

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

**Soutenue publiquement le 30 Mai 2022
Par Mme MESSAOUDI Katia**

**LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN CHEZ
LA FEMME ENCEINTE : PRESCRIPTION DES BIOTHERAPIES ET CONSEILS A
L'OFFICINE**

Membres du jury :

Président :

Dr. Benjamin BERTIN

Maître de Conférences en Immunologie
UFR3S – Pharmacie

Directeur, conseiller de thèse :

Dr. Emmanuel Hermann

Maître de Conférences en Immunologie
UFR3S – Pharmacie

Assesseur(s) :

Dr. ROGER Agathe,

Docteur en pharmacie,
Praticien hospitalier, Centre hospitalier de Denain

Dr. DESCHAMPS Gwennaël

Docteur en pharmacie,
Pharmacien titulaire, Douchy-les-Mines

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27

M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNON	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85

Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86

M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Remerciements

Merci à toutes les personnes qui m'ont aidées dans la rédaction de ce manuscrit et qui m'ont accompagnées durant mes années d'études.

A mon jury,

A *Monsieur Hermann*, merci de m'avoir fait l'honneur d'encadrer la rédaction de cette thèse, merci pour votre disponibilité et vos nombreux conseils.

A *Monsieur Bertin*, qui a accepté de présider la soutenance de cette thèse, merci pour le temps que vous m'accordez.

A *Gwennaël Deschamps*, merci pour ton encadrement, pour tes enseignements enrichissants, pour les connaissances que tu m'as transmises et que tu continues à me transmettre. Merci pour ta bienveillance et ton écoute.

A *Agathe Roger*, merci pour ton accueil lors de mon stage hospitalier, j'ai beaucoup appris à tes côtés. Merci pour ta disponibilité et ton accompagnement dans la rédaction de cette thèse.

A ma famille,

Un énorme merci à mes parents, merci d'avoir été présent depuis toujours, sans vous je ne serai pas là aujourd'hui. Merci de votre soutien, merci d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

Je vous en serai éternellement reconnaissante. Je vous aime.

Merci à mon frère et ma sœur, pour tous les moments passés ensemble. Je vous aime.

A mes amis de la fac,

Merci pour les fou-rires et les longues discussions qui ont rendu ces années universitaires plus douces.

Aux professionnels qui m'ont accompagnés,

A la *Pharmacie Hives*,

A la *Pharmacie d'Haspres*,

Aux équipes de la PUI du *Centre Hospitalier de Denain* et de la PUI du *Centre Hospitalier de Le Quesnoy*,

Merci pour les connaissances que vous m'avez apporté et pour votre bonne humeur.

Merci à *Daisy*.

Merci à *Adeline*.

Merci à *Aurore*.

A la pharmacie Deschamps,

Un merci tout particulier à *Julien* pour ta disponibilité et tes précieux conseils,
Merci à toute l'équipe qui m'a tout de suite intégrée et que je redoute de quitter en cette fin d'année.

Merci pour votre bonne humeur, pour vos conseils et pour tous les bons moments passés ensemble.

A toi C,

Tu te reconnaitra,

Merci pour ta bienveillance, ta patience, ta douceur, merci pour tout, merci d'être là.

Table des matières

<u>LISTE DES ABREVIATIONS</u>	16
<u>LISTE DES FIGURES</u>	20
<u>LISTE DES TABLEAUX</u>	21
<u>INTRODUCTION</u>	23
<u>1 LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN</u>	25
<u>1.1</u> <u>DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE</u>	25
<u>1.2</u> <u>ETIOLOGIE</u>	26
<u>1.3</u> <u>LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE</u>	28
A. <i>Définition</i>	28
B. <i>Symptômes</i>	29
<u>1.4</u> <u>LA MALADIE DE CROHN</u>	30
A. <i>Définition</i>	30
B. <i>Symptômes</i>	31
<u>1.5</u> <u>DIAGNOSTIC DES MICI</u>	32
<u>1.6</u> <u>PHYSIOPATHOLOGIE DES MICI</u>	33
A. <i>Rappel du système immunitaire intestinal</i>	33
<u>1.7</u> <u>PRISE EN CHARGE GENERALE DES MICI</u>	39
A. <i>Objectifs et stratégie thérapeutique</i>	39
B. <i>Traitements de crise</i>	40
C. <i>Traitements de fond</i>	45
D. <i>La chirurgie</i>	47
<u>1.8</u> <u>CONSEILS A L'OFFICINE</u>	49
A. <i>Règles hygiéno-diététiques (RHD)</i>	49
B. <i>Les carences</i>	50
C. <i>Médecines complémentaires et automédication</i>	51
D. <i>Applications mobiles</i>	54
<u>2 MICI ET GROSSESSE</u>	56
<u>2.1</u> <u>FERTILITE ET MICI</u>	56
<u>2.2</u> <u>LA CONCEPTION</u>	57
A. <i>La contraception</i>	57

B.	<i>La gestion de la maladie</i>	58
2.3	<u>EFFETS DES MICI SUR LA GROSSESSE</u>	58
2.4	<u>EFFET DE LA GROSSESSE SUR LES MICI</u>	59
A.	<i>Anémie et hypercoagulabilité</i>	59
B.	<i>La phase « lune de miel »</i>	60
2.5	<u>TRAITEMENTS CHIMIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE</u>	60
A.	<i>Corticoïdes</i>	60
B.	<i>5-ASA</i>	61
C.	<i>Azathioprine</i>	61
D.	<i>Méthotrexate</i>	61
2.6	<u>ACCOUCHEMENT ET MICI</u>	62
2.7	<u>ALLAITEMENT ET MICI</u>	62
A.	<i>Traitements chimiques</i>	63
2.8	<u>RISQUE DE MICI CHEZ L'ENFANT</u>	65
A.	<i>La transmission génétique</i>	65
2.9	<u>CONSEILS A L'OFFICINE</u>	65
A.	<i>Règles hygiéno-diététiques</i>	65
B.	<i>Automédication</i>	66
C.	<i>Allaitement</i>	66
3	<u>LES BIOTHERAPIES</u>	67
3.1	<u>GENERALITES</u>	67
3.2	<u>PRODUCTION DES ANTICORPS MONOCLONAUX</u>	68
3.3	<u>LES BIOTHERAPIES DANS LES MICI</u>	70
A.	<i>Les anti TNF-α</i>	71
B.	<i>Anti IL-12/IL-23</i>	73
C.	<i>Anti $\alpha 4\beta 7$</i>	74
3.4	<u>LES BIOTHERAPIES AU COURS DE LA GROSSESSE</u>	75
A.	<i>Anti TNFα</i>	75
B.	<i>Vedolizumab</i>	77
C.	<i>Ustekinumab</i>	77
3.5	<u>BIOOTHERAPIES ET ALLAITEMENT</u>	78
3.6	<u>EFFETS DES BIOTHERAPIES SUR LE FCETUS</u>	78
A.	<i>Des anti TNFα</i>	78

B.	<i>Vedolizumab</i>	79
C.	<i>Ustekinumab</i>	79
3.7	<u>CONSEILS A L'OFFICINE</u>	79
A.	<i>Utilisation des stylos et seringues</i>	79
B.	<i>Voyages</i>	81
C.	<i>Que faire si je suis malade ?</i>	82
D.	<i>Autres conseils</i>	82
E.	<i>Application mobile</i>	83
	<u>CONCLUSION</u>	85
	<u>FICHE D'AIDE A LA DISPENSATION DE BIOTHERAPIE DANS LES MICI</u>	86
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	87

Liste des abréviations

5ASA : Acide 5-AminoSalicylique

6MMPN : 6 Methyl-Mercaptopurine Nucleotide

6TGN : 6 thioguanine

A

AIEC : *Escherichia coli* Adhérent et Invasif

AZA : Azathioprine

B

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

C

CD : Cellule Dendritique

CI : Colite Indéterminée

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMH I : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe 1

CMH II : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe 2

COX 2 : Cyclooxygénase 2

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CRP : Protéine C réactive

D

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risque Infectieux

DCI : Dénomination Commune Internationale

DIU : Dispositif Intra-Utérin

E

ECCO : European Crohn's and Colitis organisation

F

Fab : Fragment Antigen-Binding = Fragment se liant à l'antigène

Fc : Fragment Cristallisable

FcRn : Neonatal Fc receptor = Récepteur Néonatal Fc

G

G6PD : Glucose 6 phosphate déshydrogénase

GALT : « Gut-associated lymphoid tissue » = tissus lymphoïdes associés au tube digestif

H

HE : Huile Essentielle

HR : Hazard Ratio

I

IC : Intervalle de Confiance

IFN γ : Interféron Gamma

IFX : Infliximab

IgA : Immunoglobuline A

IgAs : Immunoglobuline A sécrétoire

IgD : Immunoglobuline D

IgE : Immunoglobuline E

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL : Interleukine

IPAA : Ileal pouch anal anastomosis = réservoir iléo-anal

IV : Intra-Veineux

L

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

LTCD4+ : Lymphocyte T de type CD4

LTCD8+ : Lymphocyte T de type CD8

LTreg1 : Lymphocyte T régulateur de type 1

LT Th1 : Lymphocyte T de type Th1

M

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MTX : Méthotrexate

N

NFS : Numération Formule Sanguine

O

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

P

PEG : Polyéthylène Glycol

PGE2 : Prostaglandine E2

PNE : Polynucléaire Eosinophile

PNN : Polynucléaire Neutrophile

R

RCH : Rectocolite Hémorragique

RHD : Règles Hygiéno-Diététiques

RR : Risque Relatif

S

SC : Sous-Cutané

SEP : Sclérose En Plaques

T

TGF β : « Transforming Growth Factor Beta » = Facteur de croissance transformant beta

TLR : Toll-Like Receptor

TNF α : « Tumor Necrosis Factor » = Facteur de nécrose tumorale

U

UGD : Ulcère Gastro-duodéal

V

VS : Vitesse de Sédimentation

Liste des figures

Figure 1 : Risque relatif d'avoir une RCH et une maladie de Crohn en France

Figure 2 : Représentation schématique de la physiopathologie des MICI

Figure 3 : Représentation schématique des couches du côlon et du rectum

Figure 4 : Localisation et terminologie des différentes atteintes digestives dans la RCH

Figure 5 : Schéma de fistule et abcès au niveau du rectum

Figure 6 : Schéma d'une villosité et d'une crypte intestinale

Figure 7 : La reconnaissance antigénique au niveau des plaques de Peyer

Figure 8 : L'altération du système immunitaire intestinal dans les MICI

Figure 9 : Stratégie « step-up » et « top-down » dans le traitement des MICI

Figure 10 : Schéma de colectomie totale

Figure 11 : Schéma du circuit du médicament chez la femme enceinte illustrant le transfert de la mère à l'enfant et les facteurs influençant

Figure 12 : Structure de base d'une immunoglobuline

Figure 13 : Etapes de la technique d'hybridation somatique permettant de produire des anticorps monoclonaux

Figure 14 : Schéma du transfert transplacentaire des IgG

Liste des tableaux

Tableau 1 : Risque de développer une MICI chez des jumeaux monozygotes et dizygotes

Tableau 2 : Les types de lymphocytes T et leurs rôles

Tableau 3 : Indication, effets indésirables et contre-indications des corticoïdes utilisés dans les MICI

Tableau 4 : Indication, effets indésirables et contre-indications du Budésonide utilisés dans les MICI

Tableau 5 : Indication, effets indésirables et contre-indications des corticoïdes locaux utilisés dans les MICI

Tableau 6 : Indication, effets indésirables, contre-indications et surveillance des 5-ASA

Tableau 7 : Indication, effets indésirables, contre-indications et surveillance des 5-ASA locaux

Tableau 8 : Indication, effets indésirables, contre-indications et surveillance de l'Azathioprine

Tableau 9 : Indication, effets indésirables, contre-indications et surveillance du Méthotrexate

Tableau 10 : Traitements des MICI utilisables durant la conception

Tableau 11 : Traitements chimique dans les MICI utilisables pendant la grossesse

Tableau 12 : Les types d'immunoglobulines

Tableau 13 : Les différents types d'anticorps monoclonaux

Tableau 14 : Spécificité vaccinale des patients atteint de MICI sous immunosuppresseurs.

Tableau 15 : Structure, noms, voie d'administration, conditions de prescription, effets indésirables et contre-indications des anti TNF

Tableau 16 : Structure, noms, voie d'administration, conditions de prescription, effets indésirables et contre-indications de l'Ustekinumab

Tableau 17 : Structure, noms, voie d'administration, conditions de prescription, effets indésirables et contre-indications du Vedolizumab

Tableau 18 : Concentration sanguine d'Infliximab au cours des trois trimestres de grossesse

Tableau 19 : Biothérapies dans les MICI utilisable pendant la grossesse

Tableau 20 : Traitement biologique des MICI et allaitement.

Tableau 21 : Conduite à tenir en cas d'oubli d'injection d'une biothérapie

Tableau 22 : Conservation des biothérapies en dehors du réfrigérateur

Introduction

Les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin (MICI) se caractérisent par une inflammation chronique de la paroi intestinale. Les plus représentées sont la Maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Hémorragique (RCH). Il existe cependant des atteintes intestinales dont les éléments diagnostiques sont insuffisants pour conclure au diagnostic de Rectocolite Hémorragique ou de Maladie de Crohn, on parle dès lors de colites indéterminées (CI). (1)

Le système digestif est un ensemble d'organes ayant de nombreuses fonctions physiologiques indispensables, les principales étant la digestion et l'absorption de nutriments. Ces fonctions sont assurées grâce à une très grande surface d'échange qui laisse passer les nutriments, l'eau, les sels minéraux et les vitamines dans le sang.

L'appareil digestif est, par ses fonctions, constamment en contact avec des antigènes exogènes, tels que les antigènes de l'alimentation et de la flore intestinale. De ce fait, il est nécessaire de contrôler leur présence dans notre organisme. Pour cela, l'intestin a plusieurs barrières de défense que l'on peut classer en deux groupes : une protection immunologique et une protection non immunologique.(2)

La protection non immunologique est assurée par : les jonctions serrées entre les cellules épithéliales intestinales, la couche de mucus, le renouvellement cellulaire rapide ainsi que les peptides antimicrobiens produits par des cellules spécifiques.

La protection immunologique est assurée par : les plaques de Peyer, les follicules lymphoïdes, les lymphocytes et les immunoglobulines A sécrétoires (IgAs).

Actuellement, il n'y a pas de traitement curatif des MICI, cela étant le résultat de leur physiopathologie encore mal connue. Les traitements actuels consistent par conséquent à contrôler l'état inflammatoire chronique et à limiter les poussées.

L'étiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est mal déterminée et semble être multifactorielle. De nombreuses données semblent les définir comme étant la résultante d'une réaction immunitaire exacerbée contre la flore intestinale, chez des sujets génétiquement prédisposés et sous l'influence de certains facteurs environnementaux.(1)

Ces maladies inflammatoires se déclarent la plupart du temps chez les personnes jeunes entre 20 et 30 ans et touchent par conséquent de plein fouet les populations en âge de procréer. Suite à cette constatation, nous nous intéresserons aux maladies chroniques intestinales chez les femmes enceintes, de la préconception à la naissance. En effet, ces maladies chroniques inflammatoires semblent avoir un impact de la conception d'un enfant jusqu'à la période de post-partum.

De plus, les biothérapies sont de plus en plus courantes à l'officine, et constituent l'une des lignes de traitements des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Nous avons ainsi décidé de nous intéresser aux MICI chez les femmes enceintes et leurs traitements par biothérapies.

Nous allons donc décrire en premier temps les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin puis, nous verrons les effets de celles-ci sur la grossesse. Nous aborderons enfin les biothérapies.

1 Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

1.1 Définition, épidémiologie

La Rectocolite Hémorragique et la Maladie de Crohn sont des maladies caractérisées par une inflammation intestinale chronique, qui évolue par phases de poussées (symptomatiques) entrecoupées de phases de rémissions (asymptomatiques) plus ou moins longues.

En Europe on estime à 2,5 millions le nombre de personnes touchées par une MICI, dont 250 000 en France. Dans notre pays il y a 8000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année, soit environ un cas par heure. (3)

L'incidence des MICI se caractérise par un gradient nord-sud : les pays les plus touchés en Europe sont les pays du nord tels que le Royaume-Uni et les Pays-Bas, et le moins touché est la Grèce.

Localement, en France un gradient nord-sud existe pour la MC avec une incidence plus élevée dans le tiers-nord. Mais ce n'est pas le cas pour la RCH (4)

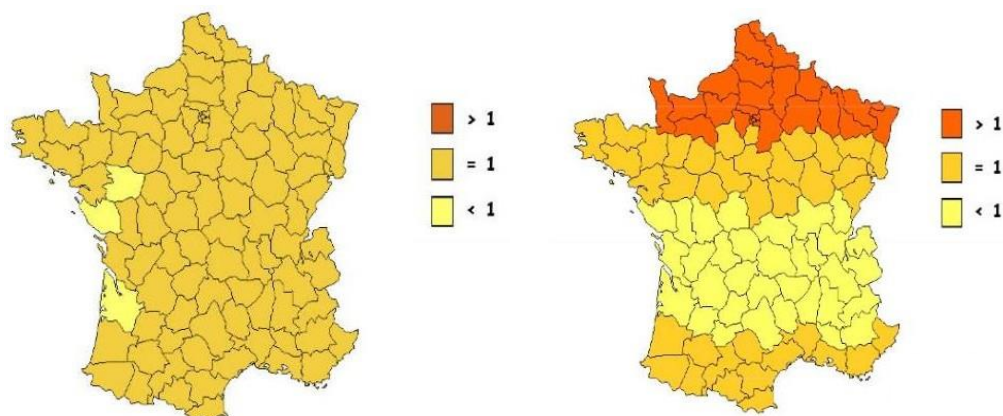


Figure 1 : Risque relatif d'avoir une RCH (gauche) et la maladie de Crohn (droite) en France(4)

1.2 Etiologie

Jusqu'aujourd'hui, l'étiologie des MICI est toujours indéterminée. Nous savons cependant, que ce sont des maladies multifactorielles très complexes, qui incluent une part environnementale, génétique et impliquent la flore intestinale.

L'hypothèse actuelle est que ces pathologies sont causées par une réponse inflammatoire et immunitaire vis-à-vis du microbiote intestinal, déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux, chez des individus génétiquement prédisposés.(5)

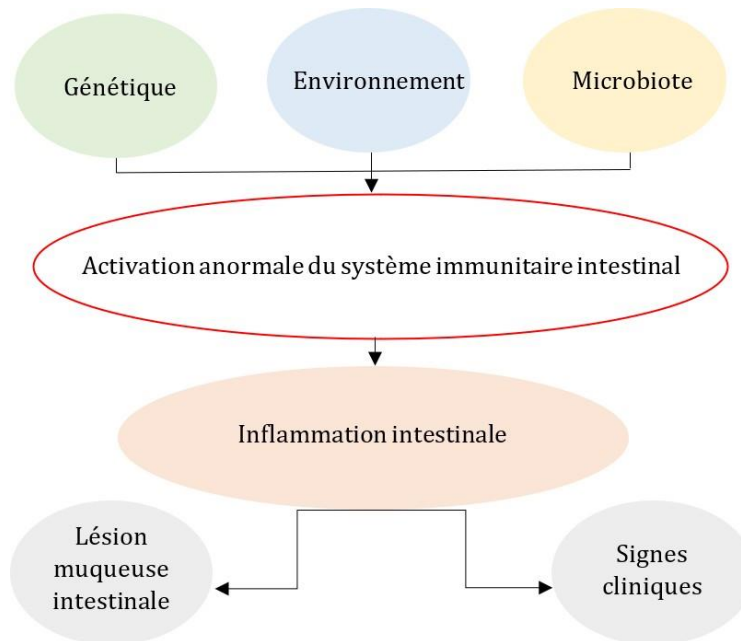


Figure 2 : Représentation schématique de la physiopathologie des MICI(1)

Plusieurs études épidémiologiques ont permis de démontrer l'implication génétique des MICI. Premièrement, on observe que 2 à 14% des individus atteints de MICI présentent dans leur famille des atteintes similaires. De plus, il est estimé que le risque de développer une MICI est augmenté de 15 à 42 fois pour la MC et de 7 à 17 fois pour la RCH lorsqu'un parent au premier degré est touché.

Des études sur des jumeaux ont également démontré une composante génétique. En effet, pour la MC, la concordance chez les jumeaux monozygotes est de 20 à 50% alors qu'elle est de 10% pour des jumeaux dizygotes. Pour la RCH, la concordance est de 13 à 19% chez les monozygotes et 0 à 5% pour les dizygotes. (1)

	Jumeaux monozygotes	Jumeaux dizygotes
Risque de développer une maladie de Crohn	20-50%	10%
Risque de développer une rectocolite hémorragique	13-19%	0-5%

Tableau 1 : Risque de développer une MICI chez des jumeaux monozygotes et dizygotes

On comprend donc avec ces études la forte contribution génétique au développement des MICI.

Néanmoins, la composante environnementale n'est pas à négliger, on remarque que l'incidence des MICI est plus élevée dans les pays industrialisés comparé aux pays en voie de développement. Des recherches sont faites pour déterminer les différentes causes environnementales, mais aujourd'hui uniquement l'implication du tabac et de l'appendicectomie sont clairement établies. (6) :

- La consommation de tabac a un effet opposé sur les principales maladies inflammatoires intestinales, il est protecteur dans la RCH et délétère dans la MC.
- Le deuxième facteur environnemental clairement identifié est l'appendicectomie, on observe que l'ablation de l'appendice avant l'âge de 20 ans est protecteur dans la RCH et réduit considérablement le risque d'apparition. Quant à son incidence dans la MC, il semblerait que ce geste chirurgical augmenterait le risque de survenue de la maladie.

De nombreux autres facteurs environnementaux sont à l'étude tels que : l'antibiothérapie, les contraceptifs oraux, les vaccins et l'alimentation. Cependant leur implication n'est pas encore établie.(1)

Aux facteurs génétiques et environnementaux s'ajoute l'implication du microbiote intestinal. Les patients souffrant de MICI ont été associés à une dysbiose.(7) Une dysbiose étant un déséquilibre de la flore commensale, ici intestinale.

1.3 La rectocolite hémorragique

A. Définition

La rectocolite hémorragique est caractérisée par une atteinte inflammatoire du rectum et du colon. Les lésions intestinales de la RCH sont de sorte que la zone malade est une zone continue et diffuse, sans intervalle de muqueuse saine.

La muqueuse de la paroi intestinale est constituée de quatre couches qui sont : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse.

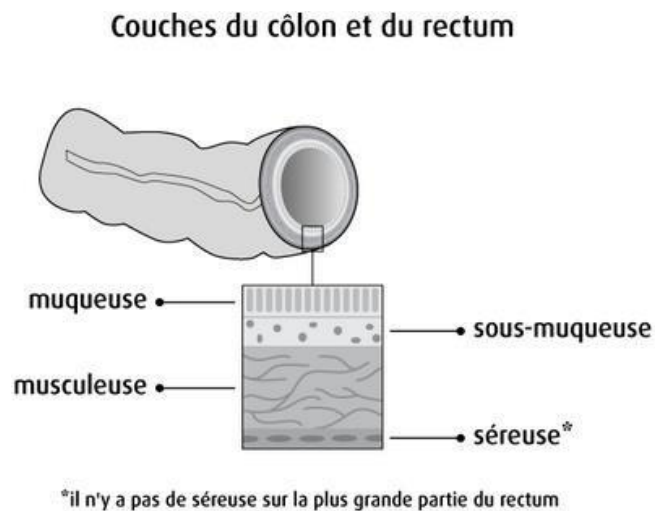


Figure 3 : Représentation schématique des couches du côlon et du rectum

Sur ces quatre couches, l'infiltration inflammatoire dans la RCH touche uniquement la muqueuse et la sous muqueuse.

Il y a plusieurs topographies lésionnelles possibles dans la RCH :

- La rectite, étant l'atteinte du rectum ;
- La recto-sigmoïdite qui se caractérise par une atteinte du rectum et du colon sigmoïde ;
- La rectocolite gauche où l'atteinte inflammatoire atteint l'angle colique gauche ;
- La pancolite, qui se caractérise par une inflammation de la totalité du colon.(8)

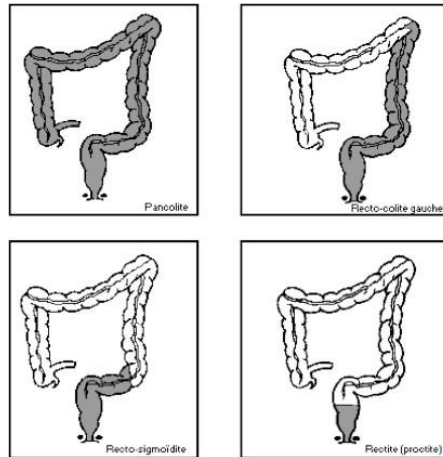


Figure 4 : Localisation et terminologie des différentes atteintes digestives dans la RCH (9)

La RCH débute au niveau du rectum et évolue toujours de manière ascendante. Elle ne dépasse jamais le colon.

B. Symptômes

La RCH se manifeste de plusieurs manières, il y a des symptômes généraux, digestifs et extra-digestifs.

Les principaux signes généraux sont l'asthénie, l'amaigrissement, la pâleur et la dyspnée.

Quant aux signes digestifs on observe des diarrhées fréquentes qui peuvent survenir 5 à 30 fois par jour, et possiblement glairo-sanglantes. Ces diarrhées sont associées à des douleurs abdominales et rectales ainsi qu'à des ténésmes et des épreintes.

Un ténésme est une tension douloureuse dans la région de l'anus avec envie constante d'aller à la selle. Une épreinte est une douleur colique et rectale, accompagnée de contractions douloureuses et répétitives, provoquant une fausse envie pressante d'aller à la selle. (10)

Les signes digestifs peuvent se caractériser uniquement par des diarrhées, ce qui n'est pas spécifique à la RCH et peut donc mal orienter le diagnostic. C'est lors d'une diarrhée non résolue avec un traitement antibiotique et qui ne répond à aucun diagnostic différentiel que l'on se penche vers une MICI.

Il est important de noter aussi que la RCH peut ne provoquer aucun signe clinique digestif et être découverte fortuitement.

Les manifestations extra-digestives les plus représentées sont des atteintes :

- cutanéomuqueuses (érythème noueux, aphtes buccaux, *pyoderma gangrenosum*),
- ostéoarticulaires (rhumatisme articulaire périphérique ou axiaux, spondylarthrite ankylosante),
- hépatiques (stéatose, cholangite) et
- oculaires (uvéite, conjonctivite, kératite). (11)

La rectocolite hémorragique est une pathologie évolutive qui n'affecte pas l'espérance de vie mais qui a un effet sur la qualité de vie, notamment à cause des possibles complications. Ces dernières peuvent aller d'une perforation colique, une colectasie (dilatation colique), une péritonite, et jusqu'à la septicémie. (8)

La RCH est un facteur de risque de développement de cancers colorectaux, ce risque est d'autant plus élevé si la maladie s'est déclarée tôt.

1.4 La maladie de Crohn

A. Définition

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire du tube digestif, les lésions peuvent concerner tout le tube digestif de la bouche à l'anus.

L'atteinte inflammatoire dans la MC, contrairement à la RCH, est discontinue : il y a des intervalles de parois saines avec les zones atteintes. Les lésions dans la MC sont des lésions aphtoïdes et transmurales, c'est-à-dire qu'elles touchent l'entièreté des quatre couches qui composent la paroi intestinale : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse.

Il y a plusieurs topographies lésionnelles :

- Maladie de Crohn iléale ;
- Maladie de Crohn iléo-colique ;
- Maladie de Crohn colique ;
- Maladie de Crohn touchant n'importe quel segment du tube digestif.

B. Symptômes

Les signes digestifs sont au centre de cette pathologie, les patients atteints souffrent de diarrhées chroniques, qui peuvent être glairo-sanglantes, associées à des douleurs abdominales.

D'autre part, les lésions ano-périnéales sont fréquentes chez les patients avec une MC. Les fissures causées par l'inflammation transmurale peuvent évoluer en fistule et abcès, voire en sténose. La prévalence des lésions ano-périnéales est augmentée si les lésions sont distales (côlon gauche et rectum).

Les fistules sont des orifices ou conduits qui se forment anormalement entre 2 organes creux ou entre un organe et la surface du corps. Dans la maladie de Crohn il peut y avoir plusieurs types de fistules :

- Fistules intestinales (ou fistules entéro-entériques) : conduit entre deux morceaux d'intestin avec déversement de matière intestinale dans l'orifice.

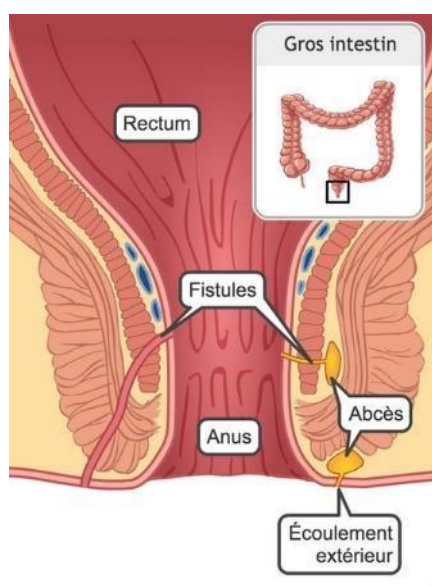


Figure 5 : Schéma de fistule, abcès au niveau du rectum (12)

- Fistules entéro-vésicales ou recto-vaginales.

Une sténose est un rétrécissement de la lumière de la muqueuse dans la région anale ou périanale, les cas les plus graves peuvent conduire à une occlusion.(2,11)

La maladie de Crohn provoque aussi des signes généraux tels que l'altération de l'état général, une asthénie et une anorexie.

Il y a également des signes extra-intestinaux tels que des atteintes articulaires de type polyarthrite, des complications cutanéomuqueuses, oculaires et hépato-biliaires. Ces signes sont les mêmes que dans la RCH (8)

1.5 Diagnostic des MICI

Le diagnostic des MICI se base sur plusieurs paramètres : l'anamnèse, les signes cliniques, biologiques et l'exploration anatomopathologique.

Il n'y a pas de marqueur spécifique aux MICI, contrairement à d'autres pathologies inflammatoires. Le diagnostic est donc confirmé par la négativité de l'enquête étiologique et l'exclusion de tous les diagnostics différentiels.

Les signes cliniques évocateurs sont l'asthénie, les douleurs abdominales, l'altération de l'état général, les diarrhées associées à des rectorragies. Face à des diarrhées aiguës et prolongées, il faut éliminer les causes bactériennes et parasitaires par une analyse bactériologique et parasitaire des selles.(10,13)

Les signes biologiques que l'on peut observer en cas de MICI sont une anémie ferriprive ou anémie inflammatoire, on peut également constater un syndrome inflammatoire avec une augmentation de la CRP (Protéine C Réactive) et/ou de la VS (Vitesse de Sédimentation).

Si aucun diagnostic n'a pu être posé avec ces explorations, on effectue une iléo-coloscopie. L'iléo-coloscopie consiste à introduire un tube souple muni d'une caméra par l'anus pour examiner le côlon, le rectum et la partie terminale de l'iléon. Des biopsies sont effectuées lors de cet examen, pour effectuer une analyse anatomopathologique.(10,13,14)

En cas de RCH on observe une muqueuse intestinale atteinte de manière continue et diffuse, sans paroi saine, qui saigne au contact de l'endoscope. En cas de MC on observe une muqueuse intestinale avec une atteinte discontinue de la paroi alternant lésions profondes de type aphtoïdes et zones saines.

1.6 Physiopathologie des MICI

A. Rappel du système immunitaire intestinal

Du fait de son contact direct avec le microbiote intestinal ainsi qu'avec les antigènes de micro-organismes extérieurs, la muqueuse intestinale est caractérisée par une défense à deux volets : une défense physique et non immunologique ainsi qu'une défense immunologique.

La surface de l'épithélium intestinal est tapissée d'une couche de mucus. Ce mucus est synthétisé par des cellules épithéliales spécifiques - les cellules caliciformes - et est continu tout au long du tractus digestif. Celui-ci permet une barrière physique entre la muqueuse intestinale et les micro-organismes potentiellement nocifs, présents dans la lumière intestinale (1). C'est également une barrière chimique car cette couche de mucus est chargée en peptides antimicrobiens.

En plus de l'effet barrière, les cellules épithéliales ont une capacité de renouvellement rapide ce qui permet le remplacement rapide des cellules endommagées. Ces cellules épithéliales présentent des jonctions serrées intercellulaires, qui imperméabilisent la membrane et la rende impénétrable. Elle est donc imperméable aux microorganismes et agents exogènes, et en cas d'atteinte des cellules épithéliales, le renouvellement rapide empêche tout problème.

La muqueuse intestinale a une structure particulière, elle est formée par une multitude de villosités et présente des cryptes ; au fond de ces cryptes se trouvent les cellules de Paneth. Ces cellules sont des cellules épithéliales spécialisées qui synthétisent les peptides antimicrobiens qui sont sécrétés dans le mucus. La fonction des peptides antimicrobiens est de lyser la membrane des bactéries ou tout autre micro-organisme séquestré dans le mucus(15).

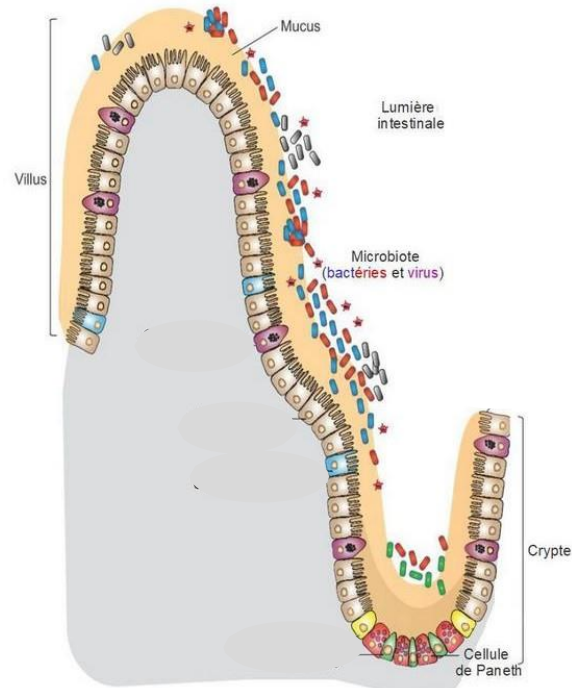


Figure 6 : Schéma d'une villosité et d'une crypte intestinale (16)

En plus de ce système de défense limitant l'invasion microbienne, l'intestin a dans sa muqueuse des défenses immunologiques. On peut tout d'abord parler des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses également appelés GALT (gut-associated lymphoid tissue) situés dans la *lamina propria* qui est le tissu conjonctif sous-épithélial. (1)

A l'étage intestinal, ce GALT est trouvé à plusieurs endroits : dans les plaques de Peyer et dans les agrégats lymphoïdes diffus le long du tube digestif(17). Le rôle majeur de ce GALT est la discrimination entre les antigènes pathogènes et les antigènes commensaux et alimentaires.

La muqueuse intestinale est remplie de cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, monocytes, macrophages, polynucléaires neutrophiles), c'est une barrière immunitaire présente en premier plan en cas d'invasion microbienne.

a. La reconnaissance des antigènes

De manière physiologique, l'intestin reconnaît les antigènes de son environnement. Pour cela il a un système spécifique : les plaques de Peyer.

Les plaques de Peyer sont des agrégats de follicules lymphoïdes que l'on retrouve au niveau de la partie terminale de l'iléon. Elles sont composées de lymphocytes B (LB), lymphocytes T (LT), macrophages et de cellules dendritiques ; ces éléments se trouvent dans un dôme sous-épithélial. Ce dôme est séparé de la lumière intestinale par une couche d'épithélium ayant des cellules particulières appelées « cellules M ». Ces cellules épithéliales différenciées (15) ont une capacité de transcytose.

Les antigènes alimentaires, les protéines alimentaires et les antigènes microbiens peuvent être présentés de plusieurs manières.

Premièrement, ils peuvent être internalisés par une cellule M des plaques de Peyer grâce à des vésicules, et seront transférés aux cellules dendritiques sous épithéliales qui jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigène (CPA). Ces CPA vont stimuler les LT CD4+ naïfs via le Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe 2 (CMH II) pour induire une réponse immunitaire. Lors de la réponse immunitaire, on observe également une activation des LB naïfs qui vont produire des immunoglobulines A sécrétées (IgAs) qui protègent les muqueuses. (18)

En plus des plaques de Peyer, des cellules dendritiques (CD) spécifiques peuvent capter des antigènes dans la lumière intestinale via des dendrites qui passent entre les cellules épithéliales. Ces CD vont ensuite induire une réponse immunitaire adaptée.

Enfin, certaines cellules épithéliales sont impliquées dans le processus de présentation d'antigène, elles peuvent capter des antigènes et les présenter aux lymphocytes T CD4+ naïfs via le CMH II (15). Ces cellules épithéliales sont capables de reconnaître des micro-organismes pathogènes ou non via des récepteurs TLR (Toll-like receptors) extracellulaires ou des récepteurs de type NOD2/CARD15 intracellulaires afin de les présenter aux LT CD4+ naïfs(18).

La présentation antigénique étant faite, la réaction inflammatoire est mise en place. Deux scénarios sont possibles : il s'agit soit d'antigènes commensaux, soit d'antigènes exogènes.

Dans un contexte non inflammatoire (antigènes commensaux ou alimentaires), les cellules de l'immunité présentent au niveau de la Plaque de Peyer et les cellules épithéliales vont sécréter du TGF β et du PGE $_2$. Ces cytokines vont induire la migration des cellules dendritiques (jouant le rôle de CPA) vers les ganglions lymphatiques mésentériques pour synthétiser de l'IL-10. Cette interleukine 10 est une cytokine anti-

inflammatoire qui oriente la différenciation des LT CD4+ naïfs en lymphocyte T régulateur de type 1 (LTreg1) qui vont également produire de l'IL-10.

Les LTreg1 vont donc, via leur sécrétion d'IL-10, inhiber la différenciation des LTCD4+ naïfs en LT de type Th1, Th2 et Th17 qui produisent des cytokines pro-inflammatoires ; et inhiber les macrophages et les polynucléaires neutrophiles (PNN) (15,18).

Le contexte non inflammatoire permet la tolérance des antigènes non pathogènes et la tolérance de la flore intestinale.

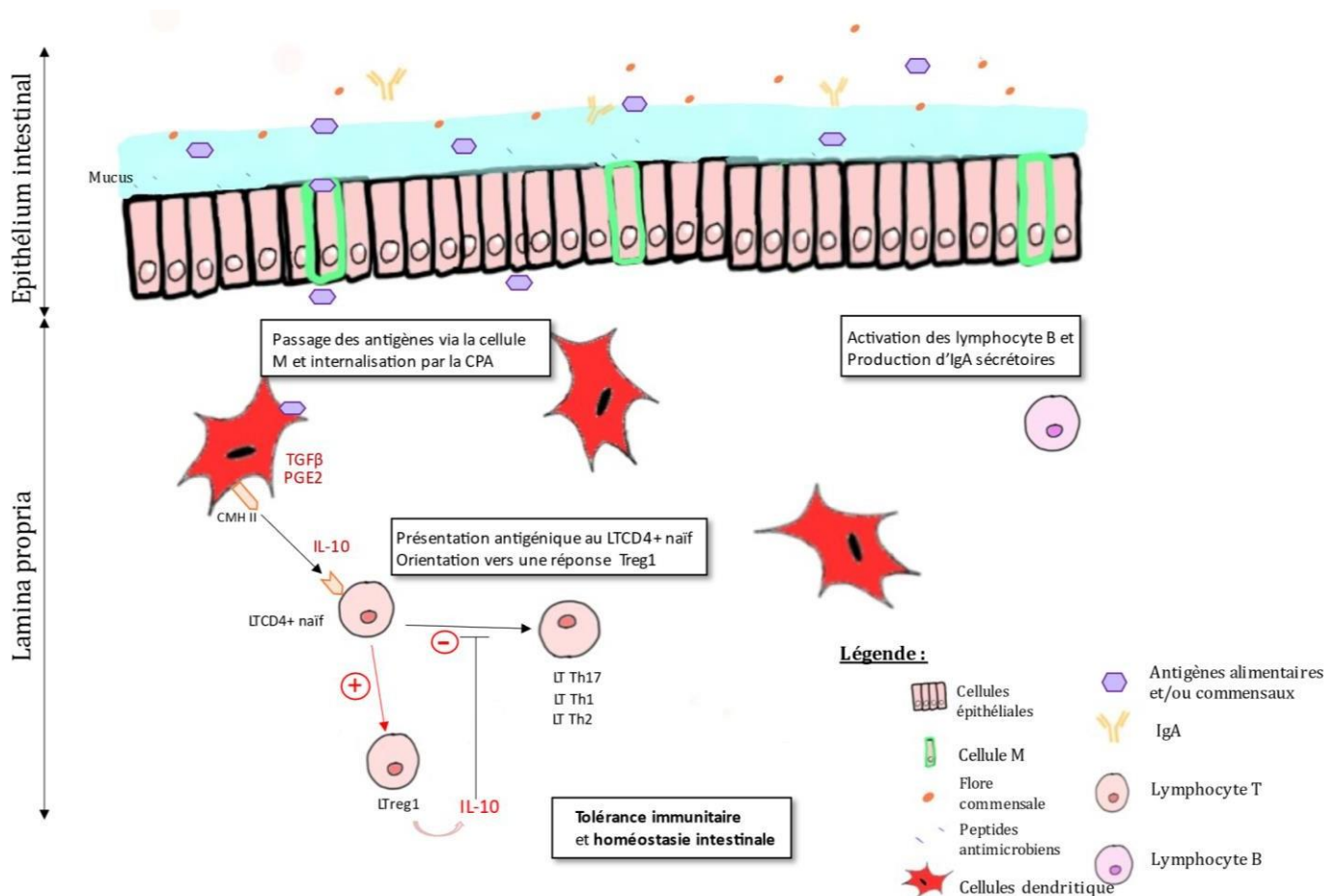


Figure 7 : La reconnaissance antigénique au niveau des plaques de Peyer
 Inspiré de « Thérapeutique de la maladie de Crohn S. Nahon 2001 » réalisé par l'auteure

Dans un contexte inflammatoire, les LT CD4+ naïfs ont plusieurs voies de différenciation possibles, suivant la réaction adaptée :

- Lymphocyte T de type Th1 nécessaire en cas d'infection bactérienne intracellulaire. Le LT CD4+ devient LT Th1 sous l'influence de l'IL-12 et IFN γ et il synthétise de l'IL-2 et IFN γ .

- Lymphocyte T de type Th2 nécessaire en cas d'infection parasitaire. Le LT CD4+ devient LT Th2 sous l'influence de l'IL-4 et synthétise de l'IL-4, IL-5 et IL-13.
- Lymphocyte T de type Th17 nécessaire en cas d'infection bactérienne extracellulaire et/ou fongique. Il est formé suite à l'influence de IL-6, TGFβ et IL-23 et le LT Th17 synthétise de l'IL-6 et IL-17.
- Lymphocyte T régulateur intestinal :
 - LT régulateur induit (iTreg) dépend de TGFβ et synthétise cette même cytokine.
 - LT régulateur 1 (LTreg1) dépend d'IL-10 et synthétise cette même interleukine.

Type de lymphocyte T	Rôle	Influencé par	Synthétise
TH1	Infection bactérienne intracellulaire	IL-12 et IFNγ	IL-2, TNFα et IFNγ
TH2	Infection parasitaire	IL-4	IL-4, IL-5 et IL-13
TH17	Infection bactérienne extracellulaire et/ou fongique	IL-6, TGFβ et IL-23	IL-6 et IL-17
ITREG	Tolérance	TGFβ	TGFβ
LTR1		IL-10	IL-10

Tableau 2 : Les types de lymphocytes T et leurs rôles

b. Altération du système immunitaire intestinal dans les MICI

Dans les MICI, on observe une altération de ce système immunitaire intestinal, qui conduit à l'état inflammatoire chronique. On attribue trois principales causes à cela :

- Une diminution de la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens
- Une augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale
- Une activation excessive du système immunitaire muqueux

L'augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale permet aux micro-organismes de pénétrer la *lamina propria*. De ce fait, le système immunitaire s'active et provoque une inflammation locale. On a une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules immunitaires muqueuses (cellules épithéliales, macrophages) qui vont produire de l'IL-1, IL-6, IL-8, TGFβ et PGE₂.

Ainsi, les cellules dendritiques vont migrer dans les ganglions lymphatiques mésentériques ; au lieu de synthétiser de l'IL-10 anti-inflammatoire, ils vont synthétiser de l'IL-12 pro-inflammatoire. Cette production de cytokine inflammatoire va donc différencier les LT CD4+ en LT effecteurs de type Th1, Th2 et Th17 qui vont amplifier la réaction inflammatoire.

- LT Th1 → activation des lymphocytes T CD8 cytotoxiques (LT CD8+) et des macrophages ;
- LT Th2 → réponse immunitaire humorale via l'activation des LB qui vont produire des IgAs et IgG ;
- LT Th17 → recrutement de PNN. (18)

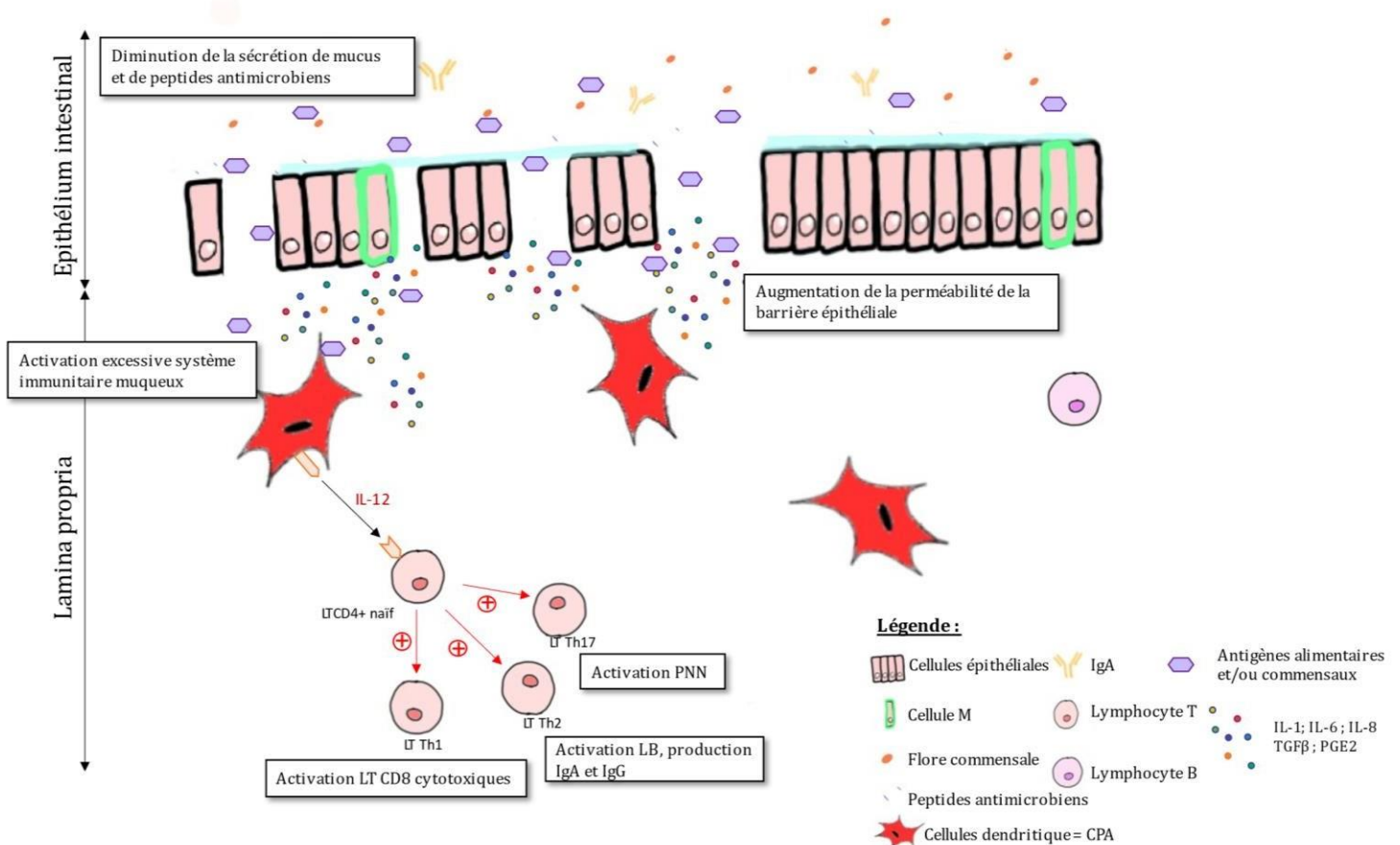


Figure 8 : L'altération du système immunitaire intestinal dans les MICI
 Inspiré de « Thérapeutique de la maladie de Crohn S. Nahon 2001 » réalisé par l'auteure

1.7 Prise en charge générale des MICI

A. Objectifs et stratégie thérapeutique

L'objectif thérapeutique lors de la prise en charge des MICI a longtemps été le contrôle des symptômes et le maintien de la rémission. Cependant, ces dernières années, grâce à l'accumulation des connaissances physiopathologiques, l'objectif a changé. Les connaissances actuelles nous permettent d'assurer l'absence d'activité et d'évolution de la maladie, et la capacité à mener une vie normale tout en minimisant les effets secondaires dus aux traitements.

La stratégie thérapeutique conventionnelle est l'escalade thérapeutique, aussi appelée méthode « step-up ». Cette méthode consiste à changer de traitement lors de l'échappement thérapeutique aux lignes précédentes et de passer au niveau supérieur. L'autre stratégie consiste à commencer par les traitements immunosuppresseurs pour pouvoir ensuite descendre les lignes de traitements. Cette méthode s'appelle « top-down ». (19)

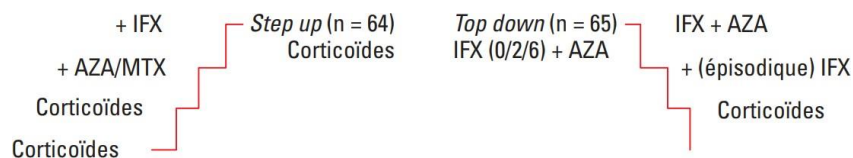


Figure 9 : Stratégie « step-up » et « top-down » dans le traitement des MICI (20)

Légende : IFX = Infliximab AZA= Azathioprine MTX = Méthotrexate

Les MICI sont des affections caractérisées par des phases de poussées symptomatiques et rémissions asymptomatiques. De ce fait, il existe des traitements de crises et des traitements de fond.

On parle de traitements de crise lorsque les molécules ont un effet sur la poussée inflammatoire en soulageant celle-ci, le traitement de fond permet quant à lui de maintenir un état de rémission prolongé.

B. Traitements de crise

a. Les corticoïdes

- Corticoïdes par voie orale

La corticothérapie orale est indiquée en traitement d'attaque des phases de poussées en première intention.

Les glucocorticoïdes ont des effets anti-inflammatoires par inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires, par inhibition de la phospholipase A2 et de COX 2 et immunosuppresseur par diminution de l'expression du CMH II et l'inhibition de la production d'IL2.(21)

Les trois spécialités utilisées sont :

- *Prednisolone* (**SOLUPRED**®)
- *Prednisone* (**CORTANCYL**®)
- *Méthylprednisolone* (**MEDROL**®)

	Indication	Effets indésirables	Contre-indication
<i>Prednisolone</i> SOLUPRED ®	Traitement d'attaque des poussées de RCH et de MC	Insomnie, réaction allergique, hypokaliémie, rétention hydrosodée, ulcère gastroduodéal, hypertension artérielle	Hypersensibilité
<i>Prednisone</i> CORTANCYL ®			
<i>Méthylprednisolone</i> MEDROL ®			

Tableau 3 : Indications, effets indésirables et contre-indication des corticoïdes utilisés dans les MICI

Il existe également un corticoïde par voie orale à effet local :

- *Budésonide* CIR (contro-ileal-release) (**ENTOCORT CIR**®) (**MIKICORT**®)

La libération du principe actif se fait au niveau de l'iléon et du colon droit, il est donc utilisé dans les formes hautes de maladies de Crohn (colique et iléale). (22)

	Indication	Effets indésirables	Contre-indications
Budésouide ENTOCORT CIR® ; MIKICORT®	Traitement des poussées de la MC de l'iléon et/ou colon ascendant	Cushing, vision floue, hypokaliémie, nervosité, insomnie	Hypersensibilité, états infectieux, vaccins vivants

Tableau 4 : Indications, effets indésirables et contre-indication du Budésouide utilisés dans les MICI

Il est recommandé de prendre les traitements corticoïdes le matin pour respecter le rythme nyctéméral, on recommandera également au patient de surveiller son apport en sel pendant la durée du traitement de crise pour éviter la rétention hydrosodée et de bien s'hydrater.

- Corticoïdes par voie locale

La corticothérapie locale est indiquée en traitement d'attaque des phases de poussées en première intention. Ces spécialités sont utilisées dans les lésions distales (anales, rectales et coliques gauche). Ces produits sont à utiliser par voie rectale.

Les deux spécialités utilisées sont :

- *Bétaméthasone* (**BETNESOL®**) lavement(23)
- *Hydrocortisone* (**COLOFOAM®**) mousse rectale, fabrication suspendue depuis le 09/08/2019 (24)

	Indication	Effets indésirables	Contre-indications
Bétaméthasone BETNESOL®	Traitement des poussées de la MC et RCH	Risque de surinfection locale	Hypersensibilité, état infectieux, UGD
Hydrocortisone COLOFOAM®			Localement : abcès, perforation et fistules, obstruction intestinale

Tableau 5 : Indications, effets indésirables et contre-indication des corticoïdes locaux utilisés dans les MICI

La solution rectale est à utiliser de préférence le soir au coucher pour le garder le plus longtemps possible.

b. Les 5-amino-salicylés (5-ASA)

- 5-ASA par voie orale

Le chef de file est la *Sulfasalazine*, peu utilisée de nos jours à cause de ses nombreux effets indésirables. D'autres molécules sont plus utilisées telles que : *Mésalazine* et *Olsalazine*.

L'Acide-5-aminosalicylique (5-ASA) est la partie active de la *Sulfasalazine*.

Ces médicaments ont une ancienne indication dans la MC mais actuellement elles sont essentiellement efficaces dans la RCH.(25)

Le mécanisme d'action de ces molécules est mal connu, il semble que les 5-amino-salicylés aient une action anti-inflammatoire et immunosuppressive en diminuant les métabolites de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes).

Les spécialités utilisées sont :

- *Sulfasalazine* (**SALAZOPYRINE** ®)
- *Mésalazine* (**PENTASA**®), **ROWASA**®), **FIVASA** ®)
- *Olsalazine* (**DIPENTUM** ®)

	Indication	Effets indésirables	Contre-indications	Surveillance	
	Sulfasalazine SALAZOPYRINE®	Poussée de RCH, prévention de rechute de RCH, poussée de MC	Nausées, vomissements, gastralgie, céphalées, malaise, carence en acide folique, réaction allergique, neutropénie, thrombopénie	Déficit en G6PD, hypersensibilité aux salicylés	Bilan biologique au préalable puis contrôle mensuel : NFS, créatininémie et enzymes hépatiques
	Mésalazine : PENTASA® (65% atteint le côlon) ROWASA® (35% atteint le côlon) FIVASA® (35% atteint le côlon)	Poussée de RCH, prévention de rechute de RCH, poussée de MC, prévention rechute de MC	Céphalées, nausées, vomissements, vertiges, asthénie	Hypersensibilité aux salicylés et à l'Aspirine	Bilan biologique au préalable puis contrôle semestriel : fonction rénale, NFS, enzymes hépatiques
	Olsalazine DIPENTUM® (95% atteint le côlon)	Traitement d'attaque et d'entretien RCH si allergie ou intolérance <i>Sulfasalazine</i>	Céphalées, nausées, vomissements, vertiges, asthénie, diarrhées	Hypersensibilité aux salicylés et à l'Aspirine	Bilan biologique au préalable puis contrôle semestriel : fonction rénale, NFS, enzymes hépatiques

Tableau 6 : Indications, effets indésirables, contre-indication et surveillance des 5-ASA

- 5-ASA par voie locale

Les traitements par 5-ASA existent également en traitements topiques par action locale. Ces formes galéniques sont utilisées lors de lésions distales.

Les différents traitements utilisés sont à base de *Mésalazine*, il y en a trois actuellement :

- **PENTASA®** suppositoire et suspension rectale
- **ROWASA®** suppositoire
- **QUADRASA®** suspension rectale

	Indication	Effets indésirables	Contre-indications
Mésalazine (PENTASA® suspension rectale)	RCH de localisation rectale ou recto sigmoïdienne basse (20 cm de la marge anale) en poussées	Diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, flatulences, rash cutané	Hypersensibilité aux salicylés
Mésalazine (PENTASA® suppositoires)			
Mésalazine (ROWASA® suppositoires)		Augmentation transaminases, pancréatites aiguës	
Para-aminosalicylate de sodium (QUADRASA® suspension rectale)		Douleurs abdominales, nausées, rash cutané	

Tableau 7 : Indications, effets indésirables, contre-indication et surveillance des 5-ASA locaux

C. Traitements de fond

a. *Les immunosuppresseurs*

- Azathioprine

L'azathioprine est un antimétabolite qui libère de la 6-MP et qui intervient au niveau du métabolisme des bases puriques. Elle agit en inhibant la biosynthèse des acides nucléiques et donc la prolifération cellulaire de cellules impliquées dans la réponse immunitaire.(26)

	Indication	Effets indésirables	Contre-indications	Surveillance
Azathioprine (IMUREL®)	Traitement MC ou RCH modérée à sévère	Infections, leucopénie	Vaccins vivants atténués, inhibiteurs de xanthine oxydase	Dosage sanguin des métabolites 6-TNG et 6-MMPN, NFS, bilan hépatique

Tableau 8 : Indications, effets indésirables, contre-indication et surveillance de l'Azathioprine

Il est recommandé de ne pas prendre d'Azathioprine avec du lait ou des produits laitiers, la prise doit être espacée de deux heures après ingestion de produits laitiers.

- Méthotrexate

Ce médicament agit comme antagoniste de l'acide folique, il inhibe la dihydrofolate-réductase qui induit une baisse de la synthèse d'acide nucléique et par conséquent entrave la synthèse d'ADN ainsi que la prolifération cellulaire. (27)

	Indication	Effets indésirables	Contre-indications	Surveillance	
	Méthotrexate IMETH® ; NOVATREX® ; NORDIMET®	MC légère à modérée	Leucopénie, anémie, thrombopénie, céphalée, fatigue, stomatite, dyspepsie, nausées, augmentation enzymes hépatiques	Insuffisance hépatique, alcoolisme, insuffisance rénale sévère, vaccins vivants atténués, grossesse, allaitement,	NFS, bilan hépatique, fonction rénale,

Tableau 9 : Indications, effets indésirables, contre-indication et surveillance du Méthotrexate utilisés dans les MICI

Il faut insister auprès des patients sur la prise hebdomadaire et non journalière. Cette erreur de prise fait partie de la liste des Never Events, et est responsable de 50% des surdosages en MTX(28).

Une supplémentation en acide folique est recommandée lors de la prise de MTX du fait de son mécanisme d'action. La vitamine B9 doit se prendre 48h après la prise de Méthotrexate.

b. Les biothérapies

L'arrivée des biothérapies a révolutionné le traitement des maladies chroniques inflammatoires. Historiquement, utilisées en traitement de dernière intention, elles trouvent aujourd'hui rapidement leur place dans la prise en charge des MICI, notamment dans la stratégie TOP DOWN.

Leur utilisation est d'autant plus facilitée par les produits commercialisés permettant une administration à domicile malgré la voie injectable.

Nous aborderons ces traitements dans la troisième et dernière partie.

D. La chirurgie

La chirurgie a pour objectif de retirer une partie d'un organe ou l'organe entier malade. Plusieurs types d'interventions existent en fonction de la localisation des lésions.

Chez une personne atteinte de MICI la chirurgie est la solution la moins admise. Cependant plusieurs circonstances peuvent amener les professionnels de santé à envisager cette issue :

- en cas de complications,
- de traitement médicamenteux inefficace,
- lorsque l'état général du patient est trop affaibli et la qualité de vie trop atteinte,
- lorsque les doses de médicaments nécessaires entraînent de trop nombreux effets indésirables. (29)

a. *Rectocolite hémorragique*

Dans la RCH, les lésions se limitent au côlon et au rectum. Les complications pouvant mener à la chirurgie sont : la colite grave ou un cancer du côlon. On a dans ce cas la possibilité de retirer uniquement le colon ou l'ensemble colon/rectum.

- Coloproctectomie totale

C'est la résection entière du colon et du rectum, cela permet une guérison complète mais laisse le patient avec des séquelles non négligeables telle que la mise en place d'une poche de stomie à vie.

- Coloproctectomie quasi-complète

C'est la résection du colon uniquement avec conservation du rectum.

On a le choix du raccord de la partie terminale de l'iléon :

- Anastomose iléo-anale

Procédé de référence car le sphincter anal est conservé. On raccorde l'iléon terminale à l'anus naturel avec création d'un réservoir artificiel qui va imiter le rôle du rectum. Le risque d'infertilité est augmenté chez la femme lorsque l'intervention se fait sous laparotomie mais est moindre sous laparoscopie.

- A la partie supérieure du rectum → anastomose iléo-rectale

- A la peau (=anus artificiel) → iléostomie

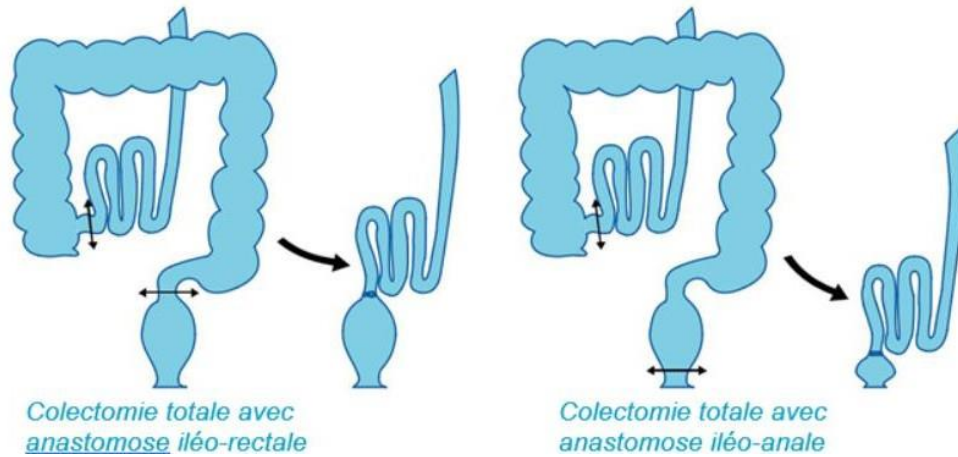


Figure 10 : Schéma de colectomie totale (30)

Une partie du rectum étant laissé en place, la guérison complète n'est pas assurée car l'inflammation peut évoluer dans la partie restante. (29)

b. Maladie de Crohn

La MC peut toucher tous les segments du tube digestif et les segments sont dispersés, ce qui rend la chirurgie compliquée.

Les complications pouvant mener à la chirurgie dans la maladie de Crohn sont par exemple les fistules, les abcès et les sténoses. Si la chirurgie est nécessaire on économise au maximum les parties d'intestin grêle retirées car ce dernier est indispensable dans l'assimilation des nutriments. Si la MC touche le colon, on peut effectuer les mêmes chirurgies que celles citées précédemment pour la RCH.

La chirurgie n'empêche pas les récives de la MC car on ne peut retirer l'entièreté de la zone atteinte à cause de sa localisation éparse. (29)

1.8 Conseils à l'officine

A. Règles hygiéno-diététiques (RHD)

Les RHD sont la première ligne de traitement des maladies chroniques, y compris les MICI. Le pharmacien d'officine est en relation étroite avec les patients, et a l'occasion de les voir régulièrement. Il a donc tout intérêt à rappeler les règles hygiéno-diététiques aux patients chroniques.

Il est nécessaire pour les patients chroniques d'avoir une alimentation saine et équilibrée : privilégier les produits frais et de saison, éviter les produits industriels et les plats préparés ; consommer du poisson riche en oméga 3 ; privilégier la viande blanche ; ne pas consommer de viande rouge plus d'une fois par semaine ; cuisiner maison.

Il faut également rappeler aux patients qu'il n'y a aucune preuve scientifique qu'un type d'aliment ou une famille d'aliments pourraient aggraver une MICI, il est donc injustifié de faire un régime pour une personne atteinte d'une maladie inflammatoire, sauf en cas d'intolérance avérée.

Lors d'une poussée sévère avec diarrhée, un régime sans résidus peut être mis en place, il consiste à diminuer les fibres, les crudités etc. De plus on peut conseiller d'éviter les aliments irritants pour la paroi intestinale (lait de vache, gluten) si le patient semble concerné. (31)

Une bonne hydratation est indispensable, constante tout au long de la journée, d'autant plus en période de poussées avec diarrhées intenses.

L'arrêt du tabac est à encourager dans la maladie de Crohn. Le pharmacien d'officine peut accompagner le patient dans cette démarche.

Un sevrage alcoolique est également à mettre en place, l'alcool étant pro-inflammatoire.

B. Les carences

Chez le patient atteint de MICI, une surveillance des carences, notamment en fer et en folate doit être faite.

L'anémie, qui se caractérise par un taux d'hémoglobine <13g/dL chez l'homme et <12g/dL chez la femme, est la complication extra-intestinale la plus fréquente dans les MICI. En tant que pharmacien d'officine il faut être capable d'orienter le patient s'il évoque des symptômes significatifs : fatigue, maux de tête, vertiges, pâleur, troubles du sommeil, essoufflement... L'anémie peut découler d'une carence en fer ou d'une carence en folate.

L'anémie par carence martiale peut être causée par les hémorragies intestinales, une absorption insuffisante, une inflammation chronique ou une alimentation insuffisante en fer.

Pour corriger cette carence la première intention est l'adaptation diététique, on conseille au patient de consommer des aliments riches en fer tels que : abats, foie, viande rouge, huitres, poisson, légumineuses... Le traitement médicamenteux est à instaurer en deuxième intention ou en cas d'anémie importante.

L'anémie par carence en folate est la conséquence d'une absorption insuffisante ou d'une alimentation faible en vitamine B9. Pour corriger cette carence on effectue une adaptation diététique avec la consommation d'aliments riches en vitamine B9 : épinards, salade, haricots blancs (32).

On peut retrouver chez les patients atteints de MICI une carence en vitamine D, souvent secondaire à une insuffisance d'absorption de la vitamine D par l'iléon à cause de l'inflammation chronique, ou à la suite d'une résection chirurgicale. La carence en vitamine D peut provoquer une déminéralisation osseuse.

Au cours des MICI, une ostéopénie est observée dans 30 à 50% des cas surtout pour la maladie de Crohn. Chez ces patients, la déminéralisation est accentuée s'ils sont âgés, fumeurs, sous corticoïdes ou que la MICI est évolutive.

La supplémentation en calcium et vitamine D est la solution pour contrer cette carence. (33)

C. Médecines complémentaires et automédication

a. Probiotiques et prébiotiques

Le microbiote intestinal se compose de 10^{12} à 10^{14} micro-organismes, sa concentration est plus importante au niveau du côlon.

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels.

Les prébiotiques sont des oligosaccharides stimulant le développement des probiotiques.

Chez les patients atteints de MICI on observe une dysbiose du microbiote intestinal. Cette dysbiose semble être caractérisée par un déficit en certaines bactéries ayant des propriétés anti-inflammatoires telles que *Faecalibacterium prausnitzii* ou d'autres espèces du groupe *Clostridium* (34). On observe également une augmentation de bactéries pro-inflammatoires telles que *Escherichia Coli* adhérent et invasif (AIEC) et *Mycobacterium avium*(35).

Une approche possible semble être la correction de cette dysbiose par des probiotiques ou prébiotiques. Néanmoins les essais cliniques ne sont pas concluants et ne montrent pas de bénéfice à l'utilisation de ces derniers chez les patients atteints de MICI. (35) (34)

b. Phytothérapie

- **Plantes anti-inflammatoires**

Le curcuma (*Curcuma longa L.*) a des propriétés anti-inflammatoires observées *in vitro* et *in vivo* grâce à un ensemble de substances dont la curcumine majoritairement.(36) On observe une inhibition du NFkB responsable de la production de TNF et d'IL-1 ainsi qu'une inhibition de COX1 et COX2, d'IFN γ et de NO-synthase qui sont des facteurs impliqués dans la réaction inflammatoire. (37)

Le curcuma a également des effets antiagrégants plaquettaires, il faut donc l'utiliser avec précaution et veiller aux interactions médicamenteuses avec les fluidifiants sanguins et notamment la Warfarine.(38)

Cette plante est contre-indiquée chez les personnes souffrant d'obstruction des voies biliaires.(36)

L'aloès (*Aloe vera L.*) sous sa forme de gel a un effet anti-inflammatoire et immunomodulateur mais il n'y a pas d'études significatives. Il faut faire attention au suc d'aloès dont la composition est totalement différente du gel, qui a des propriétés laxative et qui est contre indiqué chez les personnes souffrant de MICI.

La réglisse (*Glycyrrhiza glabra L.*) est en cours d'étude pour ses propriétés anti-inflammatoires. (37)

- **Plantes antispasmodiques/anti ballonnements**

La camomille romaine (*Chamaemelum nobile L.*) a des propriétés anti-inflammatoires et antispasmodiques mais peu d'études sont trouvées à ce sujet.

La menthe poivrée (*Mentha x piperita L.*) a des propriétés antispasmodiques.(37)

c. Homéopathie

L'homéopathie peut apporter un soutien dans la prise en charge des MICI mais ne doit jamais se substituer aux traitements allopathiques.

L'efficacité de l'homéopathie se base sur trois principes : la similitude, l'individualisation et l'infinitésimalité. Des études concluent que l'homéopathie n'a pas d'efficacité supérieure au placebo. Ces études ne sont pas récentes et jusqu'à aujourd'hui aucune étude n'a prouvé l'efficacité de l'homéopathie.

Cependant il peut y avoir des patients demandeurs, il faut donc être capable de répondre à cette demande.

- **Diarrhées**

- *China rubra* 9CH (5 granules après chaque selle)
 - Diarrhée indolore, épuisante avec des gaz, ballonnements
 - Perte de liquide organique qui provoque fatigue intense
- *Arsenicum album* 9CH (5 granules après chaque selle)
 - Diarrhée brunâtre, brulante et nauséabonde
- *Aloe* 9CH (5 granules après chaque selle)
 - Diarrhée avec mucus, impérieuse et en jet

(39-41)

- **Aphtes** (principalement retrouvés dans la MC)

- *Borax* 5CH;
- *Kalium bichromicum* 5CH;
- *Sulfuricum acidum* 5CH

5 granules de chaque souche 4 à 5 fois par jours.

- Spécialité *Homéoaphtyl*®
(39-41)

- **Dyspepsie/ballonnements**

Les règles hygiéno-diététiques doivent être rappelées, c'est-à-dire manger lentement et bien mâcher, éviter de boire en mangeant et éviter les féculents et sucreries qui favorisent la fermentation et donc les ballonnements.

- *Argentum nitricum* 15CH (5 granules 1 à 2 fois par jours)
 - Acidité, ballonnements au niveau sus-ombilical
- *Carbo vegetalis* 9CH (5 granules 3 fois par jours)
 - Flatulences sus-ombilicales importantes
 - Dyspepsie après excès alimentaire ou alcoolique
- *China rubra* 9CH (5 granules 3 fois par jours)
 - Ballonnements de l'abdomen dans sa totalité avec sensibilité à la palpation
 - Mauvaise tolérance aux fruits, lait ou alcool et laissant un gout amer dans la bouche
- *Colocynthis* 9CH (5 granules toutes les heures)
 - Troubles spasmodiques avec douleurs violentes crampoïdes
 - Localisées à gauche et améliorées en étant plié en deux
- *Kalium carbonicum* 9CH, *Lycopodium* 15CH, *Thuja* 9CH
- Spécialité *Gastrocynésine*®

(39-41)

- **Fissure anale** (principalement retrouvées dans la MC)
 - *Nitricum acidum* 9CH (5 granules 2 fois par jours)
 - Fissure nette, douloureuse et sanguinolente
 - Pommade *Ratanhia* localement 2 applications par jours
- (39–41)

- **Hémorragie**
 - *China rubra* 9CH (5 granules 3 fois par jours)
 - Faiblesse due à une perte abondante de liquide organique
 - *Phosphorus* 9CH (5 granules 3 fois par jours)
 - Hémorragies digestives
- (39–41)

D. Applications mobiles

De nos jours, les smartphones sont un outil de santé à part entière. Grâce à internet, les patients ont accès à des données plus rapidement et plus facilement.

Des applications mobiles spécifiques aux MICI se sont développées ces dernières années, celles-ci permettent une aide au quotidien et ont pour but d'améliorer l'observance et l'adhérence du patient à son traitement.

a. *MyMICI*

MyMICI™ est une application destinée aux patients atteints de Maladie de Crohn ou de Rectocolite Hémorragique.

Il est nécessaire de se créer un compte.

L'application demande de renseigner la pathologie : Maladie de Crohn ou Rectocolite Hémorragique ainsi que la date de diagnostic. Cela permet au fil du temps de visualiser un graphique d'évolution de la MICI.

Il a plusieurs rubriques :

Mes rendez-vous qui permet de renseigner tous ses rendez-vous médicaux en lien avec la pathologie.

Mes traitements, où l'on peut indiquer le nom et la posologie du traitement en cours. Un questionnaire de tolérance/observance est disponible dans cet onglet.

Des brochures sont disponibles pour pouvoir se renseigner un maximum sur la pathologie, dans tous les domaines. Ces ressources sont proposées par l'AFA (Association François-Aupetit) et GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif) qui sont les développeurs de cette application en association avec MSD France.

b. Afa : MICI Connect

L'application est accessible en tant que patient, proche ou professionnel de santé. Il faut se créer un compte sur le site internet avant de pouvoir utiliser l'application mobile.

On y retrouve des vidéos informatives sur les pathologies, des questionnaires d'évaluation de la fatigue ou de l'évolution de la MICI, un carnet de santé numérique ainsi qu'un espace d'échange.

La plateforme d'échange permet de discuter avec d'autres patients, avec des patients experts ainsi qu'avec des professionnels de santé.

2 MICI et grossesse

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin se déclarent chez les jeunes adultes, ce qui coïncide avec la période de reproduction.

La méconnaissance des effets des MICI sur le déroulé de la grossesse et sur la descendance pousse beaucoup de femmes à refuser la maternité. L'information des femmes atteintes de ces maladies est donc importante, même en dehors d'un désir de grossesse.

2.1 Fertilité et MICI

La fertilité est la capacité à concevoir un enfant naturellement, sans intervention extérieure. La fertilité chez les femmes atteintes de MICI en rémission et n'ayant pas subi d'intervention chirurgicale est similaire à celle de la population générale. Néanmoins, on observe que ces femmes ont moins d'enfants. En effet, la restriction volontaire est très significative chez la population féminine atteinte de MICI (18%) par rapport à la population générale (6%)(42). Cela peut être dû à de nombreux facteurs tels que la peur de la transmission à la descendance, la réticence aux relations intimes, une mauvaise image du corps, la peur de l'aggravation de la maladie et la dépression.

Lorsque la maladie est active, en phase de poussée, elle peut impacter la fertilité par une multitude de facteurs intrinsèques : l'inflammation abdominale, l'inflammation des trompes de Fallope et des ovaires, ainsi que la dyspareunie secondaire à des lésions périanales et périnéales principalement dans la MC(43).

Chez les femmes ayant subi des chirurgies pelviennes, notamment dans la RCH, la fertilité est diminuée à cause des cicatrices, des adhésions tissulaires ou des lésions sur les organes reproducteurs.

Celles ayant eu une ablation du côlon et ayant un réservoir iléo-anal ont une infertilité qui s'élève à 48%.

2.2 La conception

Il est recommandé aux personnes atteintes de maladies chroniques de consulter un professionnel avant la conception d'un enfant, pour effectuer une entrevue pré-conceptionnelle dans le but de déterminer la balance bénéfique/risque d'une grossesse.

Lorsque les femmes atteintes de MICI consultent après la découverte d'une grossesse, il est souvent trop tard pour mettre en place un planning et déterminer le risque. (44)

Utilisation des traitements pendant la conception	
Corticoïdes	Possible
Salazopyrine	Possible avec supplémentation en acide folique
Thiopurines (6MP et Azathioprine)	Possible
Méthotrexate	Contre-indiqué, arrêt 3 à 6 mois avant
Infliximab	Possible
Adalimumab	Possible
Golimumab	Possible
Vedolizumab	Possible
Ustekinumab	Possible

Tableau 10 : Traitements pour les MICI utilisables durant la conception(45)

A. La contraception

Les MICI augmentent le risque de thromboses veineuses lorsqu'elles sont actives (44). Sachant que ce risque est également augmenté lors de la prise de pilule oestroprogestative, il est préférable d'utiliser chez les patientes atteintes de MICI des pilules progestatives ou d'autres moyens de contraceptions pour lesquels aucun risque de thromboses veineuses n'a été associé (DIU, implant, diaphragme etc.).

Il est possible lors d'atteinte haute ou lors d'une résection d'une partie de l'intestin, notamment dans la MC, qu'il y ait une malabsorption de la pilule contraceptive. Peu de données sont accessibles à ce sujet. Cette malabsorption rendrait l'efficacité de la contraception plus faible. On préférera donc, en cas de doute une méthode de contraception non orale tel qu'un DIU, un anneau vaginal ou un diaphragme.

En plus de l'effet contraceptif, la contraception hormonale serait bénéfique dans le cas des femmes qui observent un rythme de leurs symptômes gastro-intestinaux coïncidant avec leur cycle menstruel.

B. La gestion de la maladie

Le but des consultations pré-conceptionnelles est d'expliquer l'importance de l'état de rémission lors de la conception. En effet, l'état de la maladie au moment de la conception influence l'état de celle-ci durant la grossesse.

Lors d'une conception avec une RCH active, environ 45% des personnes vont voir l'état de la maladie s'empirer, ¼ des patients vont rester au même stade et ¼ vont voir les symptômes s'améliorer. Chez les femmes avec RCH en rémission au moment de la conception 80% d'entre elles vont rester en état de rémission et 20% subiront une poussée.

Lors d'une conception avec une MC active, 1/3 des patients vont voir leur maladie empirer, 1/3 vont rester au même stade et 1/3 des personnes verront leur symptômes s'améliorer (rémission). (43)

Nous observons donc l'importance du contrôle de la maladie et l'importance de l'état de rémission en tant que priorité pour contrôler une grossesse avec MICI.

2.3 Effets des MICI sur la grossesse

Les femmes avec des MICI ont plus de risque de complications lors de la grossesse en comparaison à des personnes de même âge. Les complications possibles sont des avortements spontanés, des naissances prématurées, des faibles poids à la naissance, ainsi que des complications lors de l'accouchement.

Les patientes atteintes de MICI ont plus de risque d'accoucher prématurément (avant 37 Semaines d'aménorrhées) et d'avoir un nouveau-né de faible poids à la naissance. Ce risque est similaire pour la RCH (OR = 1,77 ; IC 95% [1,52-2,06]) et la MC (OR = 1,77 ; IC 95% [1,53-2,06]). Ces complications s'observent lorsque la maladie est active, les femmes en période de rémission durant la conception et la grossesse n'ont pas ces surrisques.(46)

Lors d'une grossesse l'une des complications les plus graves est la prééclampsie qui est caractérisée par une élévation de la pression artérielle et une protéinurie pouvant conduire au décès de la mère et/ou de l'enfant. (47)

Chez les femmes atteintes de MICI cette complication ne semble pas plus importante, excepté chez les patientes sous corticothérapie (HR = 17,4 ; IC 95% [3,72-81,4]) mais cela suggère une maladie active durant la grossesse.

Une autre complication est la rupture prématurée des membranes, les patientes atteintes de MICI ont deux fois plus de risque, et celles avec traitement corticoïde ont 24 fois plus de risque (HR = 24,0 ; IC 95% [6,28-91,5]) que le reste de la population. (46)

2.4 Effet de la grossesse sur les MICI

Chez les femmes enceintes souffrant de MC, l'atteinte inflammatoire est similaire pendant et après la grossesse en comparaison aux femmes avec MC non enceintes.

Par contre, les femmes enceintes ayant une rectocolite hémorragique ont plus de risque de rechute pendant la grossesse (RR 2,19) et le post-partum (RR 6,22) comparées aux femmes avec RCH non enceintes.(48)

A. Anémie et hypercoagulabilité

La grossesse provoque une hémodilution, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite chute, une anémie physiologique à la grossesse peut donc être observée. Les taux suivants sont considérés comme anémique :

- 1^{er} trimestre : hémoglobine < 11 g/dL; hématocrite < 33%
- 2^e trimestre : hémoglobine < 10,5 g/dL; hématocrite < 32%
- 3^e trimestre : hémoglobine < 11 g/dL; hématocrite < 33% (49)

En plus de l'anémie, la grossesse induit un état d'hypercoagulabilité physiologique par augmentation du facteur Willebrand et VIIIc, des facteurs II, VII, IX, X et du fibrinogène. L'hypercoagulabilité est maximale dans les 3 jours qui suivent l'accouchement mais perdure jusqu'à 6 à 8 semaines post-partum. (50)

Ces deux phénomènes sont à prendre en considération lors de la prise en charge de la femme enceinte atteinte de MICI, puisque ces maladies engendrent des anémies et augmentent le risque de thrombose veineuse.

B. La phase « lune de miel »

Pendant la grossesse, il est possible d'observer une amélioration des maladies inflammatoires. Chez les femmes enceintes atteintes de MICI, il est observé une diminution des poussées inflammatoires pendant les trois trimestres.

Cette phase appelée « lune de miel » serait due à une immunosuppression naturelle induite par la grossesse. En effet, pour avoir un développement optimal du fœtus et que le système immunitaire n'attaque pas les cellules d'origine paternelle, une tolérance immunitaire s'installe. (2)

2.5 Traitements chimiques au cours de la grossesse

De nombreuses modifications physiologiques au cours de la grossesse peuvent altérer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de certaines thérapies.(51)

Utilisation des traitements pendant la grossesse	
Corticoïdes	Possible
Salazopyrine	Possible avec supplémentation en acide folique
Thiopurines	Possible
Methotrexate	Contre-indiqué

Tableau 11 : Traitement chimiques pour les MICI utilisables pendant la grossesse (45)

A. Corticoïdes

Les corticoïdes sont le traitement de choix durant la grossesse et l'allaitement, car aucune anomalie n'a été décrite.(46)

Chez la femme enceinte sous corticothérapie, 88% de la *prednisolone* est inactivée lorsqu'elle franchit la barrière placentaire. Le fœtus n'est ainsi exposé qu'à environ 10 % de la dose maternelle. Le traitement par corticothérapie n'augmente pas les risques de malformations ; cependant, lorsque le traitement est utilisé pendant une longue période, cela peut augmenter le risque de retard de développement intra-utérin. (32)

Au cours de la grossesse, il est préférable d'utiliser les molécules suivantes par voie orale d'après le CRAT pour leur puissance modérée : *Prednisolone*, *Prednisone* et *Méthylprednisolone*. Par voie locale, en l'occurrence ici par voie rectale, les corticoïdes peuvent être utilisés quelle que soit la molécule, car les concentrations plasmatiques sont faibles. (46)

B. 5-ASA

Une méta-analyse réalisée en 2008 n'a conclu à aucun surrisque d'anomalie au cours de la grossesse et pour le nouveau-né lors de l'utilisation de sulfasalazine. (46)

La *sulfasalazine* inhibe l'absorption et le métabolisme de l'acide folique. Aucun arrêt n'est envisagé lors de la grossesse ; ainsi, les patientes traitées par *sulfasalazine* doivent prendre une supplémentation en acide folique avant la conception et pendant la grossesse. En effet, une carence en acide folique chez la mère pourrait provoquer des anomalies lors de la grossesse et des malformations chez le fœtus, notamment de fermeture du tube neural. (45)(52)

C. Azathioprine

Une méta-analyse de 2013 n'a conclu à aucun surrisque d'anomalie congénitale ni d'anomalie fœtale lors de l'utilisation d'Azathioprine. (46)

Si le traitement est nécessaire à la rémission de la mère, la poursuite de celui-ci est recommandée, tout en contrôlant le risque d'infection dû à l'immunosuppression induite par l'Azathioprine. (53)

D. Méthotrexate

Le méthotrexate est tératogène, il faut donc que celui-ci soit arrêté le plus rapidement possible en cas de grossesse. Si ce traitement a été pris durant la grossesse, des dépistages seront à effectuer pour observer une possible atteinte fœtale. (54)

2.6 Accouchement et MICI

Le taux de césarienne chez cette population est très élevée, indépendamment de l'atteinte périanale et périnéale. On a recours à la césarienne dans 44% des accouchements de patientes avec MICI. Cependant, les recommandations de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) sont d'avoir recours à un accouchement par voie basse lorsque la maladie est quiescente, et à la césarienne uniquement pour les patientes avec des lésions périanales actives ou une IPAA.

L'accouchement par voie basse présente des risques pour le sphincter anal ou peut causer des dommages périnéaux, ce qui peut aggraver l'atteinte périnéale de la MICI. (43) (55)

La décision du mode de délivrance se fait après une discussion multidisciplinaire avec la patiente, l'obstétricien et le gastroentérologue.

2.7 Allaitement et MICI

Tout médicament administré se retrouve dans la circulation sanguine. Chez une femme allaitante, celui-ci peut passer plusieurs membranes et se retrouver dans les alvéoles de stockage du lait maternel. Les médicaments atteignent le lait via une diffusion majoritairement passive. Cette diffusion passive est influencée par de nombreux facteurs tels que la biodisponibilité, la dose, le métabolisme, l'ionisation, la liposolubilité, le poids moléculaire etc.

Les médicaments peuvent plus rarement être transportés via la diffusion facilitée, le transport actif et la diffusion intercellulaire.

Une fois dans le lait maternel, le médicament atteint le tube digestif du nourrisson et d'autres paramètres vont entrer en jeu pour déterminer le passage dans son compartiment plasmatique. (56)

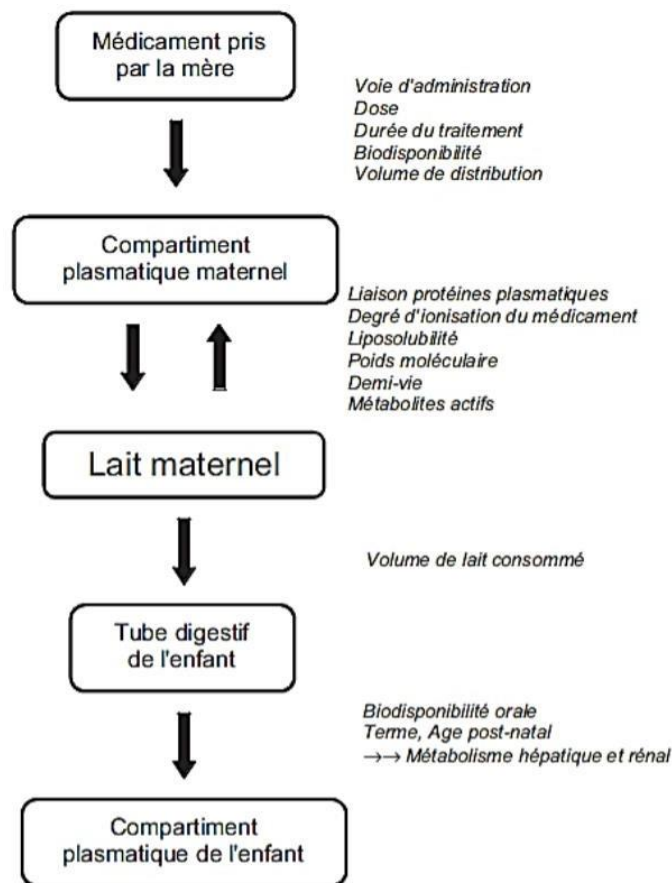


Figure 11 : Schéma du circuit du médicament chez la femme allaitante illustrant le transfert de la mère à l'enfant et les facteurs influençant(56)

A. Traitements chimiques

a. Corticoïdes

Des retards de croissance intra-utérin ou des petits poids à la naissance ont déjà été observés chez les fœtus dont la mère était traitée au long cours par corticoïdes pour des maladies chroniques. Mais on ne peut exclure le rôle de la maladie et incriminer uniquement le traitement.

Au cours de l'allaitement, le CRAT recommande l'utilisation de *Prednisolone*, *Prednisone* et de *Méthylprednisolone*. Les corticostéroïdes sont sécrétés en petites quantités dans le lait maternel. Cependant, si les doses ingérées sont $>60\text{mg/j}$ pour une durée supérieure à une semaine, il est recommandé d'attendre quatre heures entre la prise du traitement et la tétée. (57)(58)

b. 5-ASA

La concentration plasmatique en sulfasalazine chez les nourrissons allaités est très faible et représente entre 2 et 10% des concentrations maternelles. L'allaitement est donc autorisé sous 5-ASA. Des réactions d'hypersensibilités sont observées chez le nourrisson et se manifestent principalement par des diarrhées et des selles sanglantes. En cas de trouble digestif du nourrisson, l'allaitement devra être réévalué.(59)(60)

c. Azathioprine

La quantité de 6-mercaptopurine ingérée par le lait maternel est très faible (<0,6% de la dose maternelle), l'allaitement est donc autorisé. Il est néanmoins recommandé lors de la prise en charge du nourrisson de garder en tête l'effet immunosuppresseur de l'azathioprine (hématotoxique).(61)

d. Méthotrexate

Il y a peu de données concernant l'allaitement sous Méthotrexate, le CRAT recommande donc d'attendre 24h après la prise du médicament avant allaitement, ce qui représente 7 demi-vies.(54)

2.8 Risque de MICI chez l'enfant

A. La transmission génétique

Les personnes atteintes de RCH et MC se posent souvent la question de la transmission aux générations suivantes de leur maladie.

Le risque de transmission de la MC (2-3%) est supérieur à celui de la RCH (0,5-1%). Le risque est supérieur si les deux parents ont une MICI et si plusieurs membres de la famille en sont atteints (30%). (62)

Néanmoins, il est difficile de quantifier précisément la part génétique car ce sont des maladies multifactorielles qui mettent en jeu la génétique et les facteurs environnementaux.(44)

2.9 Conseils à l'officine

A. Règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques sont les mêmes que lorsque la patiente n'est pas enceinte, on peut ajouter à cela :

- Une alimentation répondant aux besoins énergétiques de la grossesse
- Une surveillance des carences en fer, folate, vitamine D, calcium

Le pharmacien peut faire un point avec la patiente et son entourage quant à leur statut vaccinal.

Les vaccins recommandés avant une grossesse sont :

- La coqueluche, cette vaccination est recommandée dans la stratégie cocooning. Cette stratégie consiste à vacciner l'entourage d'une nourrisson pour le protéger, la coqueluche étant très contagieuse et très grave. Ce vaccin doit donc être fait par toutes les personnes qui vont s'occuper du nourrisson.
- La rubéole,
- La varicelle, pour les femmes n'ayant pas eu la varicelle et qui ne sont pas naturellement immunisées.

Pendant la grossesse les vaccins recommandés sont :

- La grippe saisonnière,
- La Covid-19. (63)

B. Automédication

a. *Aromathérapie*

Les Huiles Essentielles (HE) sont déconseillées chez la femme enceinte.

Au cours des trois premiers mois elles sont contre indiquées à cause du risque neurotoxique induit par les cétones que l'on trouve dans beaucoup d'huiles essentielles (sauge officinale, menthe, eucalyptus). Ces cétones peuvent induire des fausses couches. Certaines HE sont dites abortives (cyprès, cèdre, palmarosa, niaouli, clou de girofle)

Certaines HE ont une action mal connue sur le système endocrinien.

A partir du quatrième mois de grossesse, une faible dose peut être utilisée par voie topique toujours diluée dans une huile végétale. Ne jamais en appliquer sur la zone abdominale et sur la poitrine.

Une femme enceinte ne doit jamais ingérer d'huile essentielle.

C. Allaitement

Le pharmacien d'officine doit effectuer sa mission de santé publique et encourager les femmes enceintes à allaiter. L'allaitement est recommandé pendant les six premiers mois de vie selon l'OMS, et il est l'aliment idéal pour le nourrisson.

Le pharmacien doit rassurer quant au risque que peut représenter l'allaitement avec la prise des traitements de la patiente. Les maladies inflammatoires de l'intestin ne constituent pas une contre-indication à l'allaitement.

3 Les biothérapies

3.1 Généralités

Les biothérapies désignent des médicaments produits biologiquement, par des bactéries ou des cellules. Ces dernières sont génétiquement modifiées pour produire une substance choisie.

Une biothérapie peut être un anticorps monoclonal ou un fragment d'anticorps. Un anticorps monoclonal est une immunoglobuline produite par un clone de lymphocyte B et dirigée contre un épitope donné.

- Un anticorps monoclonal est un anticorps produit par une même lignée de lymphocyte B activés reconnaissant un même épitope d'un antigène (64)
- Un fragment d'anticorps est soit le fragment cristallisable (Fc) ou le fragment se liant à l'antigène (Fab)

Une immunoglobuline se compose de 2 chaînes lourdes (H) et de 2 chaînes légères (L). Les chaînes légères peuvent être de deux types différents : chaîne légère κ ou λ . Les chaînes lourdes quant à elles existent sous cinq types différents et déterminent le type d'immunoglobuline : chaîne lourde γ (IgG), μ (IgM), α (IgA), ϵ (IgE), δ (IgD).

Type d'immunoglobuline	Chaîne lourde	Chaîne légère
IgG	γ	κ ou λ
IgM	μ	κ ou λ
IgA	α	κ ou λ
IgE	ϵ	κ ou λ
IgD	δ	κ ou λ

Tableau 12 : Les types d'immunoglobulines

Les immunoglobulines ont pour rôle de se fixer à un épitope particulier, ceci est possible grâce à une région appelée le paratope qui est une zone hypervariable, petite partie de la zone variable de l'anticorps.

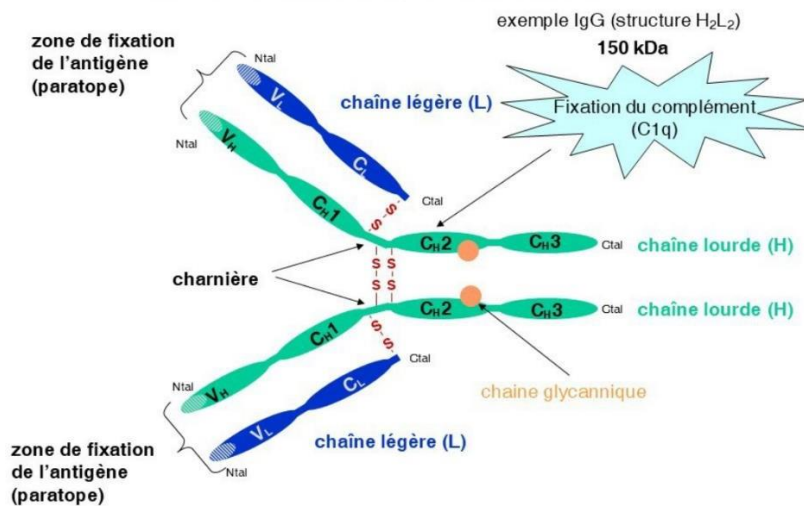


Figure 12 : Structure de base d'une immunoglobuline (65)

3.2 Production des anticorps monoclonaux

La technique consiste à fusionner des lymphocytes B activés avec des cellules tumorales, ce qui crée des cellules hybrides appelées hybridomes. Les hybridomes conservent les propriétés sécrétrices des lymphocytes B activés et les propriétés d'immortalité des cellules tumorales. Les hybridomes sont alors clonés et présentent une source illimitée d'anticorps spécifiques et identiques.

Les lymphocytes B activés viennent de cellules qu'on a immunisé *in vivo* et qui vont sécréter les anticorps choisis. (66)

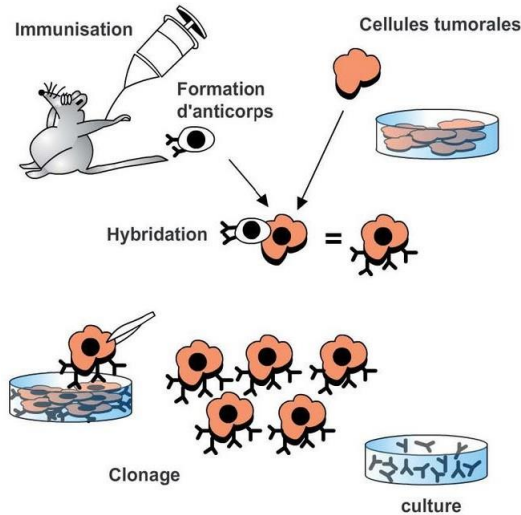


Figure 13 : Etapes de la technique d'hybridation somatique permettant de produire des anticorps monoclonaux(67)

Il existe plusieurs types d'anticorps monoclonaux :





Types d'anticorps	Anticorps murins	Anticorps chimériques	Anticorps humanisés	Anticorps humains
Suffixe	-omab	-ximab	-zumab	-umab
Composition	Anticorps produits chez la souris	Anticorps humains à 60%	Anticorps humains à 90%	Anticorps humains à 100%
Production	Parties constantes et variables murins	Parties constantes d'anticorps humains greffées sur partie variable d'anticorps murins	Partie hypervariable d'anticorps murins greffés sur immunoglobuline humaine	Parties constantes et variables humaines
Schéma	 murin -omab	 chimérique -ximab	 humanisé -zumab	 humain -umab

Tableau 13 : Les différents types d'anticorps monoclonaux

3.3 Les biothérapies dans les MICI

Avant de commencer une biothérapie, un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé pour limiter les risques infectieux.

Il faut vérifier l'absence d'infection chronique ou aigue : VHB, varicelle-zone, *Herpès simplex*, CMV. La recherche d'une tuberculose latente ou active est également réalisée.

L'équipe médicale va également rechercher les derniers séjours en zone endémique, les antécédent d'affections auto-immunes, les maladies chroniques (SEP, BPCO, asthme sévère).

Enfin le calendrier vaccinal devra être mis à jour et tous les vaccins vivants atténués (ROR, varicelle, fièvre jaune, BCG) devront être effectués minimum 4 semaines avant le début du traitement par biothérapie. (68)

Vaccin	Réalisation par rapport au début du traitement immunosuppresseur	Modalités
Grippe saisonnière	Avant/après	1 injection par an
Pneumocoque	Avant/après	<ul style="list-style-type: none"> - Si antécédent de vaccin 23 valent (Pneumovax®) : attendre un an pour le vaccin 13 valent (Prevenar 13®), cinq ans pour vaccin 23 valent (Pneumovax®) - Si antécédent de vaccination complète (schéma 13 valent puis 23 valent) : vaccin 23 valent tous les 5 ans
Hépatite B	Avant/après	A proposer si sérologie négative des anticorps anti HBs
Human Papillomavirus	Avant/après	A effectuer tous les 10 ans, suivre un schéma 3 doses (M0, M2, M6) si traitement immunosuppresseur en cours

Diphtérie, tétanos, poliomyélite	Avant/après	Idem population générale soit : - 2, 4, 11 mois - Rappels à 6, 11, 25, 45, 65 ans - Puis tous les 10 ans
Rougeole, oreillons, rubéole	4 semaines avant si non vacciné	Ne pas effectuer sous traitement immunosuppresseur
Varicelle	6 semaines avant si sérologie négative	2 doses à 4 semaines d'intervalle Ne pas effectuer sous traitement immunosuppresseur
Fièvre jaune	4 semaines avant si non vacciné	A proposer si personne susceptible de voyager Ne pas effectuer sous traitement immunosuppresseur

Tableau 14 : Spécificité vaccinale des patients atteints de MICI sous immunosuppresseurs. (69)

A. Les anti TNF- α

Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire produite par un grand nombre de cellules immunitaires et qui joue un rôle central dans la physiopathologie de la maladie de Crohn et de la Rectocolite Hémorragique. (70)

Cette cytokine a donc été une des premières cibles utilisées pour traiter les MICI. Le TNF α est produit par les cellules de l'immunité telles que les macrophages, les PNN, les PNE et a pour rôle d'activer les macrophages, d'augmenter la réponse immunitaire des LT, d'induire l'expression des molécules d'adhésion pour faciliter la diapédèse des PNN, et d'activer les PNN.

Les anti TNF α se fixent aux formes solubles et membranaires de TNF α , ce qui l'inactive et induit un blocage de la cascade inflammatoire. On a donc une diminution de la diapédèse des PNN, de l'activation de cellules immunitaires inflammatoires etc. (71)

La classe des anti-TNF est la plus développée, on retrouve l'Infliximab, Adalimumab et Golimumab, ils existent sous forme de stylos et seringues injectables.

	Structure	Noms commerciaux	Voie d'administration	Prescription	Effets indésirables les plus fréquents	Contre-indications
Infliximab	Anticorps chimérique de type IgG1κ (72).	REMICADE® médicament biologique de référence <u>Biosimilaires</u> : Flixabi®, Inflectra®, Remsima®, Zessly®	IV, SC	IV : Réservé à l'usage hospitalier SC : Prescription hospitalière initiale annuelle	Infection virale, infection des voies respiratoires, céphalées	Hypersensibilité, insuffisance cardiaque, infection opportuniste
Adalimumab	Anticorps humain de type IgG1κ(73)	HUMIRA® médicament biologique de référence <u>Biosimilaires</u> : Amgevita®, Cyltezo®, Halimatoz®, Hefiya®, Hulio®, Hyrimoz®, Idacio®, Imraldi®, Solymbic®	SC	Prescription hospitalière initiale annuelle	Infection des voies respiratoires, leucopénie, troubles du métabolisme, céphalées, nausées, douleurs musculosquelettiques	Hypersensibilité, insuffisance cardiaque modérée à sévère, infection opportuniste
Golimumab	Anticorps humain de type IgG1κ(74)	SIMPONI® médicament biologique de référence	SC	Prescription hospitalière initiale annuelle	Infection des voies respiratoires hautes	Hypersensibilité, insuffisance cardiaque, infection opportuniste

Tableau 15 : Structure, noms, voie d'administration, conditions de prescription, effets indésirables et contre-indications des anti TNF

B. Anti IL-12/IL-23

Les interleukines IL-12 et IL-23 sont des cytokines pro-inflammatoires synthétisées par les cellules dendritiques et les macrophages. L'IL-12 induit la production de LT Th1 et l'IL-23 induit la production de LT Th17. (75)

Le traitement anti IL-12 et IL-23 cible la sous-unité p40 présente sur ces interleukines et empêche leur fixation sur leurs récepteurs présents au niveau des cellules immunitaires. Ceci empêche l'activation des LT CD4+ qui ne peuvent donc pas activer les LT Th1 et LT Th17.

	Structure	Nom commercial	Voie d'administration	Prescription	Effets indésirables les plus fréquents	Contre-indications
Ustekinumab	Anticorps humanisé de type IgG1κ (76)	STELARA® médicament biologique de référence	Administration SC	Prescription hospitalière initiale annuelle réservée aux spécialistes en dermatologie, gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne et rhumatologie	Infection dentaire, infection des voies respiratoires	Hypersensibilité, infection active

Tableau 16 : Structure, noms, voie d'administration, conditions de prescription, effets indésirables et contre-indications de l'Ustekinumab

C. Anti $\alpha 4\beta 7$

La fixation de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, à la surface des LT, au récepteur Mad-CAM1 à la surface des cellules épithéliales intestinale, induit la migration des lymphocytes T à travers l'épithélium intestinal vers le GALT. Cette migration provoque une réponse inflammatoire locale, spécifique dans les MICI.

L'inhibition de l' $\alpha 4\beta 7$ empêche donc le recrutement des lymphocytes T au niveau du site inflammatoire intestinal.

	Structure	Nom commercial	Voie d'administration	Prescription	Effets indésirables les plus fréquents	Contre-indications
Vedolizumab	Anticorps humanisé de type IgG1 κ . (77)	ENTYVIO® médicament biologique de référence	Administration IV	Réservé à l'usage hospitalier	Rhinopharyngite, arthralgie, céphalée	Hypersensibilité, infection active

Tableau 17 : Structure, noms, voie d'administration, conditions de prescription, effets indésirables et contre-indications du Vedolizumab

3.4 Les biothérapies au cours de la grossesse

Les modifications physiologiques au cours de la grossesse peuvent altérer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de certaines thérapies biologiques.(51)

De plus, l'exposition du nouveau-né aux thérapies biologiques est à considérer sachant que son immunité se fait via le transfert d'immunoglobulines G provenant de la mère. Pendant la grossesse, les IgG maternelles passent à travers le placenta grâce au FcRn (Neonatal Fc receptor = Récepteur néonatal Fc), les IgG sont les seules immunoglobulines à passer la barrière placentaire (51). Ce transfert augmente au cours de la grossesse comme le montre le schéma ci-contre, nous observons donc que les thérapies biologiques sous forme d'IgG ont un transfert élevé durant le 3^e trimestre.

S. Picardo, C.H. Seow / Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 44-45 (2020) 101670

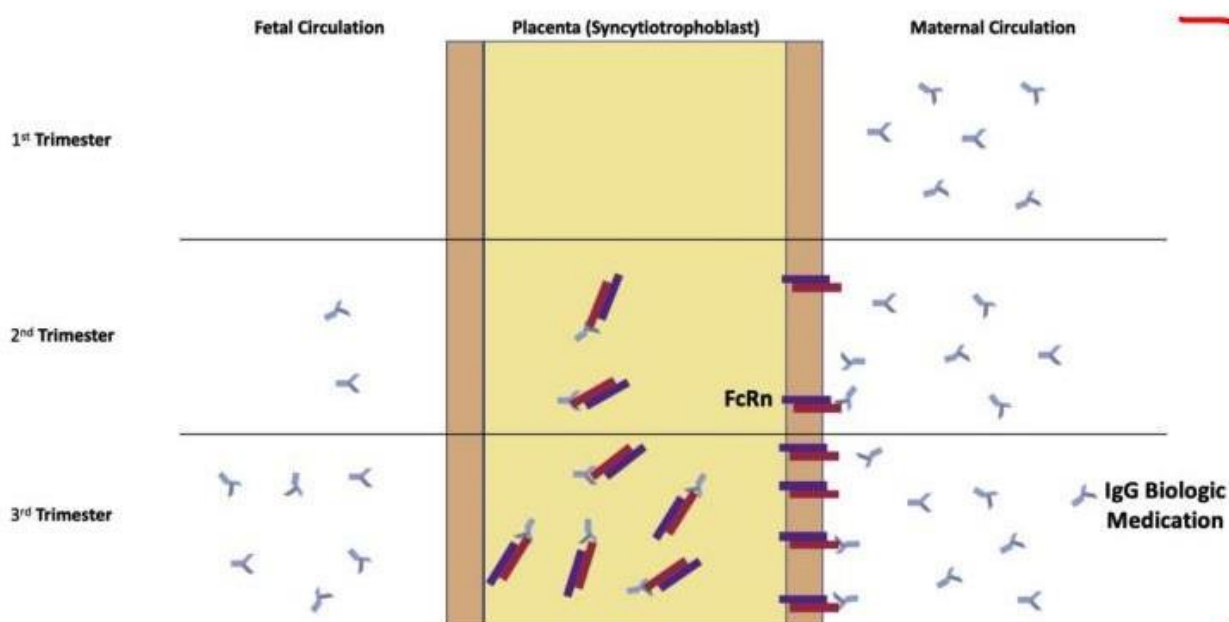


Figure 14 : Schéma du transfert transplacentaire des IgG (78)

A. Anti TNF α

a. *Infliximab*

La molécule anti TNF α la plus ancienne est l'Infliximab, c'est une IgG1 dont la demi-vie d'élimination est en moyenne de 10 jours. Le transfert transplacentaire se fait à partir de 14SA. Si nous suivons le modèle des IgG1 natives, les concentrations chez le fœtus doivent augmenter au cours de la grossesse et même dépasser les concentrations maternelles vers 36SA. Néanmoins, les études se contredisent comme nous allons l'observer.

D'après Seow et al. dans « *The effects of pregnancy on the pharmacokinetics of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease* », une étude faite sur 15 femmes enceintes (8 MC, 7 RCH) ayant reçu une dose médiane d'Infliximab de 5,29 mg/kg pendant environ 7 semaines, on observe une augmentation des concentrations sanguine de 4,2 mg/kg par trimestre.(79)

	Trimestre 1	Trimestre 2	Trimestre 3
Concentrations sanguine d'infliximab	8,5 µg/mL	10,31 µg/mL	21,03 µg/mL

Tableau 18 : Concentration sanguine d'Infliximab au cours des trois trimestres de grossesse

D'après E. Flanagan et al. dans « *P660 Stability of serum concentrations of infliximab and adalimumab across pregnancy in IBD* », une étude réalisée par l'ECCO avec 12 femmes enceintes ayant reçu une dose médiane d'Infliximab de 5mg/kg pendant 6 à 8 semaines, on observe que les concentrations sont stables.(80)

Comme ces deux études le montrent, il est compliqué de conclure sur les doses d'Infliximab.

Quant au fœtus, la concentration d'Infliximab chez le nouveau-né est corrélée à la concentration maternelle. Certaines études montrent que les doses sont même plus élevées chez le nourrisson au moment de la délivrance et que la clairance complète peut prendre jusqu'à 7 mois après la naissance.

Cependant aucune corrélation n'a été établie entre ces taux et des risques d'anomalies congénitales, de complications à la naissance, d'accouchements prématurés, d'anomalies du développement ni d'infections néonatales. Ces données sont à coupler au fait que les femmes enceintes étaient en rémission pendant la grossesse et que l'observance du traitement était bonne. (51)

b. Adalimumab

L'Adalimumab est une IgG1 dont la demi vie d'élimination est d'en moyenne 14 jours. Le passage transplacentaire se fait également avec cette molécule. D'après les deux études citées précédemment, nous n'observons aucune augmentation des concentrations sanguines ni de passage transplacentaire durant le 3^e trimestre(22). (79)(80) Cette biothérapie peut donc être prise pendant plus longtemps sans augmenter l'exposition fœtale.

Pour l'Adalimumab les taux fœtaux représentaient 179% des taux maternels. La clairance totale est atteinte au bout de 4 mois. (51)

c. *Golimumab*

Le Golimumab est une IgG1 ayant une demi vie d'élimination d'en moyenne 14 jours (51), nous n'avons cependant aucune étude d'exposition foétale.

B. Vedolizumab

Vedolizumab est une IgG1, sa demi vie d'élimination est de 25 jours en moyenne. Il y a un passage transplacentaire, cependant nous avons peu/pas de données sur ce traitement.

C. Ustekinumab

Ustekinumab est une IgG1 dont la demi vie d'élimination est de 3 semaines en moyenne. Il y a un passage transplacentaire, cependant nous avons peu/pas de données sur ce traitement.

Utilisation des traitements pendant la grossesse	
Infliximab	Possible, arrêt 2 ^e -3 ^e trimestre si rémission
Adalimumab	Possible, arrêt 2 ^e -3 ^e trimestre si rémission
Golimumab	Possible, arrêt 2 ^e -3 ^e trimestre si rémission
Vedolizumab	Données insuffisantes
Ustekinumab	Données insuffisantes

Tableau 19 : Biothérapies dans les MICI utilisable pendant la grossesse (45)

3.5 Biothérapies et allaitement

Les femmes atteintes de MICI et traitées par biothérapies allaitent moins que les autres d'après l'étude PIANO (Pregnancy in the Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcome). Cependant, avec les données disponibles concernant l'allaitement sous traitement immunologique, la plupart des molécules utilisées dans les MICI sont indétectables dans le lait maternel ou retrouvées dans des quantités infimes.(81)

Biothérapies	Concentration dans le lait maternel	Compatibilité
Infliximab	Faible concentration ≤0,5% concentration plasmatique maternelle	Allaitement compatible
Adalimumab	Faible concentration ≤1% concentration plasmatique maternelle	Allaitement compatible
Golimumab	Faible voire indétectable	Allaitement compatible
Vedolizumab	Faible concentration ≤1% concentration plasmatique maternelle	Allaitement probablement compatible
Ustekinumab	Faible concentration	Allaitement probablement compatible

Tableau 20 : Traitement biologique des MICI et allaitement. (81)

3.6 Effets des biothérapies sur le fœtus

A. Des anti TNF α

L'ECCO recommande, quand cela est possible, l'arrêt de toute biothérapie pendant le 2^e et 3^e trimestre pour limiter l'exposition du fœtus, de préférence entre 22 et 24 SA pour limiter le passage transplacentaire. Cette décision est à prendre au cas par cas avec tous les professionnels de santé encadrant, l'objectif demeurant de maintenir la rémission. Un arrêt prématuré pourrait provoquer une poussée qui serait délétère pour la santé du fœtus. Si la biothérapie est maintenue durant toute la grossesse, on évite les vaccins vivants atténués (ROR, BCG) durant les 6 premiers mois de vie du nouveau-né. (51) (82)

En dehors de cette précaution, nous observons que la croissance, le taux d'infection et le développement des enfants exposés aux anti-TNF *in utero* sont similaires au reste de la population. L'exposition aux anti-TNF ne semble pas avoir d'effet négatif sur le développement du futur nouveau-né. (83)

B. Vedolizumab

Le transfert placentaire est attendu, le Vedolizumab étant une IgG. La concentration sanguine fœtale doit théoriquement être supérieure à la concentration maternelle, et ce d'autant plus que la demi vie du Vedolizumab est élevée. Mais dans l'étude PIANO les taux fœtaux étaient à la moitié des taux maternels.(84)

Cette molécule est une anti intégrine qui cible la fixation de $\alpha4\beta7$ à la surface des lymphocytes à MAdCAM, à la surface des vaisseaux intestinaux. Pour autant, cette intégrine est également exprimée par les vaisseaux du placenta et a montré son importance durant la placentation et l'embryogénèse. Chez les modèles animaux, une anomalie de $\alpha4$ conduit à la mort de l'embryon. Peu de données sont disponibles sur Vedolizumab pendant la grossesse.

Quelques études montrent une fréquence plus élevée d'anomalies sous Vedolizumab (malformations congénitales, naissances prématurées, avortements spontanés, faible poids à la naissance) comparés aux anti TNF ou aux autres traitements contre les MICI, mais les données sont faibles.(82)

C. Ustekinumab

Ustekinumab subit un transfert transplacentaire, le passage est très actif durant le 3^e trimestre, de même que les anti TNF. Les concentrations chez le fœtus sont donc nettement supérieures aux concentrations maternelles.

Sur de petites cohortes, aucun surrisque n'a été observé chez les enfants exposés *in utero* à cette molécule.(82)

3.7 Conseils à l'officine

A. Utilisation des stylos et seringues

Le développement des stylos et seringues injectables en sous-cutanée a permis aux biothérapies de passer d'un traitement hospitalier à un traitement de ville. Cela a également permis aux patients d'être acteur de leur traitement, ceux-ci n'ont plus besoin d'aller à l'hôpital à des intervalles réguliers, leur injection se fait chez eux, par eux-mêmes, et quand ils le souhaitent.

a. Différence stylo et seringue

Le stylo est un dispositif d'auto-injection, l'aiguille n'est pas observable, ce qui permet de passer au-dessus de la peur de se piquer. Le patient doit enclencher la dose et celle-ci est administrée automatiquement. Le point négatif est que le patient n'a aucun contrôle sur la vitesse d'administration du traitement.

La seringue quant à elle permet une meilleure gestion de la vitesse d'injection. Cependant le patient ne doit pas craindre les aiguilles et doit être formé à la piqûre.

b. Comment réaliser l'injection ?

La première injection se fait en milieu hospitalier sous surveillance pour éviter tout risque de réaction anaphylactique que pourrait induire une biothérapie.

Il faut au préalable déterminer un jour pour réaliser son injection, à un moment calme de la semaine et de la journée.

La biothérapie doit être sortie du réfrigérateur quelques minutes avant l'injection car un produit trop froid risque de provoquer une douleur à l'injection.

Ensuite il faut se laver les mains au savon et préparer l'injection dans une pièce propre. Avant l'injection, il est nécessaire de contrôler la limpidité du produit, qu'il soit sans particules et clair.

Plusieurs sites d'injections sont possibles : les côtés des cuisses, l'abdomen et les bras. Il est nécessaire d'alterner à chaque injection le site d'injection pour éviter une lipodystrophie.

La zone choisie doit être désinfectée, puis le produit est injecté et le dispositif doit être maintenu dix secondes s'il s'agit d'un stylo.

Le stylo ou la seringue sont à jeter dans un collecteur de déchets DASRI (déchets d'activités de soins à risque infectieux)

c. Que faire en cas d'oubli ?

Humira® (Adalimumab)	Injecter le produit dès que l'on s'en aperçoit puis effectuer la prochaine injection à la date initialement prévue.
Entyvio® (Vedolizumab)	Injecter la dose dès que possible, puis toutes les deux semaines.
Stelara® (Ustékinumab)	Pas de données
Simponi® (Golimumab)	Injecter la dose dès que possible - Si la dose est administrée avec moins de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et poursuivre le calendrier initial - Si la dose est administrée avec plus de 2 semaines de retard, le patient devra s'injecter la dose oubliée et établir un nouveau calendrier d'injection à partir de la nouvelle date

Tableau 21 : Conduite à tenir en cas d'oubli d'injection d'une biothérapie

B. Voyages

Une attention toute particulière doit être portée lors de voyages. Les patients sous anticorps monoclonaux doivent éviter les pays où il y a la fièvre jaune car les vaccins vivants atténués sont contre indiqués avec les biothérapies.

Les traitements de prophylaxie antipaludique sont compatibles avec les MICI et leurs traitements. Certains conseils sont à donner aux futurs voyageurs en prévention :

- Il faut porter des vêtements longs et clairs ;
- Imprégner les vêtements d'insecticide ;
- Utiliser des produits répulsifs ;
- Dormir sous une moustiquaire

Lors d'un long voyage, le transport de la biothérapie doit maintenir la chaîne du froid. On peut utiliser un sac isotherme avec des packs réfrigérants qui peut être fourni par le laboratoire. Le traitement doit être gardé en cabine, pas en soute. Il faut apporter un certificat médical attestant la prise du médicament (en DCI) rédigé en anglais par le médecin prescripteur.

Il est conseillé de chercher avant le départ l'adresse d'un centre de soins ainsi que le numéro d'un médecin sur place.

Une protection efficace du soleil est fortement recommandée pour éviter tout risque de maladie cutanée.

C. Que faire si je suis malade ?

Si le patient est malade au moment prévu de l'injection : il ne faut pas la faire. On recommande d'attendre la fin de l'infection ou la fin du traitement antibiotique s'il y en a pour pouvoir reprendre les injections de biothérapies.

D. Autres conseils

- Prévenir de mon traitement tous les professionnels de santé que je suis amené à rencontrer.
- Contacter le médecin au moindre signe d'infection : fièvre, ganglions gonflés, fatigue, altération de l'état général.
- Ne pas réaliser l'injection en cas de une plaie ou une blessure, celle-ci peut s'infecter surtout avec un traitement immunosuppresseur. Il faudra attendre la cicatrisation de la plaie.
- La conservation se fait au réfrigérateur entre 2 et 8°C, et surtout pas au congélateur. Si un patient a oublié de mettre sa biothérapie au frais, elles peuvent être conservées à température ambiante pour une durée limitée :

Biothérapie	Température de conservation hors réfrigérateur	Durée maximum
Humira® (Adalimumab)	<25°C	2 semaines maximum
Simponi® (Golimumab)	<25°C	30 jours maximum
Entyvio® (Vedolizumab)	<25°C	7 jours maximum
Stelara® (Ustékinumab)	Uniquement au réfrigérateur	

Tableau 22 : Conservation des biothérapies en dehors du réfrigérateur

E. Application mobile

a. *Hiboot+*

Réalisée par la société française de rhumatologie, elle accompagne les patients atteints de pathologies rhumatismales sous biothérapies. Certaines molécules étant communes aux traitements des MICI, cette application peut être utilisée dans le cadre d'une maladie de Crohn ou d'une Rectocolite hémorragique.

À l'ouverture de l'application, il faut renseigner quel traitement est pris ainsi que sa forme. Suite à cela, l'application est utilisable.

- Une page d'Accueil avec la question « Comment allez-vous aujourd'hui ? », permet à l'application d'enregistrer l'évolution de l'humeur du patient. On peut également ajouter un commentaire à l'humeur du jour : cette application offre donc une possibilité de suivi quotidien pour le patient.
- Une rubrique Agenda, qui permet de retrouver son humeur accompagnée ou non d'un commentaire. On peut y inscrire ses rendez-vous médicaux, son jour d'injection et par conséquent le jour où l'on peut commander le traitement auprès de son officine. L'application a la possibilité d'envoyer des notifications avec les événements inscrits dans l'agenda.
- Un onglet Checklist, avec un ensemble de six questions binaires Oui/Non qui permettent de déterminer si l'injection est possible ou au contraire déconseillée.

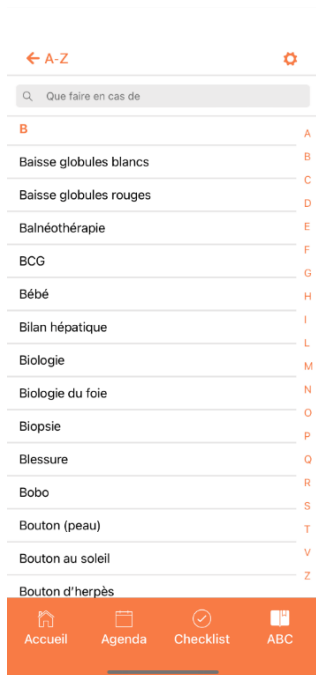
Ma Checklist

Votre traitement réduit vos défenses immunitaires. Il est donc déconseillé de le prendre en cas d'infection. Les éléments suivants peuvent en être le signe.

	Oui	Non
Avez-vous de la fièvre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Êtes-vous sous antibiotiques ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous une plaie récente ou non cicatrisée sur la peau ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous, de manière inhabituelle, une soif fréquente d'uriner , ou des brûlures en urinant ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous, d'une manière inhabituelle, une toux inhabituelle , des crachats ou un essoufflement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous un (ou plusieurs) des symptômes inhabituels suivants : éruption cutanée étendue, mal de ventre, diarrhée aigüe, maux de tête, frissons, sueurs, grande perte d'appétit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Accueil Agenda Checklist ABC

- Un onglet nommé ABC qui regroupe toutes les situations de la vie courante par ordre alphabétique. Chaque situation donne des conseils vis-à-vis du traitement pris par le patient.



Il est possible à tout moment de modifier son traitement, ou de le suspendre si nécessaire.

Conclusion

Les MICI sont des pathologies qui touchent les personnes jeunes, ce sont des maladies incurables qui altèrent la qualité de vie. Les symptômes digestifs se caractérisent par des diarrhées, des douleurs abdominales et une altération de l'état général. Des atteintes extradigestives peuvent également être observés comme une atteinte oculaire, articulaire ou dermatologique. De plus, certaines atteintes peuvent mener à la chirurgie avec une ablation partielle voire totale de l'intestin.

Cet ensemble de conséquences liées à la maladie affecte la qualité de vie, et a un impact psychologique sur ces jeunes adultes.

La période de diagnostic des MICI coïncide avec la période de fécondité chez les femmes. Tous les symptômes et les traitements peuvent amener une femme en âge de procréer à se questionner sur la maternité. En effet, une proportion non négligeable de femmes refuse la maternité par peur des effets de la maladie sur la grossesse et sur la descendance.

La réticence peut être augmentée avec l'utilisation de biothérapies qui sont des traitements de nouvelle génération, avec moins de recul que les traitements chimiques.

Le pharmacien d'officine joue un rôle central dans la prise en charge du patient chronique. Il a pour objectif d'accompagner, de rassurer, d'être à l'écoute et de répondre aux questions des patients.

Son rôle est d'autant plus affirmé chez les femmes enceintes, ce dernier étant le professionnel de santé disponible le plus rapidement. La prise en charge de la femme enceinte est complexe, mais le pharmacien d'officine doit connaître l'évolution de la pathologie avec la grossesse.

Les effets des biothérapies sur la grossesse sont encore mal connus et peu de données sont disponibles, notamment pour les molécules les plus récentes.

La décision de la prise de traitement et de la poursuite au cours d'une grossesse doit donc se faire avant la conception et être une décision individualisée puisque complexe.

Toutes les décisions doivent être pluridisciplinaire et impliquer tous les acteurs de santé autour du patient.

Le rôle du pharmacien d'officine, en plus du conseil, est de savoir accompagner à la fois la pathologie chronique, la grossesse et le traitement par biothérapie. Il devra accompagner également l'allaitement, le post-partum et assurer la prise en charge du nouveau-né.

Fiche pratique : MICI et biothérapies



Les biothérapies indiquées dans les MICI et disponibles à l'officine :

- **HUMIRA** Adalimumab (et ses biosimilaires)
- **SIMPONI** Golimumab
- **STELARA** Ustekinumab
- **ENTYVIO** Vedolizumab



Prescription initiale hospitalière sur une ordonnance d'exception.

Prescription et renouvellement réservés aux spécialistes :

HUMIRA : rhumatologie, pédiatrie, médecine interne, gastroentéro-hépatologie, dermatologie et ophtalmologie

SIMPONI : rhumatologie, médecine interne, gastroentéro-hépatologie, pédiatrie et ophtalmologie

STELARA : dermatologie, médecine interne, rhumatologie ou gastroentéro-hépatologie

ENTYVIO : gastroentéro-hépatologie et médecine interne

Injection



1. Sortir la biothérapie du réfrigérateur 30 min avant,
2. Contrôler le produit (limpide à jaunâtre, sans particules),
3. Désinfecter la zone,
4. Injecter le produit lentement, rester appuyé 10 secondes.



⚠ Les sites d'injection doivent être alternés : cuisses et abdomen

⚠ Respect de la chaîne du froid

Les seringues et stylos doivent être jetés dans une boîte **DASTRI**

Effets indésirables

Douleur au point d'injection,
Infection virale,
Infection des voies respiratoires,
Leucopénie, Céphalées,
Rhinopharyngites.

Contre indications

Hypersensibilité,
Infection latente (tuberculose latente),
Infection opportuniste, Infection active,
Insuffisance cardiaque,
Administration de vaccins vivants.

Risque infectieux



- Rappeler les règles d'hygiène
- Vérifier le statut vaccinal du patient
- Vaccination antigrippale recommandée
- Sensibiliser sur l'importance des soins dentaires
- Sensibiliser sur la photosensibilité

FIÈVRE = INFECTION
SUSPICION D'INFECTION = PAS D'INJECTION



Grossesse



Utilisation des traitements pendant la grossesse

HUMIRA Adalimumab : Possible, arrêt 2e-3e trimestre si rémission

SIMPONI Golimumab : Possible, arrêt 2e-3e trimestre si rémission

ENTYVIO Vedolizumab : Données insuffisantes

STELARA Ustekinumab : Données insuffisantes



Allaitement

Les anti TNF- α et l'Ustekinumab ne passent pas dans le lait maternel.

Pas de données pour Vedolizumab

<https://acthera.univ-lille.fr>

<https://www.lecrat.fr>

RCP produit

Meddispar

Sites à consulter :

MESSAOUDI Katia
Réalisé en Avril 2022

BIBLIOGRAPHIE

1. Kökten T, Hansmannel F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hegel*. 2016;N° 2(2):119.
2. Legendre J. MICROBIOTE INTESTINAL ET MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN. 2014.
3. EPIMAD : données récentes – Observatoire National des MICI.
4. Maladie de Crohn : Frequence [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Crohn-Frequence.php>
5. Gower-Rousseau C. Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'Intestin en France: apport du registre EPIMAD. :95.
6. Gasparetto M, Guariso G. Highlights in IBD Epidemiology and Its Natural History in the Paediatric Age. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2013 [cité 12 mars 2021];2013. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3884601/>
7. Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity*. 19 juin 2014;40(6):843-54.
8. Les atteintes dans la Rectocolite hémorragique (RCH) [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-atteintes.php>
9. Les atteintes dans la Rectocolite hémorragique (RCH) [Internet]. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-atteintes.php>
10. Rectocolite hémorragique : symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/symptomes-diagnostic-evolution>
11. Dray et Marteau - 2007 - Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique.pdf.
12. Maladie de Crohn [Internet]. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=923&language=french>
13. Symptômes, diagnostic et évolution de la maladie de Crohn [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution>
14. Maladie de Crohn : Examens [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Crohn-examens.php>
15. chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf.
16. Crypte de Lieberkühn. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Crypte_de_Lieberk%C3%BChn&oldid=187781899

17. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.1.2.1.2.html>
18. Kökten et al. - 2016 - Physiopathologie des maladies inflammatoires chron.pdf.
19. Nouveautés dans la stratégie thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [Internet]. FMC-HGE. 2010 [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2010-paris/nouveautes-dans-la-strategie-therapeutique-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin-2/>
20. Pr Laurent PEYRIN-BIROULET / Pr Philippe SOGNI. La lettre de l'hépatogastroentérologue. - n° 2 -. avr 2006;IX.
21. *Corticoides : Les points essentiels [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
22. Ileal-release Budesonide | ECCO E-Guide [Internet]. [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/interventions-therapeutic/ileal-release-budesonide>
23. BETNESOL 5 mg/100 ml sol rect en poche [Internet]. VIDAL. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
24. COLOFOAM [Internet]. VIDAL. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
25. Anamorphik S. MICI – Les étapes du traitement médical [Internet]. CREGG. 2019 [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-etapes-du-traitement-medical/>
26. Azathioprine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 4 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
27. Méthotrexate : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 4 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
28. Never Events : Méthotrexate par voie orale - OMEDIT Pays de la Loire [Internet]. OMEDIT. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/qualite-securite-et-vigilances/never-events/methotrexate/>
29. Anamorphik S. MICI – La place de la chirurgie dans les traitements [Internet]. CREGG. 2019 [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/la-place-de-la-chirurgie-dans-les-traitements/>
30. Anamorphik S. MICI – La place de la chirurgie dans les traitements [Internet]. CREGG. 2019 [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/la-place-de-la-chirurgie-dans-les-traitements/>
31. Anamorphik S. MICI – L'alimentation : des conseils diététiques au traitement nutritionnel [Internet]. CREGG. 2019 [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/lalimentation-des-conseils-dietetiques-au-traitement-nutritionnel/>

32. Anamorphik S. MICI – Anémies, carences ferriprives et vitaminiques [Internet]. CREGG. 2019 [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/anemies-carences-ferriprives-et-vitaminiques/>
33. Anamorphik S. MICI – La déminéralisation osseuse au cours des MICI [Internet]. CREGG. 2019 [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/la-demineralisation-osseuse-au-cours-des-mici/>
34. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
35. Microbiote et MICI [Internet]. FMC-HGE. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/microbiote-et-mici/>
36. Curcuma - Phytothérapie [Internet]. VIDAL. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/curcuma-longa.html>
37. Mélanie M. LES MICI : ENQUETE AUPRES DES PATIENTS SUR L'UTILISATION DES THERAPIES COMPLEMENTAIRES.
38. Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA, Roomi A, Mahmood H, Saeed SA, et al. Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca²⁺ signaling. *Biochemical Pharmacology*. 1 oct 1999;58(7):1167-72.
39. Boiron M, Payre-ficot LA. Homéopathie : le conseil au quotidien. Boiron. 1996.
40. Picard P. Conseiller l'homéopathie. Boiron. 1990.
41. Roux M, Boiron M, Roux F. homéopathie et prescription officinale : 43 situations cliniques. 2016.
42. Choden T, Mandaliya R, Charabaty A, Mattar MC. Monitoring inflammatory bowel disease during pregnancy: Current literature and future challenges. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 6 févr 2018;9(1):1-7.
43. Fahad Ali M. Inflammatory bowel disease and pregnancy: fertility, complications and treatment. *Annals of Gastroenterology*. 2020;
44. Rottenstreich A, Bar-Gil Shitrit A. Preconception counseling of females with inflammatory bowel disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2020;44-45:101666.
45. Grossesse et gestion des traitements au cours des MICI [Internet]. FMC-HGE. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/grossesse-et-gestion-des-traitements/>
46. Foulon A, Chevreau J, Yzet C, Gondry J, Fumery M. Maladie chronique inflammatoire de l'intestin et grossesse : de la conception à la naissance. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. juin 2020;48(6):514-9.
47. Pré-éclampsie : définition et causes [Internet]. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/preeclampsie/definition-causes>

48. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, D’Inca R, Panelli MR, Gisbert JP, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 2013;38(5):501-12.
49. Anémie de la grossesse - Gynécologie et obstétrique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/grossesse-complicqu%C3%A9e-par-une-maladie/an%C3%A9mie-de-la-grossesse>
50. Ducloy-Bouthors AS. COAGULATION CHEZ LA FEMME ENCEINTE. :4.
51. Picardo S, Seow CH. The impact of pregnancy on biologic therapies for the treatment of inflammatory bowel disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2020;44-45:101670.
52. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=sulfasalazine>
53. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=azathioprine>
54. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=469
55. Foulon A, Dupas JL, Sabbagh C, Chevreau J, Rebibo L, Brazier F, et al. Defining the Most Appropriate Delivery Mode in Women with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 1 mai 2017;23(5):712-20.
56. Gremmo-Féger G, Dobrzynski M, Collet M. Allaitement maternel et médicaments. 2003;32:10.
57. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=15
58. Systemic steroids | ECCO E-Guide [Internet]. [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/interventions-therapeutic/systemic-steroids>
59. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=sulfasalazine>
60. Aminosalicylates (5-ASA) | ECCO E-Guide [Internet]. [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/interventions-therapeutic/aminosalicylates-5-asa>
61. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=azathioprine>
62. Foulon A, Chevreau J, Yzet C, Gondry J, Fumery M. Maladie chronique inflammatoire de l’intestin et grossesse : de la conception à la naissance. //www.em-premium.com/data/revues/24687189/v48i6/S2468718920300891/ [Internet]. 8 juin 2020 [cité 10 déc 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1369178/resultatrecherche/3>

63. Grossesse et projet de grossesse [Internet]. [cité 25 avr 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/La-vaccination-au-cours-de-la-vie/Grossesse-et-projet-de-grossesse>
64. Anticorps monoclonal. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Anticorps_monoclonal&oldid=185779886
65. Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022 [Internet]. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera.html
66. Mistretta VI, Cavalier E, Collette J, Chapelle JP. Production des anticorps monoclonaux. Rev Med Liège. :5.
67. Radio-immuno thérapie – Production d’anticorps pour la médecine – 10 ans d’Arronax [Internet]. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <http://10ans-arronax.fr/rit-production-danticorps-pour-la-medecine>
68. Fiches de recommandations : Bilan à réaliser et situations particulières avant la mise en route d’une biothérapie ou d’un immunosuppresseur [Internet]. CREGG. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/bilan-a-realiser-avant-la-mise-en-route-d-un-traitement-immunosuppresseur/>
69. Vaccinations et prophylaxie des infections sous IS et biothérapies des MICI [Internet]. FMC-HGE. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/vaccinations-et-prophylaxie-des-infections-sous-is-et-biotherapies-des-mici/>
70. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn’s disease: the ACCENT I randomised trial. The Lancet. 4 mai 2002;359(9317):1541-9.
71. Nahon S, Seksik P, Lahmek P. Thérapeutiques de la maladie de Crohn. 2021;6.
72. Infliximab (REMICADE®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Aout 2020] [Internet]. [cité 4 févr 2021]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Infliximab_REMICADEJ_.html
73. Adalimumab (HUMIRA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Aout 2020] [Internet]. [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Adalimumab_HUMIRA.html
74. Golimumab (SIMPONI®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Aout 2020] [Internet]. [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Golimumab_SIMPONIJ_.html
75. Lamb YN, Duggan ST. Ustekinumab: A Review in Moderate to Severe Crohn’s Disease. Drugs. 2017;77(10):1105-14.
76. Armuzzi A, Ardizzone S, Biancone L, Castiglione F, Danese S, Gionchetti P, et al. Ustekinumab in the management of Crohn’s disease: Expert opinion. Digestive and Liver Disease. juill 2018;50(7):653-60.

77. Vedolizumab (ENTYVIO®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Aout 2020] [Internet]. [cité 5 févr 2021]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Vedolizumab_ENTYVIOJ_.html
78. Picardo S, Seow CH. The impact of pregnancy on biologic therapies for the treatment of inflammatory bowel disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 1 févr 2020;44-45:101670.
79. Seow CH, Leung Y, Castele NV, Afshar EE, Tanyingoh D, Bindra G, et al. The effects of pregnancy on the pharmacokinetics of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;45(10):1329-38.
80. Flanagan E, Gibson PR, Ross A, Rosella O, Bell SJ. P660 Stability of serum concentrations of infliximab and adalimumab across pregnancy in IBD. *Journal of Crohn's and Colitis*. 25 janv 2019;13(Supplement_1):S449-50.
81. Restellini S, Biedermann L, Hruz P, Mottet C, Moens A, Ferrante M, et al. Update on the Management of Inflammatory Bowel Disease during Pregnancy and Breastfeeding. *Digestion*. 2020;101(Suppl. 1):27-42.
82. Wieringa JW, van der Woude CJ. Effect of biologicals and JAK inhibitors during pregnancy on health-related outcomes in children of women with inflammatory bowel disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. févr 2020;44-45:101665.
83. Duricova D, Dvorakova E, Hradsky O, Mitrova K, Durilova M, Kozeluhova J, et al. Safety of Anti-TNF-Alpha Therapy During Pregnancy on Long-term Outcome of Exposed Children: A Controlled, Multicenter Observation. *Inflammatory Bowel Diseases*. 14 mars 2019;25(4):789-96.
84. Grossesse et gestion des traitements au cours des MICI [Internet]. FMC-HGE. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/grossesse-et-gestion-des-traitements/>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : MESSAOUDI

Prénom : Katia

Titre de la thèse :

**LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN CHEZ LA
FEMME ENCEINTE : PRESCRIPTION DES BIOTHERAPIES ET CONSEILS A
L'OFFICINE**

Mots-clés :

MICI, grossesse, biothérapies, pharmacien d'officine

Résumé :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin regroupent la maladie de Crohn et la Rectocolite hémorragique. Ces maladies inflammatoires sont de plus en plus fréquentes et sont des pathologies de jeunes adultes en âge de procréer. Beaucoup de femmes atteintes refusent la parentalité par peur des effets sur la descendance. Un accompagnement de la préconception jusqu'à l'allaitement est donc nécessaire pour mener une grossesse dans des conditions optimales.

En nous intéressant aux effets des MICI sur la grossesse ainsi qu'aux effets de la grossesse sur les MICI, nous établirons un ensemble de lignes directrices quant à la prise en charge de ces femmes.

De plus, les traitements ont beaucoup évolués ces dernières années : l'arrivée de thérapies innovantes que sont les biothérapies permettent une meilleure prise en charge des patients souffrants de MICI. Nous nous intéressons donc à l'utilisation de ces biothérapies chez les femmes enceintes.

Membres du jury :

Président :

Dr. Benjamin BERTIN

Maître de Conférences en Immunologie

UFR3S – Pharmacie

Directeur, conseiller de thèse :

Dr. Emmanuel Hermann

Maître de Conférences en Immunologie

UFR3S – Pharmacie

Assesseur(s) :

Dr. ROGER Agathe,

Docteur en pharmacie,

Praticien hospitalier, Centre hospitalier de Denain

Dr. DESCHAMPS Gwennaëli

Docteur en pharmacie,

Pharmacien titulaire, Douchy-les-Mines