber la production et/ou la libération de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-2 par l'inhibition de la calcineurine. En effet, la calcineurine est une enzyme essentielle pour activer la composante cytosolique

du facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NFAT). Sans calcineurine, la composante cytoplasmique de NFAT est alors incapable d'entrer dans le noyau afin de former un complexe avec la forme nucléaire de NFAT. Ce complexe est normalement responsable de la transcription de l'ARN messager codant pour l'IL-2 et son récepteur. De plus, la ciclosporine régule positivement la libération des cytokines anti-inflammatoires. Elle semble également bloquer les lymphocytes quiescents en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire, elle agit de manière spécifique et réversible sur les lymphocytes. (83) (116)

La ciclosporine est très efficace, mais uniquement pour une amélioration clinique à court terme. Ce n'est pas une option de maintien à long terme en raison de nombreux effets indésirables et toxiques. Elle peut être utilisée sur une courte période en « thérapie de sauvetage » en raison de son action rapide, mais elle servira uniquement de pont vers d'autres thérapeutiques ayant un début d'action lent, mais qui sont plus sûres pour une utilisation à long terme. (1) (68) (83)

La ciclosporine est donc une molécule possédant beaucoup d'effets indésirables, qui sont souvent dose-dépendants et disparaissent lors de la diminution du dosage ou l'arrêt du traitement (82) (83) (110) :

- Hypertension artérielle
- Toxicité rénale
- Paresthésies, tremblements, convulsions
- Céphalées
- Hyperplasie gingivale et gingivite
- Hirsutisme et hypertrichose
- Toxicité hématologique
- Augmentation des paramètres hépatiques et hépatotoxicité

Une NFS sera donc réalisée à l'instauration du traitement ainsi qu'un bilan biologique rénal et hépatique. Une surveillance rénale et hépatique sera nécessaire tout au long du traitement avec dosage de la créatininémie, des enzymes hépatiques et de la bilirubinémie, ainsi qu'une surveillance de la tension artérielle.

La ciclosporine n'est pas beaucoup utilisée en raison des effets indésirables et toxiques, d'autant plus qu'il s'agit d'une molécule à marge thérapeutique étroite. Il faudra être prudent en cas d'insuffisance hépatique sévère et d'insuffisance rénale. La ciclosporine est métabolisée principalement par le cytochrome 3A4 (CYP 3A4) et va alors interagir avec de nombreux médicaments dont les associations sont déconseillées. C'est le cas des inhibiteurs et inducteurs enzymatiques (ex : macrolides, antifongiques imidazolés, rifampicine) qui vont donc faire varier de manière significative les concentrations sanguines de ciclosporine. Il faudra également déconseiller la prise de jus de pamplemousse au patient car c'est un inhibiteur du CYP 3A4, et cela peut donc augmenter la toxicité de la ciclosporine. Également substrat de la glycoprotéine P, la ciclosporine va être contre-indiquée en association avec d'autres médicaments substrats de cette même glycoprotéine P, et dont une élévation des concentrations plasmatiques est associée à des événements graves et/ou menaçant le pronostic vital, comme par exemple le dabigatran, l'aliskiren ou le bosentan. (82) (83) (117)

La ciclosporine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients.

d. Les biothérapies

Les biothérapies sont des thérapies fabriquées par un procédé biotechnologique, et non chimique, impliquant une source biologique (protéines, cellules...). Dans cette partie, on s'intéresse particulièrement aux anticorps monoclonaux. Ce sont des anticorps produits par des cellules, qui sont fabriqués spécifiquement pour traiter une pathologie. Dans la RCH, il y a principalement les anti-TNF, et plus récemment un anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$, le védolizumab (Entyvio®).

➤ Les anti-TNF

Les anti-TNF utilisés dans la RCH sont l'infliximab (Remicade®/Flixabi, Inflectra, Remsima), l'adalimumab (Humira®/Amgevita, Hulio, Hyrimoz, Imraldi, Idacio) et le golimumab (Simponi®). L'infliximab est un anticorps chimérique à 75 % d'origine humaine (fragment constant d'une IgG1 humaine) et à 25 % d'origine murine (domaine variable d'une immunoglobuline de souris). L'adalimumab et le golimumab, eux, sont des anticorps entièrement humanisés (IgG1 humaine). (1) (83)

Les anti-TNF, comme leur nom l'indique, vont agir en bloquant le TNF qui est particulièrement actif dans la RCH. Toutes les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF vont alors être modulées et inhibées. L'activation de la voie NF- κ B avec synthèse de cytokines pro-inflammatoires ne pourra pas se faire. La cascade inflammatoire est alors bloquée, avec une diminution de l'expression de molécules d'adhésion inhibant le processus de diapédèse (migration des leucocytes à travers la paroi des capillaires, lors d'un processus inflammatoire) et de recrutement de macrophages, lymphocytes et neutrophiles. Pour bloquer le TNF, l'infliximab se lie avec une forte affinité aux formes solubles et transmembranaires du TNF pour former un complexe stable. L'adalimumab bloque le TNF trimérique soluble et membranaire, ce qui empêche l'interaction avec les récepteurs p55 et p75 situés à la surface cellulaire. Enfin, le golimumab forme des complexes stables à forte affinité avec les formes bioactives solubles et transmembranaires du TNF. (118) (119) (120) (121) (122) (123)

Les anti-TNF sont indiqués dans le traitement de la RCH active modérée à sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et les thiopurines, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué. (124) (125) (126) Ces biothérapies anti-TNF peuvent être utilisées seules ou en association avec un immunosuppresseur, notamment les thiopurines, afin de diminuer le risque d'immunisation à la biothérapie (anticorps anti-médicament). (1) (30) (68) Si des symptômes se développent ou réapparaissent durant le traitement par anti-TNF, on peut réaliser un dosage afin de vérifier les concentrations du médicament, mais également les anticorps contre ce médicament. (1)

Ces biothérapies ont des conditions de prescription restreintes :

- **Infliximab** : réservé à l'usage hospitalier. (127)
- **Adalimumab** : prescription initiale hospitalière et prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, pédiatrie, médecine interne, hépato-gastro-entérologie, dermatologie et ophtalmologie. Il s'agit d'un médicament d'exception devant être prescrit sur une ordonnance d'exception dans les indications prévues pour le remboursement. (128)

- **Golimumab** : prescription initiale hospitalière et prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie, pédiatrie, médecine interne et hépato-gastro-entérologie. Il s'agit également d'un médicament d'exception. (129)

Il n'y a pas d'essai comparatif qui ait été réalisé entre ces trois molécules, mais elles ont une efficacité et une sécurité similaires. Le choix va s'effectuer en fonction de la voie et du rythme d'administration, et selon les préférences du patient et du médecin. (1) (82) L'infliximab est administré par voie intraveineuse en milieu hospitalier tandis que l'adalimumab et le golimumab sont administrés par voie sous-cutanée au domicile. (1) (30) (83) Le schéma posologique est différent selon la molécule :

- **Infliximab** : 5 mg/kg par perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures à 0, 2 et 6 semaines, puis toutes les 8 semaines.
- **Adalimumab** : 160 mg par voie sous-cutanée à la semaine 0, administrés sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs, puis 80 mg à la semaine 2, et ensuite 40 mg toutes les deux semaines.
- **Golimumab** : 200 mg par voie sous-cutanée à la semaine 0, puis 100 mg à la semaine 2, et ensuite toutes les 4 semaines, à raison de 50 mg pour les patients pesant moins de 80 kg, et de 100 mg pour les patients pesant 80 kg ou plus. (68) (82)

Les premiers effets peuvent être observés dans les jours suivants la première dose, mais il peut falloir 6 à 12 semaines pour avoir un effet complet. (1) L'état d'équilibre du golimumab serait atteint à 8 semaines. (83)

Les anti-TNF sont contre-indiqués en cas de tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis, infections opportunistes, ou encore abcès. Ils sont également contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère, et en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients, ainsi qu'aux protéines murines pour l'infliximab. En raison de l'action immunomodulatrice, les vaccins vivants sont également contre-indiqués. (82) (130) (131) (132)

Un bilan pré-thérapeutique est alors nécessaire afin d'éliminer une tuberculose active ou latente avant l'instauration du traitement, avec étude des antécédents tuberculeux, notion de contagion, IDR à la tuberculine et radiographie du thorax. Une recherche pré-thérapeutique d'infection par VHB, VHC et VIH est également recommandée. Les vaccinations vont être contrôlées et mises à jour avant l'instauration du traitement. (1) (30) (82)

La grossesse est fortement déconseillée pendant le traitement mais possible, car le traitement par anti-TNF ne semble pas augmenter le risque de malformation. Elle devra être discutée au cas par cas. Par mesure de précaution, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement, et la poursuivre 6 mois après l'arrêt. (82)

Les anti-TNF peuvent être responsables de différents effets indésirables (82) (83) :

- **Réactions au point d'injection** pour adalimumab et golimumab (fréquent) : douleur, érythème, prurit. **Réactions liées à la perfusion** pour infliximab qui nécessite une surveillance hospitalière tout au long de l'administration.
- **Hypersensibilité** : choc anaphylactique et réactions d'hypersensibilité retardée. Arrêt définitif du traitement en cas de réaction grave.

- **Réactions cutanées** (fréquentes) : prurit, éruptions cutanées, lésions psoriasiformes.
- **Infections virales** telles que grippe et herpès (fréquent), infections opportunistes graves (rare). Toute fièvre chez un patient sous anti-TNF doit l'amener à consulter.
- **Effets neurologiques** : céphalées et vertiges (fréquents), atteintes démyélinisantes et neuropathies périphériques (rares).
- **Effets cardiaques** : tachycardie (fréquente pour infliximab et adalimumab), insuffisance cardiaque parfois sévère (rare).
- **Lupus érythémateux disséminé et syndrome lupique** (rares).
- **Augmentation du risque de cancers** : tumeurs solides, cutanées et troubles lymphoprolifératifs dont lymphomes.
- **Développement d'anticorps anti-médicaments.**
- **Effets hématologiques** : leucopénie et anémie (fréquent), agranulocytose (rare).
- **Réactions hépatiques** : augmentation des enzymes hépatiques, atteinte pouvant aller jusqu'à l'insuffisance hépatique.

Un bilan hépatique et une NFS seront donc réalisés avant l'instauration du traitement et une surveillance pendant le traitement sera mise en place.

Les biothérapies anti-TNF se conservent au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Concernant l'infliximab, il peut être conservé avant reconstitution jusqu'à 25 °C maximum, pendant une unique période allant jusqu'à 6 mois. Après reconstitution, il est stable 28 jours de 2 à 8 °C (34 jours pour Flixabi), et 24 heures supplémentaires à des températures allant jusqu'à 25 °C après sortie du réfrigérateur. L'adalimumab et le golimumab vont être conservés par le patient, il sera donc important de bien lui expliquer et lui rappeler les modalités de conservation chez lui. L'adalimumab doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, mais peut être maintenu à des températures ne dépassant pas 25 °C pendant une durée de 14 jours maximum à l'abri de la lumière (28 jours pour Imraldi). Le golimumab, qui doit également être conservé à une température allant de 2 à 8 °C, peut être conservé à des températures ne dépassant pas 25 °C pendant une période unique allant jusqu'à 30 jours, sans dépasser la date de péremption initiale imprimée sur l'emballage. Le patient devra alors inscrire la nouvelle date de péremption (jusqu'à 30 jours à partir de la date de retrait du réfrigérateur) sur l'emballage. (133) (134) (135) (136) (137) S'agissant de produits injectables, il faudra délivrer au patient un mini-collecteur (boîte jaune) pour les DASRI (déchets d'activités de soins à risques infectieux) perforants afin qu'il y jette toutes les seringues préremplies ou stylos injectables après utilisation.

➤ Les biosimilaires

Un médicament biosimilaire est cliniquement équivalent et comparable à un médicament biologique de référence qui a déjà une AMM, a été autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et dont le brevet est tombé dans le domaine du public. L'AMM d'un médicament biosimilaire répond à des exigences strictes afin de prouver que sa qualité pharmaceutique, son efficacité et ses effets indésirables sont cliniquement équivalents à ceux du médicament biologique de référence. (138) (139)

Le prescripteur peut remplacer un médicament biologique par un similaire figurant sur la liste des médicaments biosimilaires de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) à tout moment du traitement avec l'accord du patient, mais ce changement doit être raisonné et tenir compte de l'intérêt du patient. Il s'agit de l'interchangeabilité. Pour cela, trois conditions doivent être respectées :

- Le patient doit être informé du changement et donner son accord
- Une surveillance clinique appropriée doit être assurée durant le traitement
- Il faut une traçabilité des produits concernés, le produit prescrit doit être inscrit dans le dossier du patient

Le médicament biosimilaire respecte les mêmes conditions de prescription que son médicament biologique de référence. La réglementation impose une prescription en dénomination commune internationale et en nom de marque pour tout médicament biologique. (138) (139)

Pour obtenir l'AMM, un médicament biosimilaire doit apporter des études précliniques et cliniques démontrant la bioéquivalence par rapport au médicament biologique de référence sur le plan pharmacocinétique, mais surtout son équivalence en termes d'efficacité clinique et de tolérance. (139) Si la démonstration de la bioéquivalence entre un médicament biosimilaire et son médicament biologique de référence peut être apportée dans une indication représentative, alors l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité dans les autres indications du médicament biologique de référence peut être envisagée. (140)

Concernant les anti-TNF utilisés dans la RCH, seuls l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®) ont des biosimilaires [Tableau 8].

Substance active	Médicament de référence	Médicaments biosimilaires commercialisés en France
Infliximab	Remicade®	Flixabi Inflectra Remsima
Adalimumab	Humira®	Amgevita Hulio Hyrimoz Imraldi Idacio

Tableau 8 : Médicaments biosimilaires aux anti-TNF disponibles en France selon leur substance active (138)

Les biosimilaires de l'infliximab ont obtenu l'AMM dans la RCH par extrapolation suite aux études cliniques démontrant l'équivalence en termes d'efficacité et de sécurité par rapport au médicament biologique de référence pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) (étude PLANETRA) et pour la spondylarthrite ankylosante (étude PLANETAS). (141) (142) Une étude clinique a ensuite été menée sur plus de 3000 patients atteints de RCH afin de démontrer l'équivalence d'efficacité et de sécurité de ces médicaments biosimilaires dans cette indication. (143) Concernant Flixabi, médicament biosimilaire ayant obtenu l'AMM plus récemment, une étude de phase III randomisée en double aveugle a démontré l'équivalence d'efficacité et de sécurité par rapport au Remicade® de référence dans la polyarthrite rhumatoïde. Par extrapolation, le Flixabi a obtenu l'AMM dans la RCH. (144)

En ce qui concerne les biosimilaires de l'adalimumab (Humira®), des études d'équivalence pharmacocinétique ont été menées ainsi que des études d'équivalence d'efficacité et de sécurité par rapport au médicament biologique de référence Humira®. Ces études ont été réalisées pour une indication, et par extrapolation l'AMM a été délivrée pour les autres indications de l'Humira [Tableau 9]. En complément de ces études d'équivalence, une étude multicentrique a été menée et a démontré l'efficacité et l'innocuité des biosimilaires de l'adalimumab dans les MICI. (152)

➤ Védolizumab (Entyvio®)

Le védolizumab est un immunosuppresseur sélectif de l'intestin. C'est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie spécifiquement à l'intégrine $\alpha4\beta7$ des lymphocytes du tractus gastro-intestinal impliqués dans l'inflammation de la RCH. En bloquant cette intégrine $\alpha4\beta7$ de certains lymphocytes, le védolizumab empêche l'adhésion à MAdCAM-1, molécule exprimée sur les cellules endothéliales intestinales. Cela va alors empêcher la migration des leucocytes et le recrutement des lymphocytes T circulants qui entretiennent et perpétuent l'inflammation dans la RCH. (1) (82) (83) (153) De plus, l'intégrine $\alpha4\beta7$ est exprimée notamment sur un sous-groupe de lymphocytes T auxiliaires à mémoire migrant préférentiellement dans le tractus gastro-intestinal et causant l'inflammation caractéristique de la RCH. En bloquant cette intégrine $\alpha4\beta7$, le védolizumab permet donc de réduire l'inflammation gastro-intestinale de la RCH. (153)

Le védolizumab a une AMM dans le traitement de la RCH active modérée à sévère, chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF. Selon la HAS, sa place se situe après échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF. Il n'a pas de place chez un patient naïf d'anti-TNF. (82) Le védolizumab est administré par voie intraveineuse. (83) Le schéma posologique se compose d'une perfusion de 300 mg sur 30 minutes aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les huit semaines. En cas d'échappement, la posologie peut être augmentée à 300 mg toutes les quatre semaines. (154) C'est un médicament réservé à l'usage hospitalier et dont la prescription est réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie ou en médecine interne. (155)

Le 16 septembre 2020, la commission de la transparence de la HAS rend un avis favorable au remboursement de l'Entyvio® par voie sous-cutanée dans la RCH pour les mêmes indications que la voie intraveineuse. Cependant, Entyvio® par voie sous-cutanée est destiné au traitement d'entretien. Un traitement d'induction par Entyvio® en intraveineuse devra alors être instauré en premier lieu avec deux perfusions. Ensuite, l'Entyvio® par voie sous-cutanée pourra être débuté à raison d'une injection de 108 mg toutes les deux semaines, la première dose sous-cutanée devant être administrée à la place de la dose intraveineuse suivante programmée. En raison du risque de réactions d'hypersensibilité, la commission de la transparence conseille que la première injection sous-cutanée d'Entyvio® se fasse sous surveillance dans une structure de soins adaptée. Entyvio® par voie sous-cutanée est soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle. Tout comme pour la voie intraveineuse, la prescription est réservée aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie ou en médecine interne. La commission de la transparence propose le statut de médicament d'exception pour Entyvio® 108 mg par voie sous-cutanée. (156)

Médicament biosimilaire	Étude d'équivalence pharmacocinétique	Étude d'équivalence d'efficacité
Amgevita (ABP 501)	Étude de phase I, en dose unique (201102017), chez 203 volontaires sains	2 études de phase III, randomisées, en double aveugle, réalisées : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chez 526 patients atteints de PR modérée à sévère (étude 20120262), comparant l'ABP 501 à HUMIRA US ▪ Chez 350 patients atteints de psoriasis modéré à sévère (étude 20120263), comparant l'ABP 501 à HUMIRA UE
Hulio	Étude de phase I, en dose unique chez 180 volontaires sains. L'équivalence entre les différents dispositifs d'administration d'Hulio (seringue préremplie, auto-injecteur prérempli ou flacon) a été démontrée dans une autre étude réalisée chez 195 volontaires sains.	Étude de phase III d'une durée de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 730 patients atteints de PR modérée à sévère insuffisamment contrôlée par le méthotrexate et son extension ouverte.
Hyrimoz	4 études de phase I, en dose unique, sur un total de 823 volontaires sains : <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>GP17-101</u> : 219 volontaires sains ; dose unique de 40 mg SC. Hymiroz équivaut à Humira US mais pas EU. ▪ <u>GP17-102</u> : 108 volontaires sains ; dose unique de 40 mg SC. Équivalence entre l'auto-injecteur et la seringue préremplie. ▪ <u>GP17-103</u> : 178 volontaires sains ; dose unique de 40 mg SC. Hyrimoz US non équivalent à Hyrimoz-Autriche. ▪ <u>GP17-104</u> : 318 volontaires sains ; dose unique de 40 mg SC. Hyrimoz équivalent à Humira US et à Humira EU. 	Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 448 patients atteints de psoriasis chronique en plaques (ADACCESS).
Imraldi (SB5)	Étude de phase I, en dose unique (SB5-G11-NHV), chez 189 volontaires sains.	Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 544 patients atteints de PR modérée à sévère ayant eu une réponse inadéquate au méthotrexate (SB5-G31-RA).
Idacio (MSB11022)	Étude de phase I randomisée, en dose unique, en double aveugle, chez 237 volontaires sains.	Étude de phase III (Étude EMR200588-002), randomisée, en double aveugle, réalisée chez 443 patients atteints de psoriasis en plaques d'intensité modérée à sévère naïfs ou prétraités par anti-TNF.

Tableau 9 : Les différentes études d'équivalence des biosimilaires de l'adalimumab par rapport au médicament biologique de référence Humira (145) (146) (147) (148) (149) (150) (151)

Le védolizumab est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients, en cas d'infections actives sévères telles que tuberculose, septicémie, infection à cytomégalovirus et listériose, et en cas d'infections opportunistes telles que la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP). (82) Si une LEMP est suspectée, le traitement par védolizumab devra être suspendu. Si elle est confirmée, cela impose l'arrêt du védolizumab de façon permanente. Un dépistage de la tuberculose doit également être réalisé avant l'instauration du traitement. Si les résultats sont positifs, un traitement antituberculeux devra être mis en place avant de débiter le védolizumab. Si une tuberculose se développe en cours de traitement, le védolizumab devra être interrompu jusqu'à ce que l'infection soit enrayée. D'autre part, le védolizumab étant un antagoniste sélectif de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ intestinale, aucune activité immunosuppressive systémique n'a été identifiée. Cependant, les médecins doivent être conscients de la présence d'un risque accru d'infections opportunistes, ou d'infections pour lesquelles l'intestin constitue une barrière défensive. Le védolizumab nécessite une surveillance étroite des patients afin de déceler une éventuelle infection avant, pendant et après le traitement. Toute fièvre chez un patient sous védolizumab doit l'amener à consulter. Les vaccins vivants sont déconseillés pendant le traitement. Il faudra donc mettre à jour les différentes vaccinations chez le patient avant d'instaurer le traitement par védolizumab. (157)

Parmi les effets indésirables très fréquents du védolizumab, on peut retrouver une rhinopharyngite, des céphalées et une arthralgie. D'autres effets indésirables fréquents sont des infections des voies aériennes supérieures, bronchite, grippe, sinusite, paresthésie, HTA, nausées, constipation, flatulence, météorisme, hémorroïdes, abcès anal, fissure anale, fièvre, fatigue, faiblesse musculaire. (158)

Des réactions au point de perfusion (accompagnées de symptômes tels que dyspnée, bronchospasme, urticaire, rougeur, éruption cutanée, augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque) ont également été rapportées chez des patients traités par védolizumab. Pour chaque perfusion, le patient va être sous surveillance continue pendant toute la durée de la perfusion ainsi que l'heure suivante. Pour les deux premières perfusions, la surveillance va être allongée aux deux heures suivant la fin de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes et symptômes d'hypersensibilité aiguë. (157)

Concernant le risque accru de tumeur maligne, les résultats des essais cliniques ne suggèrent pas l'existence d'un tel risque. Cependant, les données sont assez limitées pour déterminer le profil de tolérance du védolizumab sur une longue durée. Les évaluations de tolérance à long terme sont en cours. (158)

L'étude GEMINI 1 a permis de prouver l'efficacité du védolizumab dans le traitement d'induction et d'entretien pour la RCH. Il s'agit d'un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, de phase III, conçu pour explorer l'innocuité et l'efficacité du traitement d'induction et d'entretien par le védolizumab chez des patients atteints de RCH modérément à sévèrement active. Cet essai a démontré que le védolizumab était plus efficace que le placebo comme traitement d'induction et d'entretien dans la RCH. (83) (159) (160)

L'étude de sécurité à long terme GEMINI LTS a ensuite été menée. C'est un essai de phase III continu permettant d'étudier l'innocuité et l'efficacité du védolizumab dans la RCH et la MC. Une analyse intermédiaire de l'efficacité a été fournie pour la RCH. Cette étude a montré des améliorations cliniques chez les patients atteints de RCH ayant poursuivi le traitement par védolizumab. De plus, chez les patients ayant perdu une réponse avec une administration toutes les huit semaines, une augmentation de la fréquence d'administration à toutes les quatre semaines a été bénéfique. (161)

3. Chirurgie

Bien que le traitement de la RCH soit principalement médicamenteux, 10 à 30 % des patients ont recours à une prise en charge chirurgicale. (1) (68) Les indications de la chirurgie en urgence sont les complications mécaniques de la RCH telles qu'une hémorragie massive et incontrôlable, une perforation, le mégacôlon toxique et une colite aiguë grave ne répondant pas au traitement médical. Un patient admis à l'hôpital avec une RCH sévère ne répondant pas à un traitement médical intensif peut également faire partie des indications de la chirurgie en urgence. Hors urgence, la chirurgie va être indiquée et proposée en cas d'intolérance, de résistance ou d'échec à un traitement médical d'entretien maximal et bien conduit, ou encore en cas de refus du traitement médical de la part du patient. La chirurgie va également être indiquée en cas de dysplasie (malformation ou déformation résultant d'une anomalie du développement d'un tissu ou d'un organe) ou de cancer colorectal. (1) (30) (68) (162)

Quelle que soit la partie du côlon atteinte, une colectomie totale sera toujours pratiquée, associée ou non à une proctectomie. (82) Pour le traitement de la RCH, trois interventions peuvent être proposées (162) :

- **Colectomie totale avec anastomose iléo-rectale (AIR)** : le côlon est entièrement retiré et l'intestin est relié au rectum.
- **Coloproctectomie totale** : retrait du côlon et du rectum
 - **Avec anastomose iléo-anale (AIA)** : la partie terminale de l'intestin grêle, qui sert alors de réservoir, est reliée à l'anus.
 - **Avec iléostomie définitive** : l'intestin grêle est abouché à la peau de l'abdomen et la collection des selles se fait dans une poche.

Le choix de l'intervention dépend de plusieurs facteurs, notamment l'indication, en particulier s'il s'agit d'un contexte d'urgence ou non, l'expertise du chirurgien et les comorbidités du patient. L'état général et nutritionnel du patient doit aussi être pris en compte. Les interventions en plusieurs temps vont être privilégiées pour un patient avec une hypoalbuminémie sévère (inférieure à 25 g/L) ou ayant perdu plus de 10 % de son poids habituel depuis le début des symptômes. D'autres facteurs vont entrer en compte pour le choix de la technique utilisée comme la durée d'évolution de la pathologie, l'état du rectum, la certitude de diagnostic, les traitements médicaux, le désir de grossesse pour les femmes en âge de procréer, ainsi que le risque de cancer. (68) (162) L'âge du patient doit également être pris en compte pour décider d'une intervention. Il faut savoir que le risque d'incontinence anale est plus élevé chez les patients âgés et que la force du sphincter externe diminue après 70 ans. Aucune limite d'âge n'existe pour la réalisation d'une IPAA (Ileal Pouch-Anal Anastomosis) tant que le patient conserve une bonne fonction du sphincter anal. Une manométrie d'évaluation pourra donc être proposée avant la prise de décision concernant l'intervention, notamment si le patient est âgé de plus de 70 ans. (13) (162)

L'intervention peut se réaliser de deux façons, à savoir une colectomie ouverte ou une chirurgie laparoscopique. Cette dernière permet de réduire les complications, comme les infections des plaies et les abcès intra-abdominaux, ainsi que de raccourcir les durées d'hospitalisation. (13)

Lors d'une colite aiguë sévère, le but de l'intervention en urgence est la santé du patient et donc le retrait de la charge du côlon enflammé. Pour cela, une colectomie subtotalaire va être pratiquée en premier lieu, sans proctectomie. La proctocolectomie avec anastomose iléo-anale ou iléostomie sera pratiquée dans un second temps. En effet, il faut éviter de

procéder à cette étape dans un contexte aigu en raison d'un risque élevé de saignement pelvien, de septicémie et de blessure aux nerfs pelviens. De plus, cela va laisser du temps afin que la décision soit prise entre une anastomose iléo-anales ou une iléostomie définitive, et va permettre également de clarifier la pathologie en excluant la maladie de Crohn de façon définitive. Une fois le patient rétabli, la seconde intervention pourra avoir lieu avec un risque réduit de complications. Même chez des patients gravement malades, la colectomie subtotala est une procédure relativement sûre. (1) (13) (68) (162)

En dehors d'un contexte d'urgence, la colectomie et la proctectomie peuvent être réalisées lors de la même intervention. La coloproctectomie avec anastomose iléo-anales sur réservoir en J ou IPAA est l'intervention de référence dans le traitement de la RCH [Figure 12]. Une première intervention va avoir lieu afin de procéder à la coloproctectomie, et une iléostomie temporaire va être réalisée. Durant cette intervention, une poche en J va être construite à partir de l'iléon terminal afin de simuler un réservoir rectal. Cette poche va être anastomosée au canal anal. La stomie temporaire au niveau de l'intestin grêle va permettre de dévier le transit vers l'extérieur, dans une poche temporaire, afin de laisser l'anastomose cicatriser. Une fois l'anastomose cicatrisée, un second temps opératoire a lieu (en général six semaines après le premier) afin de fermer l'iléostomie temporaire. Dans certain cas, l'intervention a lieu en un temps, sans iléostomie de protection (ou iléostomie de dérivation) mais la procédure en deux étapes est presque toujours préférée afin de minimiser le risque de septicémie pelvienne. (1) (13) (30) (68) (162) (163)

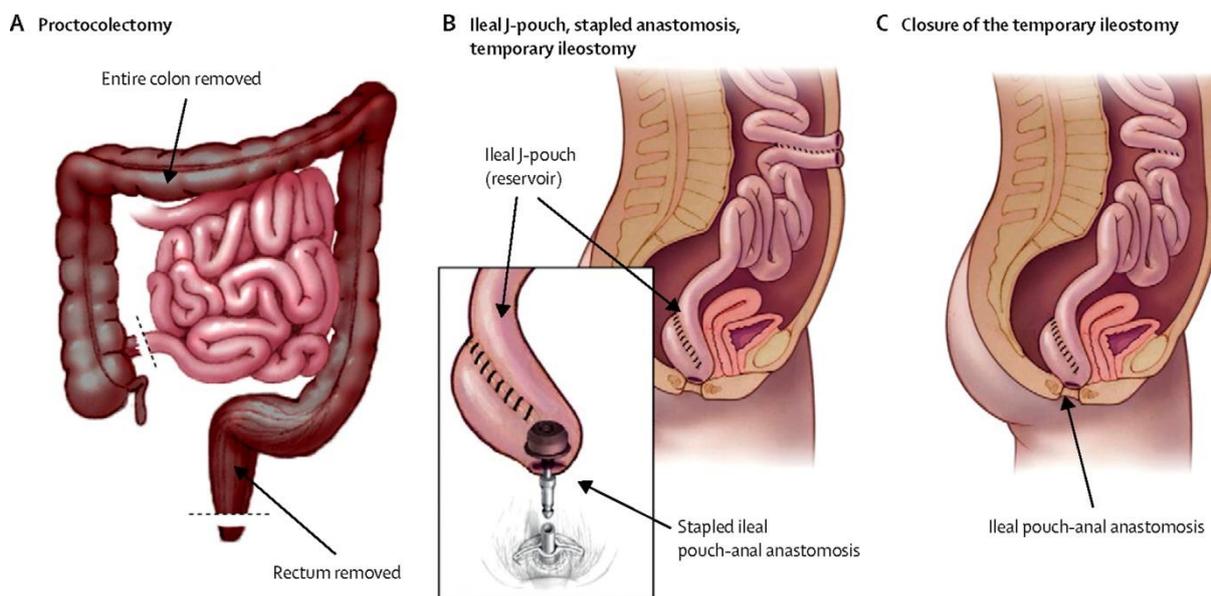


Figure 12 : Proctocolectomie avec IPAA (68)

Cette intervention est bien tolérée par la plupart des patients et permet de guérir la RCH. Cependant, elle peut se compliquer dans 10 à 59 % des cas, avec une pochite (inflammation du réservoir iléal) accompagnée de rectorragies, diarrhée, fièvre, douleurs rectales, gêne pelvienne, ténésme, urgence ou encore déséquilibre électrolytique. Dans 10 % des cas, cette pochite nécessite une exérèse de la poche iléo-anales et une iléostomie définitive. On estime que jusqu'à 50 % des patients vont développer un épisode de pochite après dix ans de suivi, et que 10 à 15 % développeront une pochite chronique. Chez les patients présentant des signes compatibles avec une pochite, une pochoscopie (type d'endoscopie permettant d'examiner l'intérieur de la poche) et une analyse de selles doivent être réalisées afin de distinguer la pochite d'une autre affection possible (syndrome de la poche irritable, MC de la poche, poche ischémique, infection à *Clostridium difficile*). (1) (13) (30) (82)

D'autres complications moins fréquentes sont possibles, comme une occlusion intestinale postopératoire qui peut survenir chez 15 % des patients au plus. Une septicémie pelvienne est également probable, se manifestant jusqu'à 20 % des cas. Il s'agit de la complication précoce la plus grave de l'IPAA et c'est la principale cause d'échec de la poche. En ce qui concerne les complications à long terme, on peut retrouver une obstruction de l'intestin grêle, des sténoses anastomotiques et une défaillance de la poche. (68)

Chez la femme, une réduction de la fertilité est observée après une IPAA. Ce risque ne semble pas exister avec une anastomose iléo-rectale, et il peut être diminué avec une chirurgie laparoscopique. On peut probablement relier cette réduction de la fécondité à des adhérences pelviennes affectant les trompes de Fallope. Une dyspareunie (douleurs ressenties lors d'un rapport sexuel) peut toucher jusqu'à 30 % des femmes ayant subi une anastomose iléo-anale. (13) (162)

Concernant l'homme, les complications liées à la sexualité et à la fécondité pouvant survenir à la suite d'une IPAA sont rares. Il peut s'agir d'éjaculation rétrograde, d'anéjaculation, ou encore de dysfonction érectile et d'impuissance. En effet, l'innervation autonome uro-génitale peut être lésée par une dissection difficile ou mal conduite. Ce risque est quasiment nul en cas d'anastomose iléo-rectale. Le fait de conduire la dissection rectale le long de la paroi musculaire rectale exclut ce risque, mais cela n'est possible qu'en l'absence de cancer ou de dysplasie. Cependant, avec l'expérience de la chirurgie carcinologique, les nerfs sont le plus souvent préservés avec un risque de troubles sexuels limité. (13) (162)

Le risque sexuel et de fertilité doit donc être présenté au patient avant de décider d'une option chirurgicale.

Dans des conditions optimales, il est possible de procéder à une colectomie avec anastomose iléo-rectale (AIR). Cette intervention va être réalisée chez des patients soigneusement sélectionnés, uniquement si le rectum est peu inflammatoire. Les conditions pour pratiquer cette AIR sont donc un rectum relativement épargné (ou guéri sous traitement médical), une bonne compliance rectale et un tonus sphinctérien normal. Par rapport à l'IPAA, l'AIR est une procédure moins complexe, avec une morbidité moindre et une fécondité féminine préservée. Les habitudes de défécation sont similaires, mais l'urgence est plus souvent présente, ce qui est la cause la plus fréquente d'échec de l'AIR. Une surveillance continue et à vie sera nécessaire à la suite d'une AIR en raison du risque persistant de cancer. (13) (68) (82)

L'utilisation de corticoïdes en préopératoire augmente le risque de complications post-opératoires à court terme. Chez un patient ayant reçu plus de 20 mg d'équivalent prednisolone par jour pendant plus de 10 jours, une intervention en plusieurs temps sera préférée. De plus, chez les patients prenant cette dose depuis plus de six semaines, des études non contrôlées et rétrospectives montrent que le risque de complications infectieuses est multiplié par cinq, et qu'il existe un risque accru de complications post-opératoires de courte durée spécifiques à la poche. Bien que ces études soient rétrospectives et qu'elles n'aient pas été contrôlées, il est recommandé de sevrer les corticoïdes avant l'intervention. Si le sevrage n'est pas possible, la construction de la poche doit être reportée.

En ce qui concerne les thiopurines, elles ne semblent pas augmenter le risque de complications post-opératoires. Enfin, les études portant sur l'infliximab et le risque de complications post-opératoires donnent des résultats contradictoires. Tant que les données sur les anti-TNF en préopératoire n'iront pas toutes dans le même sens, la recommandation est de ne pas pratiquer de coloproctectomie en une seule étape avec construction d'une poche iléo-anale chez les patients traités par anti-TNF. (13) (68) (162)

Partie 2 : Tofacitinib, Ustékinumab et Étrolizumab : Les nouveautés dans la RCH

I. Tofacitinib

Le tofacitinib est un nouveau médicament utilisé dans la RCH. Il s'agit d'un inhibiteur des janus kinases (anti-JAK). L'AMM initiale fut donnée pour le tofacitinib (Xeljanz®) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, avant d'obtenir une extension d'AMM en 2018 pour le traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique. (82) (164) Le 2 juillet 2019, le journal officiel étend la prise en charge du Xeljanz® à cette indication, avec une entrée en vigueur le 6 juillet 2019. (165)

1. Mécanisme d'action

Les janus kinases (JAK) sont des enzymes intracellulaires. Cette famille se compose de quatre enzymes : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2 (Tyrosine Kinase 2). Elles agissent par phosphorylation des résidus hydroxyles de tyrosine dans les protéines cibles, modifiant alors leur activité. Étant situées au niveau de divers récepteurs des cytokines, elles sont activées par de nombreuses cytokines. (83) (164) (166) (167) La Figure 13 illustre le mécanisme d'action des JAK. (83) (164)

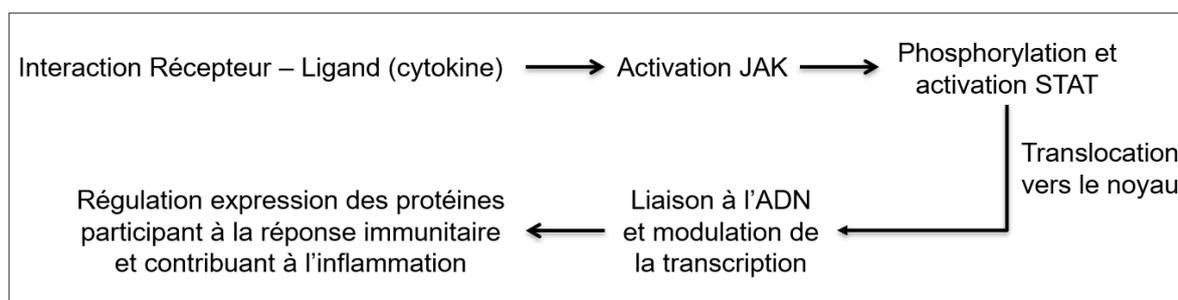


Figure 13 : Mécanisme d'action des JAK

Les JAK jouent un rôle clé dans la production de cytokines intervenant dans l'inflammation et l'immunité. Elles vont agir au niveau de l'activation de l'inflammation via les cytokines, mais également dans son maintien en stimulant l'activité et la prolifération des lymphocytes T et B, ainsi que la production de mucus et d'anticorps. Les voies JAK-STAT sont impliquées dans la pathogenèse des MICI. Elles régulent la signalisation de plusieurs médiateurs de la réponse inflammatoire et immunitaire tels que les interférons de type I et II, l'interféron γ et diverses interleukines : IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23 et IL-27. (82) (164) (166) (167) (168)

Le tofacitinib est un inhibiteur de JAK. Il va inhiber principalement JAK1 et JAK3, et lorsque ses concentrations seront élevées, JAK2 et TYK2. Le tofacitinib va se lier sélectivement et de façon réversible au site de liaison de l'ATP sur la kinase, empêchant alors la phosphorylation des JAK associées au récepteur. En inhibant la voie JAK-STAT, il va ainsi agir sur une multitude de cytokines et avoir un effet positif global sur l'inflammation gastro-intestinale. Le tofacitinib est un traitement très intéressant car il présente diverses

fonctions anti-inflammatoires et va inhiber plusieurs cytokines impliquées dans la RCH. (83) (164) (166) (167) (168)

2. Études cliniques et efficacité

L'efficacité du tofacitinib dans la RCH a été évaluée dans un essai clinique de phase II, puis dans trois essais cliniques de phase III (Octave Induction 1 et 2, et Octave Sustain) chez des patients atteints de RCH active modérée à sévère n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel antérieur ou par anti-TNF. (164) (166)

L'essai clinique de phase II est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et avec plusieurs doses de tofacitinib. 194 patients ont été inclus et ont reçu deux fois par jour pendant 8 semaines soit un placebo, soit 0,5 mg, 3 mg, 10 mg ou 15 mg de tofacitinib. Le critère principal d'évaluation est le taux de réponse clinique à la semaine 8, avec une réduction de 3 points du score de Mayo. Des critères secondaires s'ajoutent tels que la rémission clinique ainsi que la réponse et la rémission endoscopique à 8 semaines. (164) (166) (168)

Les études Octave Induction 1 et 2 sont des essais de phase III, randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo. 598 et 541 patients ont été inclus respectivement dans les essais 1 et 2, et ont reçu un traitement d'induction avec 10 mg de tofacitinib, ou un placebo, deux fois par jour pendant huit semaines. Le critère d'évaluation principal est la rémission clinique à la semaine 8. (83) (164) (166)

À la suite des études d'induction, une étude d'entretien (Octave Sustain) a été menée. Il s'agit d'un essai clinique de phase III, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo. 593 patients ayant obtenu une réponse clinique au traitement d'induction ont été inclus et ont reçu deux fois par jour pendant 52 semaines un traitement d'entretien avec 5 mg ou 10 mg de tofacitinib, ou un placebo. Le critère d'évaluation principal est la rémission clinique à la semaine 52. (83) (164) (166)

Dans les études Octave Induction et Sustain, la rémission clinique a été définie par un score total de l'indice de Mayo inférieur ou égal à 2, ce qui est plus strict que lors des études antérieures sur les médicaments biologiques (infliximab, adalimumab, golimumab et védolizumab). (164) (167)

Le Tableau 10 présente les principaux résultats des études menées sur le tofacitinib. On constate notamment que lors des essais Octave Induction 1 et 2, les patients ayant reçu du tofacitinib ont présenté plus fréquemment une rémission à la semaine 8 que ceux ayant reçu un placebo. La cicatrisation des muqueuses, un critère d'évaluation secondaire clé, est également plus importante chez les patients du groupe tofacitinib que chez ceux du groupe placebo. (83) (164) (166) (167)

De plus, les études Octave Induction 1 et 2 mettent en avant un début d'action rapide du tofacitinib. En effet, une amélioration significative des symptômes de la RCH est observée trois jours après la première administration, avec une diminution de la fréquence des selles et des saignements rectaux. (164) (166) (167) Le score de Mayo et l'évaluation globale du patient par le médecin s'améliorent deux semaines après le début du traitement, et s'accompagnent d'une diminution maximale de la CRP à la quatrième semaine de traitement. (164)

Ces résultats ont été observés sans différence significative entre les patients ayant eu un échec aux anti-TNF et les patients naïfs. (164) (166)

Étude	Critère d'évaluation principal	Population	Résultat
Essai de phase II Sandborn and al.	Rémission clinique à 8 semaines	TFB 0,5 mg 2x/j (31 patients)	32 % (p = 0,39)
		TFB 3 mg 2x/j (33 patients)	48 % (p = 0,55)
		TFB 10 mg 2x/j (33 patients)	61 % (p = 0,10)
		TFB 15 mg 2x/j (49 patients)	78 % (p < 0,001)
		PBO (48 patients)	42 %
Octave 1	Rémission à 8 semaines	TFB 10 mg 2x/j (476 patients) PBO (122 patients)	18,5 % (p = 0,007) 8,2 %
	Cicatrisation des muqueuses à 8 semaines	TFB 10 mg 2x/j (476 patients) PBO (122 patients)	31,3 % (p < 0,001) 15,6 %
Octave 2	Rémission à 8 semaines	TFB 10 mg 2x/j (429 patients) PBO (112 patients)	16,6 % (p < 0,001) 3,6 %
	Cicatrisation des muqueuses à 8 semaines	TFB 10 mg 2x/j (429 patients) PBO (112 patients)	28,4 % (p < 0,001) 11,6 %
Octave Sustain	Rémission à 52 semaines	TFB 5 mg 2x/j (198 patients)	34,3 % (p < 0,001)
		TFB 10 mg 2x/j (197 patients)	40,6 % (p < 0,001)
		PBO (198 patients)	11,1 %
	Cicatrisation des muqueuses à 52 semaines	TFB 5 mg 2x/j (198 patients)	37,4 % (p < 0,001)
		TFB 10 mg 2x/j (197 patients)	45,7 % (p < 0,001)
		PBO (198 patients)	13,1 %
	Rémission prolongée et sans corticoïdes (chez les patients en rémission au début de l'étude)	TFB 5 mg 2x/j (65 patients)	35,4 % (p < 0,001)
TFB 10 mg 2x/j (55 patients) PBO (59 patients)		47,3 % (p < 0,001) 5,1 %	
Rémission sans corticothérapie (chez les patients prenant des corticoïdes au début de l'étude)	TFB 5 mg 2x/j (101 patients) TFB 10 mg 2x/j (87 patients) PBO (101 patients)	27,7 % (p < 0,05) 27,6 % (p < 0,05) 10,9 %	
Expérience du monde réel, Weissshof and al.	Rémission clinique à 8 semaines	TFB 5/10 mg 2x/j (58 patients)	33 %

TFB = Tofacitinib ; PBO = Placebo ; 2x/j = deux fois par jour

Tableau 10 : Données d'efficacité sur le tofacitinib chez les patients atteints de RCH (164) (166)

On peut également constater avec le Tableau 10 que l'étude Octave Sustain a mis en évidence l'efficacité du tofacitinib, avec des taux de rémission et de cicatrisation des muqueuses à la semaine 52 plus élevés chez les patients traités par tofacitinib que chez ceux recevant le placebo. Il est important de souligner que le pourcentage de cicatrisation des muqueuses représente ici un pourcentage très élevé par rapport à d'autres médicaments, comme les produits biologiques. De plus, chez les patients en rémission au début de l'étude, un taux plus élevé de rémission prolongée et sans corticoïdes a également été relevé pour les patients traités par tofacitinib, par rapport au groupe placebo. Parmi les patients prenant des corticoïdes au début de l'étude, le pourcentage de rémission sans corticothérapie est plus élevé chez les patients ayant reçu le tofacitinib que chez ceux ayant reçu le placebo. (83) (164) (166)

Lors des essais cliniques d'induction et d'entretien, une étude a également évalué la qualité de vie liée à la santé des patients (HRQoL, Health-Related Quality of Life), son amélioration étant d'ailleurs un critère d'évaluation secondaire. La qualité de vie est évaluée grâce à un questionnaire spécifique aux MICI (IBDQ) et à l'enquête générale sur la santé Short Form-36v2® (SF-36v2). Cette évaluation va permettre d'observer si les patients présentent une amélioration de leur HRQoL avec le traitement, et également si leurs scores après traitement deviennent comparables à un groupe de référence. Ces résultats sont importants afin d'évaluer l'effet des thérapies de la RCH sur la vie quotidienne des patients et sur leur ressenti. (166) (169)

Dans les études Octave Induction 1 et 2, une amélioration significative de la qualité de vie chez les patients traités avec tofacitinib a été mise en évidence dès la semaine 4 (première évaluation IBDQ) par rapport aux patients ayant reçu un placebo. (164) (166) (167) (169) Ces améliorations obtenues lors des études d'induction se sont maintenues lors de l'étude d'entretien Octave Sustain pour les patients traités par tofacitinib actif, mais pas pour ceux sous placebo. Ces résultats ont été constatés indépendamment de l'utilisation de corticoïdes au départ, du sexe, ou d'un traitement anti-TNF antérieur. (166) (169)

Enfin, une étude d'extension ouverte Octave Open est en cours. Il s'agit d'une étude clinique de suivi, multicentrique, non comparative et non contrôlée de phase III. Cette étude concerne les patients atteints de RCH active modérée à sévère ayant terminé ou arrêté le traitement dans l'étude d'entretien ainsi que ceux ayant terminé les études d'induction sans obtenir de réponse clinique [Figure 14]. L'objectif principal de l'étude Octave Open est d'évaluer l'innocuité du tofacitinib à long terme à des doses de 5 mg et 10 mg deux fois par jour. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'efficacité à long terme et la qualité de vie. (164) (170) Au cours du douzième mois de l'étude Octave Open, 73,8 % des patients ayant obtenu une rémission à la fin de l'étude Octave Sustain, en prenant 5 mg ou 10 mg de tofacitinib deux fois par jour, ont maintenu leur rémission avec 5 mg de tofacitinib deux fois par jour. (164)

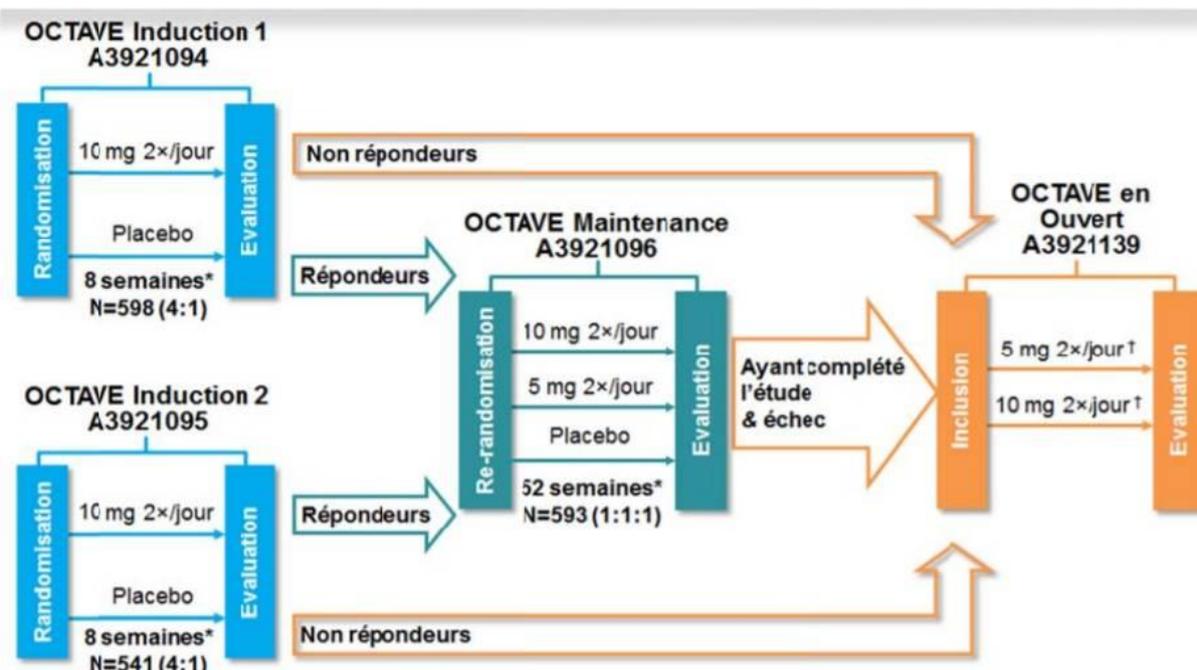


Figure 14 : Représentation schématique des différentes études Octave (171)

3. Posologie et stratégies d'optimisation

Le tofacitinib est administré par voie orale à la posologie de 10 mg deux fois par jour pour le traitement d'induction pendant 8 semaines, puis 5 mg deux fois par jour en traitement d'entretien. (82) (172) Chez les patients n'ayant pas obtenu de réponse thérapeutique adéquate à la suite des huit semaines de traitement d'induction, celui-ci peut être prolongé pour une nouvelle période de huit semaines, soit seize semaines au total de traitement d'induction à la posologie de 10 mg deux fois par jour. Si après ces seize semaines aucun bénéfice n'est obtenu, le traitement par tofacitinib doit être interrompu. (164) (172)

Lors du passage au traitement d'entretien à 5 mg deux fois par jour, si une perte de réponse est constatée, une augmentation de la dose à 10 mg deux fois par jour peut être envisagée. Cette dose de 10 mg deux fois par jour en traitement d'entretien doit être utilisée sur une période la plus courte possible, la dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse devant être favorisée. (164) (172)

Après l'arrêt du traitement par tofacitinib, si une perte de réponse est constatée, une nouvelle induction avec 10 mg de tofacitinib deux fois par jour pendant huit semaines peut être mise en place. (164) (172)

4. Effets indésirables

S'agissant d'un médicament récent, les effets indésirables du tofacitinib sont encore en cours d'étude, notamment avec l'étude Octave Open. Le profil de sécurité est établi par rapport aux différentes études faites dans la RCH, mais également à partir de l'étude A3921133, une étude randomisée post-autorisation encore en cours évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Le tofacitinib présente un bon profil d'innocuité, comparable à celui des autres médicaments utilisés dans un même contexte. (166) (167) (173)

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des rhinopharyngites, des céphalées, des arthralgies et des nausées. (82) (166) (173) Une hyperlipidémie est également constatée de façon assez fréquente, avec notamment une augmentation du cholestérol LDL et HDL. Il s'agit d'un effet indésirable connu et confirmé dans les essais réalisés sur les pathologies rhumatologiques. Cette augmentation est proportionnelle à la dose de tofacitinib, et réversible à l'arrêt du traitement. De plus, il semblerait qu'elle ne soit pas associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs. (82) (83) (166) (168) (167) (173) Une perturbation de la NFS peut également avoir lieu avec une anémie, une neutropénie et une lymphopénie. Un contrôle de la NFS avant de débiter le traitement puis une surveillance régulière doivent alors être mis en place. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients avec un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL, une numération absolue des lymphocytes (NAL) inférieure à 750 cellules/mm³ et une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 000 cellules/mm³. (82) (168) (172) (173)

Le risque d'infections avec le tofacitinib est important mais semble similaire à celui rencontré avec les autres molécules semblables. Parmi les effets indésirables graves rencontrés, on retrouve notamment l'abcès anal et l'infection à l'herpès zoster. Cette dernière fait partie des infections graves les plus courantes chez les patients sous tofacitinib, mais aucun cas n'a conduit à l'arrêt du traitement. Des facteurs de risque ont été mis en évidence comme l'âge, l'échec à un traitement antérieur par anti-TNF et l'origine ethnique asiatique, bien qu'il n'y ait pour le moment aucune explication claire concernant ce lien. La vaccination contre le virus varicelle-zona (VZV) permet d'éviter ce risque, mais s'agissant d'un vaccin vivant il devra être effectué 3 à 4 semaines avant la mise en place du traitement par tofacitinib. Aux États-Unis, la Food and Drug Administration a approuvé un nouveau vaccin, Shingrix®, qui pourrait résoudre ce problème puisqu'il s'agit d'un vaccin recombinant inactivé qui permettrait alors de prévenir l'infection ou la réactivation pendant le traitement. Une infection grave durant le traitement doit engendrer une interruption de celui-ci jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. (82) (83) (166) (167) (172) (173)

Bien que rien ne soit encore prouvé, le tofacitinib semble augmenter le risque de cancer, notamment de cancers cutanés non mélaniques. Cependant, les différentes données sont assez rares et proviennent essentiellement d'études réalisées sur la polyarthrite rhumatoïde. De plus, les patients ayant développé des tumeurs malignes avaient déjà été traités par azathioprine et anti-TNF, traitements identifiés comme augmentant le risque de cancer. Néanmoins, ce risque est à prendre en compte avec le tofacitinib et à surveiller. (83) (166) (167) (173)

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été signalés lors des études cliniques sur le tofacitinib. Cependant, pour les deux cas de l'essai Octave Induction 1, un patient était dans le groupe traité par tofacitinib tandis que le second était dans le groupe recevant un placebo. La perforation gastro-intestinale ne semble donc pas directement liée à la prise de tofacitinib. En ce qui concerne son utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis, aucune corrélation claire entre les deux ne fût établie. (83) (166) (167)

Une augmentation dose-dépendante du risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) a été mise en évidence avec le tofacitinib, notamment chez les patients de plus de 65 ans avec risque cardiovasculaire et chez les patients ayant des facteurs de risque sous-jacents de MTEV. Des cas d'embolie pulmonaire, dont certains ont été fatals, et de thrombose veineuse profonde ont été observés chez des patients ayant une RCH traitée par 10 mg deux fois par jour de tofacitinib, et avec un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV. (82) (173) (174) (175) (176)

5. Pharmacocinétique et ajustement de posologie

Le tofacitinib présente une absorption rapide après l'administration du comprimé par voie orale, avec une biodisponibilité intestinale prévue de 93 %. En cas de problème de déglutition, les comprimés peuvent être écrasés et pris avec de l'eau. La demi-vie du tofacitinib est relativement courte, plus que pour les médicaments biologiques. Cela représente un avantage lorsqu'il s'avère nécessaire d'interrompre le traitement puisque son élimination de l'organisme sera alors rapide. (83) (164) (167) (172)

Deux voies de clairance vont intervenir pour le tofacitinib, à savoir 30 % de métabolisme rénal et 70 % de métabolisme hépatique. Le tofacitinib va donc nécessiter une adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale et hépatique, mais également en cas de neutropénie, de lymphocytopenie et d'anémie [Tableau 12]. (83) (166)

Le tofacitinib est métabolisé principalement par le cytochrome CYP3A4, ce qui entraîne des interactions très probables avec les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques du CYP3A4. Les inducteurs enzymatiques peuvent ainsi diminuer l'efficacité du tofacitinib, alors que les inhibiteurs vont augmenter l'exposition à la molécule. La dose quotidienne totale de tofacitinib doit alors être ajustée lors de la prise de certains médicaments. Le Tableau 11 présente les ajustements de dose de tofacitinib en cas de co-administration d'inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4, ainsi que d'autres médicaments testés. Lorsqu'une réduction est recommandée, la dose de tofacitinib doit être réduite à 5 mg deux fois par jour chez les patients recevant 10 mg deux fois par jour, et à 5 mg une fois par jour chez ceux recevant 5 mg deux fois par jour. (166) (172)

Médicament co-administré	Recommandation/Observation
Kétoconazol (puissant inhibiteur du CYP3A4)	Réduire la dose de tofacitinib
Fluconazol (inhibiteur modéré du CYP3A4 et puissant inhibiteur du CYP2C19)	Réduire la dose de tofacitinib
Ciclosporine (inhibiteur modéré du CYP3A4)	Utilisation combinée à éviter
Tacrolimus (inhibiteur léger du CYP3A4)	Utilisation combinée à éviter
Rifampicine (puissant inducteur de CYP)	Peut diminuer l'efficacité
Méthotrexate	Aucun ajustement de dose
Contraceptifs oraux	Aucun effet sur la pharmacocinétique
Lévonorgestrel	Aucun effet sur la pharmacocinétique
Éthinylestradiol	Aucun effet sur la pharmacocinétique

Tableau 11 : Ajustements de la dose de tofacitinib en cas de co-administration de médicaments (166)

État	Valeur Classification	Recommandation et ajustement de posologie
Faible Numération Absolue des Lymphocytes (NAL)	NAL ≥ 750	Maintien du traitement
	500 ≤ NAL < 750	Réduction ou arrêt temporaire du traitement lors d'une réduction persistante de la NAL dans cette fourchette* : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les patients recevant 10 mg deux fois par jour : réduction à 5 mg deux fois par jour ▪ Pour les patients recevant 5 mg deux fois par jour : interruption du traitement Reprise du traitement cliniquement approprié lorsque NAL ≥ 750
	NAL < 500	Arrêt du traitement si valeur confirmée par un nouveau test dans les 7 jours suivants
Faible Numération Absolue des Neutrophiles (NAN)	NAN ≥ 1000	Maintien du traitement
	500 ≤ NAN < 1000	Réduction ou arrêt temporaire du traitement pour une réduction persistante de la NAN dans cette fourchette* : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les patients recevant 10 mg deux fois par jour : réduction à 5 mg deux fois par jour ▪ Pour les patients recevant 5 mg deux fois par jour : interruption du traitement Reprise du traitement cliniquement approprié lorsque NAN ≥ 1000
	NAN < 500	Arrêt du traitement si valeur confirmée par un nouveau test dans les 7 jours suivants
Faible valeur d'hémoglobine (Hb)	Diminution ≤ 2 g/dL et Hb ≥ 9,0 g/dL	Maintien du traitement
	Diminution > 2 g/dL ou Hb < 8,0 g/dL	Interruption jusqu'à normalisation de l'Hb
Insuffisance hépatique (Indicateur : Classe de Child-Pugh)	Classe A	Aucun ajustement de posologie
	Classe B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réduction à 5 mg une fois par jour lorsque la dose indiquée avec une fonction hépatique normale est de 5 mg deux fois par jour ▪ Réduction à 5 mg deux fois par jour lorsque la dose indiquée avec une fonction hépatique normale est de 10 mg deux fois par jour
	Classe C	Contre-indication
Insuffisance rénale (Indicateur : Clairance de la créatinine)	Insuffisance légère : entre 50 et 80 mL/min	Aucun ajustement de posologie
	Insuffisance modérée : entre 30 et 49 mL/min	Aucun ajustement de posologie
	Insuffisance sévère : < 30 mL/min	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réduction à 5 mg une fois par jour lorsque la dose indiquée avec une fonction rénale normale est de 5 mg deux fois par jour ▪ Réduction à 5 mg deux fois par jour lorsque la dose indiquée avec une fonction rénale normale est de 10 mg deux fois par jour Les patients avec une insuffisance rénale sévère doivent rester sous une dose réduite même après une hémodialyse.

* Réduction persistante : deux valeurs séquentielles dans la fourchette au cours des tests de routine

Tableau 12 : Recommandation et ajustement de posologie en fonction de la NAL, de la NAN, de l'Hg et des fonctions hépatique et rénale du patient (166) (172)

6. Précautions d'emploi et grossesse

Face au risque sévère de MTEV, l'EMA (European Medicines Agency), l'ANSM et le laboratoire Pfizer, au travers de lettres aux professionnels de santé, ont transmis diverses recommandations concernant la prescription et l'utilisation du tofacitinib (82) (174) (175) (176) :

- N'envisager la prescription qu'en l'absence d'alternative chez les patients de plus de 65 ans avec un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire
- Prendre en compte les facteurs de risque supplémentaires pour déterminer le risque d'embolie pulmonaire : âge, obésité, tabagisme et immobilisation
- Ne pas dépasser la posologie de 10 mg deux fois par jour
- Faire preuve de prudence chez les patients avec facteurs de risque de MTEV, quelles que soient l'indication et la posologie du tofacitinib
- Éviter la posologie non recommandée de 10 mg deux fois par jour en traitement d'entretien pour la RCH chez un patient avec un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV (sauf en cas d'absence d'alternative)
- Informer les patients des signes cliniques d'une MTEV et les aviser de consulter un médecin s'ils en présentent les symptômes :
 - Essoufflement soudain ou difficulté à respirer
 - Douleur à la poitrine ou au dos
 - Toux sanglante
 - Transpiration excessive
 - Peau moite ou bleuâtre

Compte tenu du risque augmenté d'infection avec le tofacitinib, le traitement ne doit pas être initié chez des patients présentant des infections évolutives, même localisées. Une évaluation du rapport bénéfice/risque doit être réalisée avant l'initiation du traitement chez les patients :

- Atteints d'infections récurrentes
- Présentant des antécédents d'infection grave ou opportuniste
- Ayant résidé ou voyagé dans des régions où les infections fongiques sont endémiques
- Atteints d'une affection sous-jacente susceptible de les prédisposer aux infections
- Âgés de plus de 65 ans

Une surveillance étroite devra être mise en place pendant et après le traitement afin de détecter l'apparition de signes d'infection. Il faudra informer le patient de la nécessité de consulter rapidement un médecin s'il a de la fièvre ou présente des signes d'infection. (177)

Le rapport bénéfice/risque doit également être évalué avant l'instauration du traitement par tofacitinib chez les patients ayant été exposés à la tuberculose, et chez ceux ayant résidé ou voyagé dans les régions où la tuberculose est endémique. Un test de dépistage de la tuberculose latente ou active sera effectué, et un traitement antituberculeux pourra alors être mis en place si besoin avant l'instauration du traitement par tofacitinib. (177)

Enfin, le calendrier vaccinal du patient sera contrôlé afin de mettre toutes ses vaccinations à jour avant de débiter le traitement par tofacitinib.

Concernant la grossesse, il a été montré que le tofacitinib peut traverser la barrière placentaire. Des études précliniques sur le rat et le lapin ont également mis en évidence un risque tératogène. Cependant, aucune étude pertinente chez les femmes concernant l'utilisation du tofacitinib pendant la grossesse n'a été menée, les études réalisées étant uniquement rétrospectives et le nombre de grossesse signalées relativement faible. D'autres études sont donc nécessaires, en complément avec la pharmacovigilance, afin d'évaluer l'innocuité du tofacitinib dans la grossesse. Le tofacitinib n'est donc actuellement pas approuvé pour le traitement des femmes enceintes. Il faudra alors informer les femmes en âge de procréer et en cours de traitement par tofacitinib de la nécessité d'avoir une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement ainsi que pour les quatre semaines suivant son arrêt. Une excrétion du tofacitinib dans le lait maternel n'est pas connue mais le risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Par précaution, le tofacitinib ne sera pas utilisé chez les femmes allaitantes. (166) (178)

7. Contre-indications

Le tofacitinib va être contre-indiqué dans diverses situations (179) :

- Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients
- Tuberculose active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes
- Insuffisance hépatique sévère
- Grossesse et allaitement

De plus, le tofacitinib sera contre-indiqué à la dose de 10 mg deux fois par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des critères suivants (175) (176) :

- Insuffisance cardiaque
- Trouble héréditaire de la coagulation
- Risque thromboembolique et antécédent thromboembolique veineux, thrombose veineuse profonde, ou embolie pulmonaire
- Contraceptif hormonal oral ou traitement hormonal substitutif
- Tumeur maligne
- Chirurgie lourde programmée

8. Place du tofacitinib dans la stratégie thérapeutique

Actuellement, aucun des traitements biologiques (infliximab, adalimumab, golimumab et védolizumab) n'obtient de rémission clinique chez la majorité des patients. Une nouvelle approche est donc nécessaire avec le développement de nouveaux traitements ayant des mécanismes d'action différents. Tout d'abord, le tofacitinib présente une action pharmacologique rapide en formulation orale, ce qui le rend particulièrement attractif. De plus, il permet une inhibition de plusieurs cytokines en même temps, là où les traitements biologiques actuels n'en inhibent qu'une dans une pathologie complexe mettant en jeu

plusieurs voies. (164) Le tofacitinib présente également divers avantages supplémentaires par rapport aux médicaments biologiques [Tableau 13].

	Petites molécules/Tofacitinib	Médicaments biologiques
Composition	Synthétique	Protéique
Administration	Orale	Parentérale
Pharmacocinétique	Linéaire : concentrations sériques obtenues linéaires et donc prévisibles	Potentiel besoin d'optimisation de la dose en fonction des concentrations plasmatiques de l'agent actif
Immunogénicité	Non	Oui, surtout pour les anti-TNF
Production	Chimique	Génie génétique
Coûts de production	Faibles	Élevés
Variabilité dans la composition (provenant de la production)	Aucune	Changements possibles pouvant impliquer des changements d'efficacité et d'immunogénicité
Stabilité	Stable	Sensibles à la protéase et à la chaleur

Tableau 13 : Différences et avantages du tofacitinib par rapport aux médicaments biologiques (164)

Une comparaison de l'efficacité et des effets nocifs a été réalisée de manière indirecte entre les produits biologiques et le tofacitinib, chez les patients adultes n'ayant jamais reçu d'anti-TNF. Aucune comparaison directe ne fût effectuée, il s'agit donc de premiers résultats qu'il reste à confirmer. Concernant l'induction, l'efficacité du tofacitinib est comparable aux médicaments biologiques pour lesquels l'infliximab semblerait plus performant que l'adalimumab et le golimumab. Pour ce qui est des effets nocifs, le védolizumab pourrait avoir un avantage dans la survenue d'effets indésirables graves. Ceci pourra être pris en compte afin de décider de l'utilisation d'un traitement en particulier, en plus de différents facteurs tels que les besoins et préférences du patient, mais également les coûts. Cependant, de nouvelles recherches de plus haute qualité (comparaisons directes, études cliniques réelles et évaluations pharmaco-économiques) sont nécessaires afin de confirmer ces premiers résultats et ainsi établir les meilleures options thérapeutiques pour les patients atteints de RCH. (180)

9. Conditions de prescription

Le tofacitinib est un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière. De plus, la prescription est réservée aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie et en hépato-gastro-entérologie. (181)

II. Ustékinumab

L'ustékinumab (Stelara®) est un médicament nouvellement utilisé dans la RCH. Il s'agit d'un anti-interleukine IL-12/23. Son AMM initiale fût délivrée il y a plus de dix ans dans le psoriasis en plaques. Depuis, son AMM a été étendue au rhumatisme psoriasis, à la maladie de Crohn, et depuis septembre 2019 à la rectocolite hémorragique. Il est alors indiqué dans le traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par un agent biologique, ou qui présentent une contre-indication à ces traitements. Le 22 janvier 2020, la commission de la transparence de la HAS a rendu un avis favorable à l'inscription des différentes formes de Stelara® sur la liste des spécialités remboursables et sur celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Il pourra donc bénéficier d'un remboursement de 65 % par la sécurité sociale dans l'indication de l'AMM avec une restriction supplémentaire, à savoir son utilisation en troisième ligne de traitement en cas d'échec des traitements conventionnels et d'au moins un médicament biologique (anti-TNF ou védolizumab). Son remboursement n'entre pas en jeu pour les patients naïfs d'agents biologiques. (82) (182) (183)

1. Mécanisme d'action

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal humain IgG1 κ . Il se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité p40 des cytokines IL-12 et IL-23, empêchant ainsi la liaison à leur récepteur IL-12R β 1 présent à la surface de cellules immunitaires. IL-12 et IL-23 sont des cytokines sécrétées par des cellules présentatrices d'antigènes telles que les macrophages ou les cellules dendritiques. Elles jouent un rôle important dans la physiopathologie de la RCH. En bloquant ces deux cytokines, l'ustékinumab neutralise alors les réponses cellulaires médiées par l'IL-12 (réponse Th1) et l'IL-23 (réponse Th17), inhibant ainsi la cascade inflammatoire qui a lieu dans la RCH. (184) (185)

2. Études cliniques et efficacité

Un protocole de phase III, UNIFI, a été mis en place afin de prouver l'efficacité et l'innocuité de l'ustékinumab dans la RCH. On y retrouve un essai d'induction de huit semaines, UNIFI-I, et un essai d'entretien de 44 semaines, UNIFI-M (52 semaines de traitement au total). Il s'agit d'études cliniques de phase III randomisées, contrôlées par placebo, en double aveugle, multicentriques et internationales. Les patients participant à l'étude ont été sélectionnés sur plusieurs critères d'éligibilité (182) (185) (186) :

- Âge adulte
- RCH active modérée à sévère définie par un score de Mayo (MCS) total de 6 à 12 à la semaine 0 et un sous-score endoscopique de 2 ou plus déterminé par vidéo-endoscopie et relecture centralisée
- Échec ou intolérance à un traitement conventionnel ou à un médicament biologique (anti-TNF et/ou védolizumab)

À la semaine 0, les patients ont été randomisés dans trois groupes :

- **Ustékinumab 130 mg** : une perfusion unique de 130 mg par voie intraveineuse
- **Ustékinumab ~6 mg/kg** : une perfusion unique par voie intraveineuse d'une dose calculée en fonction du poids du patient, sur la base d'environ 6 mg/kg :
 - Poids ≤ 55 kg : 260 mg d'ustékinumab
 - 55 kg < poids ≤ 85 kg : 390 mg d'ustékinumab
 - Poids > 85 kg : 520 mg d'ustékinumab
- **Placebo** : une perfusion unique par voie intraveineuse

Selon la réponse des patients à la phase d'induction, ils vont ensuite rejoindre l'étude d'entretien directement, ou recevoir une nouvelle dose d'ustékinumab. La Figure 15 illustre le déroulement de l'étude d'induction et d'entretien.

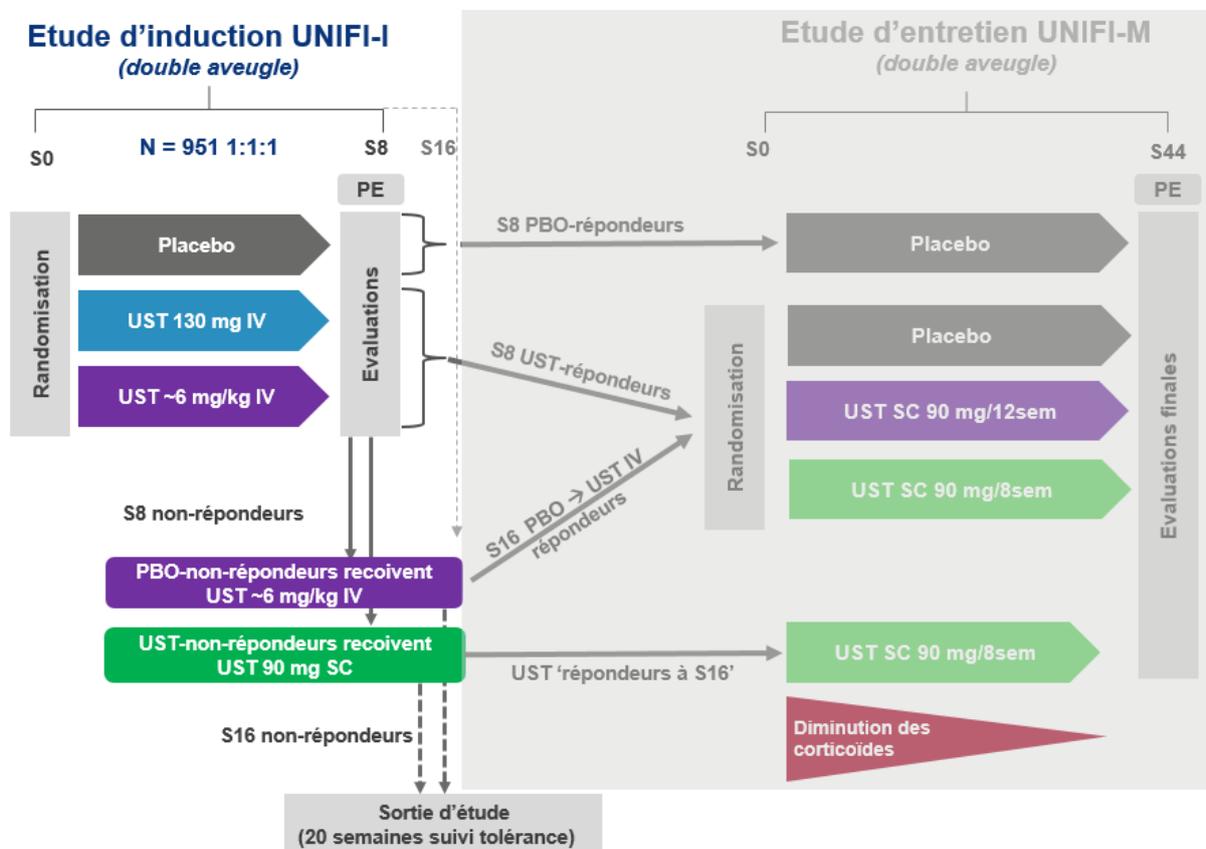


Figure 15 : Schéma du déroulement des études d'induction UNIFI-I et d'entretien UNIFI-M (182)

Pour l'étude d'entretien, il y a donc une population randomisée et une autre non. La partie randomisée est composée des patients répondeurs à l'ustékinumab à la semaine 8, ainsi que des patients non répondeurs au placebo à la semaine 8, mais répondeurs à l'ustékinumab à la semaine 16. Ils vont alors être randomisés en trois groupes :

- Ustékinumab 90 mg en sous-cutanée toutes les 12 semaines
- Ustékinumab 90 mg en sous-cutanée toutes les 8 semaines
- Placebo en sous-cutanée

Afin de maintenir l'aveugle, des injections d'ustékinumab ou de placebo ont été réalisées aux semaines 8, 12, 16, 24, 32, 36 et 40. En ce qui concerne les patients répondant au placebo à la semaine 8, et les patients ayant eu une réponse retardée à l'ustékinumab à la semaine 16, ils vont entrer dans l'étude d'entretien mais ne seront pas randomisés. (182) (186)

Le critère d'évaluation principal pour l'essai d'induction est la rémission clinique à la semaine 8. Afin de tenir compte des exigences réglementaires mondiales et américaines, deux définitions de la rémission clinique ont été mises en œuvre, respectivement (185) (186) :

- MCS total ≤ 2 et aucun sous-score > 1
- Nombre absolu de selles ≤ 3 , sous-score de saignement rectal de 0 et sous-score de Mayo endoscopique de 0 ou 1

Les principaux critères d'évaluation secondaires sont (182) (186) :

- **Amélioration endoscopique** définie par un sous-score de Mayo endoscopique de 0 ou 1
- **Réponse clinique** définie par une diminution relative d'au moins 30 % du score de Mayo total et une diminution absolue d'au moins trois points, associée soit à une diminution du sous-score de saignement rectal d'au moins un point, soit à un sous-score de saignement rectal de 0 ou 1
- **Qualité de vie** avec une variation du score total IBDQ
- **Cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse** définie par un sous-score de Mayo endoscopique de 0 ou 1 associé à une cicatrisation histologique définie par la présence de neutrophiles dans moins de 5 % des cryptes, une absence de destruction des cryptes et une absence d'érosion, d'ulcération et de tissu de granulation

Concernant l'étude d'entretien, le critère d'évaluation principal est la rémission clinique à la semaine 44. Les critères d'évaluation secondaires sont le maintien de la réponse clinique et de l'amélioration endoscopique jusqu'à la semaine 44, la rémission clinique sans corticoïdes à la semaine 44, et le maintien de la rémission clinique jusqu'à la semaine 44 chez les patients en rémission clinique au moment de la randomisation de l'étude d'entretien. (182) (186)

D'autres critères de jugement exploratoires sont évalués au cours des deux études : paramètres pharmacocinétiques, biomarqueurs de l'inflammation (CRP, calprotectine fécale, lactoferrine fécale) et qualité de vie. (182) (186)

UNIFI-I démontre l'efficacité de l'ustékinumab par rapport au placebo dans le traitement d'induction de la RCH. En effet, le pourcentage de patients en rémission clinique à la semaine 8 est plus important dans les groupes traités avec ustékinumab qu'avec placebo. C'est également le cas pour les critères d'évaluation secondaires [Figure 16]. Les variations du score IBDQ à la semaine 8 mettent également en évidence la supériorité de l'ustékinumab par rapport au placebo. (182) (186)

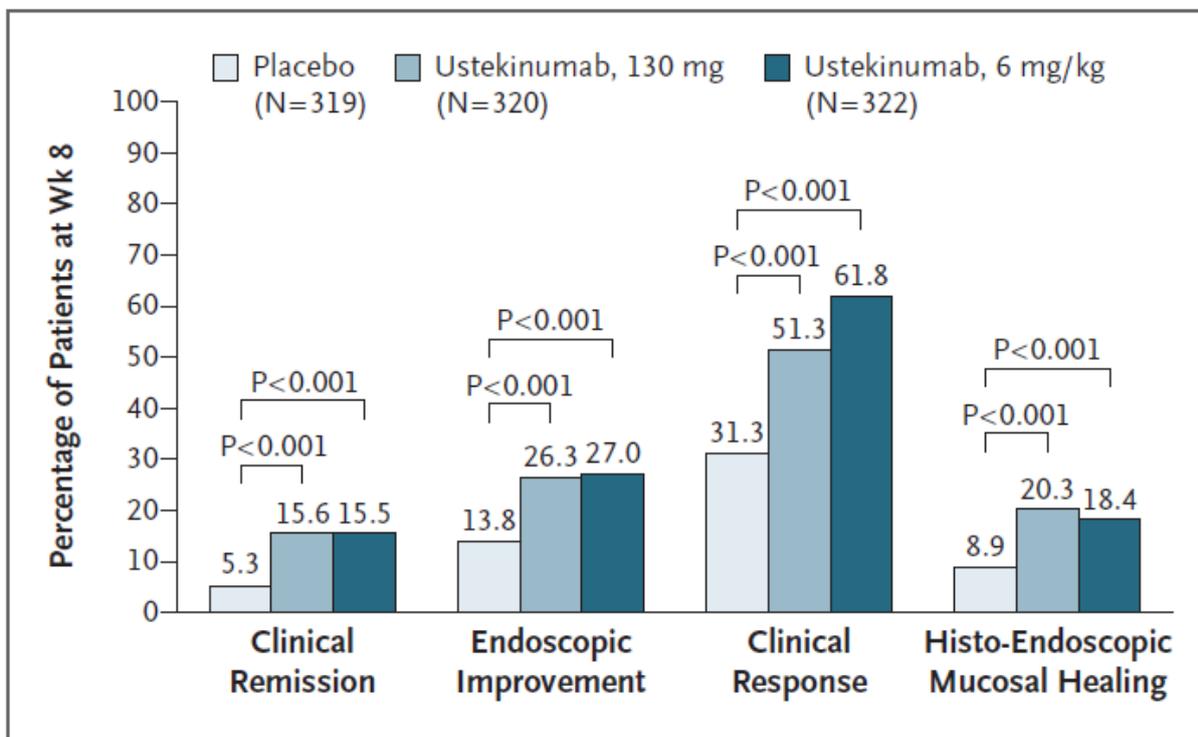


Figure 16 : Résultats des différents critères évalués à la semaine 8 selon les groupes de patients (186)

Parmi les patients n'ayant pas eu de réponse clinique avec l'ustékinumab intraveineux et qui ont reçu une injection sous-cutanée de 90 mg d'ustékinumab à la semaine 8, 59,7 % ont eu une réponse clinique retardée à la semaine 16. Au total, 77,6 % des patients de l'essai d'induction recevant de l'ustékinumab ont eu une réponse clinique dans les 16 semaines. Parmi les patients n'ayant pas eu de réponse au placebo par voie intraveineuse et qui ont reçu une perfusion intraveineuse d'ustékinumab à la dose d'environ 6 mg/kg à la semaine 8, 67,9 % ont présenté une réponse clinique à la semaine 16. (186)

UNIFI-M démontre également l'efficacité de l'ustékinumab par rapport au placebo avec un pourcentage plus important de patients en rémission clinique à la semaine 44 dans les groupes ustékinumab que dans le groupe placebo, pour la population randomisée de l'étude. Les deux schémas d'administration de l'ustékinumab sont également supérieurs au placebo pour les critères d'évaluation secondaires [Figure 17]. (182) (186)

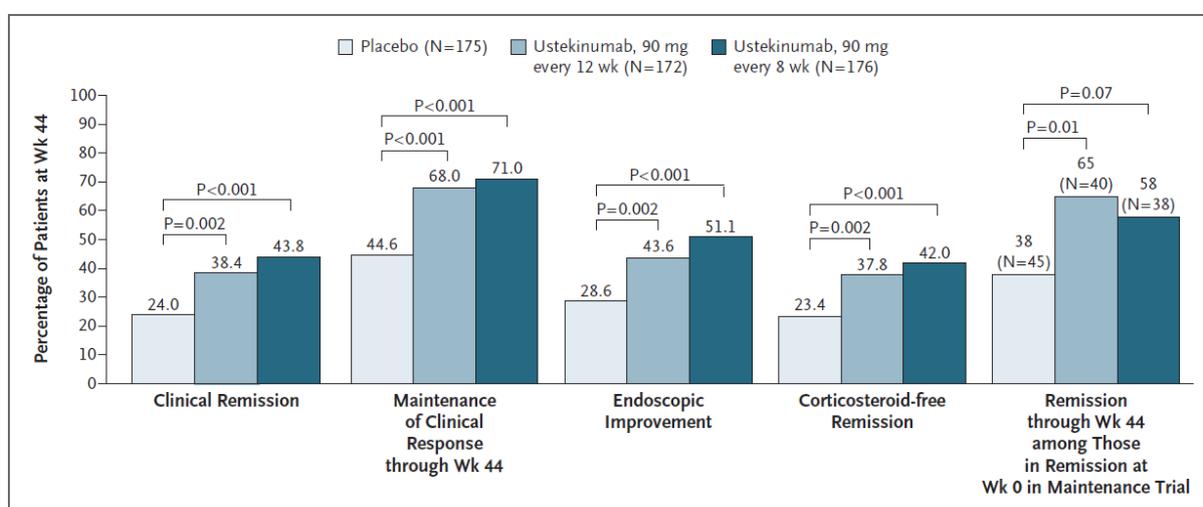


Figure 17 : Résultats des différents critères évalués à la semaine 44 selon les groupes de patients (186)

Parmi les patients ayant présenté une réponse tardive à l'ustékinumab en induction et ayant reçu 90 mg toutes les 8 semaines, 62,4 % ont maintenu cette réponse clinique jusqu'à la semaine 44. De plus, les patients recevant de l'ustékinumab ont arrêté les corticoïdes plus tôt que ceux recevant le placebo. En effet, le pourcentage de patients arrêtant de prendre des corticoïdes au moins 90 jours avant la semaine 44 était plus élevé dans les groupes ustékinumab 90 mg toutes les 12 semaines (67 %) et toutes les 8 semaines (77 %) que dans le groupe placebo (44 %). 97,2 % des patients en rémission clinique à la semaine 44 n'ont plus de corticoïdes. (186)

Une analyse rétrospective a été réalisée chez 19 patients atteints de RCH intolérants ou réfractaires aux autres traitements (corticoïdes, analogues de purines, anti-TNF et védolizumab) afin d'étudier l'efficacité de l'ustékinumab en situation réelle. Les résultats obtenus sont comparables aux résultats de l'essai UNIFI, ce qui confirme l'intérêt de l'ustékinumab dans la prise en charge de la RCH. (187)

3. Posologie et stratégies d'optimisation

L'initiation du traitement par ustékinumab se fait avec une perfusion unique par voie intraveineuse dont la dose est calculée en fonction du poids corporel du patient. La dose recommandée est d'environ 6 mg/kg avec une solution pour perfusion préparée à partir de flacons de Stelara® 130 mg dont le nombre est indiqué dans le Tableau 14. L'administration doit se faire sur une durée d'au moins une heure. (182) (188)

Poids corporel du patient au moment de l'administration	Dose recommandée	Nombre de flacons de 130 mg de Stelara®
≤ 55 kg	260 mg	2
55 kg < poids ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

Tableau 14 : Dose intraveineuse initiale de Stelara® en fonction du poids corporel du patient (182) (188)

La première administration sous-cutanée de Stelara® 90 mg doit ensuite avoir lieu 8 semaines plus tard, puis un traitement d'entretien toutes les 12 semaines est recommandé. (182) (188)

Pour les patients présentant une réponse insuffisante à la semaine 8 après la première administration sous-cutanée de Stelara®, une seconde administration peut être réalisée. Concernant les patients présentant un échappement après une réponse initiale avec une administration toutes les douze semaines, une augmentation de la fréquence à toutes les huit semaines peut être mise en place. Ces patients pourront ensuite revenir à une administration toutes les douze semaines, ou poursuivre le rythme toutes les huit semaines selon le jugement clinique. Enfin, un arrêt du traitement doit être envisagé si les patients ne montrent aucun bénéfice thérapeutique seize semaines après la dose d'induction en intraveineuse, ou seize semaines après le passage à une dose d'entretien toutes les huit semaines en sous-cutanée. (182) (188)

4. Effets indésirables

L'ustékinumab peut entraîner divers effets indésirables. Parmi les plus fréquents, on retrouve : infections des voies aériennes supérieures (rhinopharyngites et sinusites), céphalées, vertiges, diarrhée, nausées, vomissements, prurit, dorsalgie, arthralgie, fatigue, ainsi qu'une douleur et un érythème au site d'injection. L'ustékinumab entraîne d'autres risques plus particuliers, mais heureusement, plus rares (82) (182) (189) :

- **Infections** : augmentation potentielle du risque d'infection et réactivation des infections latentes. Cela concerne les infections opportunistes, virales, fongiques et bactériennes, dont la tuberculose. Des précautions doivent être prises si l'utilisation de l'ustékinumab est envisagée chez des patients avec une infection chronique ou avec des antécédents d'infections récurrentes, notamment en cas de tuberculose latente (voir la section 6. Précautions d'emploi et grossesse pour plus de détails).
- **Réactions d'hypersensibilité** : certaines réactions graves peuvent apparaître plusieurs jours après le traitement, on parle d'hypersensibilité retardée. Des chocs anaphylactiques et des angio-œdèmes ont été rapportés. Des alvéolites allergiques et des pneumopathies à éosinophiles, ainsi que des pneumopathies organisées non infectieuses ont eu lieu respectivement dans de rares et de très rares cas. Toute réaction d'hypersensibilité grave doit être prise en charge avec un traitement approprié, et imposer l'interruption du traitement par ustékinumab. Concernant l'hypersensibilité liée à la perfusion, certaines réactions sont survenues pendant ou dans l'heure suivant la perfusion. Cependant, aucun événement grave (choc anaphylactique ou autre) lié à la perfusion n'a eu lieu après l'administration de la dose unique par voie intraveineuse.
- **Risque tumoral** : augmentation du risque de tumeurs malignes, cutanées et non-cutanées.
- **Atteintes cardiaques** : insuffisance cardiaque parfois sévère, arythmie, syncope.

5. Immunogénicité

L'immunogénicité associée à l'ustékinumab est relativement faible. Le Tableau 15 regroupe les données concernant les anticorps anti-médicament (ADA) pour les patients ayant reçu, lors des essais UNIFI, de l'ustékinumab en traitement d'induction et d'entretien, ainsi que pour ceux l'ayant reçu en traitement d'induction, qu'ils l'aient reçu en entretien également ou non.

Patients	Immunogénicité	ADA non neutralisants	ADA transitoires
505 patients recevant ustékinumab en traitement d'induction et d'entretien	4,6 %	78 %	39 %
680 patients recevant ustékinumab en traitement d'induction	5,7 %	72 %	44 %

Tableau 15 : Pourcentage d'immunogénicité et caractéristiques des ADA développés par les patients recevant de l'ustékinumab (185) (186)

La faible incidence et les caractéristiques de ces ADA peuvent expliquer leur faible impact sur l'efficacité de l'ustékinumab dans le traitement de la RCH. Les patients traités par ustékinumab en traitement d'induction et randomisés ensuite pour recevoir le placebo en traitement d'entretien ont présenté une incidence d'ADA+ plus élevée (9,1 %). Cela laisse penser qu'un traitement intermittent par ustékinumab pourrait augmenter le risque de développer des ADA. (185)

6. Précautions d'emploi et grossesse

Par rapport au risque d'infections, plusieurs précautions sont à prendre. En effet, avant d'initier un traitement par ustékinumab, il faut procéder au dépistage d'une infection tuberculeuse afin de ne pas l'administrer chez un patient avec une tuberculose active. Le traitement d'une tuberculose latente doit être mis en place avant toute administration d'ustékinumab. Cela doit également être envisagé chez les patients avec des antécédents de tuberculose latente ou active pour lesquels le suivi d'un traitement adapté ne peut être confirmé. Une surveillance doit être mise en place pour tous les patients sous ustékinumab afin de dépister les signes et symptômes d'une tuberculose active pendant et après le traitement. De plus, il faudra informer les patients de la nécessité de consulter un médecin lors de signes ou symptômes évocateurs d'une infection. En cas d'infection grave, une surveillance étroite du patient sera mise en place et l'ustékinumab sera interrompu jusqu'à la guérison de l'infection. (190)

Concernant le risque tumoral, tous les patients recevant de l'ustékinumab doivent être surveillés afin de prévenir l'apparition d'un cancer de la peau non-mélanome. Cela doit être mis en place particulièrement chez les patients âgés de plus de 60 ans, ceux ayant des antécédents de traitements prolongés par immunosuppresseurs, ou encore les patients avec des antécédents de traitement par puvathérapie. (190)

Au vu de l'action de l'ustékinumab sur l'immunité, il est recommandé d'éviter l'administration de vaccins vivants de manière concomitante avec le traitement. Stelara® devra être arrêté au moins 15 semaines avant toute injection d'un vaccin vivant et pourra être repris au moins 2 semaines après la vaccination. Les vaccins inactivés ou non vivants ne posent pas de problème avec l'ustékinumab. De plus, il faut savoir que le traitement au long cours par ustékinumab ne réprime pas la réponse immunitaire humorale aux vaccins pneumococcique, polysaccharidique et antitétanique. (190)

En ce qui concerne la grossesse, aucune étude n'a mis en évidence d'effets délétères de l'ustékinumab chez l'animal. Cependant, il n'existe pas de données chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, il est donc préférable d'éviter son utilisation lors de la grossesse. De plus, les femmes en âge de procréer devront utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 15 semaines minimum après l'arrêt. (82) (191)

7. Contre-indications

Stelara® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients, et en cas d'infection active et cliniquement importante (par exemple une tuberculose active). (192)

8. Conditions de prescription et de conservation

Stelara® 130 mg est réservé à l'usage hospitalier avec une prescription réservée aux services et spécialistes en hépato-gastro-entérologie ou en médecine interne. (193)

Quant aux autres spécialités de Stelara®, il s'agit de médicaments d'exception à prescription initiale hospitalière dont la durée de validité est d'un an. De plus, la prescription est réservée aux spécialistes en dermatologie, hépato-gastro-entérologie, médecine interne et rhumatologie. (194)

Stelara® doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) et ne doit pas être congelé. Il faut conserver le flacon ou la seringue préremplie dans son emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Concernant Stelara® 130 mg, la stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant huit heures entre 15 et 25 °C. Cependant, en raison du risque de contamination microbienne, la préparation doit être utilisée immédiatement, à moins que la méthode de dilution puisse exclure ce risque. En cas d'utilisation ultérieure, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. (195) (196)

III. Étrolizumab

Alors que de nombreux traitements émergent dans la prise en charge des MICI, l'étrolizumab est un anti-intégrine très prometteur dans le traitement de la RCH, dont les essais de phase III sont en cours.

1. Mécanisme d'action

Dans les MICI, une infiltration de cellules immunitaires a lieu au niveau intestinal, ce qui conduit à une signalisation pro-inflammatoire. Ceci est contrôlé par des mécanismes de trafic cellulaire tels que le recrutement de lymphocytes et la rétention intestinale, qui sont importants dans l'initiation et le maintien de l'inflammation intestinale. Ces mécanismes découlent de la liaison des intégrines à leur ligand, ce qui en fait des cibles thérapeutiques intéressantes. (168) (197) (198)

L'étrolizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humanisé qui va inhiber spécifiquement la sous-unité $\beta 7$, et donc les intégrines $\alpha 4\beta 7$ et $\alpha E\beta 7$. Il possède alors un double mécanisme d'action, à savoir l'inhibition du trafic des leucocytes vers l'intestin via le blocage de $\alpha 4\beta 7$, mais également la rétention des lymphocytes dans la muqueuse intestinale via $\alpha E\beta 7$. $\alpha 4\beta 7$ se lie normalement à MAdCAM-1, qui est principalement exprimé sur l'endothélium des veinules de la lamina propria intestinale, et $\alpha E\beta 7$ est le ligand de la E-cadhérine, qui est exprimée sur l'épithélium intestinal. $\alpha E\beta 7$ est exprimée par 1 à 2 % des lymphocytes circulants contre plus de 90 % des lymphocytes intra-épithéliaux et des lymphocytes dans les cellules dendritiques intestinales. (199) L'étrolizumab permet donc une inhibition unique des lymphocytes exprimant $\alpha E\beta 7$ résidant dans l'intestin et présentant un phénotype inflammatoire chez les patients atteints de RCH. (168) (197) (198) (199) (200) (201) (202) (203) (204) (205)

De par le ciblage de la sous-unité $\beta 7$, l'étrolizumab possède une sélectivité intestinale et va bloquer des voies de déclenchement et de maintien de l'inflammation chronique directement au niveau muqueux, sans effet systémique significatif. (199) (197) (202) (203)

Le mécanisme d'action cellulaire de l'étrolizumab n'est pas encore complètement défini pour le moment, des études sont en cours afin de le déterminer. Cependant, certaines hypothèses semblent très probables. C'est le cas de l'internalisation de la sous-unité $\beta 7$ qui va fortement réduire la présence de cette dernière à la surface des lymphocytes, et empêcher ainsi la liaison avec les différents récepteurs. Ce mécanisme d'internalisation a été observé *in vitro*. Il a également lieu *in vivo*, mais une synthèse *de novo* de l'intégrine semble s'opérer en parallèle. Ces mécanismes restent donc encore à prouver et à éclaircir, mais il s'agit d'une hypothèse sérieuse. De plus, l'étrolizumab semblerait plus efficace pour induire l'internalisation de la sous-unité $\beta 7$ que le védolizumab, dont le pouvoir d'internalisation de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ a été décrit. (198)

2. Études cliniques

a. Étude de phase II

Une étude de phase II a été effectuée afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de l'étrolizumab chez des patients atteints de RCH active modérée à sévère n'ayant pas répondu au traitement conventionnel. Il s'agit d'Eucalyptus, une étude

d'induction, randomisée, en double aveugle, et contrôlée par placebo. (168) (197) (199) (200) (201) (202) (203)

Différents critères d'éligibilité ont été mis en place pour cette étude (199) (201) :

- Âge entre 18 et 75 ans
- Diagnostic de RCH
- Score clinique de Mayo (MCS) supérieur ou égal à 5
- Sous-score endoscopique d'au moins 2
- Sous-score de saignement rectal de 1 point ou plus

124 patients ont été recrutés pour cette étude, mais 5 ont été exclus en raison de leur sous-score endoscopique trop faible au départ. Les 119 patients restants ont donc été randomisés dans trois groupes différents (168) (197) (199) (201) (203) :

- 39 patients ayant reçu 100 mg d'étralizumab par voie sous-cutanée aux semaines 0, 4 et 8, avec un placebo à la semaine 2
- 39 patients ayant reçu par voie sous-cutanée une dose de charge (loading dose LD) d'étralizumab à 420 mg à la semaine 0, suivie de 300 mg aux semaines 2, 4 et 8
- 41 patients ayant reçu un placebo

Le critère d'évaluation principal de l'étude est la rémission clinique à la semaine 10, définie comme un MCS de 2 maximum, sans sous-score supérieur à 1. Les critères d'évaluation secondaires sont (197) (199) (201) (203) :

- La rémission clinique à la semaine 6
- La réponse clinique aux semaines 6 et 10 (diminution de trois points et réduction de 30 % du MCS, ainsi qu'une diminution d'au moins un point du sous-score de saignement rectal ou un sous-score absolu de saignement rectal de 0 ou 1)
- L'obtention d'un sous-score endoscopique de 0 aux semaines 6 et 10
- L'obtention d'un sous-score de saignement rectal de 0 aux semaines 6 et 10

Les principaux résultats de cette étude de phase II sont les suivants :

- Aucun patient du groupe placebo n'a présenté de rémission clinique à la semaine 10
- 21 % des patients dans le groupe à 100 mg d'étralizumab ont présenté une rémission clinique à la semaine 10
- 10 % des patients dans le groupe à 300 mg d'étralizumab + LD ont présenté une rémission clinique à la semaine 10

De plus, l'efficacité semble plus importante chez les patients naïfs d'anti-TNF, avec une grosse proportion de patients en rémission clinique à la semaine 10 appartenant au groupe naïf d'anti-TNF. (168) (197) (199) (200) (201)

Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée pour la rémission clinique à la semaine 6 ainsi que pour la réponse clinique aux semaines 6 et 10. (199) (201) (203) Ces premiers résultats peuvent être en partie expliqués par divers paramètres. Tout d'abord, beaucoup de patients dans l'étude n'avaient pas répondu aux anti-TNF, et sont donc

représentatifs d'un groupe de patients réfractaires. De plus, les critères de réponse clinique sont moins restrictifs que la rémission clinique par exemple. En effet, un patient avec un MCS initial de 9 à 12 points peut répondre aux critères de réponse clinique tout en ayant un MCS final cohérent avec une maladie cliniquement active. Une proportion importante de patients dans le groupe placebo ont alors obtenu une réponse clinique, ce qui a engendré l'absence de différence significative avec les groupes étrolizumab. (201)

Cependant, cette étude de phase II révèle tout de même des résultats encourageants quant à l'efficacité de l'étrolizumab dans la RCH, avec une amélioration statistiquement significative du taux de rémission à la semaine 10 par rapport au placebo. (168) (197) (199) (201) (202) (203)

Par la suite, l'étude Spruce, une étude de phase II d'extension en ouvert (OLE), a débuté avec un certain nombre de patients de l'étude Eucalyptus. (197) (202)

Des observations concernant l'action de l'étrolizumab ont été relevées lors de l'étude Eucalyptus. Chez les patients dans les groupes étrolizumab, une diminution des cellules α E positives dans l'épithélium intestinal, sans changement dans la lamina propria, a été observée par rapport aux patients du groupe placebo. Cette diminution est plus élevée chez les patients présentant une rémission clinique à la semaine 10. Ceci semble cohérent avec le mécanisme d'action de l'étrolizumab qui inhibe la rétention des cellules α E positives dans la muqueuse intestinale. (197) (199) Une augmentation de l'expression de la E-cadhérine a également été observée chez les patients ayant obtenu une rémission clinique avec l'étrolizumab, suggérant que cette augmentation est liée à la cicatrisation des muqueuses. (199) (201)

De plus, l'expression élevée de α E dans la muqueuse intestinale au début de l'étude semble être associée à une augmentation de l'efficacité de l'étrolizumab. Cela pourrait représenter un facteur de prédiction important de l'effet de l'étrolizumab, et permettre un ciblage des patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement. (168) (205) Deux hypothèses sont posées pour expliquer l'hétérogénéité possible du bénéfice de l'étrolizumab selon les concentrations d' α E dans la muqueuse intestinale du patient :

- Les cellules α E positives contribuent à la pathogenèse de la RCH
- L'expression d' α E est corrélée à l'activité d'une voie pathogène inhibée par l'étrolizumab

Il a été rapporté que les cellules exprimant α E avaient plusieurs rôles dans la régulation des réponses immunitaires, et que les cellules dendritiques α E β 7 positives étaient capables de générer des lymphocytes T avec un phénotype de retour intestinal ainsi que d'induire une différenciation régulatrice des lymphocytes T. (201)

Toutes ces observations relevées lors de l'étude de phase II restent à confirmer et à étudier.

b. Études de phase III

Un programme clinique de phase III a été conçu afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'étrolizumab dans les MICI, et notamment chez les patients atteints de RCH active modérée à sévère ayant eu une intolérance ou un échec aux traitements conventionnels. Ce programme comprend cinq essais contrôlés randomisés, prospectifs, et multicentriques dans la RCH : Hibiscus I et II, Gardenia, Laurel et Hickory [Tableau 16 et Figure 18]. Un essai d'extension en ouvert, Cottonwood, est également inclus au programme et permettra de fournir des données sur de nombreuses années [Figure 18]. Les patients inclus dans un des

cinq essais contrôlés randomisés peuvent être éligibles à une inclusion dans l'essai d'extension en ouvert. (202)

Essai	Hibiscus I et II	Gardenia	Laurel	Hickory
Situation des patients par rapport aux anti-TNF	Naïfs	Naïfs	Naïfs	Exposés
Type d'essai	Induction	Entretien	Entretien	Induction et Entretien
Comparateur	Adalimumab et placebo	Infliximab	Placebo	Placebo

Tableau 16 : Les différents essais contrôlés randomisés de phase III de l'étralizumab dans la RCH

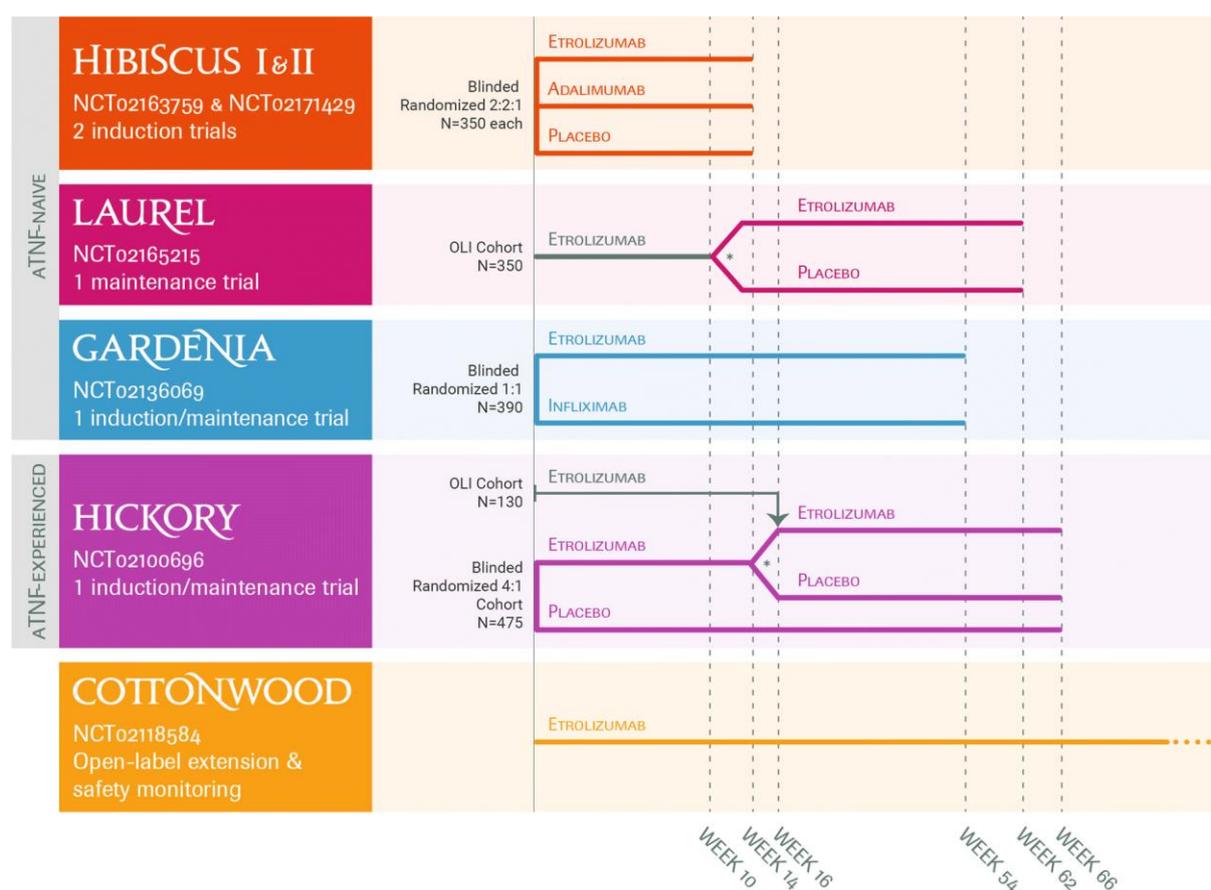


Figure 18 : Les différentes études cliniques de phase III de l'étralizumab dans la RCH (202)

Les critères d'éligibilité pour tous les essais sont (202) :

- Diagnostic de RCH
- MCS de 6 à 12, avec un sous-score endoscopique d'au moins 2 et aucun sous-score inférieur à 1
- Réponse inadéquate ou intolérance à un traitement antérieur par corticoïdes, immunosuppresseur et/ou anti-TNF

Tous les essais sont menés en double aveugle. Concernant Hibiscus I et II et Gardenia, étant donné qu'il y a une comparaison de l'étralizumab à d'autres traitements actifs avec des posologies différentes, le principe du double placebo, ou double dummy, est appliqué afin d'assurer le masquage du traitement et de la dose.

Les patients vont tous recevoir le traitement du groupe auquel ils sont attirés, et divers critères d'évaluation vont être étudiés [Tableau 17]. Afin de caractériser au mieux le profil d'efficacité et de sécurité de l'étralizumab, d'autres critères secondaires vont s'ajouter, à savoir d'autres mesures endoscopiques, l'histologie, la qualité de vie, l'innocuité, la pharmacocinétique et les biomarqueurs évalués à différents moments dans les protocoles respectifs. Une évaluation de la fréquence et de la gravité des différents effets indésirables pouvant survenir au cours des différentes études est également mise en place. De plus, l'UC-PRO est un instrument permettant d'évaluer de manière exhaustive les signes, les symptômes, et l'impact de la RCH en capturant l'expérience du point de vue du patient. Cet outil est encore en cours d'évaluation par les autorités sanitaires, mais ces dernières y sont plutôt favorables pour le moment. Les données évaluées par ce nouvel instrument sont incluses en tant que critères secondaires dans ce programme sur l'étralizumab. (202)

Ce programme clinique de phase III représente le programme le plus vaste et le plus complet afin de définir le profil de l'étralizumab. Hibiscus I et II et Gardenia sont les premiers essais de phase III dans la RCH à évaluer et comparer l'efficacité d'un nouvel agent face à l'adalimumab et l'infliximab. De son côté, Hickory va donner des résultats d'efficacité pour une population clé, à savoir les patients ayant déjà reçu des anti-TNF, une population composée de patients réfractaires, particulièrement difficiles à traiter. De plus, un ambitieux programme de découverte et d'évaluation de divers biomarqueurs est inclus, afin d'évaluer leur relation avec le pronostic de la maladie, la prédiction de la réponse au traitement et la mesure de la réponse. Cela va permettre aux médecins d'optimiser la prescription et l'utilisation de l'étralizumab. La taille de ce programme va permettre de fournir un très grand nombre d'échantillons que l'on pourra étudier afin de déterminer des mesures supplémentaires de pronostic et de réponse. L'étude OLE permettra de récolter des années de données et de confirmer ainsi le profil de sécurité attendu pour l'étralizumab. (202)

En résumé, le programme clinique de phase III de l'étralizumab est actuellement en cours et on en attend de nombreux résultats prometteurs, aussi bien sur l'efficacité et l'innocuité de l'étralizumab, mais également sur sa place dans la stratégie thérapeutique. Ce vaste programme devrait également permettre de fournir de nouvelles informations sur les MICI et d'optimiser leur prise en charge par le clinicien.

c. Méta-analyse comparant l'étralizumab et l'infliximab

Dans l'attente des résultats des études de phase III, une méta-analyse a été effectuée dans le but de comparer l'efficacité et la tolérance de l'étralizumab par rapport à l'infliximab dans la RCH. Il s'agit d'une comparaison indirecte utilisant la méthode de Bucher à partir de plusieurs essais randomisés contrôlés par placebo, évaluant l'infliximab ou l'étralizumab en tant que traitement d'induction chez des patients atteints de RCH modérée à sévère. Cette comparaison met en avant une efficacité semblable pour l'étralizumab et l'infliximab, avec une fréquence d'événements indésirables plus favorable pour l'étralizumab, bien qu'aucune différence significative ne soit observée pour les événements indésirables graves. Il s'agit d'une comparaison indirecte avec un faible nombre de patients inclus dans certains essais, d'autres études doivent donc être effectuées. (204)

Essai	Traitements	Patients	Critère(s) principal(aux) ^{a,b,c}	Critère(s) secondaire(s) clé(s) ^{a,b,c}	Date de fin prévue
Hibiscus I et II Induction	Etrolizumab 105 mg vs PBO* vs ADA**	Anti-TNF-naïfs	Rémission vs PBO à S10 [†]	Rémission vs ADA** à S10 [†]	Hibiscus I : 1 ^{er} juillet 2020 Hibiscus II : 25 mai 2020
Gardenia Induction et entretien	Etrolizumab 105 mg vs IFX***	Anti-TNF-naïfs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réponse clinique à S10[†] ▪ Rémission clinique à S54[†] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réponse clinique à S10[†] ▪ Réponse clinique soutenue à S10[†] et S54[†] ▪ Rémission clinique à S10[†] et S54[†] ▪ Rémission clinique prolongée à S10[†] et S54[†] 	28 avril 2020
Laurel Entretien	Etrolizumab 105 mg vs PBO*	Anti-TNF-naïfs	Rémission à S62 [†] chez les répondeurs à S10 [†]	Rémission clinique à S62 [†] chez les patients en rémission clinique à S10 [†]	21 juillet 2020
Hickory Induction et entretien	Etrolizumab 105 mg vs PBO*	Anti-TNF-exposés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rémission à S14[†] ▪ Rémission à S66[†] chez les répondeurs à S14[†] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Réponse clinique à S14[†] ▪ Rémission clinique à S66[†] chez les répondeurs à S14[†] 	17 juillet 2020
Cottonwood Extension ouverte	Etrolizumab 105 mg en ouvert	Anti-TNF-naïfs et exposés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efficacité à long terme (pMCS) ▪ Rémission à S108[†] ▪ Rémission endoscopique à S108[†] ▪ Incidence et gravité des effets indésirables 		16 août 2025

* PBO : Placebo

** ADA : Adalimumab par voie sous-cutanée (160 mg à S0, 80 mg à S2, et 40 mg à S4, S6 et S8)

*** IFX : Infliximab par voie intraveineuse (5 mg/kg à S0, S2 et S6, puis toutes les 8 semaines)

† S : Semaine (à S10 : à la semaine 10, à S54 : à la semaine 54, ...)

a. Rémission définie comme un MCS ≤ 2, avec des sous-scores individuels ≤ 1 et un sous-score de saignement rectal de 0.

b. Rémission clinique définie comme un MCS ≤ 2 avec des sous-scores individuels ≤ 1.

c. Réponse clinique définie comme une diminution ≥ 3 points et une réduction de 30 % du MCS, et une diminution d'au moins 1 point du sous-score de saignement rectal ou un sous-score de saignement rectal absolu de 0 ou 1.

Tableau 17 : Aperçu du programme clinique de phase III de l'étrolizumab pour le traitement de la RCH (202)

3. Effets indésirables

L'étralizumab semble présenter un bon profil de sécurité. Lors de l'étude Eucalyptus de phase II, on a pu relever les éléments suivants (201) :

- 61 % des patients du groupe étralizumab 100 mg ont développé des effets indésirables, dont 5 (12 %) considérés comme graves
- 48 % des patients du groupe étralizumab 300 mg + LD ont développé des effets indésirables, dont 2 (5 %) considérés comme graves
- 72 % des patients du groupe placebo ont développé des effets indésirables, dont 5 (12 %) considérés comme graves

Bien que les taux d'effets indésirables aient été similaires dans tous les groupes, les patients du groupe étralizumab 100 mg ont présenté des taux plus importants d'éruptions cutanées, de syndrome grippal, et d'arthralgies par rapport aux patients du groupe placebo ou étralizumab 300 mg + LD. Tous ces événements indésirables sont considérés d'intensité légère à modérée. De légères réactions au point d'injection ont également eu lieu, principalement dans le groupe étralizumab 300 mg + LD, mais aucune réaction d'hypersensibilité sévère n'a été observée. De plus, aucune infection opportuniste grave n'a été signalée. Des événements indésirables graves ont eu lieu chez 12 patients de l'étude Eucalyptus, dont 5 d'entre eux étaient attribuables à la RCH. (168) (197) (199) (201)

Contrairement à ce qui est mis en évidence avec le natalizumab, un anticorps non sélectif anti-intégrine $\alpha 4$ utilisé dans la MC, aucun cas de LEMP (LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive) n'a été observé avec l'étralizumab. En effet, en raison de sa sélectivité pour la sous-unité $\beta 7$ et l'épithélium intestinal, l'étralizumab ne semble pas être associé à un risque accru de LEMP. (197) (201) (205)

L'étralizumab présente un profil de sécurité sûr et tolérable, mais il n'est basé pour le moment que sur des études d'induction à court terme, et sur un faible nombre de patients. Il sera évalué plus précisément lors des études à plus long terme effectuées sur un plus grand nombre de patients. Les données de sécurité à long terme sont encore attendues. (201) (205)

4. Immunogénicité

Comme pour tout anticorps monoclonal, la question de l'immunogénicité se pose, mais celle-ci semble faible avec l'étralizumab. En effet, environ 5 % des patients de l'étude Eucalyptus de phase II ont développé des anticorps anti-médicament, sachant qu'un patient avait déjà des anticorps détectables avant de recevoir l'étralizumab. La formation de ces anticorps anti-étralizumab n'a engendré aucun effet indésirable ni eu aucun impact sur l'exposition au médicament et sur les paramètres pharmacocinétiques. (197) (199)

Partie 3 : Conseils au patient

Lors de mon stage en tant qu'externe au CHRU de Lille, j'ai pu rencontrer l'infirmière en charge du programme d'éducation thérapeutique dans les MICI, qui m'a offert la chance par la suite d'assister à plusieurs ateliers avec les patients. En plus d'être très instructif, cela m'a permis de me rendre compte que les patients avaient énormément de questions concernant leur pathologie, qu'ils ne posaient pas forcément à leur médecin, et qu'ils étaient demandeurs de conseils. C'est pourquoi j'ai décidé, au travers de cette dernière partie, de me pencher sur cette problématique et d'apporter divers conseils afin d'accompagner au mieux le patient dans sa vie quotidienne avec la maladie.

En effet, la RCH est une pathologie permettant de mener une vie normale ou presque, mais les phases de poussées peuvent perturber le quotidien et devenir invalidantes. Certaines précautions devront être prises, comme le fait de s'assurer de la présence de sanitaires sur place lors de déplacements par exemple.

I. Suivi médical, thérapeutique et infectieux

Pour un pharmacien, les premiers conseils délivrés au patient seront ceux associés à son traitement. Les modalités de prise lui seront expliquées ainsi que les différents effets indésirables potentiels (*ces points ont été développés précédemment pour chaque traitement, dans leur partie respective*). Il faudra informer le patient de l'importance de l'observance, de la réalisation des examens périodiques associés à son traitement, ainsi que des coloscopies de contrôle selon le calendrier prévu par le gastro-entérologue. La fréquence des consultations est plus importante au début de la maladie, jusqu'à son contrôle. Ensuite, le rythme de consultation est au minimum semestriel, avec un avis annuel du spécialiste. Concernant les éventuelles carences, notamment en fer, vitamines et nutriments, elles doivent être recherchées annuellement et corrigées au besoin. (105)

Pour tous les patients sous immunosuppresseurs et biothérapies, nous avons vu que le risque d'infection est particulièrement important. Il faudra donc leur rappeler diverses consignes essentielles comme de consulter un médecin en cas de symptômes d'infection tels que de la fièvre, des frissons, une toux, des douleurs, une diarrhée, des brûlures urinaires, mais également en cas d'infection suite à une plaie ou à une carie. Des gestes simples devront également devenir des automatismes afin de limiter au maximum ce risque infectieux :

- Se laver régulièrement les mains
- Désinfecter immédiatement en cas de plaie
- Avoir une bonne hygiène bucco-dentaire afin de minimiser le risque d'infection buccale
- Mettre des gants pour jardiner ou bricoler afin d'éviter les blessures
- Faire attention à la climatisation, aux courants d'air, aux variations de température pouvant entraîner des infections des voies aériennes (rhume, angine, bronchite, sinusite...) favorisées par le traitement

Un contrôle dentaire régulier est fortement recommandé. Il faudra prévenir tout professionnel de santé du traitement en cours et de son risque infectieux. Si une extraction

dentaire doit être effectuée, ou encore si une intervention chirurgicale est programmée, il faudra avertir le gastro-entérologue. Celui-ci décidera avec le spécialiste concerné de l'interruption éventuelle du traitement, notamment par anti-TNF, ou encore de la mise en place d'un traitement antibiotique préventif.

II. Modalités pour les traitements injectables

Pour les patients ayant des traitements injectables à domicile, l'injection peut être faite par un(e) Infirmier(ère) Diplômé(e) d'État (IDE), mais ils ont également la possibilité de réaliser l'injection eux-mêmes ou bien par un membre de la famille. Une formation par le médecin ou l'IDE sera alors donnée au patient et/ou à la personne qui va réaliser l'injection. Le pharmacien devra tout de même expliquer les modalités d'injection et les précautions à prendre, et s'assurer de la bonne compréhension du patient. Pour les premières injections, l'IDE pourra assister le patient afin qu'il puisse contrôler le geste et donner des conseils concrets au moment de l'injection. Cela pourra aussi parfois simplement rassurer le patient.

Pour l'injection, un guide général est présenté en Annexe 1. Tout d'abord, il faudra choisir un moment de la journée calme, sans enfants ni animaux autour. Plusieurs étapes sont nécessaires à la préparation de l'injection :

- Sortir la boîte du réfrigérateur 15 à 30 minutes avant l'injection
- Vérifier l'intégrité de l'emballage du produit (non abîmé, non perforé) et la date de péremption
- Préparer l'injection avec le tampon alcoolisé sur une surface plane et propre en veillant à ce que le collecteur de déchets soit à portée de main
- Se laver les mains au savon et les essuyer avec une serviette propre, des mouchoirs en papier ou de l'essuie-tout
- Laisser la seringue ou le stylo dans la boîte plastique jusqu'au dernier moment

Ensuite, le patient devra s'installer en privilégiant la position assise, et de préférence sur une chaise plutôt qu'un fauteuil afin de ne pas être gêné par les accoudoirs. Il peut alors passer à la réalisation de l'injection :

- Choisir le site d'injection :
 - Cuisse ou abdomen, en étant à au moins 5 cm du nombril
 - Zone sans plaie ni veine apparente
 - Distance d'au moins 3 cm par rapport à la dernière zone d'injection (à varier à chaque fois)
 - Zone où la peau n'est pas rouge, contusionnée, indurée (épaissie), meurtrie, griffée ou avec des vergetures
 - Membre sans prothèse (de hanche ou du genou)
- Utiliser le tampon alcoolisé fourni dans la boîte, ou le cas échéant, un coton ou une compresse imbibé d'alcool à 70°
- Désinfecter la zone à piquer en mouvement circulaire du centre vers l'extérieur, comme pour dessiner une coquille d'escargot

- Vérifier que le produit est limpide et sans particules (il est normal de voir une ou plusieurs bulles)
- Retirer le capuchon de la seringue ou du stylo
- Pincer la zone de peau désinfectée et piquer avec un angle de 45° par rapport à la peau pour la seringue, et 90° pour le stylo
- Injecter lentement le produit
- Désinfecter à nouveau le point de piqûre avec une compresse imbibée d'alcool, sans frotter
- Mettre un pansement si nécessaire (léger saignement par exemple)
- Jeter la seringue ou le stylo sans remettre le capuchon dans un collecteur de déchets, et le reste dans les ordures ménagères

Chaque seringue ou stylo a ses propres particularités et spécificités, il faudra donc se référer à la notice du médicament et/ou au guide correspondant.

Certains conseils peuvent être donnés afin de réduire les réactions ou la douleur engendrées par l'injection :

- Placer une poche réfrigérée sur la zone d'injection avant de désinfecter et d'injecter, afin de désensibiliser la peau
- Varier les sites d'injection
- Ne pas masser ni frotter la zone après l'injection

Compte tenu du risque infectieux associé à ces traitements, il ne faudra pas procéder aux injections en cas d'infection ou suspicion d'infection. Il faudra donc informer le patient que s'il présente des symptômes d'infection, il ne doit surtout pas injecter son traitement et doit contacter son médecin. Les injections seront alors décalées et pourront reprendre une fois l'infection traitée.

Un carnet de suivi sera donné au patient afin qu'il puisse y noter toutes les informations concernant son traitement : dates des injections, dose, site d'injection, réaction éventuelle... À chaque injection, il pourra noter la date de la prochaine dans son carnet de suivi, mais on peut également lui conseiller de l'inscrire sur son réfrigérateur par exemple ou encore sur le calendrier de son téléphone afin de générer une alarme pour ne pas l'oublier. Une carte de surveillance à mettre dans son portefeuille pourra également lui être remise avec les informations concernant le traitement en cours ainsi que les coordonnées du spécialiste qui le suit.

Ces traitements injectables à domicile sont des traitements à conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ils ne doivent ni être congelés, ni exposés à des températures élevées. Il faudra donc vérifier la température en mettant un thermomètre dans la partie du réfrigérateur où le traitement est stocké. De plus, il faudra un réfrigérateur très propre et qui soit nettoyé régulièrement.

Concernant le trajet entre la pharmacie et le domicile du patient, le respect de la chaîne du froid est important. Le transport se fera dans une sacoche isotherme contenant des plaques réfrigérées en faisant bien attention que ces dernières ne soient pas en contact direct avec le médicament afin de ne pas le congeler et le dénaturer. En cas de rupture de la chaîne du froid due à une panne d'électricité par exemple, il faudra appeler le service

d'information médicale du laboratoire afin de savoir si le traitement est encore utilisable, le numéro de téléphone se trouve dans la notice. Pour ce qui est du transport lors d'un voyage, le point sera abordé par la suite.

Il faudra également expliquer au patient la gestion de son stock de médicament. Il devra toujours vérifier le nombre d'injections restantes dans le réfrigérateur ainsi que leur date de péremption de manière à ce qu'il lui reste toujours une boîte d'avance. Il sera important de lui rappeler de prévenir la pharmacie 48 heures avant la délivrance souhaitée afin de procéder à la commande du produit. Tous ces éléments sont synthétisés dans un guide en Annexe 2 qui pourra être transmis au patient.

Il est également important de ne pas jeter les seringues ou stylos dans la poubelle d'ordures ménagères. Il faudra donc insister sur ce point auprès du patient et lui délivrer un collecteur pour DASRI (Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux). Il devra le ramener à la pharmacie lorsqu'il est plein et on pourra alors lui en donner un nouveau. Un patient sous traitement injectable à domicile qui ne vient jamais échanger de collecteurs doit interpellé le pharmacien. Cependant, il existe d'autres points de collectes dans certaines déchetteries ou certains établissements de santé, le patient les dépose peut-être là-bas. Il est alors important de s'assurer auprès de lui du bon respect de ces règles d'élimination.

Enfin, les produits injectables représentent un risque pour les enfants. Il faudra alors garder le collecteur DASRI en hauteur et conserver les injections hors de leur portée. Étant donné que la conservation se fait au réfrigérateur, il faudra mettre la boîte suffisamment en hauteur et dans une boîte métallique fermée (le métal conduisant le froid). (206)

III. Associations et programmes d'éducation thérapeutique proposés sur Lille

L'association François Aupetit (afa) est une association dédiée aux patients atteints de MICI. Elle permet d'accompagner et d'informer les patients, et peut notamment délivrer une carte « Urgence Toilettes » afin d'accéder plus facilement aux sanitaires dans les espaces publics. (207) De plus, il existe le GETAID (Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) qui élabore des fiches d'information sur les médicaments des MICI. (105) Au-delà du côté informatif, les associations permettent aussi de mettre en relation les patients entre eux. Cela peut leur être bénéfique puisqu'ils peuvent alors parler avec des personnes atteintes de la même maladie, ce qui peut les aider à se sentir plus soutenus et moins seuls. Cela permet également un échange de conseils et d'astuces pour mieux vivre au quotidien.

DigestScience est une fondation de recherche sur les maladies de l'appareil digestif et la nutrition située à Lille. En plus du versant recherche, elle propose énormément d'éléments pour l'accompagnement des patients et œuvre pour le développement de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) dans les MICI. L'objectif est de l'aider à comprendre sa maladie et son traitement, mais aussi à améliorer sa qualité de vie et son organisation au quotidien. Divers sujets sont développés comme le travail, le sport, la fatigue, le stress, la sexualité, l'alimentation, etc... En partenariat avec le CHRU de Lille, des ateliers d'éducation thérapeutique sont proposés ainsi que de l'art thérapie. (208)

Au départ réservé aux patients suivis au CHRU de Lille, le programme d'éducation thérapeutique auquel j'ai pu prendre part en tant qu'observatrice est maintenant ouvert aux patients suivis dans un hôpital périphérique ou en ville. La priorité est tout de même donnée aux patients du CHRU. Valérie Kail, infirmière formée à l'ETP, est en charge du programme. Elle propose aussi bien des entretiens individuels que des ateliers collectifs. Toutefois, une

première consultation est nécessaire pour accéder par la suite à l'inscription aux ateliers. Organisé à l'hôpital Huriez, chaque programme propose divers thèmes, régulièrement changés, parmi lesquels on peut retrouver (208) :

- Mieux comprendre ma maladie
- Mieux comprendre mes traitements
- Comment adapter mon alimentation pendant mes poussées
- Et quand je vais mieux... mon alimentation au quotidien
- Connaître mes droits face à la maladie
- Comment piloter mon budget
- Le sevrage tabagique
- Grossesse et sexualité
- Gestion du stress et des émotions
- Bien-être par l'art thérapie

Un exemple de programme avec la brochure proposée aux patients pour le premier semestre 2019 est disponible en Annexe 3. (209)

En parallèle, DigestScience propose également des ateliers à la santé construits et animés par une infirmière formée à l'ETP. Pour chaque atelier, elle est accompagnée d'un expert choisi en fonction de la thématique abordée. Les divers thèmes proposés en 2019 (programme disponible en Annexe 4) étaient notamment (208) :

- Atelier diététique : il est interdit d'interdire... Comment maintenir mon équilibre alimentaire au cours de ma maladie digestive, comment gérer les régimes pauvres en résidus, fibres...
- Ma vie de jeune avec une MICI : suivi des études, possibilité de voyages, droits...
- Barbecue, plancha, salades : comment gérer mon régime pauvre en FODMAPs en été ?
- Sexualité et maladies digestives : et si on levait les tabous ?
- Et mon bien-être on en parle : prise en charge psychologique, gestion de la douleur, hypnose

Ces ateliers sont proposés à tout patient atteint d'une maladie digestive. Ils sont gratuits mais demandent une inscription préalable.

De plus, un partenariat est mis en place avec des professionnels afin de proposer aux patients des consultations diététiques et psychologiques. Un programme d'Art thérapie a également été mis en place. Il s'agit d'une méthode visant à utiliser le potentiel créatif présent en chacun à des fins thérapeutiques. (208)

Ces différents programmes sont un réel avantage pour les patients. En plus de leur permettre d'apprendre à mieux comprendre et à mieux vivre avec leur maladie, ils deviennent de vrais acteurs de leur pathologie. De plus, cela représente des moments propices à l'échange entre différents patients. Ils peuvent alors discuter et faire part de leur expérience personnelle, ce qui permet un réel enrichissement pour tous.

IV. Activité physique et sportive

Concernant l'activité physique, il n'existe aucune contre-indication pour un patient atteint de RCH. Il sera cependant conseillé de privilégier le repos en période de poussée, et de reprendre ensuite progressivement et en douceur le sport, avec par exemple la marche ou des sports d'endurance comme le jogging, la nage, le vélo à petite vitesse, etc. (105) (210)

En période de rémission, il est au contraire conseillé d'avoir une activité physique. Cela apporte des bienfaits à tous les niveaux, que ce soit physique, avec un renforcement musculaire, une meilleure posture et un bénéfice sur la santé cardiovasculaire, mais également au niveau psychologique, avec une augmentation de l'estime de soi, un bien-être général et un soulagement du stress. Il faudra cependant penser à bien s'hydrater. Les jours où la fatigue pourrait prendre le dessus, il faut se motiver à bouger, ne serait-ce qu'un peu. Cela permettra de se stimuler, de remonter le moral et de donner de l'énergie. Il est important de pratiquer une activité physique et sportive adaptée aux aptitudes du patient mais surtout à ses limites, la douleur doit être un signal d'alarme. Il ne faudra pas hésiter à fractionner par petites séances les activités physiques si le besoin s'en fait sentir. Enfin, il est bon de rappeler au patient que l'activité physique n'est pas synonyme de sport intensif, il peut s'agir simplement de marche ou de jardinage par exemple, de monter les escaliers au lieu de prendre l'ascenseur, autant d'activités quotidiennes qui permettent de bouger.

V. Alimentation

S'agissant d'une pathologie touchant le tube digestif, une des premières questions des patients porte sur l'alimentation. Bien que son influence sur l'évolution de la maladie soit mal connue, elle ne semble pas déclencher l'inflammation de l'intestin, mais peut parfois accentuer les symptômes. Aucun régime alimentaire n'a prouvé son efficacité dans la prévention des rechutes de la RCH. Il n'y a donc pas lieu de faire de régime particulier en période de rémission. Au contraire, une alimentation diversifiée et équilibrée permet d'éviter les carences et de lutter contre la perte de poids. Cependant, certains aliments seront moins bien supportés par certains patients, chacun adaptera donc sa propre alimentation selon sa tolérance et sa sensibilité. Il peut être conseillé au patient d'établir un journal d'alimentation afin de repérer les éventuels aliments mal tolérés. (210) (211)

Ce n'est que dans les formes sévères de RCH qu'une alimentation particulière par nutrition entérale, avec ou sans sonde nasogastrique, pourra être mise en place. Cela peut même aller jusqu'à l'arrêt de l'alimentation avec une nutrition parentérale par perfusion, mais cela n'est mis en place que pour des cas très sévères avec dénutrition. (210)

Divers conseils pourront tout de même être donnés au patient concernant son alimentation, notamment en période de poussée. J'ai eu la chance de pouvoir assister à l'atelier d'éducation thérapeutique « Comment adapter mon alimentation ? » co-animé par Valérie Kail et Cécile Fontaine, diététicienne nutritionniste, atelier particulièrement intéressant qui m'a permis d'apprendre beaucoup de choses, dont certaines sont reprises ici. Notamment, il va falloir adapter son comportement alimentaire autour de quatre axes principaux :

- **Quantité :**

Il va être important de fragmenter les prises alimentaires quotidiennes. En effet, plus on apporte une grande quantité au tube digestif, plus il va devoir travailler. Il ne faut cependant pas se mettre à la diète et conserver une quantité nécessaire d'apports. C'est pourquoi, au

lieu de répartir la quantité journalière sur trois repas comme il est classiquement fait, on pourra la diviser en six. Concrètement, on conseille au patient de faire des assiettes plus petites lors des repas principaux, et d'ajouter des collations. Ces dernières peuvent être un œuf dur, du fromage avec un morceau de pain ou une biscotte, mais pas de gâteau. En effet, le plus important est de ne pas se dénutrir, mais également de ne pas entrer dans la malnutrition.

- **Entourage :**

Le cadre et l'environnement pour un repas sont également importants. Que ce soit chez soi ou au travail, même si le lieu n'est souvent pas un choix possible, il y a des facteurs sur lesquels on peut agir. Il faudra en effet privilégier un endroit calme, le moins stressant possible, avec des personnes apaisantes et agréables autour de nous.

- **Mastication :**

Mâcher est une étape essentielle que l'on a tendance à ignorer. En effet, une bonne mastication va permettre de prédigérer les aliments. De plus, c'est cette étape qui donne du plaisir lorsque l'on mange.

- **Qualité :**

Il faudra faire attention à tous les conservateurs et pesticides que l'on peut trouver dans certains aliments. Globalement, il est préférable d'éviter tous les produits transformés.

Adapter son comportement alimentaire est donc important et va permettre de soulager le tube digestif.

En ce qui concerne les aliments, un régime d'épargne intestinale sans fibres et sans résidus va être conseillé en cas de poussée afin de limiter les symptômes digestifs tels que la diarrhée, les douleurs abdominales et les ballonnements. En cas de diarrhée, il faudra éviter les fruits et légumes, notamment les crudités et légumes verts, mais également les aliments gras et produits laitiers qui sont souvent mal tolérés et accélèrent le transit. Il faudra plutôt consommer des produits laitiers sans lactose, des fromages à pâte dure dans lesquels la quantité de lactose est réduite, et plutôt privilégier les féculents, les viandes et poissons, ou encore les œufs durs. Les aliments sans fibres qui ne vont pas accélérer le transit sont à privilégier (riz, carotte, banane...) et les féculents complets ou aux céréales sont à éviter. En cas de diarrhée, il sera très important de bien s'hydrater.

Il faudra également être attentif à la notion d'air. En effet, l'air va entraîner des ballonnements et des gaz, et une dilatation du tube digestif due à la fermentation va avoir lieu. En cas de poussée, il faudra donc éviter les aliments contenant trop d'air et entraînant une fermentation. C'est le cas par exemple des choux et des légumineuses, connus pour cette action, mais également du pain qui, aéré, fermente. Il faudra alors privilégier les biscottes. De plus, l'air avalé peut être diminué en évitant de prendre des grosses bouchées, de boire à la paille, ou encore en limitant les boissons gazeuses. Il est conseillé d'éviter les eaux pétillantes, et de privilégier les eaux plates ou finement pétillantes.

Une fois que les symptômes de la phase de poussée diminuent, et que la phase de rémission s'installe, il faudra revenir à une alimentation équilibrée de façon progressive, en réintroduisant les aliments petit à petit afin de tester la tolérance. Si lors de la réintroduction d'un aliment des symptômes reviennent, il faut l'arrêter et le mettre de côté. Il est important de réintroduire un aliment à la fois et en petite quantité.

Le régime alimentaire en période de poussée et la réintroduction devront donc être bien expliqués au patient afin qu'il gère au mieux cette période difficile. Un tableau regroupant les aliments autorisés selon la phase dans laquelle le patient se trouve est présenté en Annexe 5 et pourra lui être remis afin de fixer toutes les choses dites. De plus, il faudra lui donner les clés pour modifier son comportement alimentaire, qui est tout aussi important que l'alimentation en tant que telle. Manger à heure fixe chaque jour est également un élément important à lui conseiller de mettre en place.

VI. Fatigue

La fatigue est souvent associée aux MICI en tant que telles et/ou aux traitements. Il s'agit d'un symptôme dont les patients se plaignent particulièrement. En effet, elle a un impact sur leur vie car elle va jouer sur le moral, engendrer un réveil difficile, avoir une incidence sur le cercle familial et favoriser l'isolement social (particulièrement chez les adolescents). Diverses solutions peuvent être mises en place afin de diminuer et de gérer au mieux cette fatigue.

- **Prévoir du temps pour chaque chose** : cela évitera de courir et de s'épuiser inutilement.
- **Organiser des pauses régulières** : ne pas attendre d'être fatigué pour en prendre une. Le fait d'entrecouper l'activité par des instants de repos et de détente permet de limiter la fatigue.
- **Prendre le temps de récupérer et s'accorder du temps pour soi** : si le besoin s'en fait sentir, il est important de faire une sieste ou de s'allonger. Il est de toute façon inutile de s'acharner lorsque l'on est fatigué, c'est contre-productif. Il est primordial de prendre soin de soi lors des moments difficiles, tout instant de détente sera bénéfique.
- **Savoir dire non** : il faut oser dire que l'on est fatigué et décliner une invitation à sortir ou un dîner par exemple. Il est important d'oser en parler, de respecter ses limites et de savoir être égoïste parfois.
- **Se faire aider** : ne pas hésiter à demander de l'aide pour les tâches ménagères par exemple, faire un drive pour les courses, se faire livrer le repas...
- **Améliorer son sommeil** : adapter la température de la chambre, trouver des solutions aux éventuels problèmes de ronflement du conjoint, etc. Il faudra éviter les écrans juste avant de dormir, ne pas faire d'activité physique, ne pas s'énerver et bien se détendre afin d'être dans de meilleures dispositions pour trouver le sommeil. De plus, respecter son cycle de sommeil et un rythme régulier est important.
- **Prendre part à des activités permettant de se détendre** : cela agira sur la fatigue mais aussi sur le stress et l'anxiété qui sont néfastes et peuvent également être sources d'épuisement. On trouve par exemple la relaxation, la méditation, la sophrologie, le yoga, l'acupuncture, l'hypnose, les massages et soins, la balnéothérapie, etc.

Le patient devra accepter de faire des activités différemment, l'acceptation est une clé pour le bien-être au quotidien avec sa pathologie.

VII. Voyage

Il est tout à fait possible de voyager et de partir en vacances avec une RCH, cela demande juste une certaine organisation et de s'y prendre un peu à l'avance. Si le patient est inquiet et anxieux de partir en vacances, on peut lui conseiller de commencer par de courts séjours (un week-end par exemple) pas trop loin de son domicile afin de se familiariser avec l'organisation. Une fois qu'il a assez confiance, il pourra partir pour des voyages plus longs et/ou plus loin. De plus, il peut être conseillé au patient de partir avec les coordonnées de son médecin traitant et de son ou ses spécialistes afin de pouvoir les joindre en cas de besoin.

Concernant son traitement, il est important que le patient emporte ce dont il a besoin pour toute la durée du séjour, mais également un peu plus au cas où un événement le contraindrait à ne pas rentrer à la date prévue. Il faudra également qu'il prenne son ordonnance avec lui, et s'il part à l'étranger, il est recommandé d'avoir un duplicata de l'ordonnance en anglais avec la prescription du médicament en DCI (Dénomination Commune Internationale) afin qu'elle puisse être comprise partout. Cela sera également utile pour un passage à la douane. Afin d'anticiper le problème d'une éventuelle perte de l'ordonnance, une copie rangée à un autre endroit que l'original, ou encore une copie numérique, pourra être prévue. De plus, on pourra conseiller au patient de prévoir une alerte sur son téléphone par exemple afin de ne pas oublier la prise de son traitement. En effet, le fait de changer ses habitudes et d'être en vacances est plus propice à un oubli que lors du quotidien.

En cas de traitement injectable devant être conservé à une température entre 2 et 8 °C, il faudra que le patient prévienne un sac isotherme, ou encore une valisette de transport fournie par le laboratoire, afin de conserver le médicament durant le trajet. Il faudra également s'assurer de la présence d'un réfrigérateur sur le lieu de vacances pour la conservation durant le séjour. En cas de déplacement en avion, il est préférable de contacter la compagnie aérienne quelques jours avant le départ afin de s'assurer des modalités de transport et de la procédure à suivre. L'hôtesse pourra notamment mettre le traitement au frais durant la période du vol. De plus, il faudra absolument prendre le traitement en cabine car les variations importantes de température en soute peuvent dénaturer le produit. Cela permet également d'avoir son traitement sur soi en cas de perte de bagage, et de ne pas se retrouver alors démuni à l'arrivée. Avant le voyage, le patient devra demander un certificat de transport à son médecin attestant de sa maladie et de la nécessité de transporter avec lui, et non en soute, des dispositifs d'injection [Annexe 6]. Tout traitement doit toujours être transporté dans sa boîte d'origine. (206)

Selon la destination, le patient pourra demander quelques conseils à son médecin. Il peut déjà lui être conseillé de boire uniquement de l'eau en bouteille et d'être vigilant quant à la possibilité de développer une infection alimentaire, notamment dans les pays dont le risque sanitaire est plus élevé. C'est particulièrement important pour les patients sous immunosuppresseurs ou biothérapies, dont le risque d'infection est plus élevé. Il faudra également faire attention aux aliments susceptibles d'irriter l'intestin.

VIII. Grossesse

Pour les femmes en âge de procréer, il faut savoir qu'il est possible de mener à bien une grossesse avec une RCH. Il est cependant conseillé de faire part du projet au gastro-entérologue afin de prendre les meilleures précautions possibles. Il faut sensibiliser la

patiente sur le fait qu'une grossesse ne doit être envisagée qu'en période de rémission. C'est indispensable pour que tout se passe dans de bonnes conditions et en toute sécurité. Il faudra alors que la patiente mette tout en œuvre afin de prolonger cette période de rémission tout au long de la grossesse, car une poussée représente un facteur de risque pour la maman et le fœtus. Si une poussée survient tout de même durant la grossesse, la patiente pourra être traitée de façon intensive. En effet, les effets bénéfiques de la gestion de cette crise seront bien supérieurs aux risques potentiels d'utilisation des médicaments pendant la grossesse, la plupart d'entre eux ayant un risque faible pour la maman et le fœtus. (210) (212)

IX. Sevrage tabagique

Bien que le tabac soit un facteur protecteur dans le développement de la RCH, une fois la pathologie installée, il sera recommandé au patient d'arrêter de fumer. En effet, cela engendre tellement de complications et de risques pour sa santé qu'il est important qu'il prenne conscience de l'impact positif du sevrage tabagique. Lorsque le patient exprime sa volonté d'arrêter de fumer, il est important de l'encourager car il s'agit d'une épreuve difficile. En tant que pharmacien, on pourra lui conseiller des substituts nicotiques en cas de besoin et lui dispenser les divers conseils associés. Le patient pourra aussi en parler à son médecin, qui pourrait alors le diriger vers un spécialiste le cas échéant. On peut également orienter le patient vers le "Tabac Info Service" qui propose divers éléments afin d'accompagner et d'aider le patient dans son sevrage. Des consultations médicales assurées par des médecins, sages-femmes ou infirmières tabacologues permettent un suivi avant, pendant et après l'arrêt du tabac. De plus, un suivi téléphonique personnalisé par un tabacologue au 3989 est proposé, ainsi qu'un e-coaching au travers d'une application à télécharger sur smartphone.

X. Vie familiale, sociale et professionnelle

Il est important de parler de sa maladie autour de soi. En effet, elle impacte le quotidien et il est donc primordial de pouvoir en parler avec ses proches. Si c'est difficile, les associations de patients peuvent aider à trouver les mots. Le patient peut également faire lire de la documentation à ses proches afin de les aider à mieux comprendre la maladie. Il n'est pas nécessaire d'en parler à tout le monde, mais essentiel de le faire avec l'entourage familial et les amis proches. En effet, il est important de pouvoir en parler à quelqu'un si besoin, d'avoir une oreille attentive et compréhensive lorsque le poids de la maladie se fait trop lourd. Il ne faut pas rester seul avec ses angoisses. Au-delà de l'entourage, les associations de patients permettent également de parler avec des gens qui comprennent la maladie et ses répercussions, qui vivent la même chose. Enfin, le patient ne doit pas hésiter à parler à l'équipe médicale de ses éventuelles angoisses, poser toutes ses questions, ou encore dire qu'il n'a pas compris et demander une nouvelle explication. L'équipe médicale est là pour aider et accompagner le patient.

Concernant la vie professionnelle, la maladie peut poser certains problèmes de compatibilité avec le travail, mais des solutions existent comme l'aménagement des horaires, le temps partiel thérapeutique, le télétravail, etc. De plus, la reconnaissance de travailleur handicapé apporte de nombreux avantages, le patient ne doit pas hésiter à se renseigner sur son éligibilité à ce statut. Lors d'un entretien d'embauche, il faut garder en tête qu'il n'est en aucun cas obligatoire de mentionner son état de santé ou de répondre à toute question le

concernant. Cependant, une fois en poste, il est conseillé au patient d'en parler avec son employeur et le médecin du travail, surtout en cas de besoin d'un aménagement de poste ou d'absences régulières par exemple. En ce qui concerne les collègues de travail, rien n'oblige le patient à en parler, c'est une décision strictement personnelle. Cela peut dépendre notamment de la gravité de sa maladie et de son impact sur sa vie professionnelle. Il faut toutefois penser que garder le secret peut être une source de stress, ce qui n'est jamais positif. Si le patient décide d'en parler, il n'est pas obligé de rentrer dans les détails, une explication claire et succincte suffit, il faut aller à l'essentiel et dire les choses simplement. Les collègues de travail peuvent être assez durs et impitoyables parfois, mais une fois informés, ils pourront faire preuve d'une plus grande compréhension et souplesse, ce qui facilitera l'organisation de l'équipe.

Conclusion

La RCH est une maladie complexe qui reste encore méconnue à plusieurs niveaux, ce qui l'amène à être un sujet de travail pour de nombreux chercheurs. Cette pathologie est une combinaison de facteurs génétiques prédisposants et de facteurs environnementaux dont le lien de causalité est toujours à prouver. La physiopathologie reste encore à définir exactement, même si l'on sait qu'elle est liée à une réponse immunitaire exagérée associée à un défaut de barrière intestinale, avec une hyperactivité muqueuse aux bactéries commensales. Beaucoup d'équipes travaillent sur cette pathologie afin d'en élucider tous les facteurs déclenchants ainsi que les mécanismes physiopathologiques exacts. Cela permettrait alors de développer des thérapeutiques plus ciblées et efficaces pour la prise en charge des patients.

Actuellement, la prise en charge repose essentiellement sur un traitement médicamenteux, mais peut également avoir recours à la chirurgie. Le but des traitements est d'induire et de maintenir la rémission clinique chez les patients, avec un contrôle de leurs symptômes et une amélioration de leur qualité de vie, mais également une rémission endoscopique avec obtention de la cicatrisation des muqueuses. Le traitement médicamenteux repose essentiellement sur quatre classes thérapeutiques, à savoir les aminosalicylés, les corticoïdes, les immunosuppresseurs et les biothérapies.

Les différents traitements utilisés aujourd'hui ne sont pas efficaces à 100 % chez tous les patients et peuvent entraîner des effets indésirables incompatibles avec la poursuite du traitement. C'est pourquoi les recherches continuent afin de développer de nouveaux traitements dans la prise en charge de la RCH. C'est le cas du tofacitinib et de l'ustékinumab qui ont obtenu récemment une AMM dans la RCH, mais également de l'étrolizumab, très prometteur pour cette indication, qui est encore actuellement en cours d'étude clinique de phase III. Ce ne sera certainement pas les derniers traitements qui seront développés et utilisés dans la RCH, puisque beaucoup d'autres molécules sont à l'étude dans le traitement de cette maladie. Un avenir prometteur s'offre alors aux patients atteints de cette pathologie, dont la prise en charge reste actuellement difficile.

Enfin, au-delà du traitement médicamenteux ou chirurgical, de nombreux conseils peuvent être donnés aux patients atteints de RCH afin d'améliorer leur quotidien. En tant que pharmacien, on pense en premier lieu au traitement. Divers conseils peuvent effectivement leur être donnés à ce propos et concernant les modalités d'administration, notamment pour les traitements injectables, mais ce n'est pas tout. S'agissant d'une pathologie digestive, l'alimentation fait partie des préoccupations et des premières interrogations des patients. Divers conseils pourront alors leur être donnés afin de gérer au mieux leur alimentation durant les périodes de poussées et le retour à une alimentation équilibrée en période de rémission. Enfin, on pourra accompagner le patient en lui prodiguant divers conseils pour sa vie courante, que ce soit pour l'activité physique et sportive, la gestion de la fatigue, la vie familiale, sociale et professionnelle, le sevrage tabagique, mais également concernant le désir de grossesse d'une femme en âge de procréer, ou encore le voyage et les vacances. Les associations de patients permettent d'accompagner au mieux dans la vie quotidienne avec la maladie et des programmes d'éducation thérapeutique existent. Cependant, le patient doit pouvoir compter également sur son pharmacien, acteur de santé de proximité, pour lui prodiguer les meilleurs conseils.

Bibliographie

1. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc.* nov 2014;89(11):1553-63.
2. Rectocolite hémorragique (RCH) [Internet]. [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.digestscience.com/fr/pathologies/rectocolite-hemorragique-rch>
3. Rectocolite hémorragique - AFA [Internet]. [cité 23 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/categorie/rectocolite-hemorragique.html>
4. Les atteintes dans la Rectocolite hémorragique (RCH) [Internet]. [cité 23 janv 2020]. Disponible sur: <https://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-atteintes.php>
5. Fréquence et symptômes [Internet]. [cité 9 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/rectocolite-hemorragique/frequence-et-symptomes.html>
6. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *The Lancet.* avr 2017;389(10080):1756-70.
7. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut.* 1 avr 2014;63(4):588-97.
8. Logan I, Bowlus CL. The geoepidemiology of autoimmune intestinal diseases. *Autoimmun Rev.* 1 mars 2010;9(5):A372-8.
9. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis.* mars 2006;12(3):218-26.
10. Gower-Rousseau C. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE ET ÉVOLUTION DANS LE TEMPS ET L'ESPACE DE L'INCIDENCE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES DANS LE NORD-OUEST DE LA FRANCE (1988-2014) / DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGY AND TIME AND SPACE EVOLUTION OF THE INCIDENCE OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN NORTHWEST FRANCE (1988-2014). 23/04/2019. :9.
11. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis.* 1 févr 2013;45(2):89-94.
12. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas J-L, Merle V, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988–2007). *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(10):1133-42.
13. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 1 juin 2017;11(6):649-70.
14. Orphanet, Goulet O. Fiche Pratique « La recto-colite hémorragique » [Internet]. 2010. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Recto-coliteHemorragique-FRfrPub34v01.pdf>

15. Dalibon P. Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique, de grandes similitudes. *Actual Pharm.* 1 avr 2015;54(545):20-4.
16. Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative Colitis. *Am Fam Physician.* 15 mai 2013;87(10):699-705.
17. Hagneré E. Place de l'Éducation Thérapeutique du Patient dans la prise en charge de la Rectocolite Hémorragique.
18. Prise en charge d'une colite aiguë grave [Internet]. FMC-HGE. [cité 22 janv 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/prise-en-charge-dune-colite-aigue-grave/
19. Poussées sévères de RCH, Score de Lichtiger » SNFCP [Internet]. SNFCP. 2017 [cité 7 août 2019]. Disponible sur: <https://www.snfcpc.org/questionnaires-outils/maladies-inflammatoires/poussees-severes-de-rch-score-de-lichtiger/>
20. Fiche Score de MAYO - Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [Internet]. [cité 7 août 2019]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/outils/mayo-score-uc-dai/fiche-score-de-mayo.html>
21. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev.* avr 2014;13(4-5):463-6.
22. Benseffaj N, Atouf O, Ouadghiri S, Brick C, Essakalli M. Valeur diagnostique des auto-anticorps dans les maladies auto-immunes. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1 oct 2012;27(5):233-6.
23. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Intérêt de la Calprotectine fécale dans la prise en charge des MICI : un point sur la littérature [Internet]. SFNGE. 2010. Disponible sur: <https://www.snfge.org/gastroscoop/interet-de-la-calprotectine-fecale-dans-la-prise-en-charge-des-mici-un-point-sur-la>
24. Moran CP, Neary B, Doherty GA. Endoscopic evaluation in diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Endosc.* 16 déc 2016;8(20):723-32.
25. Prieux-Klotz C, Abitbol V. Intérêt des scores endoscopiques dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Presse Médicale.* 1 avr 2017;46(4):374-80.
26. Score d'activité endoscopique de la RCH, UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) » SNFCP [Internet]. [cité 22 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.snfcpc.org/questionnaires-outils/maladies-inflammatoires/score-dactivite-endoscopique-de-rch-uceis-ulcerative-colitis-endoscopic-index-of-severity/>
27. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc.* 1 juill 2019;94(7):1357-73.
28. Examens lors de la Rectocolite Hémorragique (RCH) [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-examens.php>
29. Larabi A, Barnich N, Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy.* 9 juill 2019;0(0):1-14.
30. Klotz C, Barret M, Dhooge M, Oudjit A, Chaussade S, Coriat R, et al. Rectocolite hémorragique : conduite diagnostique et prise en charge thérapeutique. *Presse Médicale.* 1 févr 2015;44(2):144-9.

31. Desreumaux P. NOD2/CARD15 et maladie de Crohn. Datarevues03998320002906-7696 [Internet]. 29 févr 2008 [cité 12 août 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/100291>
32. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. janv 2017;152(2):313-321.e2.
33. McGovern D, Kugathasan S, Cho JH. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. oct 2015;149(5):1163.
34. Cho JH, Weaver CT. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 1 oct 2007;133(4):1327-39.
35. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet*. déc 2009;41(12):1330-4.
36. Brant SR. Exposed: The Genetic Underpinnings of Ulcerative Colitis Relative to Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 1 févr 2009;136(2):396-9.
37. Anderson CA, Massey DCO, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Fisher SA, et al. Investigation of Crohn's Disease Risk Loci in Ulcerative Colitis Further Defines Their Molecular Relationship. *Gastroenterology*. 1 févr 2009;136(2):523-529.e3.
38. Fisher SA, Tremelling M, Anderson CA, Gwilliam R, Bumpstead S, Prescott NJ, et al. Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nat Genet*. juin 2008;40(6):710-2.
39. Khasawneh M, Spence AD, Addley J, Allen PB. The role of smoking and alcohol behaviour in the management of inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 oct 2017;31(5):553-9.
40. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*. 1 août 2014;8(8):717-25.
41. Uzan A, Jolly D, Berger E, Diebold M-D, Geoffroy P, Renard P, et al. Effet protecteur de l'appendicectomie contre la rectocolite hémorragique. /data/revues/03998320/00250003/239/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 3 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/98671>
42. Rectocolite hémorragique, une appendicectomie peut démultiplier le risque de cancer du côlon [Internet]. *Inserm - La science pour la santé*. [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/rectocolite-hemorragique-appendicectomie-peut-demultiplier-risque-cancer-colon>
43. P593 Une base de données nationale sur la colectomie et le cancer colorectal dans la colite ulcéreuse: quel est le rôle de l'appendicectomie? [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s/abstracts-2019/item/p593-a-national-database-study-on-colectomy-and-colorectal-cancer-in-ulcerative-colitis-what-is-the-role-of-appendectomy.html>
44. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 1 mai 2004;126(6):1504-17.
45. Ekobom A, Montgomery SM. Environmental risk factors (excluding tobacco and microorganisms): critical analysis of old and new hypotheses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 juin 2004;18(3):497-508.

46. Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gomborg M, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: A case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis*. 1 déc 2011;5(6):577-84.
47. Khalili H, Chan SSM, Lochhead P, Ananthakrishnan AN, Hart AR, Chan AT. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. sept 2018;15(9):525-35.
48. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. janv 2017;152(2):398-414.e6.
49. Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, et al. Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. mars 1998;10(3):243-9.
50. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Carbonnel F. Animal Protein Intake and Risk of Inflammatory Bowel Disease: The E3N Prospective Study. *Am J Gastroenterol*. oct 2010;105(10):2195-201.
51. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, deB Edwardes MD, Shah S, Ransil B, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 1 oct 2003;98(10):2203-8.
52. Mawdsley JE, Macey MG, Feakins RM, Langmead L, Rampton DS. The Effect of Acute Psychologic Stress on Systemic and Rectal Mucosal Measures of Inflammation in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 1 août 2006;131(2):410-9.
53. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol*. 1 mai 2000;95(5):1213-20.
54. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R, et al. Stressful Life Events as a Risk Factor for Inflammatory Bowel Disease Onset: A Population-Based Case–Control Study. *Am J Gastroenterol*. janv 2007;102(1):122-31.
55. Vidal A, Gómez-Gil E, Sans M, Portella M, Salamero M, Piqué J, et al. Life Events and Inflammatory Bowel Disease Relapse: A Prospective Study of Patients Enrolled in Remission. *Am J Gastroenterol*. avr 2006;101(4):775-81.
56. Levenstein RGM and S. The Role of Stress in the Development and Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiological Evidence. *Curr Mol Med [Internet]*. 31 mai 2008 [cité 21 nov 2019]; Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/67037/article>
57. Rodríguez L a. G, González-Pérez A, Johansson S, Wallander M-A. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(4):309-15.
58. Cornish J, Tan E, Simillis C, Clark S, Teare J, Tekkis P. The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 1 sept 2008;103:2394-400.
59. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic Review: The Role of Breastfeeding in the Development of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr*. 1 sept 2009;155(3):421-6.
60. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1 nov 2004;80(5):1342-52.

61. Rigas A, Rigas B, Glassman M, Yen Y-Y, Lan SJ, Petridou E, et al. Breast-feeding and maternal smoking in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in childhood. *Ann Epidemiol.* 1 juill 1993;3(4):387-92.
62. Hugot J-P, Viala J. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien. :8.
63. Weinstock JV, Summers R, Elliott DE. Helminths and harmony. *Gut.* 1 janv 2004;53(1):7-9.
64. Fiasse R, Latinne D. Intestinal helminths: a clue explaining the low incidence of inflammatory bowel diseases in Sub-Saharan Africa? Potential benefits and hazards of helminth therapy. *Acta Gastro-Enterol Belg.* déc 2006;69(4):418-22.
65. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* déc 2011;106(12):2133-42.
66. Hausmann M, Kiessling S, Mestermann S, Webb G, Spöttl T, Andus T, et al. Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 1 juin 2002;122(7):1987-2000.
67. Bertin B. Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) - Cours dispensé à la faculté de Lille. 2016.
68. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *The Lancet.* 3 nov 2012;380(9853):1606-19.
69. CDU-HGE. Les fondamentaux de la pathologie digestive. Elsevier Masson. 2014. 288 p.
70. Kökten T, Hansmann F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale [Internet]. 2016 [cité 28 janv 2020];(2). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/60106>
71. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, et al. Characteristics of Intestinal Dendritic Cells in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 1 juill 2005;129(1):50-65.
72. (2006/04) MICI et dysfonction immunitaire [Internet]. [cité 28 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2006-1/200604-mici-et-dysfonction-immunitaire.html>
73. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, et al. Interleukin-13 Is the Key Effector Th2 Cytokine in Ulcerative Colitis That Affects Epithelial Tight Junctions, Apoptosis, and Cell Restitution. *Gastroenterology.* 1 août 2005;129(2):550-64.
74. Head KA, Jurenka JS. Inflammatory Bowel Disease Part I: Ulcerative Colitis – Pathophysiology and Conventional and Alternative Treatment Options. *Altern Med Rev.* 2003;8(3):37.
75. Johansson MEV, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, Jabbar KS, Xia L, Xu H, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut.* 1 févr 2014;63(2):281-91.
76. Shi Y-J, Gong H-F, Zhao Q-Q, Liu X-S, Liu C, Wang H. Critical role of toll-like receptor 4 (TLR4) in dextran sulfate sodium (DSS)-induced intestinal injury and repair. *Toxicol Lett.* 15 oct 2019;315:23-30.

77. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest.* 15 mai 2004;113(10):1490-7.
78. Reinisch W, Panés J, Khurana S, Toth G, Hua F, Comer GM, et al. Anrukinzumab, an anti-interleukin 13 monoclonal antibody, in active UC: efficacy and safety from a phase IIa randomised multicentre study. *Gut.* juin 2015;64(6):894-900.
79. Gerlach K, Hwang Y, Nikolaev A, Atreya R, Dornhoff H, Steiner S, et al. T H 9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells. *Nat Immunol.* juill 2014;15(7):676-86.
80. Buonocore S, Ahern PP, Uhlig HH, Ivanov II, Littman DR, Maloy KJ, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature.* avr 2010;464(7293):1371-5.
81. Geremia A, Arancibia-Cárcamo CV, Fleming MPP, Rust N, Singh B, Mortensen NJ, et al. IL-23-responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. *J Exp Med.* 6 juin 2011;208(6):1127-33.
82. VIDAL - Rectocolite hémorragique - Traitements [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/4021/rectocolite_hemorragique/traitements/
83. Hemperly A, Sandborn WJ, Vande Casteele N. Clinical Pharmacology in Adult and Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 29 nov 2018;24(12):2527-42.
84. VIDAL - PENTASA 1 g cp - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: http://isipharm.vidal.fr//Medicament/pentasa_1_g_cp-105224-pharmacodynamie.htm
85. VIDAL - FIVASA 400 mg cp enr gastrorésis - Indications [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/fivasa_400_mg_cp_enr_gastroresis-6810-indications.htm
86. VIDAL - PENTASA 1 g cp - Indications [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: http://isipharm.vidal.fr//Medicament/pentasa_1_g_cp-105224-indications.htm
87. VIDAL - ROWASA 500 mg cp enr gastrorésis - Indications [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <http://isipharm.vidal.fr//Medicament/rowasa-14624-indications.htm>
88. VIDAL - SALAZOPYRINE 500 mg cp enr gastrorésis - Indications [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <http://isipharm.vidal.fr//Medicament/salazopyrine-14702-indications.htm>
89. VIDAL - FIVASA 500 mg suppos - Indications [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/fivasa_500_mg_suppos-18706-indications.htm
90. VIDAL - PENTASA 1 g suppos - Indications [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <http://isipharm.vidal.fr//Medicament/pentasa-12923-indications.htm>
91. VIDAL - ROWASA 500 mg suppos - Indications [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <http://isipharm.vidal.fr//Medicament/rowasa-14625-indications.htm>
92. VIDAL - QUADRASA 2 g pdre p sol rect - Indications [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/quadrasa-14075-indications.htm>
93. VIDAL - PENTASA 1 g/100 ml susp rect - Indications [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <http://isipharm.vidal.fr//Medicament/pentasa-12924-indications.htm>

94. VIDAL - DIPENTUM 250 mg gél - Indications [Internet]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/dipentum-5375-indications.htm>
95. Les dérivés aminosalicylés : ROWASA®, FIVASA®, PENTASA®, DIPENTUM®, SALAZOPYRINE®, QUADRASA® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-derivees-aminosalicyles-rowasa-fivasa-pentasa-dipentum-salazopyrine-quadrassa>
96. CORTIMENT (budésonide), corticoïde d'action locale [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2744499/fr/cortiment-budesonide-corticoide-d-action-locale
97. VIDAL - BETNESOL 0,50 mg cp efferv - Indications [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <http://isipharm.vidal.fr//Medicament/betnesol-2109-indications.htm>
98. VIDAL - CELESTENE 2 mg cp dispers séc - Indications [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/celestene-3439-indications.htm>
99. VIDAL - DECTANCYL 0,5 mg cp - Indications [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/dectancyl-4820-indications.htm>
100. VIDAL - MEDROL 16 mg cp - Indications [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <http://isipharm.vidal.fr//Medicament/medrol-187497-indications.htm>
101. VIDAL - SOLUPRED 20 mg cp efferv - Indications [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/solupred-15219-indications.htm>
102. VIDAL - CORTANCYL 20 mg cp séc - Indications [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/cortancyl-4500-indications.htm>
103. VIDAL - BETNESOL 5 mg/100 ml sol rect en poche - Indications [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/betnesol-2112-indications.htm>
104. VIDAL - COLOFOAM mousse rect - Indications [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: http://isipharm.vidal.fr//Medicament/colofoam_mousse_rect-4255-indications.htm
105. VIDAL - Rectocolite hémorragique - Prise en charge [Internet]. [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recommandations/4021/rectocolite_hemorragique/prise_en_charge/
106. Dine T. Traitement des MICI - Cours dispensé à la faculté de Lille. 2016.
107. VIDAL - IMUREL 50 mg cp pellic - Effets indésirables [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/imurel-65182-effets_indesirables.htm
108. VIDAL - IMUREL 50 mg cp pellic - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/imurel-65182-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm

109. VIDAL - METHOTREXATE BELLON 2,5 mg cp - Effets indésirables [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/methotrexate_bellon-10852-effets_indesirables.htm
110. VIDAL - NEORAL 50 mg caps molle - Effets indésirables [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/neoral-11605-effets_indesirables.htm
111. VIDAL - IMUREL 50 mg cp pellic - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/imurel-65182-pharmacodynamie.htm>
112. VIDAL - IMUREL 50 mg cp pellic - Contre-indications [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/imurel-65182-contre-indications.htm>
113. VIDAL - Méthotrexate [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/substances/2347/methotrexate/>
114. VIDAL - IMETH 10 mg cp séc - Effets indésirables [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/imeth_10_mg_cp_sec-90763-effets_indesirables.htm
115. VIDAL - METHOTREXATE BELLON 2,5 mg cp - Contre-indications [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/methotrexate_bellon-10852-contre-indications.htm
116. VIDAL - Ciclosporine [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/substances/4024/ciclosporine/>
117. VIDAL - NEORAL 50 mg caps molle - Contre-indications [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/neoral_50_mg_caps_molle-11605-contre-indications.htm
118. Infliximab (REMICADE®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Août 2019] [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Infliximab__REMICADEJ_.html
119. Adalimumab (HUMIRA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Août 2019] [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Adalimumab_HUMIRA.html
120. Golimumab (SIMPONI®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Août 2019] [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Golimumab__SIMPONIJ_.html
121. VIDAL - Infliximab [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/substances/18833/infliximab/>
122. VIDAL - Adalimumab [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/substances/22520/adalimumab/>
123. VIDAL - Golimumab [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/substances/23227/golimumab/>
124. VIDAL - REMICADE 100 mg pdre p sol diluer p perf - Indications [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: <https://www-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/remicade-14286-indications.htm>

125. VIDAL - HUMIRA 40 mg/0,4 ml sol inj en stylo prérempli - Indications [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: <https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/humira-169160-indications.htm>
126. VIDAL - SIMPONI 100 mg sol inj en stylo prérempli - Indications [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: <https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/simoni-133694-indications.htm>
127. VIDAL - REMICADE 100 mg pdre p sol diluer p perf - Prescription / délivrance / prise en charge [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/remicade_100_mg_pdre_p_sol_diluer_p_perf-14286-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm
128. Meddispar - 3400930042687 - HUMIRA [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/HUMIRA-40-B-2/\(type\)/name/\(value\)/humira/\(cip\)/3400930042687#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/HUMIRA-40-B-2/(type)/name/(value)/humira/(cip)/3400930042687#nav-buttons)
129. Meddispar - 3400927568480 - SIMPONI [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/SIMPONI-100-B-1/\(type\)/name/\(value\)/simponi/\(cip\)/3400927568480#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/SIMPONI-100-B-1/(type)/name/(value)/simponi/(cip)/3400927568480#nav-buttons)
130. VIDAL - REMICADE 100 mg pdre p sol diluer p perf - Contre-indications [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/remicade-14286-contre-indications.htm>
131. VIDAL - HUMIRA 40 mg/0,4 ml sol inj en stylo prérempli - Contre-indications [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/humira-169160-contre-indications.htm>
132. VIDAL - SIMPONI 100 mg sol inj en stylo prérempli - Contre-indications [Internet]. [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/simoni-133694-contre-indications.htm>
133. VIDAL - REMICADE 100 mg pdre p sol diluer p perf - Modalités de conservation [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/remicade-14286-modalites_de_conservation.htm
134. VIDAL - FLIXABI 100 mg pdre p sol diluer p perf - Modalités de conservation [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/flixabi-171729-modalites_de_conservation.htm
135. VIDAL - HUMIRA 40 mg/0,4 ml sol inj en stylo prérempli - Modalités de conservation [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/humira-169160-modalites_de_conservation.htm
136. VIDAL - IMRALDI 40 mg sol inj en stylo prérempli - Modalités de conservation [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/imraldi-195683-modalites_de_conservation.htm
137. VIDAL - SIMPONI 100 mg sol inj en stylo prérempli - Modalités de conservation [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur: https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/simoni-133694-modalites_de_conservation.htm
138. Les médicaments biosimilaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)

139. Bon usage du médicament - Les médicaments biosimilaires - HAS [Internet]. 2017 [cité 26 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/bum_medicaments_biosimilaires_v1.pdf
140. Rapport - Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires - 2 Mai 2016 [Internet]. 2016 mai [cité 26 mai 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/content/download/88209/1110173/version/1/file/Rapport-biosimilaires-2mai2016.pdf>
141. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramiterre E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. févr 2017;76(2):355-63.
142. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis*. févr 2017;76(2):346-54.
143. Meyer A, Rudant J, Drouin J, Coste J, Carbonnel F, Weill A. The effectiveness and safety of infliximab compared with biosimilar CT-P13, in 3112 patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. août 2019;50(3):269-77.
144. Choe J-Y, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, Baranauskaite A, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis*. 1 janv 2017;76(1):58-64.
145. Commission de la Transparence - Amgevita [Internet]. 2018 juill [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16979_AMGEVITA_PIS_INS_Avis2_CT16979.pdf
146. Commission de la Transparence - Hulio [Internet]. 2018 nov [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17415_HULIO_PIS_INS_AVIS2_CT17415.pdf
147. Commission de la Transparence - Hyrimoz [Internet]. 2018 sept [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17184_HYRIMOZ_INS_Avis2_CT17184.pdf
148. Commission de la Transparence - Imraldi [Internet]. 2018 juill [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17068_IMRALDI_PIS_INS_Avis2_CT17068.pdf
149. Commission de la Transparence - Idacio [Internet]. 2019 juin [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17766_IDACIO_PIS_INS_Avis2_CT17766.pdf
150. Weinblatt ME, Baranauskaite A, Niebrzydowski J, Dokoupilova E, Zielinska A, Jaworski J, et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2018;70(1):40-8.
151. Frampton JE. SB5: An Adalimumab Biosimilar. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. oct 2018;32(5):507-10.

152. Kamat N, Kedia S, Ghoshal UC, Nehra A, Makharia G, Sood A, et al. Effectiveness and safety of adalimumab biosimilar in inflammatory bowel disease: A multicenter study. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol*. févr 2019;38(1):44-54.
153. VIDAL - Védolizumab [Internet]. [cité 26 mai 2020]. Disponible sur: <https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/substances/24237/vedolizumab/>
154. VIDAL - ENTYVIO 300 mg pdre p sol diluer p sol p perf - Posologie et mode d'administration [Internet]. [cité 26 mai 2020]. Disponible sur: https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/entyvio_300_mg_pdre_p_sol_diluer_p_sol_p_perf-144145-posologie_et_mode_d_administration.htm
155. VIDAL - ENTYVIO 300 mg pdre p sol diluer p sol p perf - Prescription / délivrance / prise en charge [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/entyvio_300_mg_pdre_p_sol_diluer_p_sol_p_perf-144145-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm
156. Commission de la transparence - Entyvio sous cutanée [Internet]. 2020 sept [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18606_ENTYVIO_SC_PIC_INS_AvisDef_CT18606.pdf
157. VIDAL - ENTYVIO 300 mg pdre p sol diluer p sol p perf - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 26 mai 2020]. Disponible sur: https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/entyvio_300_mg_pdre_p_sol_diluer_p_sol_p_perf-144145-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm
158. VIDAL - ENTYVIO 300 mg pdre p sol diluer p sol p perf - Effets indésirables [Internet]. [cité 26 mai 2020]. Disponible sur: https://www- Vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/Medicament/entyvio_300_mg_pdre_p_sol_diluer_p_sol_p_perf-144145-effets_indesirables.htm
159. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *Httpdxdoiorgressources-Electron-Lillefr101056NEJMoa1215734* [Internet]. 21 août 2013 [cité 28 janv 2020]; Disponible sur: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1215734?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
160. Lam MC, Bressler B. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. *Immunotherapy*. 2014;6(9):963-71.
161. Loftus EV, Colombel J-F, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 1 avr 2017;11(4):400-11.
162. Beaugerie L, Blain A, Brazier F, Gornet J-M, Parc Y. Traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique dans sa forme étendue (colite grave exclue). *Datavues03998320002810-C2974* [Internet]. 29 févr 2008 [cité 26 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/99790>
163. COLOPROCTECTOMIE TOTALE ET ANASTOMOSE ILEO ANALE - FICHE [Internet]. 2016 [cité 27 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/COLOPROCTECTOMIE-TOTALE-ET-ANASTOMOSE-ILEO-ANALE.pdf>

164. Panés J, Gisbert JP. Eficacia de tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol*. 1 juin 2019;42(6):403-12.
165. pharmacies.fr LM des. Xeljanz 5 mg : prise en charge étendue - 02/07/2019 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/190702-xeljanz-5-mg-prise-en-charge-etendue.html>
166. D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Ther Adv Gastroenterol* [Internet]. 16 mai 2019 [cité 29 mai 2020];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6535722/>
167. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 4 mai 2017;376(18):1723-36.
168. Park SC, Jeen YT. Current and Emerging Biologics for Ulcerative Colitis. *Gut Liver*. janv 2015;9(1):18-27.
169. Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, et al. Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis: Health-Related Quality of Life in Phase 3 Randomised Controlled Induction and Maintenance Studies. *J Crohns Colitis*. 24 janv 2018;12(2):145-56.
170. Commission de la transparence - Xeljanz [Internet]. 2019 mars [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17229_XELJANZ_RCH_PIC_INS_Avis3_CT17198&17229.pdf
171. XELJANZ dans la rectocolite hémorragique : nouveau dosage à 10 mg et remboursement du dosage à 5 mg [Internet]. VIDAL. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/23553/xeljanz_dans_la_rectocolite_hemorragique_nouvea_u_dosage_a_10_mg_et_remboursement_du_dosage_a_5_mg/
172. VIDAL - XELJANZ 10 mg cp pellic - Posologie et mode d'administration [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/xeljanz-194213-posologie_et_mode_d_administration.htm
173. VIDAL - XELJANZ 10 mg cp pellic - Effets indésirables [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/xeljanz-194213-effets_indesirables.htm
174. Mammar N, Le Breguero F. Xeljanz (tofacitinib) : nouvelles recommandations d'utilisation chez les patients à risque élevé de thrombose - Lettre aux professionnels de santé (06/02/2020) [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/content/download/172989/2260679/version/2/file/20200206_D_HPC_Xeljanz.pdf
175. Koncz T, Mollo L, Plouvier B. XELJANZ (tofacitinib) – Ne plus prescrire 10 mg deux fois par jour chez les patients ayant un risque élevé d'embolie pulmonaire - Lettre aux professionnels de santé (06/06/2019) [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/content/download/161715/2116621/version/1/file/DHPC-Xeljanz-28Mai2019.pdf>
176. Restriction d'utilisation du Xeljanz (tofacitinib) - Point d'Information actualisé le 06/02/2020 - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Restriction-d-utilisation-du-Xeljanz-tofacitinib-Point-d-Information-actualise-le-06-02-2020>

177. VIDAL - XELJANZ 10 mg cp pellic - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/xeljanz-194213-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm
178. VIDAL - XELJANZ 10 mg cp pellic - Fertilité / grossesse / allaitement [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/xeljanz-194213-fertilite_grossesse_allaitement.htm
179. VIDAL - XELJANZ 10 mg cp pellic - Contre-indications [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/xeljanz-194213-contre-indications.htm>
180. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(4):454-65.
181. Meddispar - 3400930088111 - XELJANZ [Internet]. [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/XELJANZ-5-B-56/\(type\)/letter/\(value\)/X/\(cip\)/3400930088111#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/XELJANZ-5-B-56/(type)/letter/(value)/X/(cip)/3400930088111#nav-buttons)
182. Commission de la transparence - Stelara RCH [Internet]. 2020 juill [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18134_STELARA_RCH_PIC_EI_AvisDef_CT18134.pdf
183. VIDAL - STELARA 90 mg sol inj en seringue préremplie - Indications [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <http://isipharm.vidal.fr//Medicament/stelara-98535-indications.htm>
184. VIDAL - Ustékinumab [Internet]. [cité 20 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/23169/ustekinumab/>
185. Adedokun OJ, Xu Z, Marano C, O'Brien C, Szapary P, Zhang H, et al. Ustekinumab Pharmacokinetics and Exposure Response in a Phase 3 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 sept 2020;18(10):2244-2255.e9.
186. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 26 sept 2019;381(13):1201-14.
187. Ochsenkühn T, Tillack C, Szokodi D, Janelidze S, Schnitzler F. Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis. *United Eur Gastroenterol J.* févr 2020;8(1):91-8.
188. VIDAL - STELARA 130 mg sol diluer p perf - Posologie et mode d'administration [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: http://isipharm.vidal.fr//Medicament/stelara_130_mg_sol_diluer_p_perf-176309-posologie_et_mode_d_administration.htm
189. VIDAL - STELARA 90 mg sol inj en seringue préremplie - Effets indésirables [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: http://isipharm.vidal.fr//Medicament/stelara-98535-effets_indesirables.htm
190. VIDAL - STELARA 90 mg sol inj en seringue préremplie - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: http://isipharm.vidal.fr//Medicament/stelara-98535-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm

191. VIDAL - STELARA 90 mg sol inj en seringue préremplie - Fertilité / grossesse / allaitement [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: http://isipharm.vidal.fr//Medicament/stelara-98535-fertilite_grossesse_allaitement.htm
192. VIDAL - STELARA 90 mg sol inj en seringue préremplie - Contre-indications [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: <http://isipharm.vidal.fr//Medicament/stelara-98535-contre-indications.htm>
193. VIDAL - STELARA 130 mg sol diluer p perf - Prescription / délivrance / prise en charge [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: http://isipharm.vidal.fr//Medicament/stelara_130_mg_sol_diluer_p_perf-176309-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm
194. Meddispar - 3400937484954 - STELARA [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/STELARA-90-B-1/\(type\)/letter/\(value\)/S/\(cip\)/3400937484954#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/STELARA-90-B-1/(type)/letter/(value)/S/(cip)/3400937484954#nav-buttons)
195. VIDAL - STELARA 90 mg sol inj en seringue préremplie - Précautions particulières de conservation [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: http://isipharm.vidal.fr//Medicament/stelara-98535-precautions_particulieres_de_conservation.htm
196. VIDAL - STELARA 130 mg sol diluer p perf - Durée de conservation [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: http://isipharm.vidal.fr//Medicament/stelara_130_mg_sol_diluer_p_perf-176309-duree_de_conservation.htm
197. Tang MT, Keir ME, Erickson R, Stefanich EG, Fuh FK, Ramirez-Montagut T, et al. Review article: nonclinical and clinical pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics of etrolizumab, an anti- β 7 integrin therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2018;47(11):1440-52.
198. Lichnog C, Klabunde S, Becker E, Fuh F, Tripal P, Atreya R, et al. Cellular Mechanisms of Etrolizumab Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Front Pharmacol* [Internet]. 1 févr 2019 [cité 28 août 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6367223/>
199. Fiorino G, Gilardi D, Danese S. The clinical potential of etrolizumab in ulcerative colitis: hypes and hopes. *Ther Adv Gastroenterol.* juill 2016;9(4):503-12.
200. Pérez-Jeldres T, Tyler CJ, Boyer JD, Karuppuchamy T, Bamias G, Dulai PS, et al. Cell Trafficking Interference in Inflammatory Bowel Disease: Therapeutic Interventions Based on Basic Pathogenesis Concepts. *Inflamm Bowel Dis.* févr 2019;25(2):270-82.
201. Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet.* 26 juill 2014;384(9940):309-18.
202. Sandborn WJ, Vermeire S, Tyrrell H, Hassanali A, Lacey S, Tole S, et al. Etrolizumab for the Treatment of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: An Overview of the Phase 3 Clinical Program. *Adv Ther.* 1 juill 2020;37(7):3417-31.
203. Rosenfeld G, Parker CE, MacDonald JK, Bressler B. Etrolizumab for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [cité 28 août 2020];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011661.pub2/full>

204. Motaghi E, Ghasemi-Pirbaluti M, Zabihi M. Etrolizumab versus infliximab in the treatment of induction phase of ulcerative colitis: A systematic review and indirect comparison. *Pharmacol Res.* 1 janv 2019;139:120-5.
205. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 1 févr 2018;77(2):175-87.
206. AbbVie Care - Pathologie Rectocolite hémorragique [Internet]. AbbVie Care. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.abbviecare.fr/pathologie/rectocolite-hemorragique/>
207. Adhérer à l'afa Crohn RCH France : Quels sont les services ? [Internet]. AFA. [cité 29 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/se-mobiliser/rejoindre-lafa/devenir-adherent/>
208. DigestScience - Accompagnement des malades [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.digestscience.com/fr/actions/accompagnement-des-malades>
209. Kail MV. Programme ETP MICI Mme Kail.
210. La rectocolite hémorragique » SNFCP [Internet]. SNFCP. 2017 [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.snfcpc.org/informations-maladies/maladie-de-crohn-rch/la-rectocolite-hemorragique/>
211. Guide HAS - La prise en charge de votre maladie de Crohn - Vivre avec une maladie de Crohn [Internet]. 2008 [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-12/guide_patient_mcrohn_ald24_1_dec.pdf
212. Grossesse et MICI [Internet]. FMC-HGE. 2012 [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2012-paris/textes-postu-2012-paris/grossesse-et-mici/>

Comment se passe mon injection sous-cutanée ?

Préparer mon injection sous-cutanée. Choisir un moment calme de la journée.

1



Lorsque le médicament a été conservé au froid, sortir la boîte du médicament du réfrigérateur quelques minutes avant l'injection afin qu'il ne soit pas trop froid.

2



Se laver les mains au savon et les essuyer avec une serviette propre ou des mouchoirs en papier.

Préparer l'injection sur un plan de travail propre.

3



Choisir une zone à piquer : cuisse ou abdomen et distante de la dernière zone d'injection d'au moins 3 cm.

4



Avant l'injection, désinfecter la zone à piquer.

Après l'injection, désinfecter à nouveau le point de piqûre avec une compress imbibée d'alcool sans frotter.

5



Jeter le matériel d'injection immédiatement après usage dans le collecteur de déchets.

Ne surtout pas jeter ce matériel dans la poubelles des ordures ménagères.



Pour une information complète, veuillez vous reporter à :
www.abbviecare.fr

FR-ABBV-200012-09/2020

Annexe 2 : Guide pour le transport de médicaments devant respecter la chaîne du froid

Comment transporter et conserver un médicament en ambulatoire devant respecter la chaîne du froid ?

1



Votre traitement doit se conserver **entre + 2°C et + 8°C**. Il ne doit pas être congelé ni exposé à des températures élevées.

4



Vérifier la date de péremption et le nombre de dispositifs d'injections disponibles. Commander votre traitement **48 heures à l'avance** auprès de votre pharmacien.

2



Pour respecter la chaîne du froid, **utiliser une sacoche isotherme**. Dès l'arrivée à votre domicile, placer la boîte de médicament dans le réfrigérateur.

5



Vous prenez l'avion?
Votre traitement peut être placé en cabine. Vous aurez besoin d'une ordonnance en anglais, d'un certificat médical en anglais et de la boîte d'origine de votre traitement.

3



Lorsque la chaîne du froid n'a pas été respectée, **appeler le service d'information médicale** (n° de téléphone dans la notice du médicament).



Pour une information complète, veuillez vous reporter à la notice de votre médicament

Source : Site internet de AbbVie Care (206)

Annexe 3 : Exemple de programme d'éducation thérapeutique proposé à l'hôpital Huriez



MIEUX VIVRE AVEC MA MICI
(Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin)

Vous avez une
MALADIE DE CROHN ou
une **RECTOCOLITE**,
HEMORRAGIQUE,
et vous vous posez des
questions sur cette
maladie ?

Nous vous proposons
un accompagnement
COLLECTIF ou
INDIVIDUEL



Accompagnement INDIVIDUEL

Tabac, grossesse, vie sexuelle, ...

Vous pouvez
prendre rendez-
vous auprès de
Mme KAIL


Mme Valérie KAIL
Infirmière d'éducation
thérapeutique

Tél : 06.88.95.99.31
Mail : valerie.kail@chru-lille.fr

Service des Maladies de l'Appareil Digestif
CHRU LILLE - Hôpital HURIEZ
1^{er} étage Aile Est

Les intervenants aux ateliers :

- Docteur NACHURY M.
Gastroentérologue
- Mme KAIL V.
Infirmière d'éducation thérapeutique
- Mme MORET C.
Assistante sociale
- Mme FONTAINE C.
Diététicienne
- Mme WOUTERS C.
Tabacologue

**Jeudi
21 MARS
2019**
C.FONTAINE,
V.KAIL

Comment adapter mon alimentation ?



**Vendredi
1er MARS 2019**
C.MORET, V.KAIL

Formulaire de demande(s) auprès de la MDPH

Nouveau formulaire MDPH : quésaco ?



**Vendredi
1er FEVRIER
2019**
C.MORET, V.KAIL

Quels sont mes droits face à la maladie ?



**Ateliers collectifs
de 14h00 à 16h30**
Une première consultation avec Mme KAIL, infirmière,
est nécessaire avant l'inscription aux ateliers
☎ 06.88.95.99.31 ✉ valerie.kail@chru-lille.fr

**Vendredi
17 MAI 2019**
V.KAIL

Fatigué d'être fatigué...comment gérer ?



**Mercredi
24 AVRIL 2019**
M.NACHURY
V.KAIL

Biothérapie c'est parti !



Annexe 4 : Exemple de programme d'éducation thérapeutique proposé par DigestScience



Mardi 26 Février 2019 :

« ATELIER DIÉTÉTIQUE : IL EST INTERDIT D'INTERDIRE... COMMENT MAINTENIR MON ÉQUILIBRE ALIMENTAIRE AU COURS DE MA MALADIE DIGESTIVE, COMMENT GÉRER LES RÉGIMES PAUVRES EN RÉSIDUS, FIBRES.... »

Mardi 23 avril 2019 :

MA VIE DE JEUNE AVEC UNE MICI : SUIVI DES ÉTUDES, POSSIBILITÉ DE VOYAGES, DROITS...

Mardi 25 Juin 2019 :

BARBECUE, PLANCHA, SALADES : COMMENT GÉRER MON RÉGIME PAUVRE EN FODMAPS EN ÉTÉ ?

Jeudi 26 Septembre 2019 :

SEXUALITÉ ET MALADIES DIGESTIVES : ET SI ON LEVAIT LES TABOUS ?

Mardi 26 Novembre 2019 :

ET MON BIEN-ÊTRE ON EN PARLE : PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE, GESTION DE LA DOULEUR, HYPNOSE



Inscription obligatoire : www.digestscience.com / secretariat@digestscience.com / 03 20 96 81 26

Source : Site internet de DigestScience (208)

Annexe 5 : Tableau récapitulatif des aliments à consommer selon la phase de la maladie

Comment répartir vos aliments sur une journée



Service des Maladies Digestives
Hôpital Huriez – 1^{er} étage EST

	Quand je suis en poussée	Quand je commence à aller mieux	Quand je suis stabilisée
Fruits	- Gelées - Cuits, épluchés et mixés (pomme, poire, banane.....)	- Confitures, compotes - Cuits, épluchés, morceaux, en sirop (+ banane crues, écrasées)	- Tous - Crus, épluchés et cuits - Autres fruits crus selon tolérance sans peau, ni pépins d'abord
Légumes	- Bouillons - Cuits, épluchés et mixés (ex : Courgette, Haricot vert, Potiron, Carotte, Tomate	- Veloutés - Cuits, épluchés (+ aubergine, petite asperge, endive, blanc poireau...) - Epices douces	- Soupes - Crus et cuits (cœur de laitue, avocat...) autres selon tolérance - Epices (poivre, moutarde) - Herbes aromatiques
Produits laitiers et fromages	- Lait et Laitages <u>SANS LACTOSE</u> - Fromages (Crème de Gruyère, Hollande, Bonbel, Port Salut, St Paulin, Comté, Cantal...)	- Yogourt, fromage blanc, suisses nature selon la tolérance - Fromages fondus, frais, pâte molle selon tolérance	- Lait et Laitages nature ou morceaux de fruits en fonction de votre tolérance - Tous selon tolérance
Féculents	- Tous raffinés (pâtes, riz, semoule, produits céréaliers), pomme de terre - Farine blanche, blé, maïs, biscottes, pain de la veille, grillé.	- Pain de mie - Pain blanc - Céréales non complètes - Pâtes à tartes	En fonction de votre tolérance - Complets - Aux céréales, muesli - Légumineuses
Viandes, Poissons, Œufs	- cuits Sans Matière Grasse - Jambon blanc dégraissé	- Rôtis, grillés, mijotés ou sautés - Matière Grasse peu	+ Charcuterie + Viandes / Poissons fumés
Matières Grasses	<u>Seulement</u> Crues (beurre, margarine, huile)	- Fondues en petite quantité, crème fraîche	+ Fritures + Sauces
Produits sucrés	- Sucre, miel, sirop, gelée de fruit, pâte à tartiner - cake sans fruits, madeleines, biscuits sans céréales, sans son, sans ajouts de fibres - Cacao, chocolat nature	- Chocolats aromatisés (attention fruits secs) - Cake aux fruits confits - Crêpes, gaufres - Biscuits et gâteaux maison	Tous
Boissons	- Eaux plates, tisanes, infusions - Jus (légumes, fruits...) sans pulpe	+ Jus de fruits sans pulpe + Nectar	Toutes

Diététicien Nutritionniste : C. FONTAINE

cecile.fontaine@chru-lille.fr

Source : Service des Maladies Digestives de l'Hôpital Huriez – CHRU de Lille

Annexe 6 : Exemple de certificat médical pour porteur de traitement injectable

A....., le.....

CERTIFICAT MEDICAL POUR PORTEUR DE TRAITEMENT INJECTABLE
MEDICAL CERTIFICATE FOR BEARER OF INJECTABLE TREATMENT

Je soussigné(e),
I the undersigned,

Identifiant RPPS:
RPPS ID

certifie que
certify that

Mme / M - Mrs / Mr

Né(e) le - *Born*
doit transporter un traitement injectable.
must carry an injectable treatment.

Le traitement de ce patient exige l'administration d'une injection régulière.
This patient requires the use of a regular injection.

Il / Elle doit toujours emporter avec elle/lui le matériel suivant :
For his / her treatment he / she must carry at all times:

DCI:.....

J'attire votre attention sur le fait que ce traitement peut nécessiter une conservation entre 2 et 8°C
et qu'en aucun cas son traitement ne doit être interrompu sans mon accord.
*I draw your attention to the fact that this treatment may require a conservation between 2 and 8
degrees Celsius and that it should not, under any circumstances, be interrupted without my
agreement.*

Signature

FR-ABBV-200012-09/2020



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ROHEL Marion..... INE : 0304010048T.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11 | 12 | 2020 à 18 h. 30 Amphithéâtre ou salle : Cubie.....
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

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

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : BERTIN.....

Prénom : Benjamin.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 06/11/2020

Signature:



Avis du président du jury

Nom : HERMANN.....

Prénom : Emmanuel.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 06/11/2020

Signature:

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 24/11/2020

Le Doyen

B. DÉCAUDIN



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : ROHEL
Prénom : Marion

Titre de la thèse : RCH : Physiopathologie, Prise en charge et Conseils au patient

Mots-clés : Rectocolite hémorragique – Physiopathologie – Prise en charge – Traitements médicamenteux – Biothérapies – Chirurgie – Nouveautés thérapeutiques – Conseils au patient

Résumé :

La rectocolite hémorragique (RCH), avec la maladie de Crohn, forment ce que l'on appelle les MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin). De plus en plus répandue, elle est encore méconnue sur de nombreux aspects et est au centre de beaucoup de recherches. Cette thèse présente ce que l'on en sait en 2020, avec les éléments connus tels que les signes cliniques et le diagnostic, mais également diverses hypothèses concernant la physiopathologie et les facteurs semblant l'influencer.

Les différents traitements médicamenteux utilisés dans la RCH sont développés et une présentation de la chirurgie est faite. De plus, des nouveautés thérapeutiques sont présentées : le tofacitinib et l'ustékinumab ayant récemment obtenus une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans la RCH, ainsi que l'étrolizumab, très prometteur, en cours d'étude clinique de phase III dans cette même pathologie.

Enfin, des conseils au patient sont développés afin de mieux l'accompagner dans sa vie avec la maladie.

Membres du jury :

Président : HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences HDR en immunologie, Université de Lille

Assesseur(s) :

BERTIN Benjamin, Maître de Conférences HDR en immunologie, Université de Lille

STANDAERT Annie, Maître de Conférences en parasitologie et biologie animale, Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : LEPEZ Marie-Claude, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à Solre-le-Château