

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

**Soutenu publiquement le 21.10.24
Par Mme. BALAGNY Margaux**

« Rectocolite hémorragique et biothérapies : de la physiopathologie au comptoir. »

Membres du jury :

Président : Bertin Benjamin, PU à l'université de Lille

Assesseur(s) : Henry Héloïse, MCU-PH à l'université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Vincent Delphine, Pharmacien titulaire à la Pharmacie de l'Arbrisseau à Wattignies

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Delphine Allorge Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

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

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

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.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
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.	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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
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	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
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
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	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.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
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
Mme	KUBIK	Laurence	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

I.	Civ.	II.	Nom	III.	Prénom	IV.	Service d'enseignement	V.	Section CNU
VII.	M.	VIII.	COUSEIN	IX.	Etienne	X.	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	XI.	
XII.	Mme	XIII.	CUCCHI	XIV.	Malgorzata	XV.	Biomathématiques	XVI.	85
XVII.	M.	XVIII.	DUFOSSEZ	XIX.	François	XX.	Biomathématiques	XXI.	85
XXII.	M.	XXIII.	FRIMAT	XXIV.	Bruno	XXV.	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	XXVI.	85
XXVII.	M.	XXVIII.	GILLOT	XXIX.	François	XXX.	Droit et Economie pharmaceutique	XXXI.	86
XXXII.	M.	XXXIII.	MITOUMBA	XXXIV.	Fabrice	XXXV.	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	XXXVI.	86
XXXVII.M.		XXXVIII.	PELLETIER	XXXIX.	Franck	XL.	Droit et Economie pharmaceutique	XLI.	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
XLII. M.	XLIII. MASCAUT	XLIV. Daniel	XLV. Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
XLVI. Mm e	XLVII. NDIAYE- BOIDIN	XLVIII. Maguette	XLIX. Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour



UFR3S-Pharmacie

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

I.	Introduction	16
II.	Rectocolite hémorragique	17
	A. Généralités	17
	B. Epidémiologie.....	17
	C. Pathogenèse et mécanismes pathogènes	18
	1. Facteurs génétiques.....	18
	2. Facteurs environnementaux	21
	D. Aspects cliniques.....	24
	E. Critères diagnostiques	24
	1. Aspects cliniques à prendre en compte	24
	2. Aspects biologiques à prendre en compte.....	25
	F. Evaluation et suivi de la réponse aux traitements	25
	1. Evaluation clinico-biologique	25
	2. Evaluation endoscopique	26
III.	Traitements et stratégie thérapeutique	26
	A. Traitement chirurgical.....	26
	B. Traitements de crise : contrôle des poussées inflammatoires.....	29
	1. Dérivés aminosalicylés 5-ASA	29
	2. Corticoïdes.....	29
	C. Traitements de fond : gestion au long cours de la pathologie	32
	1. Dérivés aminosalicylés 5-ASA	32
	2. Corticoïdes.....	32
	3. Immunosuppresseurs	32
	i. Azathioprine (Imurel®).....	32
	ii. Ciclosporine (<i>hors AMM</i>)	33
	4. Inhibiteurs de tyrosine kinases.....	33
	i. Tofacitinib (Xeljanz®)	33
	ii. Filgotinib.....	34
	iii. Upadacitinib	35
	5. Les biothérapies	37
	i. Définition	37
	ii. Mode de production	37
	iii. Mécanisme d'action	37
	iv. Instauration du traitement par biothérapie	38
	v. Biothérapies indiquées dans la RCH	42

a.	Infliximab (Remicade®)	42
b.	Adalimumab (Humira®)	42
c.	Golimumab (Simponi®)	43
d.	Vedolizumab (Entyvio®).....	43
e.	Ustékinumab (Stelara®)	44
vi.	Limites des biothérapies : effets indésirables et inefficacité.....	44
vii.	Comparaison traitement : inhibiteurs de tyrosine kinase / Biothérapies	45
IV.	Les biothérapies à l'officine	47
A.	Réglementation de la prescription.....	47
B.	Réglementation de la délivrance	49
C.	Modalités d'administration.....	50
1.	Injection par stylo pré-rempli.....	51
2.	Injection par seringue	54
D.	Conseils associés à la dispensation.....	54
1.	Livret de surveillance.....	54
2.	En cas d'oubli.....	55
3.	Gestion des effets secondaires.....	55
4.	En cas de grossesse	56
5.	En cas d'allaitement.....	59
6.	La vaccination.....	61
7.	Gestion des voyages et départs à l'étranger	63
8.	En cas d'intervention chirurgicale	64
9.	Proposition de fiche	65
V.	Conclusion.....	68
VI.	Bibliographie	69
VII.	Annexes.....	75

Listes des abréviations

ALD : Affection longue durée
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
ATB : Antibiotique
BCG : Bacille Calmette et Guérin
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive
CI : Contre indication
CMV : Cytomégalovirus
CRAT : Centre de renseignement sur les agents tératogènes
CRP : Protéine C réactive
DASRI : Déchets d'activité de soins à risque infectieux
DCI : Dénomination commune internationale
EBV : Epstein-Barr virus
ECBU : Examen cytbactériologique des urines
HCG : Hormone chorionique gonadotrope humaine
HSCP : Haut conseil de la santé publique
HPV : Human papilloma virus
HTA : Hypertension artérielle
IC : Insuffisance cardiaque
IR : Insuffisance rénale
PAL : Phosphatases alcalines
MC : Maladie de Crohn
MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
NFS : Numération formule sanguine
NK : Natural killer
RCH : Rectocolite hémorragique
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
ROR : Rougeole oreillons rubéole
SA : Semaine aménorrhée
SEP : Sclérose en plaque
SI : Système immunitaire
SMR : Service médical rendu

TDM : Tomodensitométrie

TLR : Toll-like récepteur

TNF : Tumor necrosis factor

VS : Vitesse de sédimentation

VZV : varicella-zoster virus

I. Introduction

Tout a chacun a déjà souffert de problèmes digestifs et de nombreux individus souffrent régulièrement de ce genre de troubles, en ayant souvent comme cause et/ou conséquence de l'inflammation, des désordres du microbiome intestinal notamment, qui peuvent impacter jusqu'à la vie quotidienne.

Dans certains cas, une maladie inflammatoire de l'appareil digestif peut y être apparentée, soit la RCH soit la maladie de Crohn. Elles touchent dix millions de personnes dans le monde, trois millions en Europe et 250 000 personnes en France. La RCH ayant une prévalence moindre que la maladie de Crohn.

L'incidence de ce type de pathologie est un enjeu de société et d'avenir, car elle augmente avec le temps, l'industrialisation, l'alimentation, le psychisme, dont le stress entre autres, qui sont des facteurs déclencheurs majeurs.

Les symptômes sont présents par poussées et peuvent être très handicapants pour le patient et ses proches, ainsi qu'autant d'obstacles à une vie sociale, familiale et professionnelle classique et habituelle. Ils peuvent être localisés au niveau digestif, dus à l'inflammation mais aussi, se généraliser et devenir systémique dans les cas les plus sévères. Il ne faut pas négliger l'impact psychique sur le moral, l'estime de soi que peut ressentir le patient.

De plus, elle atteint autant les hommes que les femmes et principalement le jeune adulte, sans possibilité jusqu'à présent de guérison, avec en conséquence, la nécessité de suivre un traitement à vie. Entre en jeu, les professionnels de santé qui vont accompagner le patient dans le diagnostic, le soin et le traitement de sa pathologie.

Ainsi, le pharmacien est un maillon essentiel dans la mise en place et l'accompagnement des soins apporté au patient lors de chaque délivrance. A noter, que le pharmacien d'officine est le premier recours et l'interlocuteur de première intention pour la majorité de la population, que ce soit pour amener le patient à consulter, lors de symptômes évocateurs ou dans la gestion de son traitement et de ses effets au quotidien.

Le patient peut notamment se voir prescrire une biothérapie, qui fait partie des thérapies innovantes et en voie de développement, pour le traitement des pathologies inflammatoires, dont la RCH. Lors de la délivrance, le pharmacien sera amené à vérifier l'aspect réglementaire mais aussi la bonne compréhension par le patient de son traitement, des précautions et soins associés ainsi qu'à lui apporter certains conseils.

C'est dans ce but qu'est proposé une fiche visant à la bonne délivrance d'une biothérapie, destiné à l'usage en pharmacie d'officine.

II. Rectocolite hémorragique

A. Généralités

La RCH est une maladie inflammatoire de l'appareil digestif. Dans la majorité des cas, le mécanisme est ascendant et progressif, débutant au niveau du rectum (rectite ulcéreuse). En l'absence de traitement, l'inflammation s'étend pouvant atteindre la totalité du côlon. De manière caractéristique, la limite entre le tissu normal et pathologique est nette et bien délimitée.

L'inflammation touche la partie supérieure des tissus du côlon : la muqueuse et la sous-muqueuse. La couche inférieure, la musculature, n'est atteinte que dans les cas les plus graves. Lors des premiers stades, la muqueuse est érythémateuse, friable, comportant des segments hémorragiques et une disparition du réseau vasculaire normal. Lors des atteintes sévères, la muqueuse est ulcérée, produisant un exsudat purulent. Des zones de muqueuses saines ou inflammatoires peuvent émerger de la muqueuse ulcérée sous forme de pseudo-polypes.

La complication principale peut être la colite fulminante ou toxique, par extension de l'inflammation qui provoque une perte de mobilité du côlon et une dilatation, appelé iléus. Cela peut s'apparenter au mégacôlon toxique mais on peut observer l'état inflammatoire et toxique sans dilatation importante et caractéristique du mégacôlon.

Cette complication est principalement retrouvée lors d'une poussée grave mais certains médicaments peuvent aussi la favoriser, ce tels que les anti-diarrhéiques opiacés (lopéramide) et les anti-cholinergiques (doxylamine, hydroxyzine, prométhazine et solifénacine entre autres). Cette situation représente une urgence médicale du fait du risque de perforation et de péritonite.(1)

B. Epidémiologie

Au niveau mondial, la répartition se fait selon un gradient nord/sud. Cela laisse à penser que certains facteurs environnementaux et/ou génétiques tels que l'industrialisation, l'ensoleillement ou certains pathogènes entrent en ligne de compte dans l'apparition des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Il semblerait que la population blanche d'origine européenne soit davantage touchée, ce qui confirme la prédisposition ethnique.

L'incidence en Europe des MICI est d'environ deux et demi millions dont un million et demi de patients sont traités pour une RCH en 2019.(1) En 2022, toujours en France, on dénombre 303 800 cas pris en charge, ce qui correspond à 4.41‰ de la population.(3)

L'âge est lui aussi un critère, l'incidence est majoritaire chez les sujets jeunes, de 20 à 30 ans pour la maladie de Crohn et de 30 à 40 pour la RCH. Un rebond du nombre de diagnostic de MICI est observé entre 50 et 60 ans.(3)

Enfin le sexe entre aussi en ligne de compte, les MICI touchent davantage les femmes, à 53%. (3)

C. Pathogenèse et mécanismes pathogènes

1. Facteurs génétiques

L'observation au cours des années tend à prouver l'existence de formes familiales pour les MICI. En cas d'antécédents familiaux, il y a donc un sur risque de déclarer ces maladies de l'ordre de 6% pour la RCH. Ce qui indique la présence de facteurs génétiques, avec les facteurs environnementaux, qui pourront eux, jouer sur l'âge de survenue de celle-ci.(1, 2)

La recherche de mutations chez les patients atteints de MICI a mis en évidence la présence de 160 gènes impliqués dans l'activation et l'emballement de la réponse inflammatoire. Le génotypage n'est pas recommandé s'il y a un désir de grossesse en raison du risque faible, moins de trois pourcents, de transmission de la pathologie à la descendance.

Le gène ayant une implication majeure est la deuxième région du complexe d'histocompatibilité proche du complexe HLA-DRA, sur le chromosome 6. L'halotype HLA DRB0103 est clairement associé avec l'apparition de la maladie, son extension et un risque plus élevé de colectomie. Jusqu'à maintenant 260 loci de susceptibilité ont été associés aux MICI, dont 110 sont communs à ceux de la maladie de Crohn notamment l'interleukine 10, 12 et 23 et la Janus Kinase 2, CARD9, TNFSF18.(2) L'identification des loci à risque comme le facteur nucléaire 4 α des hépatocytes, la E-cadhérine CDH1 et la laminine β 1, qui codent pour des protéines qui jouent un rôle important dans l'adhésion des cellules épithéliales, sont impliqués et accroissent les dysfonctions de barrière défensive de l'épithélium.(2) Enfin, la première mutation génétique ayant été trouvée et corrélée entre RCH et cancer colorectal est celle de la protéine E-cadherin.(1)

Certains de ces gènes, environ 70%, sont également impliqués dans l'apparition d'autres pathologies telles que la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis. Chez certains patients, un variant a été identifié dans le gène de l'adénylate cyclase 7, qui est en dehors de la région HLA. Ce variant doublerait le risque de déclarer une RCH.(2)

Pour résumer, l'anomalie principale amenant à l'inflammation implique une réponse exacerbée des lymphocytes Th2 qui amène à une hypersensibilité aux bactéries commensales. Ces découvertes et connaissances sont d'autant plus importantes, qu'elles permettent le développement de nouveaux traitements et thérapies géniques.(1)

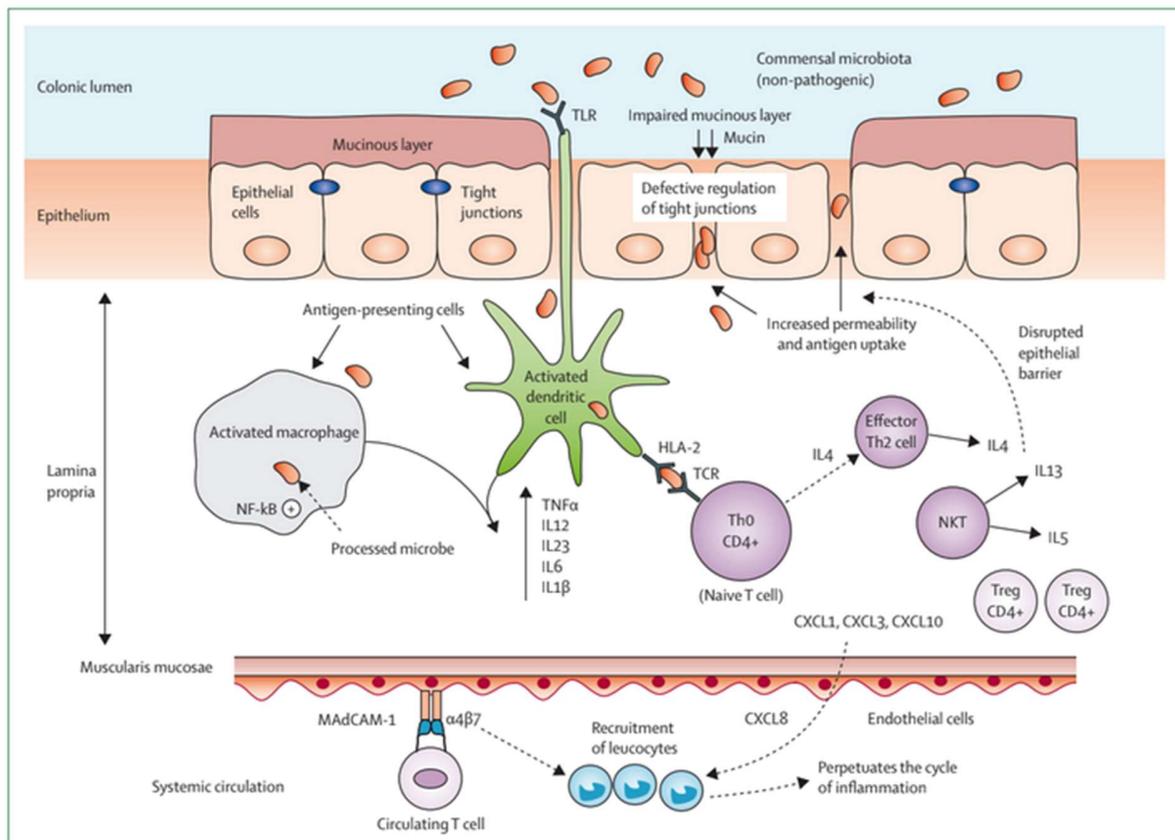


Figure 1 : Schéma de la physiologie de la RCH (4)

Sur le schéma, il apparaît que la première ligne de défense du système immunitaire est la couche de mucine, qui sépare l'épithélium de la lumière intestinale. Cette séparation physique permet que le microbiote intestinal ne rentre pas en contact avec les cellules du système immunitaire. En cas de RCH, certains sous types de mucine présentent des problèmes de synthèse et de sulfatation, cela affecte la perméabilité de l'épithélium en raison d'une diminution de la régulation des jonctions serrées de celui-ci. L'augmentation de la porosité permet le passage des antigènes luminaux ce qui installe le début du processus de l'inflammation chronique.(2, 4)

L'épithélium contribue aussi à la production de peptides anti-microbiens, les défensines, dans le but de limiter la colonisation par les bactéries. L'expression de défensines pour certains patients est accrue, la cause étant incertaine, due aux micro-organismes ou aux cytokines, voir aux deux.(4)

En principe, le système immunitaire conserve une certaine tolérance et une réponse adéquate envers la flore commensale, les antigènes provenant de l'alimentation et les pathogènes intestinaux. Des animaux, chez lesquels a été provoqué une inflammation chronique, après la colonisation de bactérie commensale, reviennent à la normale en l'absence de bactéries. Cela suggère bien du rôle des bactéries commensales, non pathologiques, dans la physiopathologie de la maladie. Chez l'être humain, les études confirment le lien avec le microbiote lors de la pathogenèse mais aussi avec l'intensité de l'inflammation et le phénotype de la RCH.(1) Pour résumer, l'inflammation provient de la perte d'homéostasie entre l'immunité

présente au niveau de la muqueuse et le microbiote intestinal, dont résulte une réponse immunitaire aberrante dirigée contre la flore commensale non pathologique.(2, 4)

Les antigènes, par contact avec les cellules dendritiques et les macrophages, peuvent provoquer une réponse du système immunitaire inné. Ces cellules dendritiques peuvent envoyer des prolongements, les dendrites, à l'extérieur de l'épithélium afin de capter des bactéries et des antigènes luminaux. La lamina propria comporte des cellules dendritiques et des macrophages qui présentent ces antigènes aux lymphocytes B et T, qui amènent à une réponse du système immunitaire adaptatif. Chez les patients atteints de RCH, le nombre de cellules dendritiques actives est plus important, provoquant une augmentation de la capacité inflammatoire, ainsi que leur nombre en circulation. Cela prouve la corrélation avec la pathologie, à son origine et dans la pérennisation de l'inflammation.(4)

Les cellules dendritiques expriment à leur surface des récepteurs dont la fonction est de reconnaître le non soi via les Toll-like récepteurs (TLR) et les NOD-like récepteurs. Le rôle principal des TLR est la signalisation afin de mettre en place les défenses contre les pathogènes, la protection lors d'une brèche dans l'épithélium, et enfin de maintenir l'homéostasie intestinale et le rôle de la barrière épithéliale. En cas de RCH, un polymorphisme des TLR peut engendrer des infections et un changement des capacités du système immunitaire adaptatif à tolérer la flore commensale. L'activation des récepteurs aux TLR déclenche le système immunitaire adaptatif et inné, ce qui mène à la transcription de facteurs jouant un rôle dans la cascade inflammatoire.

Dans les cas de RCH, au sein de la muqueuse, une perte d'homéostasie est observée entre les facteurs de régulation et les effecteurs des lymphocytes T. Une réponse atypique des lymphocytes Th2 semble aussi y être associée avec une réponse inhabituelle des cellules NKT (natural killer T-cells), via la production d'interleukines. Elles exercent une fonction cytotoxique sur les cellules épithéliales, entre autres, une fonction apoptotique pro-inflammatoire non contrôlée et dans le changement de la composition des jonctions serrées. Le nombre de cellules NKT est augmenté, permettant la libération de cytokines via les lymphocytes Th2.

L'absence de signalisation via l'IL-10, due à une mutation de son récepteur ou une perte de fonction de celle-ci, est mise en cause dans les cas les plus sévères. *A contrario*, le taux de Tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) est augmenté au niveau sanguin, des prélèvements de selle et au sein de la muqueuse. Ces observations et l'évidence de l'efficacité des traitements anti TNF alpha montrent l'importance du TNF alpha dans la pathogenèse de la RCH.

Un autre facteur amplifiant l'inflammation sont les chimiokines, qui sont à l'origine du recrutement des leucocytes de la circulation systémique, vers la muqueuse. Les cytokines pro-inflammatoires jouent sur la régulation de l'expression des MadCAM-1 (Mucosal addressin cell adhesion molecule 1) au niveau de la muqueuse des vaisseaux sanguins qui permettent l'extravasation vers les tissus des leucocytes. C'est un mécanisme qui entretient l'inflammation. Les intégrines $\alpha 4\beta 7$ par leur interaction avec MadCAM-1, amènent les lymphocytes aux tissus lymphoïdes intestinaux par les mécanismes inflammatoires. (4)

Plus récemment, principalement chez les patients n'ayant pas reçu de traitement, et nouvellement diagnostiqués, une diminution de l'expression des gènes mitochondriaux est observée, notamment, ceux liés à la production d'énergie et ceux responsables de la biogenèse mitochondriale. En étant placés dans un environnement inflammatoire, une perte d'homéostasie est observée, ce qui provoque une production d'énergie inutilisable, ainsi qu'une augmentation

du stress oxydatif et enfin le relargage d'ADN mitochondrial sous forme d'AMPL pro-inflammatoire. Cela confirme, le rôle d'un dysfonctionnement épithélial et d'un milieu muqueux pro-inflammatoire.(2)

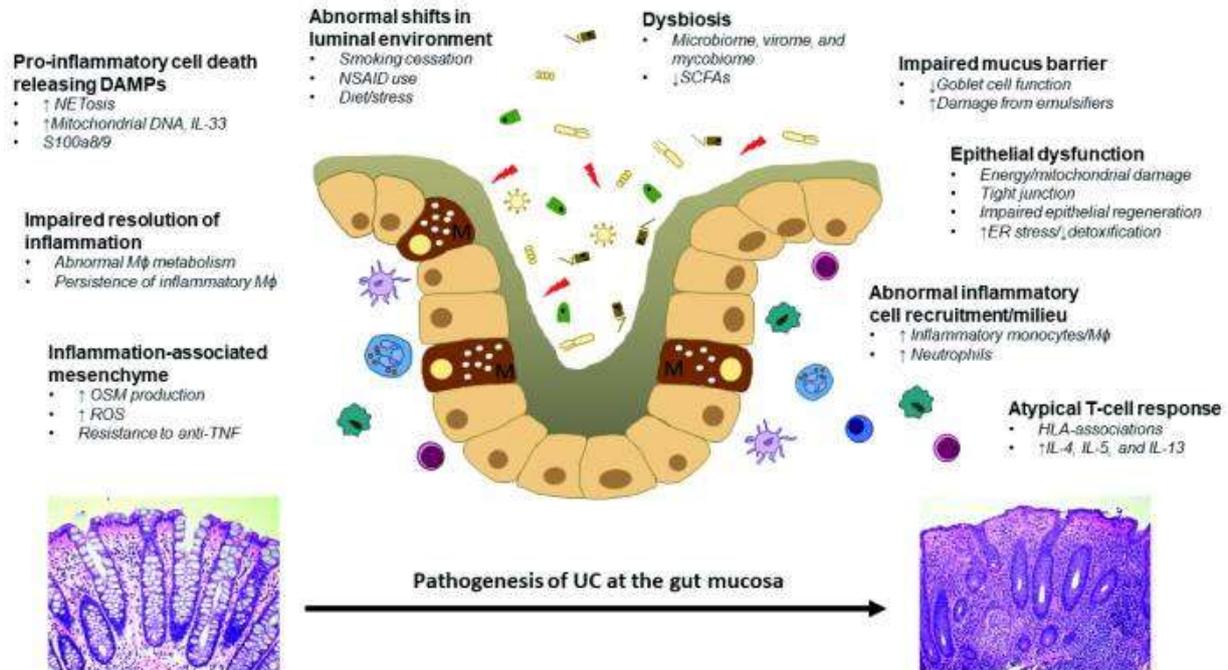


Figure 2 : Mécanismes moléculaires impliqués dans le développement de l'inflammation de la muqueuse dans la RCH.(2)

La génétique n'explique, à elle seule que 19% de l'héritabilité de la RCH. Cela oriente vers une implication d'une réponse immunitaire adaptative anormale ainsi qu'une dysfonction du rôle de la barrière épithéliale dans les mécanismes pathogènes. Cela amène à s'intéresser aux facteurs non génétiques, notamment environnementaux.(2)

2. Facteurs environnementaux

• Tabac

Sur la RCH, le tabac semble avoir un effet bénéfique, contrairement à la MC.(2)

La nicotine, appartenant aux alcaloïdes, est le principal composé psychoactif présent dans le tabac. Le tabagisme est souvent associé à un facteur de risque, bien que la nicotine puisse présenter des effets anti-inflammatoires, anti-apoptotique, et pro-cognitif. Ces effets via substituts nicotiques transdermiques ou des lavements ont été concluants pour la RCH, avec un maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale. Une dose *per os*, ou sous forme de patch, de 6mg semble être thérapeutique, tout en ayant un minimum d'effets indésirables. Malgré cela, la nicotine présente beaucoup d'effets non spécifiques et des études sont encore nécessaires pour établir clairement les mécanismes impliqués.(5)

De même, un effet bénéfique viendrait de l'exposition au monoxyde de carbone, via de la cyto-protection et une régulation ascendante endogène, ce qui déclenche des mécanismes anti-inflammatoires puissants.(6)

- **Alimentation**

Le gradient nord sud tend à prouver ce lien avec l'alimentation notamment d'aliments raffinés comme le sucre, les sodas où l'on retrouve du saccharose ou d'autres additifs tels que des édulcorants, conservateurs. Le changement de mode de vie, notamment avec l'augmentation de la consommation de graisse et d'huile, mais aussi de protéines et de produits laitiers, semble entrer en jeu. Ainsi que Le manque de fibres dans le régime alimentaire. Celles-ci permettant de réduire l'inflammation, une régime riche en fibre pourrait avoir un rôle préventif dans la pathologie.(6)

- **Régime alimentaire**

Des variations du régime alimentaire peuvent aggraver ou améliorer la symptomatologie. Notamment certains régimes dits anti-inflammatoires que sont le régime pauvre en FODMAP (Fermentable (fermentescible) – Oligosaccharides (oligosaccharides) – Disaccharides (disaccharides) – Monosaccharides (monosaccharides) – And (et) – Polyols (polyols)), et le régime méditerranéen, sont prometteurs en permettant de diminuer l'inflammation. D'autres régimes méritent d'être mentionnés, bien que l'on manque encore d'informations : FMT-AID multidonateurs, régime 4-SURE, LFD, PBD, MSCD, entre autres.(7)

A noter que, les effets de chaque régime sont dépendants de chaque individu, et qu'il faut veiller à ce qu'ils n'aient pas une incidence négative sur la nutrition du patient, avec donc des contrôles à effectuer.(7)

- **Infections et médicaments**

Le microbiote et son équilibre sont clairement impliqués. Via la prise d'antibiotiques notamment, dans l'enfance, et à l'âge adulte, chez des patients atteints de problèmes immunitaire avec une infection bactérienne, ils ont un rôle protecteur. A l'inverse la sur consommation de ceux-ci, et la modification de la flore qu'ils entraînent, peut entraîner des troubles du système immunitaire et par la suite, une RCH.(6)

Certains agents infectieux sont mis en cause sans arguments clairs notamment le virus de la rougeole. Davantage dans les pays en voie de développement, ce sont les infections dues à des parasites de type helminthes qui joueraient un rôle protecteur face à l'inflammation. En revanche, la prise d'une contraception orale a des effets encore mal établis mais ne paraît pas clairement augmenter le risque de MICI.(1)

- **Conditions d'hygiène**

A nouveau dans la comparaison d'un gradient nord – sud, l'hygiène de vie étant souvent meilleure dans les pays industrialisés, l'exposition aux pathogènes est donc moindre avec une simulation moins importante du système immunitaire, notamment dans l'enfance. Ce fait serait en faveur de l'apparition de maladies inflammatoires et d'allergies, dues à une moins bonne auto régulation du système immunitaire.(2)

- **Psychisme**

Le lien entre le cerveau et l'intestin est connu, notamment avec le rôle que le stress, aigu ou chronique, peut jouer. La somme d'événements dans la vie d'un individu pouvant impliquer du stress semble être impliquée dans l'apparition des maladies de l'intestin. De même, la pathologie peut générer du stress et de la dépression, avec des effets relatifs positifs amenés par une prise en charge par du yoga, des exercices de relaxation, de la méditation.(8)

Plus globalement, les points précédents peuvent être regroupés en parlant d'occidentalisation et d'urbanisation, qui amènent un changement des modes de vie, notamment sur l'alimentation, l'hygiène, davantage de pollution, qui sont des facteurs contribuant à l'apparition de la RCH.(2)

- **Lien avec d'autres pathologies**

L'appendicite, cette inflammation de l'appendice, pourrait avoir un effet protecteur vis-à-vis de l'apparition d'une rectocolite.(2)

Récemment, un lien avec l'apparition de la maladie de Parkinson a été trouvé, qui serait de l'ordre de 30%.(2)

- **Vitamine D**

Le rayonnement solaire au contact de la peau permet la production de vitamine D. Il a été montré que dans les régions en bénéficiant le moins, l'incidence des MICI était plus élevée. Cela a été confirmé par des dosages sériques inférieurs à la moyenne en vitamine D lors du diagnostic.(1)

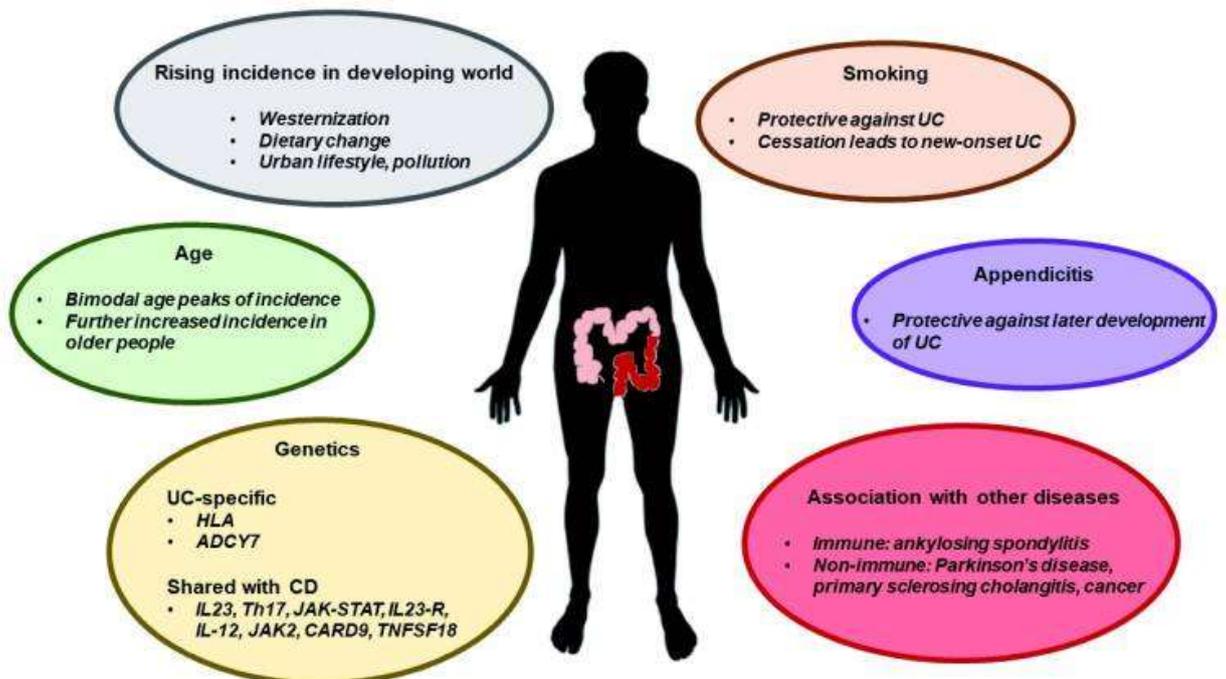


Figure 3 : Facteurs généraux associés à une sensibilité accrue à la RCH.(2)

D. Aspects cliniques

Les patients sont atteints d'épisodes de diarrhée hémorragique, plus ou moins intense et de durée variable. Cela débute par un besoin d'aller à la selle, de plus en plus impérieux, puis une colique modérée s'installe jusqu'à observer la présence de sang et de mucus dans les selles. Une infection peut déclencher ces épisodes, comme la présence d'un parasite type amibe par exemple. De plus, ces épisodes sont entrecoupés de périodes asymptomatiques.

La RCH peut se limiter au rectum et au côlon sigmoïde, les symptômes généraux sont limités voir absents. Dans ce cas les selles peuvent être relativement normales mais, pendant ou entre les selles, sont retrouvées des émissions de mucus contenant des globules blancs et rouges.

L'inflammation peut aussi s'étendre de façon proximale avec des symptômes plus importants, y compris la nuit : coliques, ténésme, selles aqueuses ou presque uniquement glairo-sanglantes. Le patient peut avoir un besoin impérieux d'aller à la selle jusqu'à dix fois par jour.

Puis en l'absence de traitement, la colite toxique se présente par une fièvre importante, des diarrhées profuses, d'importantes douleurs abdominales (accentuées à la dépression), ainsi que des signes généraux déclenchés par le passage de toxines intestinales au niveau sanguin (toxémie).

Ces manifestations s'accompagnent souvent de symptômes généraux, surtout lors de poussée de RCH grave. Il n'est donc pas rare de retrouver une asthénie, de l'anémie, de la fièvre, une anorexie corrélée à une perte de poids. De plus, parmi ces manifestations extra-intestinales, lorsque ces symptômes généraux sont présents, il est possible de retrouver des complications inflammatoires au niveau cutané et articulaire.

E. Critères diagnostiques

1. Aspects cliniques à prendre en compte

Le diagnostic est évoqué en présence d'une symptomatologie typique, suite à des antécédents de poussées, d'autant plus si elles sont accompagnées de signes extra-intestinaux. Un diagnostic différentiel devra être réalisé avec la maladie de Crohn et d'autant plus avec d'autres causes possibles de colite notamment infectieuse.

Un examen visuel doit être effectué, via une sigmoïdoscopie, pour confirmer le diagnostic. Cela permet aussi de réaliser des prélèvements des zones saines ou non pour les mettre en culture et en anatomopathologie. Les colites infectieuses et les colites chroniques d'origine inflammatoire peuvent être confondues et ce ne sont pas forcément les résultats de l'imagerie ou de la biopsie qui permettront d'obtenir un diagnostic certains. En revanche, si la cause est infectieuse, l'évolution est majoritairement favorable et spontanée.

De plus, la coloscopie permettra aussi de différencier une maladie de Crohn d'une RCH : les lésions péri-anales, les lésions du côlon asymétriques ou segmentaires avec le rectum intact. Ces signes sont davantage en faveur d'une maladie de Crohn. Cet examen n'est pas habituellement pratiqué initialement ou en urgence mais principalement dans le contexte d'une atteinte plus proximale, remontant le côlon qui n'est pas exploré par sigmoïdoscopie.(9)

2. Aspects biologiques à prendre en compte

Une recherche, via des coprocultures, doit être systématiquement réalisée pour détecter la présence d'entéropathogène comme *Entamoeba histolytica*. Ce pathogène est responsable de l'amibiase, il faut réaliser une biopsie et une sérologie notamment en cas de voyage dans une zone endémique. Une hospitalisation récente ou la prise d'antibiotiques doivent être évoquées et dans ce cas, il faudra tester les selles pour le *Clostridium difficile* ou *Clostridioides difficile*.

Les patients les plus à risque doivent effectuer une recherche pour le VIH, la gonococcie, l'herpesvirus, les Chlamydiae et l'amibiase. De même chez les patients immunodéprimés, il faudra également évoquer, le syndrome de Kaposi et certaines infections opportunistes tel que le cytomegalovirus et *Mycobacterium avium-intracellulaire*.

Chez la femme, une colite induite par la prise de contraceptifs oraux est à envisager. Celle-ci est résolutive à l'arrêt du traitement hormonal.

De manière plus spécifique aux maladies inflammatoires intestinales, à la différence de la diarrhée fonctionnelle, on pourra réaliser un dosage dans les selles de calprotectine et de lactoferrine. Le dosage des anticorps anticytoplasme de neutrophiles est spécifique à 60 voir 70% de la RCH, *a contrario*, les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* sont eux spécifiques à la maladie de Crohn. Ils ne sont généralement pas utilisés en routine car trop peu fiables.

Enfin des examens sont à effectuer pour évaluer l'impact et les effets collatéraux de la pathologie. Au niveau sanguin, il faudra rechercher la présence d'une anémie, d'une hypoalbuminémie et de troubles hydro-électrolytiques. La présence d'une maladie inflammatoire hépatique, une cholangite sclérosante primitive, doit aussi être recherchée à travers une augmentation des PAL et de la gamma-glutamyl-transpeptidase. D'autres anomalies du bilan peuvent être détectées comme une hyperleucocytose, une thrombocytose et des marqueurs inflammatoires élevés tels que la vitesse de sédimentation et la protéine C réactive.

En revanche, les examens par rayons X, type scanner et radiographie, ne permettent pas le diagnostic mais ils peuvent révéler des anomalies. Sans préparation, l'imagerie au niveau de l'abdomen à l'endroit des segments atteints, peut révéler un œdème muqueux et l'absence de selles moulées. Les lavements barytés mettent d'autant plus en évidence les modifications de la muqueuse mais ils ne doivent pas être réalisés en phase aiguë. L'évolution, suite à plusieurs années, peut s'observer par un colon rigide, raccourci avec une muqueuse atrophiée et pseudo-polypoïde. *A contrario*, une muqueuse comportant des lésions segmentées ou sous forme d'empreinte de pouce, fera davantage évoquer une ischémie intestinale ou une maladie de Crohn.(9)

F. **Evaluation et suivi de la réponse aux traitements**

1. Evaluation clinico-biologique

Les patients connus et diagnostiqués pour la RCH, présentant des symptômes typiques de poussée, doivent subir un examen clinique mais les examens complémentaires ne sont pas forcément nécessaires. Leur nécessité sera à évaluer en fonction des symptômes, une

Numération Formule Sanguine peut être réalisée pour rendre compte de l'impact et de la gravité de l'inflammation.

Pour des symptômes atypiques, lors d'une rechute ou d'une aggravation, d'une épidémie ou suite à la prise d'antibiotique, une coproculture doit être réalisée à la recherche de *C. difficile* ou de parasites.

Si la poussée est sévère, notamment en cas d'hémorragie importante : NFS, numération plaquettaire, VS, protéine C-réactive, électrolytes, et albumine doivent être effectués, ainsi que le temps partiel de thromboplastine (c'est à dire TPP, TCK soit le temps de céphaline kaolin , TCA soit le temps de céphaline avec activateur,), TCA, et le groupage sanguin et compatibilité croisée sont également indiqués.(9)

2. Evaluation endoscopique

Il n'est pas rare d'effectuer une sigmoïdoscopie ou une coloscopie en routine lors de symptômes typiques récidivants.

En cas de poussée sévère, des rayons X, au niveau de l'abdomen, doivent être réalisés, car ils permettent de mettre en évidence un mégacôlon toxique ou une perte de tonus musculaire dû au météorisme sur un segment du côlon. Dans les cas les plus aigus, il ne faut surtout pas pratiquer de coloscopie ainsi qu'un lavement baryté en raison des risques de perforation. En revanche, la sigmoïdoscopie est fortement recommandée car elle permet de différencier une poussée, d'une infection, et auquel cas, d'en évaluer la gravité.(9)

III. Traitements et stratégie thérapeutique

L'évaluation de la réponse physiologique et de la réponse aux traitements se fait via plusieurs critères : le nombre de selles inférieur à trois par jour, en absence de saignement et d'impériosités. En cas de résistances aux corticoïdes et d'échec sous immunosuppresseurs, les anti-TNF sont la première alternative envisagée puis ensuite viendra la chirurgie, en seconde ligne. Elle sera aussi à envisager chez les patients présentant des rechutes précoces, c'est à dire après moins de trois mois de rémission, ainsi qu'en cas de poussées fréquentes, supérieures à deux par an.(9)

A. **Traitement chirurgical**

La chirurgie dans la RCH consiste en la résection totale de la paroi colorectale, touchée par l'inflammation ou saine. Il existe deux indications possibles à ce traitement : en urgence, dans les cas de colite aigue grave, ou en cas de résistances aux différents traitements médicamenteux, découverte d'un cancer ou d'une micro-rectite.

Il est possible de réaliser différents types d'interventions, en fonction des lésions et de l'urgence, en réalisant soit une anastomose rectale soit une stomie définitive ou transitoire. Sachant que seul la colectomie totale permet d'enlever la totalité des lésions et la résolution complète de la pathologie en limitant l'inflammation et le risque dégénératif.(10)

- Colectomie subtotale

Cette opération consiste en l'ablation totale du côlon, sans remise en continuité, avec comme finalité une double stomie, sigmoïdienne et iléale. Elle est pratiquée uniquement dans les cas les plus urgents et compliqués ne répondant pas aux traitements notamment une corticothérapie de plus de six semaines. En pratique, de même le nombre de selles par jour, supérieur à 8 et associé à une CRP au-delà de 45 mg/L, ont une valeur prédictive sur une issue chirurgicale.

Les suites post-opératoires peuvent être compliquées avec des cas de syndrome ou de mégacôlon toxique ou encore des perforations coliques et des hémorragies massives.

Dans les cas résistances aux corticoïdes, il doit être mis en balance, avec la chirurgie, certains traitements médicamenteux de seconde ligne : l'infliximab et la ciclosporine. Ces traitements ont fait leurs preuves, chez des patients ayant une résistance à la corticothérapie et permettent de faire baisser le recours à la chirurgie. Sachant qu'il ne faut pas trop retarder le recours à la chirurgie, car au-delà de quatorze jours, la mortalité post-opératoire est triplée.(10)

- Anastomose iléo-anale (AIA)

C'est le traitement de référence de la RCH, qui permet d'atteindre deux objectifs. Premièrement, cela permet la guérison, en retirant toute la paroi colorectale et secondairement, cela conserve la fonction sphinctérienne. L'AIA peut se faire en deux ou trois temps.

L'AIA peut se réaliser en trois temps : d'abord une colectomie subtotale avec iléo-sigmoïdostomie puis une proctectomie avec une AIA protégée par iléostomie et enfin la fermeture de l'iléostomie de protection. Cette méthode est préférée en cas de dénutrition ou s'il y a une imprégnation cortisonique. C'est de manière générale la méthode référence.

L'AIA réalisée en deux temps est davantage indiquée dans les cas plus compliqués et urgents, de cortico-résistance, rechutes, dysplasie ou de cancer, micro-rectie ou de sténose colorectales. Pour ces patients, les mêmes étapes sont effectuées mais sans iléostomie de protection.

Il existe plusieurs contre-indications à l'AIA, la première étant un mauvais état sphinctérien, évalué par toucher rectal ou manométrie anorectale, qui est recherché en cas d'antécédents connus ou chez les patients de plus de soixante-dix ans. La seconde contre-indication est le doute avec une MC, exception faite des patients avec une MC colorectale sans atteinte grêle ou périnéale et avec un rectum non conservable.

Un aspect à prendre en compte est le désir de grossesse chez une patiente. Une patiente atteinte de RCH a une fertilité comparable à la population générale, même sous traitement médicamenteux. En revanche, il a été prouvé que suite à une AIA, la fertilité était diminuée. L'AIA peut être réalisée de deux manières, soit de manière conventionnelle soit par laparoscopie. Cette dernière permet par préservation tubo-ovarienne et des adhérences pelviennes, de conserver le taux de fertilité mais elle ne peut être réalisée qu'en l'absence de dysplasie ou de cancer.(10)

- Anastomose iléo-rectale (AIR)

La colectomie subtotale avec AIR permet de garder une fertilité comparable à la population générale. Elle permet également d'avoir de meilleurs résultats fonctionnels que l'AIA.

Elle est envisagée si trois critères sont respectés : rectum peu inflammatoire, sans micro-rectie, une RCH de moins de dix ans, absence de dysplasie ou de cancer. Il y a donc nécessité de réaliser un bilan pré-opératoire complet.

Les indications dans lesquelles la AIR est préférée sont une jeune femme souhaitant une grossesse, un doute avec la MC et une fonction sphinctérienne altérée, notamment chez les patients âgés.(10)

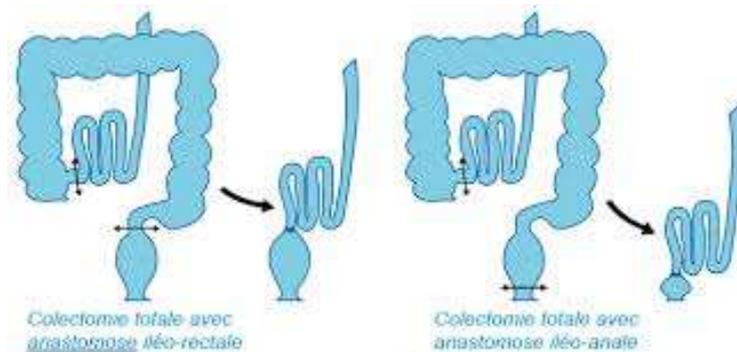


Figure 4 : Schéma de la coloectomie totale avec anastomose iléo-rectale et iléo-anale (MICI -La place de la chirurgie dans les traitements – CREGG)

- Iléostomie définitive

Elle est réalisée en cas d'échec de l'AIA, en cas de tumeur anale ou de lésions sphinctériennes graves. L'iléostomie continente permet une qualité de vie proche de la population générale bien que la stomie reste mal tolérée sur le plan social. De plus, l'opération est difficile à réaliser et présente souvent des complications post-opératoires, le plus souvent des désinvaginations.(10)

Iléostomie

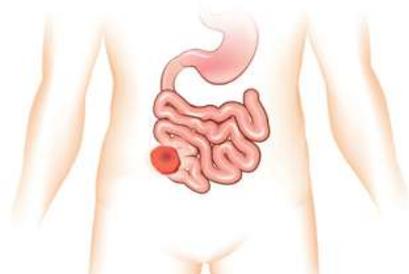


Figure 5 :Schéma d'iléostomie (CHU de Québec)

B. Traitements de crise : contrôle des poussées inflammatoires

1. Dérivés aminosalicylés 5-ASA

Ils sont utilisés en première intention en cas de poussée légère à modérée. En cas de crise, ils sont utilisés par voie locale afin d'exercer une action anti-inflammatoire sur la muqueuse rectale, voir colo-rectale.

En fonction de la gravité et de l'étendue de l'inflammation, il faudra associer les aminosalicylés par voie orale et rectale d'emblée, voir éventuellement des corticoïdes.

Les effets indésirables principalement retrouvés : maux de tête, nausées et vomissements, à l'initiation du traitement, rarement une perte de cheveux. Des cas de diarrhées sont aussi retrouvées mais sont améliorées lors de la prise au cours d'un repas. Certains cas d'allergies sont aussi rapportés avec de la fièvre, une pancréatite, une hépatite, une myocardite, une pneumopathie, qui nécessitent l'arrêt du traitement. Exceptionnellement, des cas d'insuffisances rénales ont été répertoriés, c'est pour cela que des dosages de protéinurie et de créatinine sanguine sont à réaliser, tous les six mois. La voie locale présente moins d'inconvénients, avec uniquement des difficultés à appliquer ou retirer le dispositif et des douleurs ou des démangeaisons locales possibles.

La salazopirine, car elle contient une autre molécule, provoque davantage d'effets indésirables, liés notamment à la dose de produit utilisée : nausées, vomissement, perte d'appétit, coloration des urines, maux de tête ou perte de connaissance. Certains effets ne sont, eux, pas liés à la dose : fièvre, hépatite, éruption cutanée, diminution des lignées érythrocytaire, plaquettaire ou leucocytaire. Certains sont d'origine allergique et contre indique l'utilisation, en cas d'hypersensibilité aux sulfamides ou de déficit en enzyme G6PD, Glucose 6-phosphate deshydrogénase.(11)

2. Corticoïdes

Ils sont davantage indiqués en cas de crise sévère ou résistante aux traitements par aminosalicylés. Ils permettent une régression significative des symptômes, dans une grande majorité des cas. Bien qu'ils soient très efficaces leur utilisation ne doit pas s'étendre sur de longue période, au plus quelques mois à cause de leurs effets indésirables, et en cas d'inefficacité, ils ne doivent pas être prolongés plus d'un mois. Sachant qu'un corticoïde ne doit pas être arrêté brusquement, les posologies doivent être diminuées progressivement. Le patient peut rechuter, dans ce cas, il est considéré comme cortico-dépendant.

Les formes les plus souvent utilisées sont par voie orale : prednisolone (Solupred®), prednisone (Cortancyl®) et méthylprednisone®. Mais aussi par voie injectable intraveineuse, pour les poussées graves qui sont davantage prises en charge à l'hôpital : Solumédrol®, Celestène® ou l'Hydrocortisone®. A contrario, si l'inflammation se limite au rectum voir vers le colon, la voie rectale peut être utilisée via une mousse (Colofoam®), des lavements (lavements reconstitués de Solupred®) ou de suppositoires (suppositoires reconstitués de Solupred®).

La posologie du corticoïde est à adapter en fonction de la molécule et de la sévérité de la pathologie. D'un point de vue équivalence de dose des corticoïdes, cinquante mg de prednisolone ou de prednisone, correspondent à quarante mg de méthylprednisolone, à deux cents mg d'hydrocortisone, ou encore à six mg de bétaméthasone. Ensuite pour les formes les plus sévères, la posologie sera souvent forte sur trois semaines, soit quarante voir quatre-vingt mg de prednisone par jour. Une fois une réelle amélioration de la symptomatologie obtenue, les posologies sont diminuées progressivement, de cinq à dix mg par semaine. Ceci a deux objectifs : éviter les rechutes et le sevrage consécutif à l'arrêt brutal d'un corticoïde. Sachant que le traitement est toujours à adapter à la réponse et au patient.

Ces traitements présentent peu de contre-indications : les infections sévères, le glaucome et la cataracte. Certains cas nécessitent davantage de précautions, un diabète risque d'être déséquilibré et de mettre en place des injections d'insuline ou encore en cas d'ostéoporose ou d'hypertension sévère, qui réclament une adaptation de la posologie. Il faut veiller aux interactions avec les traitements chroniques, pour le diabète à nouveau mais aussi, aux anti-coagulants. De plus, les corticoïdes diminuent les capacités du système immunitaire, il faut prêter attention aux infections et aucune injection de vaccin vivant atténué ne doit être effectué durant le traitement.

Les effets indésirables liés aux corticoïdes sont assez fréquents et souvent corrélés à la durée et à la dose du traitement (voir la figure 6). Certains effets sont communs et disparaissent à l'arrêt du traitement comme une modification de la silhouette, un arrondissement de la face, une augmentation de la pilosité. D'autres justifient la surveillance et peuvent amener à modifier le traitement notamment en cas d'atteintes osseuses, de cataracte, ou d'un retard de croissance chez l'enfant.

La prise des corticoïdes doit toujours se faire le matin, en une prise au cours du repas. Néanmoins, dans les cas les plus sévères, il peut être nécessaire de répartir l'administration en deux prises, matin et soir.

De plus, les corticoïdes jouent sur la masse osseuse, pour prévenir ou corriger la déminéralisation de celle-ci, il faut penser à la supplémentation en vitamine D et en calcium voir à certains médicaments comme les bisphosphonates. En cas de traitements prolongés, il faut aussi penser à faire des bilans de tomodensitométrie, enfin de mesurer la densité osseuse. D'autres suivis sont intéressants et utiles à réaliser, tels que la cataracte, le glaucome, ou la pression artérielle et la glycémie en cas de prédisposition.

Enfin dans son mécanisme d'action le corticoïde inhibe la glande surrénale, il faut donc s'assurer de la reprise du bon fonctionnement de celle-ci, d'autant plus à la suite d'un traitement prolongé. Cela se vérifie par une prise de sang : test du Synacthène, ou par une analyse d'urine de 24h.

En conclusion et aux vues des différents effets des corticoïdes, leur utilisation doit être limitée en temps et en quantité, pour éviter une exposition prolongée et il faut favoriser tant que possible les alternatives thérapeutiques disponibles.(12)

EFFETS SECONDAIRES	COMMENTAIRES
Modifications de l'apparence et de la peau <ul style="list-style-type: none"> • Prise de poids, arrondissement du visage et apparition d'un bourrelet de graisse au niveau de la nuque. • Achné. • Vergetures, fragilité de la peau avec des ecchymoses, mauvaise cicatrisation des plaies. 	Secondaires à la stimulation de l'appétit, à une redistribution et à une accumulation de la graisse du corps, ils sont complètement réversibles en quelques semaines ou mois à l'arrêt du traitement et ne sont pas influencés par le régime sans sel. L'acné, plus fréquente chez les jeunes patients, est facilitée par les corticoïdes et régresse à leur arrêt. Lorsqu'une intervention chirurgicale doit avoir lieu, il est préférable, sauf urgence, de réduire au préalable progressivement la dose de corticoïdes.
Effets osseux : <ul style="list-style-type: none"> • Déminéralisation osseuse (ostéoporose) pouvant se compliquer, après plusieurs années, de fractures ou tassements vertébraux. • Ostéonécrose : destruction osseuse, en général au voisinage d'une articulation • Retard de croissance ou de maturation de l'os chez l'enfant 	Favorisée par la maladie par elle-même, la déminéralisation est accentuée par les corticoïdes. Son dépistage se fait en mesurant la densité de l'os par une radiographie particulière, appelée absorptiométrie ou densitométrie osseuse. Un traitement préventif et curatif est possible. Rare et révélée par une douleur osseuse souvent intense et brutale.
Effets oculaires <ul style="list-style-type: none"> • Cataracte, glaucome 	Observés en cas de traitement prolongé, ils doivent être dépistés par un examen ophtalmologique.
Troubles psychiques <ul style="list-style-type: none"> • Nervosité, insomnie, irritabilité, euphorie, boulimie • Très rarement : délire, hallucinations 	Fréquents, souvent gênants, mais réversibles à l'arrêt du traitement. Imposent la diminution rapide des doses et sont parfois le fait d'une maladie psychiatrique préexistante.
Diabète	Principalement chez le sujet obèse ou prédisposé au diabète
Hypertension artérielle	Surtout chez les patients prédisposés
Infections <ul style="list-style-type: none"> • Fréquence accrue des infections • Augmentation du risque infectieux suivant une chirurgie quelle qu'elle soit 	Ces infections peuvent être sévères et leur risque sous corticoïdes est au moins égal, voire plus important qu'avec les immunosuppresseurs traditionnels (Imurel®, Ledertrexate®) et les biothérapies (Remicade®, Humira®, Simponi®). Ce risque dépend de la dose utilisée, de la durée du traitement et de la prise simultanée d'autres traitements immunosuppresseurs. Ils doivent être arrêtés dans la mesure du possible 2 semaines avant une chirurgie.
Insuffisance de la glande surrénale à l'arrêt du traitement	Marquée par une fatigue intense, des douleurs abdominales ou musculaires, cette complication rare survient à l'arrêt d'un traitement, souvent prolongé. Elle peut avoir des conséquences graves, ce qui justifie de ne jamais interrompre brutalement la corticothérapie. Elle traduit la mise en sommeil de la glande surrénale sous l'effet des corticoïdes. La reprise de la fabrication du cortisol (hormone naturelle) peut, dans certains cas, demander plusieurs mois. Elle est évaluée en réalisant un « test au synacthène® ». Le risque est prévenu en administrant temporairement de l'hydrocortisone, qui correspond à la cortisone naturelle.



LES CONSEILS DE L'AFA

DÉCLARER LES EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables liés au traitement - et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou sur votre notice - doivent être déclarés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). En signalant les effets indésirables (EI), vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente. L'afa a mis en place un relai à la déclaration sur le site www.observatoire-crohn-rch.fr (qui vous permettra de voir la fréquence de l'EI) ou directement sur le site www.anism.sante.fr



afa
Crohn - RCH - France

afa - 32 rue de cambrai 75019 Paris - Tél : 01 42 00 00 40
e-mail : info-accueil@afa.asso.fr - site : www.afa.asso.fr

Figure 6 : tableau des effets indésirables des corticoïdes (12)

Différents protocoles permettent d'induire la rémission, en fonction des cas, en associant ces deux classes pharmaceutiques :

- Rectite d'activité légère à modérée : le traitement est initié par des suppositoires de 5-ASA à un gramme par jour, associé à du 5-ASA par voie orale. En l'absence de rémission à quatre semaines ou en cas d'une symptomatologie invalidantes, l'association de la corticothérapie rectale ou orale, à quarante mg par jour de prednisolone est à envisager.
- Colite gauche d'activité légère à modérée : des lavements de 5-ASA à un gramme, sont d'emblée associés à du 5-ASA par voie orale à plus de deux grammes par jour. Sans réelle amélioration constatée à huit semaines, à nouveau, la corticothérapie est associée, à quarante mg par jour, ou plus en cas d'altération de l'état général.
- Colite étendue d'activité légère à modérée : les traitements locaux ont peu d'intérêt, le 5-ASA par voie orale est instauré d'emblée, associé à de la corticothérapie à quarante mg par jour, en cas d'activité modérée.

Quand la rémission est obtenue et doit être maintenue, le 5-ASA est conservé mais la corticothérapie ne doit pas être maintenue au long cours. En cas d'échec, il faudra évoquer un traitement par azathioprine, anti-TNF, anti-intégrines, seuls ou en association, voir une chirurgie. (13)

C. Traitements de fond : gestion au long cours de la pathologie

1. Dérivés aminosalicylés 5-ASA

Les aminosalicylés, évoqués précédemment, peuvent aussi avoir une action au long cours pour modérer l'inflammation de la paroi du côlon. Dans le cas d'un traitement de fond, les formes suppositoires ou lavements peuvent être utilisées pour les atteintes limitées. Ils peuvent être utilisés seuls ou plus souvent associés à des comprimés, qui libèrent leur principe actif au niveau du côlon et du rectum.(13)

Spécialités : Dipentum[®], Fivasa[®], Pentasa[®], Quadrasa[®], Rowasa[®] et Salazopyrine[®]

2. Corticoïdes

De même, les corticoïdes peuvent être utilisés comme traitement de fond, par voie orale. La voie rectale peut être utilisée mais pour un traitement n'excédant pas deux semaines.(12)

Spécialité : Célestène[®], Cortancyl[®], Dectancyl[®], Médrol[®], Solupred[®] / Betnesol[®] rectal, Colofoam[®], Entocort[®], Minikort[®]

3. Immunosuppresseurs

i. Azathioprine (Imurel[®])

L'Azathioprine est prescrite pour les formes sévères, chez les patients qui ne peuvent pas prendre de corticoïdes ou chez qui ils ne sont pas suffisamment efficaces.

Ses effets indésirables sont des nausées, vomissements, des anomalies au niveau de la NFS, d'où la nécessité d'effectuer des bilans sanguins réguliers. Une sensibilité accrue aux infections aussi nécessite une vigilance en cas de fièvre et en conséquence une consultation médicale rapide.(14)

ii. Ciclosporine (*hors AMM*)

La ciclosporine est un immunosuppresseur, utilisée lors de poussées sévères de RCH, hors AMM. Elle est administrée dans un premier temps par voie intraveineuse sur une courte période puis en traitement de fond par voie orale sur plusieurs mois.

Elle présente en revanche un certain nombre d'effets indésirables : HTA, tremblements, picotements dans les membres inférieurs, voir des épisodes d'épilepsie en cas de surdosage. L'effet immunosuppresseur augmente la encore le risque infectieux, d'autant plus en association avec un corticoïde ou l'azathioprine.(15)

- **Précautions médicamenteuses particulières**

Avec l'azathioprine et la 6-mercaptopurine, le risque de toxicité notamment hématologique est accru si on y associe l'allopurinol, de même pour les amino-salicylés à forte dose.

Pour le méthotrexate, le Bactrim ne doit pas être associé. La consommation excessive d'alcool, le diabète ainsi que l'obésité sont des situations particulières qui augmentent le risque d'hépatotoxicité. Son utilisation, en cas d'insuffisance rénale, majore le risque de toxicité.

Quand a la ciclosporine, si elle est surdosée, peut entraîner une hypocholestérolémie et une hypomagnésémie.(23)

4. Inhibiteurs de tyrosine kinases

i. Tofacitinib (Xeljanz®)

C'est un inhibiteur de tyrosine kinases, encore appelées Janus kinase ou JAK, qui jouent un rôle dans l'inflammation et l'immunité lié par la production de cytokines.

C'est un inhibiteur puissant et spécifique des JAK1, JAK2 et JAK3 ainsi que, dans une plus faible mesure, la TyK2. Cette association préférentielle avec JAK1 et/ou à JAK3 atténue les signaux des interleukines (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) et des interférons de type I et de type II. Cela entraîne une modulation et une régulation de la réponse immunitaire et inflammatoire.

Jusqu'à maintenant aucun générique n'a été commercialisé, la spécialité de référence étant le Xeljanz®. Il est utilisé en dernier recours, en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements de fond par voie orale ou injectable comme les anti-TNF ou les anti-intégrines.(16)

Certaines précautions doivent être prises avec ce traitement, notamment l'utilisation d'une contraception efficace durant et une semaine après la prise de celui-ci car il est contre-indiqué en cas de grossesse. S'il y a des risques cardiovasculaires, il faudra prêter attention à la survenue

possible d'embolie pulmonaire ou de phlébite. Le patient doit être informé des symptômes évocateurs tels que : l'essoufflement ou des difficultés à respirer, une toux pouvant être sanglante, des douleurs à la poitrine, transpiration ou coloration bleu de la peau.

A la différence des autres médicaments évoqués, le tofacitinib s'administre *per os*. La phase d'induction consiste à prendre deux comprimés de 10mg, matin et soir, durant huit semaines. Ensuite en fonction de la réponse clinique, la posologie pourra être amenée à 5mg deux fois par jour. Si la réponse obtenue est insuffisante, la phase d'induction peut être prolongée à seize semaines, car il y a une possibilité de réponse tardive.

La molécule peut parfaitement être associée avec des corticoïdes ou un 5-amino-salicylé. En revanche l'association avec un autre immunosuppresseur, de la rifampicine ou certains antifongiques imidazolés tels que le kétoconazole et le fluconazole sont à éviter. Ils augmentent la demi vie du tofacitinib et ainsi ca concentration plasmatique.(18)

Les principaux effets indésirables pouvant être retrouvés sont des infections, maux de tête, hypertension, éruption cutanée.

Un sur-risque de maladie thromboembolique veineuse a été mis en évidence, chez des patients à risque, traités par tofacitinib. Les facteurs de risque sont : antécédents de crise cardiaque, insuffisance cardiaque, cancer, maladie héréditaire de la coagulation, thrombose, les patientes traitées par contraceptifs hormonaux combinés, traitements de substitution hormonale, les patients ayant eu une intervention chirurgicale importante ou les patients immobiles, peu importe l'indication et la posologie. L'utilisation en entretien de 10mg de tofacitinib deux fois par jour pour traiter une RCH chez un patient ayant des facteurs de risque, n'est pas recommandé mais peut être envisageable en l'absence d'alternatives thérapeutiques.(17)

Compte tenu le risque infectieux et l'existence de plusieurs alternatives thérapeutiques, ce traitement doit être évité chez les patients âgés de plus de 65 ans.(16)

ii. Filgotinib (Jyseleca®)

C'est, à nouveau, un inhibiteur de la famille des JAK, compétitif et réversible de l'ATP. L'inhibition spécifique des JAK1 et ainsi, bloque la différenciation des lymphocytes vers les voies Th1 et Th2, via les interleukines (IL-2, -6, -7, -15, -21) et des interférons de type I.

Il n'y a à l'heure actuelle pas de générique, le traitement de référence étant le Jyseleca®. Cette molécule est utilisée en dernière ligne en cas d'intolérance ou de réponse insuffisante des autres traitements, soit conventionnel soit biologique.

La posologie d'induction et d'entretien est de 200mg par jour, en une prise, à heure fixe. Il est recommandé d'adapter la posologie pour les plus de 75 ans à 100mg en une prise. Le traitement doit avoir montré un bénéfice au cours des dix premières semaines, cela peut être prolongé à 22 semaines, en l'absence d'amélioration, il sera interrompu.

L'association avec d'autres immunosuppresseurs puissants, ou inhibiteurs des Janus kinases, n'est pas recommandée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont les nausées, les infections des voies aériennes supérieures puis des voies urinaires et enfin des sensations vertigineuses.(19)

iii. Upadacitinib (Rinvoq®)

Le troisième inhibiteur de JAK sur le marché, le plus récent, qui n'a donc aucun générique et une spécialité de référence : Rinvoq®. A l'heure actuelle, son indication est en cas de RCH active modérée à sévère, avec une perte de réponse, une réponse inadéquate, ou une intolérance aux traitements conventionnels ainsi qu'à un anti-TNF au moins et au vedolizumab. Son inhibition avec les Janus kinases est réversible et sélective. Ses cibles sont identiques au tofacitinib, JAK1, JAK2, JAK3 et TyK2, leurs mécanismes d'action sont donc identiques.

Dans le cadre de la RCH, une phase d'attaque de huit semaines est préconisée, à raison de 45 mg par jour puis de 15 ou 30mg en entretien.

Cette spécialité ne doit pas être utilisée en cas de grossesse et chez les patients âgés de plus de 65 ans uniquement si aucune autre alternative thérapeutique n'est possible, de même chez les fumeurs anciens ou actuels et s'il y a un risque de troubles cardiovasculaires majeurs ou de cancer.

L'upacitinib est l'anti-JAK auquel il faut recourir en première intention selon la base de données cliniques disponibles.(20)

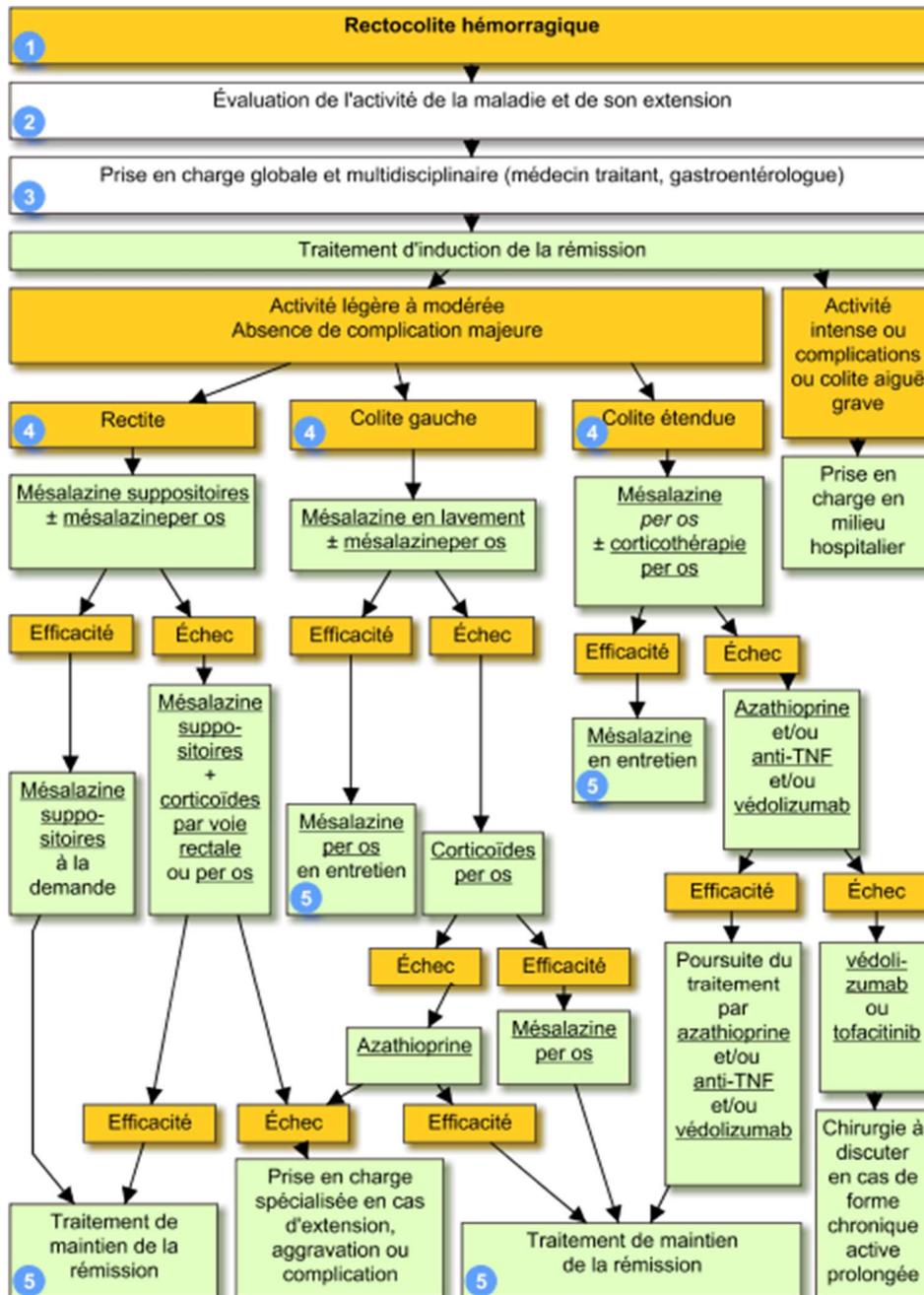


Figure 7 : Arbre décisionnel de la prise en charge d'une crise de la RCH (12)

5. Les biothérapies

i. Définition

« De nos jours, le terme de biothérapies désigne essentiellement les médicaments issus des biotechnologies, donc produits par des bactéries ou des cellules animales génétiquement transformées pour produire ces substances. Ce sont par exemple des hormones et facteurs de croissance, des modulateurs de la réaction immunitaire ou des substances destinées à lutter contre les cancers ou des maladies chroniques (anticorps monoclonaux). » Définition du Vidal.

Du point de vue de l'étymologie, une biothérapie est un traitement issu du vivant, à base de plantes ou d'animaux, puis d'hormones, facteurs de croissance ou d'enzymes entre autres. Les médecins sont partis d'extraits de thyroïdes ou encore de moisissures pour obtenir des antibiotiques. Les biothérapies actuelles, qui concernent davantage les médicaments, sont produites par génie génétique.

Actuellement une biothérapie désigne un produit issu de bactéries ou de cellules animales, modifiées génétiquement pour produire cette substance. L'exemple type des premières biothérapies est l'insuline, produite à l'origine à partir de pancréas de porc. Actuellement ce sont des bactéries, dans lesquelles, un gène codant l'insuline humaine a été introduit, qui permettent sa production.(21)

ii. Mode de production

Pour la fabrication des biothérapies, un organisme, tel qu'une bactérie ou une cellule animale, est modifié génétiquement, puis placé en incubation dans un « bioréacteur ». Le but étant de produire la protéine d'intérêt recherchée, pour ensuite l'extraire et la purifier.

Pour se faire, une séquence génétique codant pour la protéine d'intérêt est introduite dans le génome de l'organisme hôte via un vecteur, ce qui permet la production de la protéine souhaitée. Le milieu de culture est important lors de la fermentation, car il peut influencer sur le profil du produit final ainsi le pH du tampon, la température et la saturation en oxygène sont à prendre en compte.

Ensuite vient l'étape de purification qui permet d'éliminer le milieu de culture et le matériel de la cellule hôte afin d'obtenir la protéine purifiée à une concentration correcte pour l'injection.

C'est un processus qui est donc onéreux et complexe car cela demande la culture de milliards de cellules et une technologie de pointe. C'est pour cette raison que les biothérapies sont plus coûteuses que les médicaments nécessitant une synthèse chimique et qu'elles sont mises en œuvre pour traiter des pathologies assez graves et souvent chroniques.(21)

iii. Mécanisme d'action

Le mécanisme va se faire via un principe actif biologique, ayant une activité ciblée pour inhiber l'agent causal d'une pathologie : facteur de croissance, cytokine inflammatoire entre autres. Le principe actif est dans la majorité des cas un anticorps monoclonal, cela peut aussi être une protéine chimérique avec une action activatrice ou inhibitrice.

Le mécanisme de blocage peut intervenir via des facteurs solubles : TNF, interleukines, mais aussi des récepteurs membranaires liés aux Janus kinases notamment. Le but étant de casser la cascade inflammatoire.

Il est intéressant de noter que pour un même mécanisme d'action, et une même molécule, il peut y avoir différentes indications : MICI, pathologies rhumatismales, psoriasis ou encore en cas de greffe comme antirejet ou en cancérologie.(22)

iv. Instauration du traitement par biothérapie

La grande majorité de ces remarques et de ces recherches sont aussi valables lors de la mise en place d'un immunosuppresseur.

- **Précautions générales**

Un interrogatoire doit être réalisé pour vérifier l'absence d'une infection, qu'elle soit sévère, chronique ou récidivante et qu'elle soit de même bactérienne, fongique ou virale. Pour la tuberculose, doit être recherché : la date de dernière vaccination, le contact avec un patient infecté, le pays d'origine ou un séjour dans un pays endémique et enfin, des antécédents de traitement pour la tuberculose active ou latente. Dans le même cadre, tout voyage dans un pays tropical ou dans une région comportant des infections endémiques.

Tout antécédent de néoplasie de moins de cinq ans (hémopathie, lymphome), d'une pathologie auto-immune (lupus, hépatite) ou encore de pathologie démyélinisante : sclérose en plaque et névrite optique. De même, doivent être recherchés certaines pathologies : pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère et insuffisance cardiaque sévère de type 3 et 4.

Enfin, la recherche doit s'intéresser à une grossesse possible, à venir ou en cours, ou sur une vaccination récente avec un vaccin vivant : fièvre jaune, BCG.

Un examen physique complet doit être fait afin d'éviter certains effets secondaires chez les patients immunodéprimés. Il convient de contrôler l'absence de signes locaux ou généraux d'infection.(23)

- **Examens complémentaires**

De manière systématique, un bilan sanguin complet est demandé : NFS, CRP, ionogramme, créatinine, bilan hépatique, sérologie EBV, CM et VZV, anticorps anti nucléaires et anti DNA natifs, ainsi que les béta-HCG chez la femme.

Une recherche de la tuberculose est obligatoire lors de la mise en place d'un anti-TNF et très recommandée avec les immunosuppresseurs. Une radio du thorax de face est à effectuer. Il vient s'y ajouter un IDR 5UI de la tuberculine (ou tubertest) ou éventuellement un test interféron-gamma.

Dans certains cas particuliers, une coproculture peut être demandée, principalement si à l'interrogatoire est retrouvée la trace d'un voyage. Dans ce cas, une analyse parasitologique est très recommandée, il faut aussi penser à une sérologie de la strongyloïdose (anguillulose) pour les pays concernés. Également, un ECBU doit être réalisé, si des antécédents d'infections urinaires

à répétition sont évoqués. Pour la ciclosporine, le dosage sanguin du magnésium et du cholestérol est à contrôler.(23)

- **Contrôles et mise à jour vaccinale**

Afin d'écartier tout risque d'HPV et de dysplasie, une consultation gynécologique incluant un frottis cervical est à prévoir. De même, un bilan lors d'une consultation dermatologique est à envisager pour écartier le risque de mélanome surtout en cas de suspicion lors de l'examen initial ou antécédents familiaux.

De plus, certaines vaccinations ne sont pas obligatoires mais très recommandées, telle que celle pour le VZV si aucun antécédent de varicelle n'est retrouvé ou avec une sérologie négative. Le vaccin HPV doit être évoqué chez les adolescents entre 11 et 19 ans. Si aucun vaccin contre l'hépatite B n'est retrouvé pas et que la sérologie revient négative. La vaccination pneumococcique avec le Prévenar ou Pneumo23 est aussi à conseiller chez l'adulte, ainsi que la vaccination contre la grippe saisonnière et la H1N1 tous les ans.(23)

- **Cancers solides et cutanés**

Avant la mise en place d'un anti-TNF, il faut s'assurer que le dépistage, correspondant à l'âge et au sexe du patient, est bien été réalisé.

Si la présence d'une lésion précancéreuse est détectée, l'avis du spécialiste concerné avant de débiter le traitement.

Si des antécédents de cancer solide sont retrouvés à l'interrogatoire, il y a deux cas de figure. Si celui-ci est inférieur à cinq ans, dans ce cas le traitement via un anti-TNF n'est pas recommandé et il faudrait s'orienter vers d'autres alternatives thérapeutiques. Une concertation en réunion de concertation pluridisciplinaire devra être menée en cas d'absence d'alternative thérapeutique. Une réunion de concertation pluridisciplinaire regroupe des professionnels de santé compétent pour prendre une décision afin d'apporter la meilleure prise en charge au patient. Elles se basent sur l'état actuel de la science, le dossier du patient, l'issu de la réunion est tracée puis soumise et expliquée au patient.

S'il est présumé guéri et remonte à plus de cinq ans, le traitement par anti-TNF peut être envisagé après avoir pris l'avis d'un spécialiste ou d'un oncologue et après information du patient.

Pour les cancers cutanés, pour un carcinome basocellulaire localisé et ayant été traité, le traitement peut être débuté. En revanche, il faudra prendre un avis spécialiste en cas de carcinome épidermoïde, avant l'instauration du traitement.

Suite à la mise en place du traitement, un suivi identique à la population général devra être pratiquer, ainsi qu'une surveillance particulière et adaptée en cas lésions pré-cancéreuses connues.

Le dernier cas de figure est la découverte d'un cancer, chez un patient déjà traité par un anti-TNF, l'arrêt de celui-ci est recommandé ainsi que la prise d'un avis spécialiste avant toute reprise du traitement.(23)

- **Infections**

Un patient séropositif au VIH peut être traité par anti-TNF, si l'infectiologue spécialisé dans le domaine juge que le rapport bénéfice/risque est favorable. Le premier point à contrôler, avant

de débiter le traitement, est l'état immuno-virologique du patient par son taux de lymphocytes CD4 + et la charge virale. Une fois le traitement instauré, ces taux devraient toujours être suivis par un spécialiste de la pathologie. Enfin le calendrier vaccinal doit être à jour en l'adaptant aux spécificités du VIH et aux contre-indications de l'anti-TNF.

Pour le VHB, en cas de séro-négativité, la vaccination anti-VHB devra être proposée avant la mise en place du traitement. Il est recommandé d'effectuer une mesure de la charge virale via l'ADN du VHB, si on détecte la présence d'antigènes HBs et/ou d'anticorps anti-HBc, pour éviter le risque de réactivation virale.

Si le patient est porteur de l'Ag anti-HBs, qu'il soit porteur inactif ou ayant une hépatite chronique active, la mise en place en amont d'un traitement par analogues nucléos(t)idiques est recommandé après avoir demandé un avis spécialisé. Une surveillance de l'ADN viral ainsi que des transaminases viennent si ajouter tous les mois puis tous les trois mois. En cas d'arrêt de l'anti-TNF, le traitement préemptif par nucléos(t)idiques devra être poursuivi six à douze mois suivant l'arrêt. En cas de d'infection chronique au VHB, traitée de la même manière, il faudra attendre la négativisation pour mettre en place l'anti-TNF.

Pour les patients anciennement atteints par le VHB et étant guéri, une surveillance régulière des transaminases, de l'antigène HBs et de l'ADN viral est recommandée. La mise en place d'un traitement pré-emptif n'est pas recommandé, hormis si une réactivation virale est observée, l'arrêt ou le maintien de l'anti-TNF doivent être discuter au cas par cas.(20)

- **Sujets âgés**

Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation d'un anti-TNF chez les sujets âgés de plus de 65 ans en revanche il faudra envisager d'adapter la posologie. Une recherche supplémentaire lors du bilan préalable est nécessaire afin de trouver des antécédents de néoplasie solide et d'hémopathie maligne. Dans cette classe d'âge, aucun dépistage de carcinome supplémentaire n'est nécessaire, avant ou au cours du traitement, hormis les recommandations générales. (20)

- **Grossesse**

Ce n'est pas une contre-indication au traitement, qui peut être poursuivi sous certaines conditions (comme évoqué partie III.D.3)(23)

Une fiche récapitulative peut être utilisée par les médecins, pour s'assurer que tous les critères sont respectés, en voici le premier volet :

Check list

avant de débuter un traitement anti-TNF α au cours d'une MICI



Nom du patient :

Date :

LES MESURES INDISPENSABLES

Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite à tenir concernant l'anti-TNF	OK
INFECTION EVOLUTIVE	Fièvre, signes d'appel.	NFS, CRP et selon contexte.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'infection.	<input type="checkbox"/>
ABCES ABDOMINAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
ABCES PERINEAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
TUBERCULOSE	Rechercher un antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou son entourage proche, et un séjour en zone d'endémie. Préciser si vaccination BCG réalisée. Si oui, date :	IDR à la tuberculine (Tubertest) Un test de production d'interféron (Quantiféron ou Elispot) peut être réalisé si disponible. Il peut : 1) détecter une tuberculose latente à IDR négative et 2) éviter un traitement chez un sujet vacciné par le BCG ayant une IDR positive Radiographie pulmonaire de face ; si besoin : TDM thoracique et avis pneumologique .	Contre-indication temporaire - si tuberculose latente, le traitement est possible après au moins 3 semaines de traitement antituberculeux - si tuberculose active, après guérison et au moins 2 mois de traitement antituberculeux.	<input type="checkbox"/>
VIH	Rechercher infection VIH ou facteurs de risque.	Sérologie VIH avec accord du patient, à renouveler si facteurs de risque. Avis de l'infectiologue si nécessaire.	Contre-indication relative. A discuter au cas par cas avec l'infectiologue.	<input type="checkbox"/>
HEPATITE B	Rechercher une infection VHB, des facteurs de risque et préciser si vaccination déjà réalisée. Si oui, date :	Sérologie B incluant Ag Hbs, Ac Hbs, Ac Hbc, ADN viral si Ag Hbs+.	Si Ag Hbs+ : traitement anti-TNF possible, si indispensable. Un traitement pré-emptif antiviral doit être instauré. Proposer vaccination si sérologie négative.	<input type="checkbox"/>
CANCER	Rechercher un antécédent de cancer ou lymphome. Si oui, date :	Avis du cancérologue si nécessaire.	Contre-indication si cancer évolutif ou récent (moins de 5 ans pour la plupart des cancers) sauf cancer cutané spino- ou baso cellulaire et cancer <i>in situ</i> du col utérin traité.	<input type="checkbox"/>
MALADIE DEMYELINISANTE	Rechercher un antécédent personnel de névrite optique ou de sclérose en plaque.	Avis d'un neurologue si nécessaire.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>
INSUFFISANCE CARDIAQUE	Rechercher une insuffisance cardiaque.	Avis d'un cardiologue si nécessaire.	Contre-indication si insuffisance cardiaque modérée à sévère (grade III ou IV de la NYHA).	<input type="checkbox"/>
GROSSESSE	Interroger sur les désirs de grossesse.	Test de grossesse si suspicion de grossesse.	Utilisation actuellement non recommandée, à discuter au cas par cas.	<input type="checkbox"/>

Figure 8 : Check-list avant de débuter un traitement anti-TNF au cours d'une MICI (24)

v. Biothérapies indiquées dans la RCH

a. Infliximab (Remicade®)

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain et murin. Son mécanisme d'action vient de son affinité au TNF-alpha sous sa forme soluble et transmembranaire, qui est une molécule favorisant l'inflammation. En revanche, il n'a pas d'affinité pour la forme bêta, aussi appelé lymphotoxine alpha.

Le Remicade® étant la spécialité de référence et les médicaments biosimilaires étant le Flixabi®, Inflectra®, Remsima® et Zessly®

Il est administré via un schéma initial dit « d'induction » avec une première injection puis une seconde, deux semaines plus tard et ensuite, à six semaines. Si une réponse suffisante est obtenue avec la phase d'induction, un traitement d'entretien d'une perfusion toutes les huit semaines peut être envisagé.

La dose usuelle est adaptée au poids corporel soit 5 mg par kilo, si l'efficacité diminue le médecin peut augmenter la posologie à 10 mg par kilo, une autre possibilité est de rapprocher le délai entre deux injections.(25)

La perfusion est réalisée en hôpital de jour pendant une de deux heures lors des trois premières injections puis en fonction de la tolérance, le temps pourra être diminué à une heure ou au contraire, augmenté, en cas d'intolérance. Pour améliorer la tolérance, il est possible d'injecter, avant la perfusion, des corticoïdes ou des anti-histaminiques pour diminuer le risque d'allergie. Dans tous les cas, une surveillance en hôpital de jour d'une heure est nécessaire.

Le Remsima® propose cette molécule en injection sous cutanée.(26)

Cette molécule peut être utilisée seule ou en association avec l'azathioprine (Imurel®), la 6-mercaptopurine (Purinethol®) ou le methotrexate (Imeth®, Metoject®), elle doit être maintenue au moins pendant six mois.(27)

b. Adalimumab (Humira®)

Comme l'infliximab, l'adalimumab a une affinité pour le TNF, ce qui lui permet de bloquer la fonction de cette protéine. De même, dans la cascade induite ou régulée par le TNF, l'adalimumab joue un rôle sur le taux de molécules d'adhésion impliquées dans la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1, et ICAM-1).(27)

Les médicaments biosimilaires sont l'Amgevita®, l'Amsparity®, Hukyndra®, Hulio®, Hyrimoz®, Hefiya®, Idacio®, Imraldi®, Kromea®, Libmyris®, Solymbic® et Yuflyma®, avec comme spécialité de référence : l'Humira®.(29)

Un schéma initial d'induction est appliqué avec deux injections à 2 semaines d'écart. Le plus fréquemment pour les adultes et enfants de plus de quarante kilos, une dose 160 mg est injectée puis à deux semaines : 80mg, ce protocole peut aussi être aménagé avec une dose de 80mg puis de 40mg. Pour les enfants de moins de 40 kg, dans le même principe, l'injection peut être de 80 mg puis 40 mg ou de 40 mg suivie de 20 mg. Si la réponse à ce protocole est bonne, le traitement d'entretien peut être proposé avec une injection toutes les deux semaines. Les injections peuvent être rapprochées ou les doses augmentées, en accord avec le spécialiste.

Le traitement doit être conservé au frais, dans le réfrigérateur, à quatre degrés, sans être congelé. Afin de diminuer les douleurs à l'injection, le produit doit en être sorti 30 minutes à une heure avant celle-ci. Elle peut être réalisée à domicile, soit par une infirmière, soit par le patient lui-même ou son entourage s'il y a eu une formation sur la technique d'injection. (30)

c. Golimumab (Simponi®)

Un anticorps monoclonal humain qui a une affinité et forme des complexes stables avec deux formes solubles du TNF-alpha et empêche ainsi sa liaison à ses récepteurs. Cette liaison inhibant le TNF-alpha, empêche ainsi l'expression à la surface des cellules de molécules d'adhésion : les sélectine E, ainsi qu'intracellulaire de l'endothélium humain : ICAM-1, enfin, de molécules d'adhérence VCAM-1 des cellules vasculaires. Les études *in-vitro* ont prouvées la réduction de la production d'interleukine 6 et 8 et de GM-CSF, un facteur de croissance des granulocytes et des macrophages par les cellules endothéliales humaines via la production de TNF.

La spécialité de référence est le Simponi®, il est utilisé en cas de contre-indication ou d'échec des traitements médicamenteux conventionnels.

L'initiation du traitement se met en place avec une première injection de 200mg suivie une semaine plus d'une seconde de 100mg. Par la suite, en fonction du poids du patient, une dose sera injectée toutes les quatre semaines, soit de 50 kg en dessous de 80kg soit 100mg au-delà.(31)

Ces trois premières spécialités, l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab ont des interactions connues avec l'anakinra, l'abatcept et le canakinumab.(25, 28, 31)

d. Vedolizumab (Entyvio®)

C'est un anticorps monoclonal humanisé, qui se fixe à une protéine de surface des lymphocytes T auxiliaires, qui est l'intégrine $\alpha_4\beta_7$, au niveau du passage des vaisseaux sanguins vers l'intestin. Cette liaison inhibe l'adhésion avec la molécule-1 d'adhérence cellulaire d'adressine de muqueuse (MAdCAM-1). Ce récepteur est exprimé à la surface de cellules endothéliales intestinales, qui joue un rôle dans l'homéostasie des lymphocytes T envers le tissu endothélial gastro-intestinal.

Cette intégrine $\alpha_4\beta_7$ est retrouvée à la surface de lymphocytes T mémoire ayant une affinité pour le tractus gastro-intestinal et semblant être à l'origine de l'inflammation exprimée dans les MICI. Il a été prouvé que le recrutement de ces lymphocytes T était anormalement élevé dans ces pathologies, ce qui exacerbe et maintient l'inflammation.(32)

Ce n'est pas un traitement de première ligne, il est envisagé en cas d'intolérance ou de réponse insuffisante aux traitements conventionnels ou aux anti-TNF. Son mécanisme d'action est différent des anti-TNF α , l'anticorps de type IgG1 est ici 100% humanisé.(33)

Cette molécule n'a pas encore de médicament biosimilaire, l'Entyvio® est donc la seule spécialité et celle de référence.

L'initiation du traitement par vedolizumab ne peut se faire que par perfusion puis en entretien, la forme sous-cutanée par stylo pré-rempli ou seringue est possible. Les perfusions intraveineuses de 300 mg sont réalisées en hôpital de jour, à deux semaines d'intervalle. Puis, si

la tolérance est bonne, le relai à une dose sous-cutanée de 108 mg en peut être envisagé un mois après la dernière perfusion puis toutes les deux semaines. Le relai se fera deux mois après la dernière perfusion, dans le cas d'un traitement d'entretien par vedolizumab IV.(34)

Les perfusions sont réalisées en hospitalisation de jour et durent 30 minutes, suivies d'une surveillance de deux heures. De même la première injection sous-cutanée doit être réalisée dans une structure particulière pour s'assurer de la tolérance.(32)

Il peut être utilisé seul ou en association avec des immunosuppresseurs.(33)

e. Ustékinumab (Stelara®)

C'est, là encore, un anticorps monoclonal IgG1, entièrement humanisé, ayant une affinité et spécificité forte pour une sous-unité protéique humaine. Il se lie à la sous-unité p40 des cytokines IL-12 et IL-23 se qui inhibe leur activité en les empêchant de se lier au récepteur protéique IL-12R β 1 de surface du SI. Il ne peut se fixer qu'à la forme soluble, non liée au récepteur. IL-12 et IL-23 jouent un rôle dans l'immunité, en activant les cellules NK et les lymphocytes T CD4+, ainsi qu'à leur différenciation. Dans certaines pathologies inflammatoires, un trouble de la régulation des IL-12 et IL-23 a été mis en cause, en conséquence l'ustékinumab pourrait arrêter la cascade cytokinique.

Cette molécule n'a pas encore de médicament biosimilaire, le Stelara® est donc la seule spécialité et celle de référence.(35)

La première injection se fait par voie intraveineuse, avec des doses adaptées au poids du patient : 260mg pour un poids inférieur ou égal à 55 kg, 390mg entre 55 et compris 85 kg et 520mg au-dessus de 85 kg. Cela équivaut à environ 6 mg par kilo. La seconde injection aura lieu huit semaines plus tard, en sous-cutanée via une seringue pré-remplie de 90mg. L'injection sera répétée toutes les huit à douze semaines, selon l'avis du spécialiste, et elle peut être réalisée à domicile, soit par le patient lui-même, soit une infirmière.

L'ustékinumab peut être utilisé seul ou en association avec un immunosuppresseur tel que l'azathioprine (Imurel®), la 6-mercaptopurine (Purinethol®) ou le methotrexate (Imeth®, Metoject®).(36)

vi. Limites des biothérapies : effets indésirables et inefficacité

Concernant les produits perfusés, des manifestations allergiques sont possibles lors de l'injection, cela concerne moins de cinq pourcents des cas. Cela justifie que la perfusion soit réalisée en hôpital de jour et qu'elle soit suivie d'une période d'observation. Les réactions locales au point d'injection (rougeur, gonflement ou démangeaisons par exemple) sont rares et sans gravité mais doivent disparaître spontanément dans les 24 heures suivant le traitement. L'intolérance ou l'allergie peut se manifester de différentes manières : gêne respiratoire, fièvre, sensation ou malaise vagal, hypotension, éruption cutanée, gonflement du visage.

Si la réaction n'est pas trop importante ou pour palier à ce risque, des produits peuvent être injectés en prévention ou le débit de perfusion peut être diminué. Dans le cas contraire où le produit n'est pas toléré, l'injection doit être interrompue.

Des formes d'allergie retardée, quelques heures après la perfusion, sont rarement retrouvées, sous la forme de douleurs articulaire ou musculaire, ou de la fièvre. Des céphalées peuvent aussi suivre l'injection, une prise ponctuelle d'antalgique

L'apparition d'éruptions cutanées, de type eczéma ou psoriasis, est possible au cours du traitement, ce qui est dû à une réaction inflammatoire « paradoxale » de la peau. La mise en place d'un traitement est envisageable une fois que le risque infectieux a été écarté. En principe, un traitement local par corticoïdes est suffisant mais les atteintes plus importantes peuvent amener à l'arrêt temporaire du traitement.

Tout effet indésirable doit être surveillé et signalé, un suivi particulier est réalisé si le lien avec médicament est démontré.

De plus dans près d'un tiers des cas, une non réponse primaire au traitement est observée.

Une allo-immunisation à ces molécules est possible. Une protéine étrangère est introduite dans l'organisme et donc avec le temps, l'organisme peut développer des anticorps dirigés contre la molécule. C'est un phénomène qui peut n'avoir aucune conséquence mais qui peut au contraire provoquer des réactions allergiques ou une perte d'efficacité. L'association d'un immunosuppresseur diminue ce risque. Une interruption du traitement ou un espacement des doses administrées, en revanche, peut favoriser l'apparition de ce phénomène. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire de se référer aux protocoles et instructions du spécialiste.(37)

vii. Comparaison traitement : inhibiteurs de tyrosine kinase / Biothérapies

Le profil d'efficacité des deux types molécules semble être relativement équivalent, ce qui permet d'élargir les possibilités thérapeutiques, notamment lors de la perte de réponse aux traitements déjà disponibles.

Le tofacitinib aurait cependant une efficacité, avec une amélioration clinique et une cicatrisation muqueuse supérieure aux biothérapies déjà disponibles. Cependant, les biothérapies sont maintenues en amont dans les alternatives thérapeutiques, vis à vis du tofacitinib ou du filgotinib.(38)

Bien qu'en analysant le profil de sécurité, l'infliximab présente un nombre plus élevé d'effets indésirables, principalement d'ordre infectieux.(39) Néanmoins, toutes les spécialités sont ici des immunomodulateurs et augmentent donc le risque infectieux. Les risques, lors de traitements prolongés ou pour des individus au profil plus spécifiques, sont encore peu référencés dans la littérature. Cela demande la parution de nouvelles études, afin d'en apprendre davantage.(40)

Selon les études publiées entre 2020 et 2022, pour la RCH, en phase d'induction, l'infliximab présente une meilleure réponse clinique, ainsi qu'une meilleure rémission et cicatrisation, au niveau des muqueuses. Pour la phase d'entretien, sur les mêmes critères, le vedolizumab semble plus efficace, bien que l'ustekinumab ait une réponse clinique plus rapide.(39)

Concernant le coût des spécialités, les biothérapies de part leur synthèse biologique, et parfois la nécessité d'un séjour ambulatoire, à l'hôpital, pour leur administration, représentent un coût plus élevé. Bien que l'apparition des biosimilaires ait permis de réduire cette différence, des

études mettant en rapport le coût et l'efficacité de ces traitements manquent encore et semblerait pertinentes afin de réévaluer leurs places dans la stratégie thérapeutique.(40)

Les modulateurs de Sphingosines-1-phosphate (S1P) sont l'autre classe de petites molécules la plus prometteuse dans les MICI. (38)

	Petite molécule	Biothérapie
Poids moléculaire (Da)	Moins de 1000	Plus de 1000
Structure chimique	Petit composé organique	Protéine
Localisation de la cible	Intracellulaire	Extracellulaire
Mécanisme d'action	Inhibition d'un récepteur ou d'une enzyme	Réduction
Voie d'administration	Orale	Parentérale
Distribution	Variable	Limitée au plasma et aux liquides extracellulaires
Dégradation	Métabolisme	Protéolyse
Demi-vie plasmatique	Courte	Longue
Immunogénicité	Non-immunogène	Potentiellement immunogène
Interactions médicamenteuses	Possible	Rare
Toxicité	Toxicité spécifique liée aux composants ou aux métabolites	Toxicité médiée par les récepteurs
Production	Synthèse chimique	Production biologique
Coût de production	Variable	Elevé
Génériques	Identique	Biosimilaire

Figure 9 : Tableau de comparaison entre les petites molécules et les biothérapies(38)

IV. Les biothérapies à l'officine

A. Réglementation de la prescription

→ Infliximab (Remicade®) ; Adalimumab (Humira®) ; Golimumab (Simponi®) ; Vedolizumad (Entyvio®) ; Ustékinumab (Stelara®)

Les biothérapies sont des médicaments inscrits a liste 1 et disposent d'un statut particulier dit de « médicaments d'exception ». Cela concerne des traitements coûteux, soumis à une surveillance particulière et répondant à une indication précise.

Ce sont des médicaments vignettés, c'est à dire qu'ils sont pris en charge par l'assurance maladie à hauteur de soixante-cinq pourcents, en tant que vignette blanche ou PH7. C'est la commission de transparence de l'ANSM qui fixe le SMR, et donc le taux de remboursement par l'assurance maladie. Ils sont reconnaissables à leur vignette blanche entourée d'un liseré vert sur l'emballage.

Ces biothérapies ne sont prises en charge uniquement si elles sont prescrites sur une ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception, à quatre volets, un pour l'assuré, le second et le troisième pour l'assurance maladie et le quatrième pour le pharmacien.(41)

ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

VOLET 1
à conserver
par l'assuré(e)

personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)

personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom _____
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation _____

date de naissance _____

assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom _____
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation _____

adresse de l'assuré(e) _____

nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)

- 1 Informations patient**
Nom, prénoms, date de naissance
Taille et poids (si nécessaire)

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom _____

raison sociale _____

adresse _____

numéro d'identification _____

numéro structure _____
(AM, FITNESS ou SIRET)

à compléter par le prescripteur

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) : _____

produit ou prestation, indiquer sa désignation précise : _____

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration _____

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie _____

durée du traitement, le cas échéant _____

conditions de prise en charge

maladie soins en rapport avec une ALD : oui non soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle date _____

Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement _____

date _____ signature du prescripteur _____

- 2 Informations prescripteur**
Nom, prénoms, qualité
Titre ou spécialité (le cas échéant)
Numéro d'identification (Adeli ou RPPS)
Nom de l'établissement ou du service de santé (pour PH ou PIH)
Adresse professionnelle, coordonnées téléphoniques, adresse électronique)

- 3 Informations prescription**
Dénomination médicament ou dénomination commune (DC), posologie et mode d'emploi,
durée du traitement ou nombre d'unités de conditionnement
Nombre de renouvellements de la prescription (le cas échéant)
Conditions de prise en charge
Date de la prochaine consultation (le cas échéant)
Date de rédaction de l'ordonnance, signature du prescripteur

Figure 10 : Schéma d'ordonnance de médicament d'exception(41)

La prescription initiale d'une biothérapie peut être hospitalière (PIH) ou faite en ville, pour certaines molécules : l'adalimumab, le golimumab, l'infliximab et enfin l'ustékinumab.(47) Celle-ci ayant une durée de validité limitée dans le temps, d'un an, pour le Remicade et l'Entyvio(42, 45) et sans durée limitée de validité pour l'Humira et ses biosimilaires(43, 47) ainsi que pour le Simponi(43, 46). La durée maximale de délivrance étant d'un an.(42, 43, 44, 45, 46)

Les spécialistes en ville peuvent renouveler la prescription avec la présentation de la PIH datant de moins d'un an pour le Remicade, l'Entyvio et le Stelara.(42, 45, 48) L'Humira et ses biosimilaires et le Simponi peuvent eux être renouvelés en ville par le spécialiste, au-delà de ce délai, en raison de leur profil de sécurité acquis via l'expérience de leur utilisation.(44)

De plus, leur prescription est restreinte à certains médecins spécialistes ou émanant de services d'Hépatogastro-entérologie et Médecine interne, pour l'Entyvio, ou encore de Dermatologie, Rhumatologie pour le Remicade et le Stelara et aussi de Pédiatrie, pour le Simponi, et enfin, d'Ophtalmologie pour l'Humira.(42, 43, 44, 45, 46)

La prescription des biothérapies est limitée à certaines indications, notamment dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques telles que les MICI, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, entre autres.(43, 44, 45, 46, 47)

B. Réglementation de la délivrance

Les biothérapies sont soumises à une obligation de prescription médicale. Le pharmacien doit s'assurer de la validité de la prescription.

De plus, les biothérapies sont des médicaments d'exception, l'assuré devra présenter une ordonnance d'exception pour obtenir le remboursement de son traitement. Le dernier volet de l'ordonnance devra être archivée pendant trois ans par la pharmacie. La délivrance peut être effectuée avec une ordonnance classique, mais dans ce cas, il n'y aura pas de prise en charge par l'assurance maladie(41).

La première délivrance nécessite une ordonnance à quatre volets, dûment remplie, celle-ci doit être délivrée dans un délai de moins de trois mois.(48) Par la suite, lors de la délivrance sur une ordonnance rédigée par un spécialiste en ville, la présentation de la prescription initiale n'est plus obligatoire.(47) La prescription des biothérapies est limitée à certains spécialistes, comme vu précédemment.

Après avoir vérifié la posologie : dosage, moment et modalité de prise, durée du traitement, le pharmacien appose le timbre de l'officine sur les quatre volets de l'ordonnance ainsi que le numéro d'ordonnancier, la date de délivrance et la quantité délivrée.

La prise en charge des biothérapies par la sécurité sociale est de soixante-cinq pourcents. Néanmoins, le patient peut être pris en charge à cent pourcents dans le cadre d'une ALD.

Le renouvellement de la délivrance n'est pas autorisé, sauf mention contraire du prescripteur.(48)

De plus, le pharmacien doit associer un conseil, notamment sur la conservation de ces traitements. Le patient doit être informé que le stockage doit se faire au réfrigérateur, entre deux et huit degrés et que le produit ne soit pas congelé. Si besoin, il peut se procurer une trousse

isotherme en pharmacie pour maintenir à bonne température, lors de déplacement. Le pharmacien peut également associer à sa délivrance le conteneur DASRI, dont le patient aura besoin pour éliminer ses injections, et éventuellement le livret de surveillance.

Enfin, le patient doit être accompagné lors de la mise en place du traitement et lors du suivi, par le pharmacien mais aussi, le spécialiste à l'hôpital et éventuellement en ville, ainsi que par une infirmière si possible. Ceci afin que le patient soit éduqué à l'auto-injection et à la sécurité, qu'un bilan éducatif partagé ou des ateliers lui soient proposés ainsi qu'un suivi avec des réévaluations régulières.

C. Modalités d'administration

Les biothérapies se conserve entre deux et huit degrés. Le dispositif d'injection devra être sorti du réfrigérateur 15 à 30 minutes avant l'injection, pour le ramener le produit à température ambiante. Avant toute injection, la date de péremption doit être vérifiée afin qu'elle ne soit pas dépassée.(49)

Avant utilisation, le réservoir de produit devra être examiné afin de veiller à l'absence de particules ou d'une coloration anormale. Si ce n'est pas le cas, il faudra utiliser un autre dispositif. Il faut procéder à une injection lente en variant les sites d'injection pour éviter toute gêne : : l'avant et le milieu des cuisse ou le bas ventre, au minimum 5 cm en dessous du nombril, si le patient réalise lui-même l'injection.(32)



Si l'injection est réalisée par un personnel soignant :



Figure 11 : Zones d'injection d'une biothérapie réalisée avec un stylo, creapharma.ch

Si deux injections sont nécessaires pour une même dose, il faut choisir deux sites distincts.

De plus, une peau présentant un aspect inhabituel : rouge, squameuse, rigide, douloureuse, ne doit pas être injectée, ainsi que si sont présents des hématomes ou des vergetures.

1. Injection par stylo pré-rempli

→ Infiximab (Remsima®) ; Adalimumab (Amgevita® SC, Hukyndra® SC, Hulio® SC, Humira® SC, Idacio® SC, Imraldi® SC, Yuflyma® SC) ; Golimumab (Simponi®) ; Vedolizumad (Entyvio®)

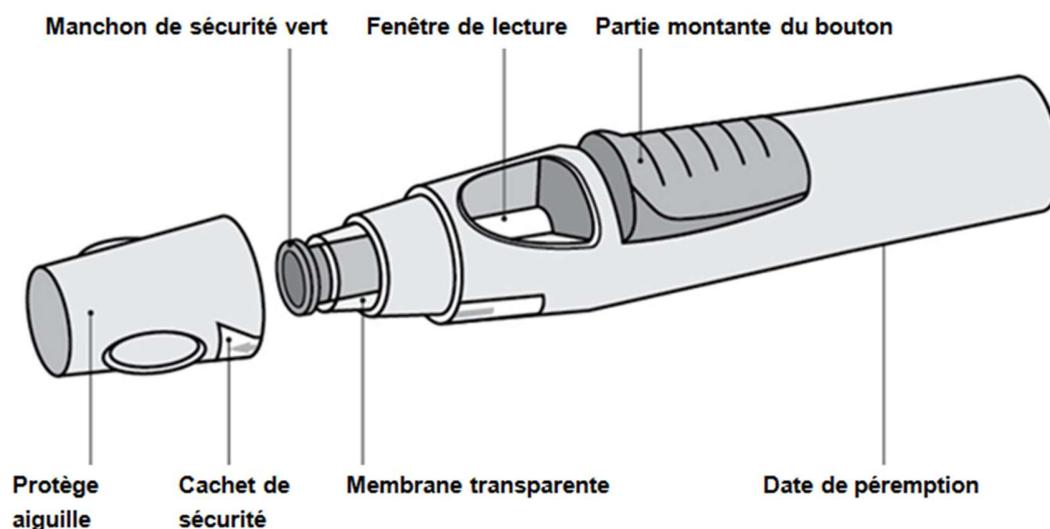


Figure 12 : Schéma stylo pré-rempli Simponi®, creapharma.ch

Le stylo ne doit pas être secoué avant l'injection. Une fois la peau désinfectée et sèche, le capuchon pourra être retiré, juste avant l'injection, en veillant à ce qu'il soit bien dans l'axe pour ne pas tordre l'aiguille.

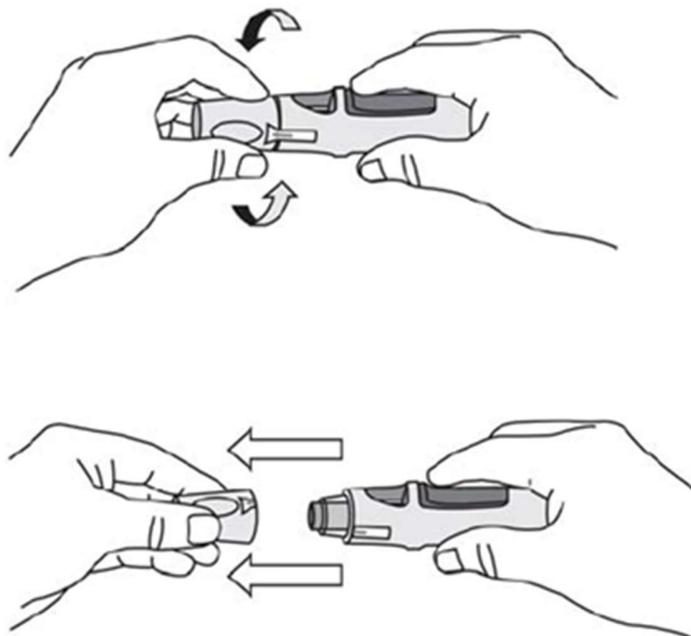


Figure 13 : Schéma ouverture stylo pré-rempli Simponi®, creapharma.ch

Ensuite, en bombant légèrement la peau entre deux doigts, le stylo pourra être positionner à quatre-vingt-dix degrés, sans appuyer sur le bouton à l'opposé du stylo. L'idéal est de voir le réservoir afin de pouvoir observer que tout le produit soit bien injecté.

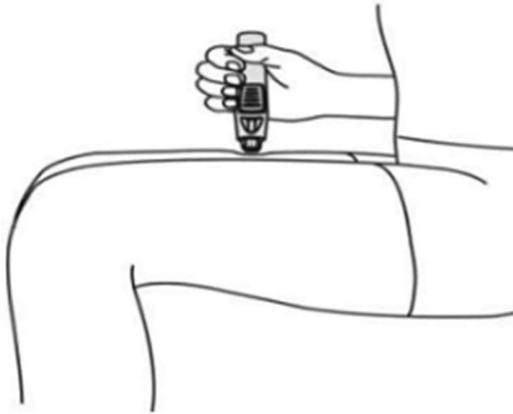


Figure 5a



Figure 5b

Figure 14 : Schéma position pour injection stylo pré-rempli Simponi®, creapharma.ch

Une fois que le stylo adhère à la peau et qu'il est maintenu bien en place, l'injection peut se faire. En appuyant sur le bouton à l'extrémité du stylo, un « clic » indique le début de l'injection. Un second « clic » notifie la fin de l'injection, il faut aussi penser à vérifier que le réservoir s'est entièrement vidé. Le temps d'injection est au maximum de 15 secondes. Si ce n'est pas le cas, il ne faut pas réaliser une nouvelle injection sans avis d'un professionnel de santé.(49)

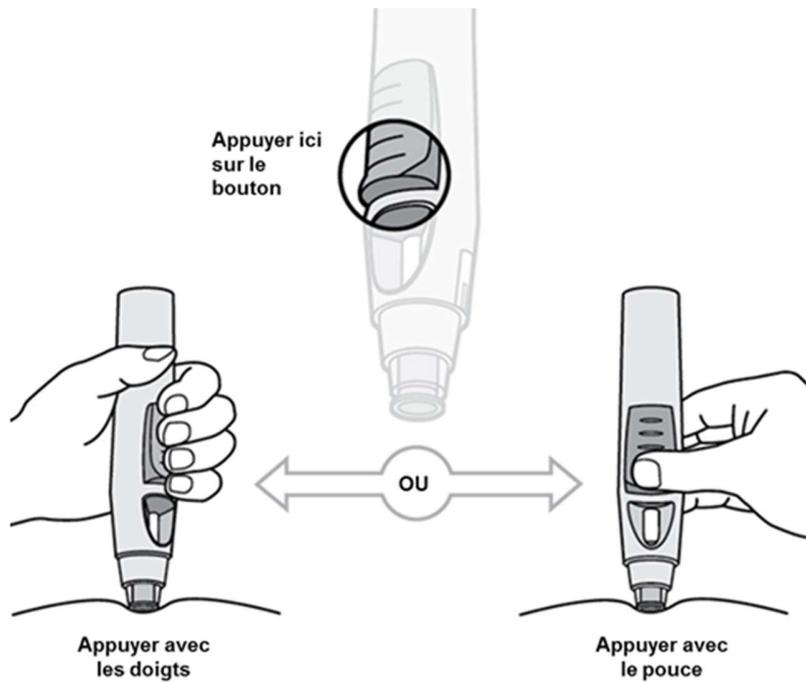


Figure 15 : Schéma injection stylo pré-rempli Simponi®, creapharma.ch

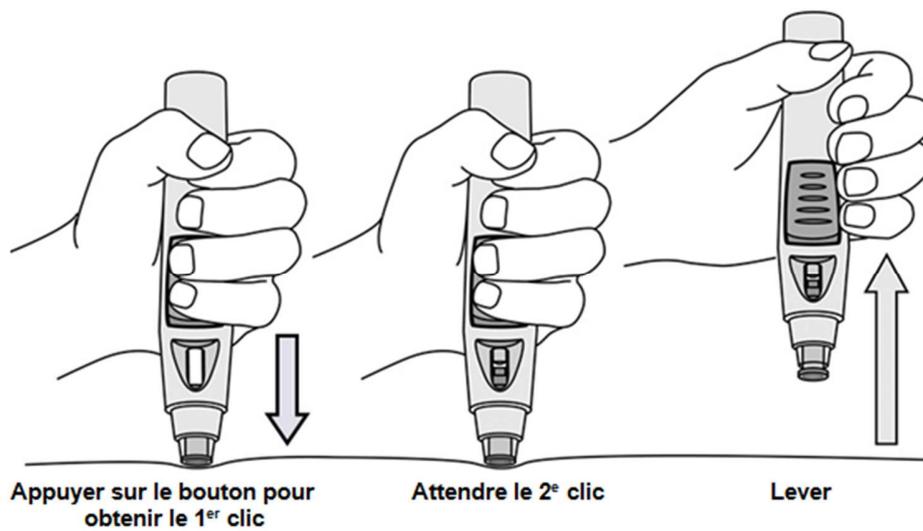


Figure 15 : Schéma injection stylo pré-rempli Simponi®, creapharma.ch

Suite à l'injection, il faut vérifier que la totalité de la dose a été administrée par le biais de la fenêtre du réservoir. Le piston avec un indicateur coloré ayant du remplacé le produit à injecter. Si ce n'est pas le cas, il ne faut pas réaliser une nouvelle injection sans avis d'un professionnel de santé.

2. Injection par seringue

→ Adalimumab (Humira®) ; Golimumab (Simponi®) ; Vedolizumad (Entyvio®)

Pour l'injection par seringue, le protocole est très similaire. Là aussi, elle peut être réalisée par le patient lui-même ou le soignant qui l'accompagne.

Dans un premier temps, il faut désinfecter la zone dans laquelle l'injection sera réalisée. Ensuite, dans l'axe de la seringue, il faut retirer le capuchon d'un mouvement ferme. Au cours de cette manipulation, il faut veiller à ne pas toucher au piston de la seringue, ce qui pourrait amener à perdre de la solution. En revanche, l'équivalent d'une goutte peut perler à l'extrémité de l'aiguille sans que cela soit inquiétant.

Suite à la désinfection, une fois que la peau est propre et sèche. Pour piquer, la seringue doit être prise entre le pouce et l'index pour, encore une fois, veiller à ne pas toucher au piston. Il est conseillé de pincer la peau, pour former un pli cutané, avant l'injection. En plaçant la seringue entre quarante-cinq et quatre-vingt-dix degrés, au sommet du pli cutané, la piqûre peut être réalisée.

Une fois l'aiguille entièrement entrée dans la peau, le pli cutané peut être relâché et l'injection peut être réalisée. Elle doit se faire lentement mais à un rythme régulier. Il est conseillé de tenir la seringue à deux mains pour sécuriser et stabiliser le geste.

Quand l'injection est finie et que le réservoir est vide, l'aiguille peut être retirée, en maintenant le même angle. Puis sans recapuchonner l'aiguille, le dispositif sera éliminé dans un conteneur DASRI, prévu à cet effet.(50)

D. Conseils associés à la dispensation

1. Livret de surveillance

Le livret de surveillance devra être remis au patient avant ou lors de la première délivrance d'un anti TNF, soit par le pharmacien soit par le spécialiste. Il permet d'établir un suivi et un lien entre les différents professionnels de santé. Il est conseillé d'y indiquer tous les professionnels qui suivent le patient : spécialiste hospitalier et de ville, médecin généraliste, infirmière et pharmacien, ainsi que leurs coordonnées.

Le patient peut aussi noter la date de ses injections, où l'injection a été réalisée, pour varier les sites d'injection, ainsi que les effets ressentis. Il est aussi possible de planifier les suivantes, pour éviter un oubli éventuel.

Le lien d'un livret est présent en annexe.

2. En cas d'oubli

Si le patient vient à oublier la prise de sa biothérapie, par principe, l'injection doit être réalisée dès que le patient s'en aperçoit. De plus, il faut veiller à informer le patient qu'il ne doit pas compenser à dose oubliée en doublement la dose suivante.

Tout d'abord, pour le Remicade® et ses biosimilaires, pour une dose sous cutanée oubliée de 7 jours ou moins, elle doit être administrée immédiatement. Au-delà de 7 jours, la dose suivante prévue doit être injectée selon le schéma d'administration initial.(51)

Pour l'Humira et ses biosimilaires, si l'oubli date de moins de sept jours, l'injection doit se faire dès que possible et les injections suivantes peuvent être réalisés aux dates initialement prévues. Si l'oubli est supérieur à sept jours dans ce cas, l'injection doit la aussi être réalisée au plus tôt, mais l'injection suivante devra être espacée de quatorze jours.(52)

Avec le Simponi : la dose peut être injecté si le retard est de moins de deux semaines, en reprenant le calendrier d'injection initialement prévu. Si le délai de deux semaines est dépassé, l'injection doit être réalisée mais un nouveau calendrier d'injection mensuelle doit être établi.(32)

Ensuite pour l'Entyvio, le rythme est de deux semaines. La dose est à réaliser dès que l'on prend conscience de l'oubli, puis les suivantes sont à espacer de deux semaines.(53)

Enfin pour le Stelara, le patient s'administre immédiatement le traitement et une modification de la date de la prochaine injection peut être envisagée selon le délai d'oubli de la dose.(54)

3. Gestion des effets secondaires

Pour le patient, il est important de savoir repérer les symptômes inhabituels et éventuellement ce qui peut l'amener à une consultation en urgence.

- **Risque infectieux** : En cas de fièvre supérieure à trente-huit degrés, de frissons, une forte fatigue ou des pertes de connaissance.

En cas de fièvre importante, il ne faut pas faire son injection. Il est préférable de la reporter en attendant un avis médical. En cas d'infection, un traitement sera prescrit et le traitement par immunosuppresseurs ou biothérapies, ne pourra être repris qu'avec l'accord du médecin.

- **Troubles hématologiques** : Pâleur, fatigue ou encore des ecchymoses et des saignements abondants.
- **Réaction immunitaire** : Réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée.
- **Affections du système nerveux** : Troubles de la vision, sensations d'engourdissements de picotements ou de faiblesse dans les bras ou les jambes. Le patient devra être prévenu du risque d'aggravation ou d'apparition de maladies inflammatoires, telles que la sclérose plaque, qui peut amener à l'arrêt du traitement.
- **Risque cardio-vasculaire** : S'il est constaté une fatigue ainsi qu'un essoufflement à l'effort, un œdème des membres inférieurs ou des signes de cyanoses (coloration bleutée des lèvres ou des ongles)

- **Réactions dermatologiques** : Si le patient observe une zone chaude, rouge, douloureuse ou éventuellement avec des sensations pulsatiles. Toute plaie même cachée, peut-être la porte d'entrée d'une infection et nécessite un examen médical. De plus, il a été observé dans un certain nombre de cas, l'apparition de dermatoses chez les patients traités par anti-TNF(56). Cela apparaît souvent au début du traitement, cela nécessite un avis spécialisé.
- **Troubles gastro-intestinaux** : Nausées, vomissements, fortes douleurs abdominales, diarrhées, perte de poids
- **Réactions au point d'injection et troubles généraux** : Il est possible d'observer un gonflement, des démangeaisons ou de l'érythème dans la région de l'injection. Ceci pendant quelques mois, par la suite, cela tend à diminuer.

Cela fait partie de l'éducation que doit avoir le patient vis à vis de son traitement. Il doit reconnaître les signes, les analyser et savoir ce qui doit l'amener à la consultation ou non, en urgence ou pas.

4. En cas de grossesse

Le diagnostic se fait majoritairement dans la tranche d'âge entre vingt et trente ans, chez des patients jeunes, en âge de procréer. Les MICI lorsqu'elles sont inactives, n'affectent pas le taux de fertilité. En revanche, une poussée de la maladie lors d'une grossesse ou de la conception présente un risque accru de fausse couche, de prématurité, de retard de croissance et de mortalité néonatale. La conception devra être privilégiée en période de rémission et en suivant un traitement de fond.

La plupart des médicaments sont utilisables au cours de la conception et de la grossesse. Il convient de prendre connaissance des mises à jour régulières, qui sont accessibles sur le site du Centre de référence sur les agents tératogènes. L'état actuel des connaissances scientifiques et recommandations est tel que celui-ci (57):

Utilisation des traitements pendant la conception		
	Chez l'homme	Chez la femme
Mesalazine	Possible	Possible
Salazopyrine	Possible	Possible, avec supplémentation en acide folique
Corticoïdes	Possible	Possible
Thiopurines	Possible	Possible
Méthotrexate	Contre-indiqué, arrêt trois à six mois avant	Contre-indiqué, arrêt en même temps que la conception
Infliximab	Possible	Possible
Adalimumab	Possible	Possible
Golimumab	Possible	Possible
Vedolizumab	Possible	Possible
Ustekinumab	<i>Possible</i>	<i>Possible</i>

Figure 17 : Tableau de l'utilisation des traitements de la RCH pendant la conception(57)

Utilisation des traitements pendant la grossesse	
Mesalazine	Possible (si inférieur à deux grammes par jour)
Salazopyrine	Possible, avec supplémentation en acide folique
Corticoïdes	Possible
Thiopurines	Possible
Methotrexate	Contre-indiqué
Infliximab	Possible, arrêt au second et troisième trimestre si maladie contrôlée
Adalimumab	Possible, arrêt au second et troisième trimestre si maladie contrôlée
Golimumab	Possible, arrêt au second et troisième trimestre si maladie contrôlée
Vedolizumab	Données insuffisantes
Ustekinumab	<i>Données insuffisantes</i>

Figure 18 : Tableau de l'utilisation des traitements de la RCH pendant la grossesse(57)

- **Aminosalicylés :**

Les dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) regroupant la sulfasalazine et la mésalazine n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales lors de prise concomitante à une grossesse. Un seul cas de malformation foetale rénale a été répertorié à ce jour.

C'est la classe thérapeutique la plus anciennement utilisée, et celle pour laquelle les études ont confirmé l'innocuité au cours de la grossesse, pour des doses inférieures à deux grammes par jour. Pour des doses supérieures, en prévision ou en cours de grossesse, il est préférable de faire un relai entre la mésalazine et la sulfasalazine.

Seule la sulfasalazine (Salazopyrine) doit faire l'objet d'une surveillance particulière, car elle inhibe les mécanismes d'absorption et de métabolisme de l'acide folique. Il est donc recommandé, avant la conception et ensuite pendant la grossesse, de compléter par deux grammes d'acide folique par jour, pour éviter toute anomalie de fermeture du tube neural.(57)

- **Corticoïdes :**

Lors d'une poussée inflammatoire de RCH, les corticoïdes peuvent être nécessaires et sont actuellement le traitement de première ligne pendant la grossesse. Aucune augmentation du risque de malformation, au cours de la grossesse, n'a été observée, lors de la prise de ces traitements, peu importe le terme de la grossesse. En sachant de plus, que les risques éventuels, pour la mère et l'enfant, sont contre balancés par le bénéfice d'obtenir un contrôle rapide de la poussée de MICI.(57)

- **Immuno-modulateurs :**

Thiopurines :

Cela correspond aux purines soit l'azathioprine et son métabolite : 6-mercaptopurine, qui font parties de la classe des immuno-modulateurs. Malgré le passage placentaire, on dispose d'un important recul s'agissant de leur utilisation, au cours de la grossesse.

Chez l'homme, il n'a été observé aucune modification du spermogramme, lors de la prise de thiopurines. De plus, pour les enfants conçus dont le père est traité par azathioprine, les données sont nombreuses et rassurantes. Il n'y a jamais eu d'effet malformatif observé, il n'y a donc pas lieu d'interrompre le traitement lors de la conception.

En conséquence, les thiopurines peuvent être utilisées lors de la conception et quel que soit le terme de la grossesse, aussi bien chez l'homme que la femme. Aucun changement au niveau du traitement ne sera nécessaire, il faudra assurer le suivi habituel lié à la prise d'azathioprine et à la grossesse. Ainsi, le pharmacien pourra se montrer rassurant avec les patients en cas de grossesse.(57)

Méthotrexate :

C'est une molécule qui est formellement contre-indiqué pendant la grossesse ainsi que la conception, en raison de ses propriétés tératogènes et mutagènes bien connues. Une contraception efficace doit être maintenue pendant son utilisation.

Chez la femme, la molécule n'a pas de passage ovulaire, la conception peut être envisagée vingt-quatre heures après la dernière prise, soit cinq fois la demi-vie de la molécule. Dans ce cas, le traitement ne doit pas être poursuivi et une supplémentation en acide folique doit être mise en place à forte dose. Il est également recommandé d'avoir un suivi particulier dans ces circonstances, avec éventuellement, une interruption de grossesse en fonction de la situation.

Chez l'homme, certaines anomalies du spermogramme ont pu être retrouvées mais sans qu'il existe de données inquiétantes. Par précaution et en raison de sa longue demi-vie, il est

conseillé d'interrompre la prise en amont de la conception, environ trois à six mois. Si une grossesse est découverte en cours de traitement, un dépistage et un suivi particulier est à réaliser mais le pharmacien pourra se montrer rassurant avec le couple.(57)

Ciclosporine :

Il y a peu de données chez les femmes atteintes de MICI, traitées pour une poussée sévère. Elles semblent néanmoins rassurantes, bien qu'associées à un sur risque de pré-natalité et de faible poids à la naissance, mais cela semble davantage lié à la poussée aiguë de MICI en elle-même, qu'au traitement. De plus, aucune anomalie malformative n'a été observée à la naissance, dans ces circonstances.

C'est un traitement qui peut être envisagé, en cas de poussée aiguë cortico-résistante, surtout s'il permet d'éviter une colectomie, qui présente de forts risques de mortalité fœtal.(57)

- **Biothérapies**

Anticorps anti-TNF :

Pour rappel, les molécules disponibles en France sont l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab, leurs RCP respectifs indiquent qu'au cours de la grossesse, leur utilisation n'est pas recommandée. En pratique, ces traitements sont maintenus pendant la grossesse.

Ce sont de grandes molécules qui traversent la barrière placentaire, par un processus actif via des récepteurs. Cela débute faiblement aux environs de la quatorzième semaine d'aménorrhée et cela s'intensifie ensuite dès la trentième SA.(57, 58)

Vedolizumab :

C'est une molécule qui, en taille, est similaire aux anti-TNF, le passage placentaire est donc relativement équivalent pour ces molécules. En revanche, il y a beaucoup moins de données disponibles de leur utilisation au cours de la grossesse.

En conséquence, par manque de recul et dans l'attente de davantage de données, leur utilisation n'est pas recommandée au cours de la grossesse. Bien que l'on puisse être rassurant quant à l'exposition, lors de la conception et des premières semaines, du fait du passage placentaire extrêmement faible.(57)

5. En cas d'allaitement

Que les traitements aient pu être poursuivis durant la grossesse ou non, il faut faire attention à la période du *post-partum* qui peut provoquer une poussée inflammatoire de la pathologie. Souvent une reprise rapide des traitements est nécessaire, c'est pour cela qu'il faut veiller à ce qu'ils soient compatibles avec l'allaitement si tel est le souhait de la mère.

Les 5-ASA ainsi que la mésalazine sont excrétés dans le lait maternel mais à faible dose, moins de six pourcents de la dose maternelle. Il n'y a pas eu jusqu'alors d'effets indésirables graves rapportés chez des nourrissons exposés, hormis des cas de diarrhées aqueuses résolutive à l'arrêt du traitement. En conséquence, ces traitements sont considérés, au cours de l'allaitement, comme sûrs.

Concernant les corticoïdes, le cas de figure est assez similaire. Leur passage dans le lait maternel est relativement faible et le recul est suffisant sur leur utilisation pendant l'allaitement. Il faudra veiller, surtout la prise est supérieure à soixante milligrammes, à espacer la tétée à minima de quatre heures. Ceci afin de limiter l'exposition du nourrisson via le lait.

De même pour les thiopurines, la concentration retrouvée dans le lait est très faible et il n'a été trouvé aucun sur risque d'infection chez les enfants allaités, dont la mère suivait ce traitement.

Pour le méthotrexate, la littérature relate un faible passage dans le lait, moins d'un pourcent. En revanche, il est connu pour être anti-mitotique et donc d'entraîner des effets graves au niveau hématologique et hépatique. De plus, il existe peu de données à ce sujet, c'est pour cela qu'il est recommandé d'attendre vingt-quatre heures entre la prise de méthotrexate et l'allaitement.

La ciclosporine, quant à elle, peut être utilisée au cours de l'allaitement. C'est dû au fait qu'elle est excrétée de façon peu importante dans le lait maternelle. Elle peut être utilisée y-compris chez les prématurés.

Les anti-TNF sont excrétés dans le lait maternelle mais à de faibles quantités. De plus, ils n'exposent, a priori, pas l'enfant allaité à un risque plus élevé d'infection ou de problème lors du développement, utilisé seul ou associé à un immuno-modulateur. En conséquence, le traitement par anticorps monoclonaux peut être poursuivi pendant l'allaitement.

A contrario, pour le vedolizumab et l'ustekinumab, on ne dispose pas encore d'assez données à ce jour.(57)

Utilisation des traitements pendant l'allaitement	
Mesalazine	Possible
Salazopyrine	Possible
Corticoïdes	Possible, si prise supérieure a cinquante mg, espacer la tétée de quatre heures
Thiopurines	Possible
Methotrexate	Pas d'allaitement dans les vingt-quatre heures suivant la prise
Infliximab	Possible
Adalimumab	Possible
Golimumab	Possible
Vedolizumab	Données insuffisantes
Ustekinumab	Données insuffisantes

Figure 19 : Tableau de l'utilisation des traitements de la RCH pendant l'allaitement (57)

En conclusion, la majorité des traitements de la RCH sont compatibles avec l'allaitement. Il est surtout important d'éviter tout cas de poussée, qui surviennent souvent dans le mois suivant l'accouchement. Cela permettra d'être rassurant avec la mère si son souhait était d'allaiter.(57)

6. La vaccination

Le risque infectieux est accru chez les patients atteints de RCH, traités par immunosuppresseurs ou par immunothérapies. C'est pour cela qu'il est important qu'un bilan soit fait avant la mise en place de ces traitements afin de mettre en place des mesures préventives vaccinales. Le spécialiste doit effectuer un bilan des vaccinations réalisées par le patient et réaliser les sérologies de contrôle nécessaires en cas de doute.

De préférence, la mise à jour vaccinale sera faite avant la mise en place des traitements par corticoïdes (plus de dix milligrammes par jour pendant plus de deux semaines ou sous forme de bolus dans les trois derniers mois), immunosuppresseurs ou biothérapies en raison de réponse immunitaire bien meilleure en l'absence de ceux-ci. De plus, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés. Il faut un délai de quatre à six semaines entre ces vaccins et la mise en route des traitements.

Si les mises à jour vaccinales n'ont pu être réalisée, du fait de la gravité de la maladie et de la mise en place en urgence des traitements, le rattrapage devra être fait par la suite. L'immunité apportée par les vaccins chez un patient traité par immunosuppresseurs étant moins bonne, il faudra appliquer parfois certains schémas vaccinaux adaptés et renforcés.

Les recommandations vaccinales pour les patients sont les mêmes qu'en population générale, avec certains schémas renforcés. Le tableau suivant indique les spécificités vaccinales pour un patient immunodéprimé (notées en gras) selon la HSCP, en plus du calendrier vaccinal valable pour la population générale.(59)

Vaccin	Moment de réalisation par rapport au début du traitement immuno-suppresseur	Indication	Modalités vaccinales	Rappels
Grippe injectable	Avant/après	Tout patient sous immuno-suppresseurs	1 injection	Tous les ans
Pneumocoque	Avant/après	Tout patient sous immuno-suppresseurs	Vaccin conjugué 13-valent Puis 2 mois plus tard : vaccin non conjugué 23-valent	Si antécédent de vaccin 23-valent : attendre 1 an pour vaccin 13-valent, 5 ans pour vaccin 23-valent Si antécédent de vaccination complète (vaccin conjugué 13-valent puis vaccin 23-valent) : vaccin 23-valent tous les 5 ans
Hépatite B	Avant/après	À proposer systématiquement si sérologie négative Vérifier taux ac anti- HBs	Schéma renforcé à discuter (40 µg à M0, M1, M2, M6)	
Human Papilloma Virus (HPV)	Avant/après	Idem population générale : femmes ≤ 19 ans, homosexuels < 26 ans	Si pratiqué sous immunosuppresseurs : Schéma 3 doses : M0, M2, M6	Tous les 10 ans
Diphtérie, tétanos, poliomyélite	Avant/après		Idem population générale	
SARS-Cov-2	Avant/après	Idem population générale sauf patient considéré comme immunodéprimé par azathioprine ou méthotrexate ou lymphopénie <500/mm ³	Primovaccination via ARNm à 3 doses avec intervalle de 4 semaines (2 doses si antécédents d'infection)	Rappel dès 3 mois ou 7 au plus tard suite au schéma vaccinal ou à l'infection

Vaccins vivants:		
Rougeole, oreillons, rubéole(ROR)	4 semaines avant, si non vacciné	À proposer systématiquement si non vacciné
Varicelle	Au moins 6 semaines avant si sérologie négative 2 doses à 4 semaines d'intervalle	À proposer systématiquement si sérologie négative
Fièvre jaune	4 semaines avant, si non vacciné	À proposer si susceptible de voyager, même si pas de projet immédiat

Figure 20 : Tableau des schémas vaccinaux recommandés chez les personnes suivant une biothérapie(59,61)

Pour rappel, les vaccins vivants atténués sont contre indiqués chez les patients immunodéprimés. Les vaccins sont les suivants : BCG, ROR, Varicelle Zona Rotavirus, Fièvre jaune, Poliomyélite par voie orale et Grippe par voie nasale.

Sachant que l'efficacité de la vaccination, chez les patients immunodéprimés, est incertaine, il est recommandé de vérifier que l'entourage proche de ces patients soit à jour conformément au calendrier vaccinal. Il est de plus, recommandé d'effectuer le vaccin de la grippe saisonnière, celui de la varicelle sans antécédents connus et avec une sérologie négative, ainsi que le rotavirus chez le nourrisson, sont recommandés en plus pour le personnel soignant, le ROR et la coqueluche.(59)

7. Gestion des voyages et départs à l'étranger

La maladie ou même la biothérapie n'empêche pas de voyager, mais cela demande de l'organisation. En parler à son médecin permettra d'évaluer la capacité de voyager avec une RCH et les conseils nécessaires. Certaines périodes ont à éviter, notamment en cas de poussée non contrôlée ou immédiatement en post-opératoire.

Dans le cas d'un voyage en France, il est préférable d'être à proximité d'une pharmacie et de noter les numéros de son médecin et des hôpitaux aux alentours afin d'appréhender le voyage plus sereinement.

En Europe et en suisse, il faut anticiper sa demande de souscription à l'assurance maladie européenne pour faciliter la prise en charge sur place.

Dans le cas d'un voyage à l'étranger, il faudra veiller à ne pas être trop fatigué ou en poussée de RCH. Une quantité suffisante, voir surnuméraire, de traitement devra être prévue. Pour éviter tout oubli ou retard dans son traitement, pour cause de décalage horaire ou autre, il est préférable de mettre une alarme ou un rappel. Les soins médicaux, relevant de l'urgence, peuvent être pris en charge au retour par la CNAM, à condition d'être muni de justificatif et d'avoir l'accord du médecin conseil.

Il est fortement recommandé de souscrire une garantie pour l'assistance et rapatriement, ainsi que de prévoir une trousse de médicaments dits « d'urgence », notamment en cas de crise, à prévoir avec le spécialiste.

Si le traitement se fait par anti-TNF alpha, il devra être conservé dans un sac isotherme, entre deux et huit degrés, pendant toute la durée du trajet. Pour les voyages en avion, les injections seront transportées en cabine pour éviter qu'elles ne gèlent en soute.

Pour le passage aux douanes, il vaut veiller à avoir une ordonnance mentionnant le traitement DCI ainsi qu'un certificat attestant la nécessité de transporter son traitement en cabine, en français ainsi qu'en anglais. La notice des médicaments est un élément à emmener avec soi aussi.

En raison des risques de photosensibilisation, pour les patients sous immunosuppresseurs et/ou biothérapie, entre autres, une protection solaire efficace est à prévoir notamment : une crème SPF 50, des lunettes de soleil et un chapeau.(60)

8. En cas d'intervention chirurgicale

Dans le cas d'une intervention chirurgicale programmée, le principal risque en lien avec la biothérapie est le risque infectieux. Il convient donc de prévenir le chirurgien du ou des traitements en cours. De plus, il est conseillé de prévenir le spécialiste d'une opération programmée afin de connaître la conduite à tenir vis à vis du traitements et des suites opératoires. Celui-ci peut éventuellement prendre la décision d'interrompre le traitement, en regard des risques infectieux et des facteurs de risques personnels (type de traitement, d'opération, antécédents, etc.). La reprise du traitement se fera aussi en lien avec le spécialiste. La mise en place d'un traitement antibiotique post opératoire peut aussi être discutée.

En cas d'intervention chirurgicale en urgence, l'arrêt du traitement ne peut être anticipé. Ce qui justifie la mise en place d'une antibiothérapie prophylactique et l'arrêt transitoire du traitement immunosuppresseur a posteriori. Dans ce cas de figure, il faudra aussi être en lien avec le spécialiste pour envisager la reprise des traitements. Il est important, notamment dans ce genre de circonstance, d'avoir sur soi une carte de surveillance qui indique le traitement en cours et certaines informations telles que la date d'initiation, la posologie, les coordonnées du spécialiste.(62)

9. Proposition de fiche

Une proposition de fiche a semblé être le prolongement naturel du travail de recherche et de synthèse de connaissances et de revues scientifiques, ainsi que de l'expérience acquise par la pratique officinale. Au vu de la quantité d'informations, il paraissait intéressant de produire un document, pratique et complet, à l'usage du pharmacien d'officine, afin de permettre d'accompagner au mieux les patients traités par biothérapie.

Une version ci-dessous, dite complète, permet de rappeler les points importants, davantage dans un principe de révisions des points clés. Elle peut également présenter un aspect pédagogique et didactique, pour des étudiants, des personnes en formation.

Ensuite une version plus synthétique et engageante, donne la possibilité d'avoir un document comme appui au comptoir et, à plus forte raison, lors d'une première délivrance ou en entretien thérapeutique. Cela assure le fait d'aborder tous les points avec le patient et de pouvoir engager la discussion, si nécessaire, afin dans l'idéal, d'aller jusqu'à anticiper ces questions et besoins.

Le but étant, qu'une fois chez lui, seul avec son traitement, le patient dispose de toutes les ressources nécessaires pour vivre au mieux son traitement et sa pathologie.

« check list » complète biothérapie à l'officine

- **Vérifications et contrôles réglementaire** : informations patient (identification et physiologique), praticien (hospitalier/libéral et spécialiste/généraliste), date, renouvellement éventuel, et signature, pour l'ordonnance elle-même. Nécessité d'une ordonnance particulière dite d'exception ? Veiller aussi, que les examens et les bilans soient faits et à jour.
- Vérifier que le **traitement soit adapté** au patient et à la situation : poids, âge, insuffisance ou situation particulière : grossesse, allaitement etc. et dosage pour un traitement d'attaque ou de fond, entre autres.
- **Dans le cas d'une première délivrance** : se renseigner sur la compréhension par le patient de son traitement : comment injecter, à quel endroit, à quel rythme. Rappeler les effets indésirables les plus courants (douleurs au point d'injection, rougeurs etc.), ainsi que les informations sur la conservation du produit. De même, informer sur le risque d'infection, comment les prévenir et les prendre en charge : vaccination, prophylaxie à la transmission aérienne, alimentaire, ou via les coupures ou la terre. Penser à donner le livret de surveillance et une notice d'information, ainsi que le dispositif pour l'élimination des déchets (DASTRI).
- Le **recours au professionnel de santé** : dans les premiers temps ou en cas de difficulté, le patient ne doit pas hésiter à avoir recours aux soignants, notamment lors des injections mais pour toute question, situation inhabituelle : risque infectieux ou infection, envie de changement de traitement par exemple.
- **Poser des questions au patient durant la délivrance** : le traitement vous convient-il toujours ? et au cours de la discussion ou grâce aux ordonnances associées ou à l'historique : vous vous faites opérer, le chirurgien a été mis au courant pour votre injection ? Vous partez en voyage, savez-vous comment suivre votre traitement ? Est ce qu'il y a une envie ou une grossesse en cours ?
- Penser à certains âges charnières et en fonction du calendrier vaccinal à **évoquer la vaccination** et le rappel vaccinal à venir.
- **Lors des derniers renouvellements** : évoquer ou demander au patient si le rendez-vous avec le médecin prescripteur est prévu afin que la continuité du traitement soit assurée, ainsi que le suivi médical.
- Toujours prêter attention à une potentielle **falsification d'ordonnance** en raison du coût de ses traitements.

Votre Check-list biothérapie à l'officine

Initiales patient :

Initiales pharmacien :

Date:

Vérifications et contrôles réglementaire	Informations patient (identification et physiologique) et praticien (hospitalier/libéral et spécialiste/généraliste)	<input type="checkbox"/>
	Ordonnance d'exception datée, signée, renouvellement éventuel	<input type="checkbox"/>
	Examens et bilans faits et à jour	<input type="checkbox"/>
Traitement adapté	Poids, âge, insuffisance ou situation particulière	<input type="checkbox"/>
	Dosage pour un traitement d'attaque ou de fond	<input type="checkbox"/>
	Autre :	<input type="checkbox"/>
Première délivrance	Compréhension par le patient de son traitement : comment injecter, à quel endroit, à quel rythme etc.	<input type="checkbox"/>
	Effets indésirables les plus courants : douleurs au point d'injection, rougeurs etc. Prévenir et gérer le risque infectieux	<input type="checkbox"/>
	Conservation du produit	<input type="checkbox"/>
	Livret de surveillance, notice d'information, dispositif d'élimination des déchets (DASTRI)	<input type="checkbox"/>
Recours au professionnel de santé	Dans les premiers temps ou en cas de difficulté	<input type="checkbox"/>
	Lors des injections et pour toute question	<input type="checkbox"/>
	Situation inhabituelle: risque infectieux ou infection, envie de changement de traitement par exemple	<input type="checkbox"/>
Poser des questions durant la délivrance	Le traitement vous convient-il toujours ?	<input type="checkbox"/>
	Au cours de la discussion ou grâce aux ordonnances associées ou à l'historique : vous vous faites opérer, le chirurgien a été mis au courant pour votre injection ? Vous partez en voyage, savez-vous comment suivre votre traitement ? Est ce qu'il y a une envie ou une grossesse en cours ?	<input type="checkbox"/>
Vaccination	A certains âges charnières et fonction du calendrier vaccinal : évoquer la vaccination et les rappels à venir	<input type="checkbox"/>
Lors des derniers renouvellements	Rendez-vous avec le médecin prescripteur déjà prévu ?	<input type="checkbox"/>
	Bilans effectués et suivi médical assuré ?	<input type="checkbox"/>
Fausse ordo	Falsification d'ordonnance, appel prescripteur ou structure si doute	<input type="checkbox"/>

Notes :

V. Conclusion

Nous avons vu tous les aspects de la rectocolite hémorragique, qui concerne davantage l'hôpital et les médecins spécialistes, notamment la physiopathologie avec la pathogenèse et ses mécanismes, mais aussi les critères diagnostiques, ainsi que l'évaluation et le suivi de la réponse aux traitements.

A la suite du diagnostic, un large choix de traitements est disponible, à l'appréciation des médecins et en fonction de la pathologie. Notamment s'il agit de traiter la poussée inflammatoire ou de mettre en place un traitement de fond, qui convienne au patient et à la prise en soin de sa pathologie. Sachant qu'en ultime alternative, le recours à la chirurgie est possible, mais à éviter tant que possible.

Lors de la prise en soin, l'arbre décisionnel peut mener à l'évocation et à l'administration de traitements, plus récents et novateurs, que sont les inhibiteurs de tyrosine kinases et les biothérapies. Chacun permet la régulation du processus dans les premières étapes de la cascade inflammatoire, mais en étant impliqué dans différents mécanismes. Leur comparaison est intéressante car les inhibiteurs de TK, bien que plus récents, offrent une alternative de plus en plus importante, avec notamment comme avantage la prise par voie orale.

Le pharmacien est parfois le dernier praticien avec lequel le patient interagit avant de faire face à son traitement, et aussi, un de ceux avec lequel le patient a le plus souvent recours, via le renouvellement de son ordonnance. Dans certains cas, c'est le professionnel de santé le plus disponible et joignable, qui sera le premier recours du patient.

Son rôle est d'apporter la meilleure prise en soin possible au patient, comportant une partie réglementaire à vérifier et à appliquer. Il doit veiller que les modalités de prises ou d'administration soient bien comprises par le patient, ainsi que les éléments qui y sont associés tels que les effets secondaires voir indésirables, leur gestion, la surveillance du traitement, et les cas particuliers relatif à la vie quotidienne en cas d'oubli, de grossesse, de voyage, d'intervention et le suivi des vaccinations.

C'est dans ce but qu'est proposé une « check list » biothérapie à l'officine, c'est à dire une liste des contrôles et vérifications à faire lors de la délivrance de ce type de traitement par le pharmacien d'officine.

VI. Bibliographie

1. Anamorphik S. MICI – Ce que l’on sait de la pathogénie de l’épidémiologie, de la fréquence et des facteurs favorisants. CREGG. 2019 Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/ce-que-lon-sait-de-la-pathogenie-de-lepidemiologie-de-la-frequence-et-des-facteurs-favorisants/>
2. Ross J Porter, Rahul Kalla, Gwo-Tzer Ho. Ulcerative colitis : recent advances in the understanding of disease pathogenesis. Faculty Rev-294. Avril 24, 2020.
3. Personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales en 2022. Assurance Maladie. 2024. https://www.assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2022_fiche_maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales.pdf
4. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart D C, Sandborn W J. Ulcerative colitis. Seminar The Lancet. November 3, 2012 ; Volume 380 : 1606-1619.
5. Wenji zhang, Hui Lin, Mingmin zou, Qinghua Yuan, Zhenrui Huang, Xiaoying Pan, Wenjuan. Nicotine in Inflammatory Diseases: Anti-Inflammatory and Pro-Inflammatory Effects. Frontiers of Immunology. February 18, 2022.
6. Meitong Guo, Xiaoyan Wang. Pathological mechanism and targeted drugs of ulcerative colitis: a review. Medicine (Baltimore). September 15, 2024.
7. Nasir Abbas, Mahrukh Shakil, Akhtar Rana, Sardar Basharat Ali, Aammad Ayub Awan, Saman Gul. A Systematic Review of the Role of Diet in Ulcerative Colitis. Cureus. May 22, 2023.
8. Alexandra Labanski ,Jost Langhorst ,Harald Engler ,Sigrid Elsenbruch. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: A transdisciplinary challenge. Psychoneuroendocrinology January 2020.; Volume. 111.
9. Rectocolite hémorragique - Troubles gastro-intestinaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladie-intestinale-inflammatoire/rectocolite-h%C3%A9morragique>
10. Rectocolite Hémorragique : quand opérer ? FMC-HGE. 2013 Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/rectocolite-hemorragique-quand-operer/>

11. Recommandations rectocolite-hémorragique. VIDAL Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rectocolite-hemorragique-4021.html#prise-en-charge>
12. Les corticoïdes. AFA asso. 2015. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/LES-CORTICOIDES.pdf>
13. Dérivés aminosalicylés : ROWASA®, FIVASA®, PENTASA®, DIPENTUM®, SALAZOPYRINE®, QUADRASA®. GETAID. 2019 Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-derives-aminosalicyles-rowasa-fivasa-pentasa-dipentum-salazopyrine-quadrasa>
14. Azathioprine : Imurel®, 6-mercaptopurine : Purinethol®. GETAID. 2020 Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lazathioprine-imurel-la-6-mercaptopurine-purinethol>
15. Ciclosporine : Neoral®, Sandimmun®. GETAID. 2016. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/la-ciclosporine-neoral-sandimmun>
16. Tofacitinib. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tofacitinib-23922.html>
17. Tofacitinib : Xeljanz®. GETAID. 2023. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-tofacitinib-xeljanz>
18. Pankaj Gupta, Vincent Chow, Ronnie Wang, Irina Kaplan, Gary Chan, Christine Alvey, Grace Ni, Marie-Noella Ndongo, Robert R LaBadie, Sriram Krishnaswami. Clinical pharmacology drug development. October 8, 2013.
19. Filgotinib. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/jyseleca-200-mg-cp-pellic-217228.html>
20. Upacitinib. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/upadacitinib-26273.html>
21. Les biothérapies. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/biotherapies.html>
22. Anti-TNF Alpha. Pharmacomédicale. 2022. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
23. Bilan à réaliser et situations particulières avant la mise en route d'une biothérapie ou d'un immunosuppresseur. CREGG. 2017. Disponible

- sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/bilan-a-realiser-avant-la-mise-en-route-d-un-traitement-immunosuppresseur/>
24. Check list anti-TNF. GETAID. 2010. Disponible sur: https://www.getaid.org/wp-content/uploads/2014/04/images_contenu_MICI_Check-List_anti-TNF.pdf
25. Infliximab. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/infliximab-18833.html>
26. Remicade®. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/remsim-61673.html>
27. Infliximab. AFA. 2015. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/biotherapies-mici/>
28. Adalimumab. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/adalimumab-22520.html>
29. Médicaments biosimilaires. ANSM. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/medicaments-biosimilaires>
30. Adalimumab : Humira®, Amgevita®, Imraldi®, Idacio®, Hyrimoz®, Hulio®, Yuflyma®, Amsparity®. GETAID. 2019. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/ladalimumab-humira>
31. Golimumab. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/golimumab-23227.html>
32. Vedolizumab. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/vedolizumab-24237.html>
33. Vedolizumab : Entyvio®. GETAID. 2020. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-vedolizumab-entyvio>
34. Quelles biotherapies en premiere ligne dans la rch. Fmcgastro. 2021. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2021-paris/quelles-biotherapies-en-premiere-ligne-dans-la-rch/>
35. Ustekinumab. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ustekinumab-23169.html>

36. Ustekinumab : Stelara®. GETAID. 2020. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lustekinumab-stelara>
37. Tolérance aux biothérapies. FMC Gastro. 2012. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2012-paris/textes-postu-2012-paris/tolerance-aux-biotherapies/>
38. Les nouvelles molécules orales dans les MICI. FMC Gastro. 2018. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/mici-les-nouvelles-molecules-orales/>
39. Sudhir Chandra Sarangi, Soumya S Pattnaik, Surabhi Sinha, Govindaraj R. An update on efficacy and safety comparison of biologics in treatment of inflammatory bowel disease targeting TNF- α , interleukins, leukocyte trafficking, Janus-kinase, and sphingosine-1-phosphate receptor. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. December 23, 2022.
40. Troncone E, Marafini I, Del Vecchio Blanco G, Di Grazia A, Monteleone G. Novel Therapeutic Options for People with Ulcerative Colitis: An Update on Recent Developments with Janus Kinase (JAK) Inhibitors. Clinical and Experimental Gastroenterology,. May 5, 2020. Volume 13 :131-139.
41. Meddispar - Conditions de délivrance. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/Conditions-de-delivrance>
42. Meddispar - 3400930199350 - REMSIMA. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/REMSIMA-120-B-1/\(type\)/group/\(value\)/26569/\(cip\)/3400930199350#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/REMSIMA-120-B-1/(type)/group/(value)/26569/(cip)/3400930199350#nav-buttons)
43. Meddispar - 3400930042489 - HUMIRA. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/HUMIRA-40-B-2/\(type\)/name/\(value\)/humira/\(cip\)/3400930042489#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/HUMIRA-40-B-2/(type)/name/(value)/humira/(cip)/3400930042489#nav-buttons)
44. Meddispar - 3400927568480 - SIMPONI. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/SIMPONI-100-B-1/\(type\)/name/\(value\)/simponi/\(cip\)/3400927568480#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/SIMPONI-100-B-1/(type)/name/(value)/simponi/(cip)/3400927568480#nav-buttons)
45. Meddispar - 3400930208687 - ENTYVIO. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/ENTYVIO-108-B-2/\(type\)/letter/\(value\)/E/\(cip\)/3400930208687](http://www.meddispar.fr/ENTYVIO-108-B-2/(type)/letter/(value)/E/(cip)/3400930208687)
46. Meddispar - 3400939258621 - STELARA. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/STELARA-45-FL-1/\(type\)/name/\(value\)/stelara/\(cip\)/3400939258621#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/STELARA-45-FL-1/(type)/name/(value)/stelara/(cip)/3400939258621#nav-buttons)
47. Modification des conditions de prescription et délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques. ANSM. 2024. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/modification-des-conditions-de->

[prescription-et-de-delivrance-de-certaines-biotherapies-utilisees-dans-le-traitement-de-maladies-inflammatoires-chroniques](#)

48. Délivrance en officine des médicaments relevant des listes I et II : principes généraux. Ordre national des pharmaciens. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/jesuiss/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/delivrance-en-officine-des-medicaments-relevant-des-listes-i-et-ii-principes-generaux>
49. Mon Humira – Bon usage 2022. Guide auto-injection Humira 80 mg stylo. Abbvie. 2022. Disponible sur: <https://www.abbvie.fr/content/dam/abbvie-dotcom/fr/produits/humira/bon-usage-guide-autiinjection/guides-pdf-2022/Mon%2520Humira-Bon%2520Usage%25202022%2520-%2520Guide%2520auto-injection%2520Humira%252080%2520mg%2520stylo.pdf&ved=2ahUKEwjMkpa0-rKGAXUZT6QEHWbXCZwQFnoECBAQAQ&usg=AOvVaw01hj9aF2LwQLnJ2UxZNow5>
50. Guide auto-injection seringue 40 mg. Abbvie. 2018. Disponible sur: <https://www.abbvie.fr/content/dam/abbvie-dotcom/fr/produits/humira/guide-injection-08-04/GuideautoinjectionSeringue40mg.pdf&ved=2ahUKEwjokqKsmLOGAXW0bKQEHbz1BkUQFnoECBYQAQ&usg=AOvVaw3froEEbIXkok8BFnU9Prbx>
51. Reco Remicade. OMEDIT Ile de France. 2021. Disponible sur: <https://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/RecoRemicade082021bis.pdf>
52. Plaque adalimumab. OMEDIT Ile de France. 2019. Disponible sur: <http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2019/10/Plaqueette-adalimumab-VD-102019-livret.pdf>
53. Entyvio 108mg sol inj en seringue. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/entyvio-108-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-213022.html#formes-et-presentations>
54. Stelara. Biomed. Disponible sur: <https://www.biomedinfo.fr/medicament/42>
55. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/>
56. Rozenblat M, Ziv M. [SYSTEMIC REVIEW OF EOSINOPHILIC DERMATOSES PATIENTS TREATED WITH TNF-A INHIBITORS AND USTEKINUMAB]. Harefuah. janv 2020;159(1):34-7.

57. Grossesse et gestion des traitements au cours des MICI. FMC-HGE. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/grossesse-et-gestion-des-traitements/>
58. Le passage placentaire des immunoglobulines. EMConsulte. 2019. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1303516/le-passage-placentaire-des-immunoglobulines>
59. Vaccinations et prophylaxie des infections sous IS et biothérapies des MICI. FMC-HGE. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/vaccinations-et-prophylaxie-des-infections-sous-is-et-biotherapies-des-mici/>
60. Voyage et loisirs : questions-pratiques. CREGG. 2019. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/voyage-et-loisirs-questions-pratiques/>
61. Mise à jour – Recommandations du GETAID pour la vaccination contre le SARS*CoV-2. GETAID. 2022. Disponible sur: <https://www.getaid.org/recommandations/recommandations-du-getaid-pour-la-vaccination-contre-le-sars-cov-2>
62. Hospitalisation. AFA. 2020. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/Vivre-avec-Fiche-n%C2%B02-Hospitalisation-2020.pdf>

VII. Annexes

Conservations des produits au réfrigérateur : https://www.omedit-normandie.fr/media-files/39775/tableau-et-pst-22-11-2023.xlsx&ved=2ahUKEwiA_Ma46bKGAxUmUqQEhblkD2QQFnoECBQQAQ&usg=AOvVaw10RDBwUvtPzk8S9H1NPPH8

Modalités d'injection : https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/adulte_admin_medic_inj.pdf&ved=2ahUKEwiGuoH8-rKGAXVPT6QEhacQD0UQFnoECDYQAQ&usg=AOvVaw3Z2wlnPnBoWgRT8FSqllm

Carnet suivi du traitement par biothérapie : https://www.biosimilaires-biogen.fr/content/dam/intl/europe/france/bbu/hcp/biosimilaires-biogen/documents/Carnet suivi du traitement 09-2019_hdef.pdf&ved=2ahUKEwjbkMjRnLOGAxVnVqQEhcr1CWkQFnoECD0QAQ&usg=AOvVaw2RdIXxswBYLDrwLGpT-vJD

Infos biomédicaments : <https://www.biomedinfo.fr/medicament> et <https://acthera.univ-lille.fr/co/module Acthera.html>

Lien de la fiche pratique « votre check list biothérapie à l'officine » : https://www.canva.com/design/DAGP4R-ZSnY/inY-E26uFN1okbZlz9cs3w/edit?utm_content=DAGP4R-ZSnY&utm_campaign=designshare&utm_medium=link2&utm_source=sharebutton

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : BALAGNY
Prénom : Margaux

Titre de la thèse : Rectocolite hémorragique et biothérapies : de la physiopathologie au comptoir.

Mots-clés :

Rectocolite hémorragique, maladie inflammatoire chronique de l'intestin
Biothérapies, tyrosine kinase, immunosuppresseurs, corticoïdes, dérivés aminosalicylés
Conseils associés à la dispensation à l'officine, fiche pratique, check-list

Résumé :

La rectocolite hémorragique (RCH) regroupe avec la maladie de Crohn, les MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Leur incidence, ainsi que le nombre de recherche et de nouveaux traitements, sont en augmentation.

Cette thèse propose une revue synthétique des connaissances, à notre disposition à l'heure actuelle, en traitant notamment, de la physiopathologie, la pathogenèse, des critères diagnostiques, ainsi qu'à l'évaluation de la réponse aux traitements.

La stratégie thérapeutique est ensuite développée, pour le traitement de crise et de fond, mais aussi les pratiques chirurgicales en vigueur. Les nouveaux traitements tels que les biothérapies et les inhibiteurs de tyrosines kinase, sont de ce fait abordés et détaillés.

Ces nouveaux traitements étant plus récents, mais surtout amenés à se développer en pharmacie d'officine, entre autres, un rappel de la réglementation et sur les modalités d'administration est fait. Des conseils permettant aux patients de mieux vivre avec son traitement et sa pathologie sont ensuite approfondis.

Cela a mené à l'élaboration d'une fiche pratique et synthétique « check-list biothérapie » à l'usage des pharmaciens d'officine, afin d'anticiper les besoins et les demandes éventuels de leurs patients, vis-à-vis de leur traitement.

Membres du jury :

Président : Bertin Benjamin, PU à l'université de Lille

Assesseur(s) : Henry Héloïse, MCU-PH à l'université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Vincent Delphine, Docteur en Pharmacie, pharmacien titulaire à la pharmacie de l'Arbrisseau à Wattignies