



HAL
open science

Maladies inflammatoires chroniques des intestins, proposition d'outils d'aide à la dispensation

Marine Falcone

► **To cite this version:**

Marine Falcone. Maladies inflammatoires chroniques des intestins, proposition d'outils d'aide à la dispensation. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03117605

HAL Id: dumas-03117605

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03117605>

Submitted on 21 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 17 DECEMBRE 2020

PAR

Mme FALCONE Marine

Né(e) le 8 juin 1993 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Maladies inflammatoires chroniques des intestins, proposition d'outils d'aide à la dispensation

JURY

Directeur de thèse : Mr LAMY EDOUARD

Président : Mme GRIMALDI FREDRIQUE

Membre : Mme LAO SOLANGE

Faculté de pharmacie de La Timone

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHEsNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A **Mme LAO Solange**, radiopharmacien et pharmacien clinicien de l'Hôpital Sainte Musse de Toulon. Merci de m'avoir encadrée au cours de ce stage de 5^{ème} année d'officine et de m'avoir fait découvrir le monde hospitalier. Merci d'avoir accepté de m'accompagner et de m'encadrer tout au long de cette thèse, vos conseils et vos encouragements m'ont été précieux. Vous avez su m'écouter et me guider comme je l'espérais, merci pour tout.

A **Mr LAMY Edouard**, pour l'honneur que vous me faites de diriger cette thèse aujourd'hui. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Merci également pour les enseignements que vous nous prodiguez durant notre cursus.

A **Mme GRIMALDI Frédérique**, que je remercie d'avoir répondu présente lorsque j'en ai eu besoin. Merci également pour votre simplicité et votre disponibilité lors de vos enseignements.

A ma famille,

*A **ma mère et mon père**, sources inépuisables d'amour, merci de toujours me soutenir, de m'encourager et de croire en moi. Ma plus grande ambition tout au long de cette vie est de réussir à marcher dans vos pas, avoir votre courage, votre détermination, gagner mes batailles comme vous avez gagné les vôtres. Merci d'être cet exemple pour vos quatre filles. Avant d'être fiers de nous, vous pouvez être fiers de vous. Je vous aime pour toujours inconditionnellement.*

*A **mes sœurs Vivi, Coco et Manon**, pour l'amour et les joies que vous m'apportez depuis ma naissance, c'est une chance que j'ai eu de grandir avec vous. Merci pour ce lien particulier qui nous uni, je suis fière d'être des vôtres, je suis fière de ce que vous êtes et de voir ce que vous êtes devenue.*

*A **Lucas, Livio, Gabin, Milo, Clément et les suivants**, merci de combler mon cœur de bonheur.*

*A **Quentin**, qui a gagné mon cœur il y a déjà longtemps, merci de m'accompagner dans tout ce que j'entreprends, de me soutenir, d'éclairer mon chemin lorsque j'en ai besoin. Cette réussite n'est pas seulement la mienne, elle est surtout la nôtre.*

Merci pour le bonheur que tu m'apporte au quotidien mon chéri.

*A notre nouvelle vie, notre nouveau départ. **L'avenir est à nous !***

**L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation
aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs.**

Sommaire

I. Aspects cliniques et épidémiologie des MICI.....	16
A. Epidémiologie	16
1. Rectocolite hémorragique	17
2. Maladie de Crohn.....	17
B. Expression clinique des MICI	17
1. Maladie de Crohn.....	18
2. Rectocolite hémorragique	18
3. Manifestations extradigestives	19
a. Manifestations ostéoarticulaires	19
b. Troubles hépatique et biliaire	20
c. Pathologies cutanées	21
d. Atteintes oculaires	22
e. Atteintes pancréatiques	23
f. Atteintes vasculaires	23
g. Atteintes rénales	24
h. Atteintes broncho-pulmonaires	25
i. Atteintes cardiaques	26
j. Atteintes neurologiques	26
C. Complications.....	27
1. Colite aigue grave	27
2. Sténoses de l'intestin.....	28
3. Perforations intestinales	28
4. Péritonites	29
5. Fistules	29
6. Abscesses intra-abdominaux ou anopérinaux	30
7. Cancer	30
8. Dénutrition	31
D. Etiologie	34
1. Facteurs génétiques	34
a. Le gène NOD2 ou CARD15	35
b. IL-23R	35
c. ATG16L1	36
2. Anomalies du système immunitaire.....	36

3.	Facteurs environnementaux	36
a.	L'hypothèse hygiéniste	36
b.	La pollution	37
c.	Le tabac	37
d.	L'ensoleillement et la vitamine D	38
e.	Alimentation.....	38
f.	Appendicectomie	38
g.	Microbiote	39
h.	Contraceptifs oraux	39
i.	Stress oxydatif.....	40
j.	Facteurs psychosociaux	40
E.	Diagnostic.....	40
1.	Examen biologique	41
2.	Examen endoscopique et histologique.....	42
3.	Evaluation de la gravité et de la sévérité.....	43
a.	Le CDEIS	43
b.	Le CDAI.....	44
c.	Le HBI.....	45
d.	Le score de Mayo	45
e.	La classification de Baron	46
II.	Prise en charge thérapeutique.....	47
A.	Objectifs	47
B.	Les traitements	47
1.	Les salicylés	47
a.	Pharmacocinétique	48
b.	Indications et posologies	49
c.	Mécanisme d'action	50
d.	Contre-indications	50
e.	Effets indésirables	50
f.	Interactions médicamenteuses	51
g.	Précautions de surveillance	51
2.	Les corticoïdes	51
a.	Spécialités.....	51
b.	Indications et posologies	52

c.	Contre-indications	52
d.	Effets indésirables	53
e.	Interactions médicamenteuses	53
f.	Précautions et surveillance	53
3.	Les immunosuppresseurs	54
a.	La ciclosporine	54
b.	Les thiopurines	56
c.	Le méthotrexate	61
d.	Le thalidomide	63
4.	Les biothérapies	65
a.	Anti-TNF	65
b.	Les Anti-intégrines	70
c.	Les Anti-interleukines	74
5.	Nouvelles classes thérapeutiques dans les MICI	77
a.	Les anti-JAK	77
b.	En cours d'étude : thérapeutique anti PDE4	80
c.	Les modulateurs des récepteurs des Sphingosines-1-phosphate	81
C.	La greffe fécale	82
D.	Chirurgie	83
1.	Rectocolite hémorragique	83
2.	Maladie de Crohn	84
E.	Stratégies thérapeutiques	87
1.	Algorithmes de prise en charge médicamenteuse	87
a.	Maladie de Crohn	88
b.	Rectocolite hémorragique	93
2.	Stratégie STEP-UP ou TOP-DOWN	96
3.	Treat-to-target	96
F.	Prise en charge diététique et nutritionnelle	97
1.	En phase de poussée	97
2.	A distance des poussées	99
G.	Prise en charge psychosociale	99
H.	Médecines complémentaires	100
1.	Homéopathie	100
2.	Phytothérapie	102

a.	Action anti-inflammatoire	102
b.	Action antispasmodique	103
c.	Action anxiolytique	103
3.	Aromathérapie.....	104
4.	Sophrologie	105
5.	Cure thermale.....	105
I.	Participation à un programme d'ETP	105
1.	L'entretien individuel - ANAMNESE	106
2.	Les ateliers éducatifs.....	107
III.	Enquête sur les connaissances officinales et proposition d'outils d'aide à la dispensation	110
A.	Connaissances actuelles du personnel officinal	110
1.	Matériel et méthodes.....	110
2.	Résultats.....	111
3.	Discussion.....	118
B.	Elaboration de fiches synthétiques destinées aux professionnels de santé	118
1.	MICI : Généralités	120
2.	MICI : Prise en charge médicamenteuse	121
C.	Elaboration de fiches synthétiques destinées aux patients	122
1.	MICI et traitements injectables	124
2.	MICI et biothérapies	125
3.	MICI et précautions autour des traitements	126
4.	MICI et alimentation.....	127
5.	MICI et sport.....	128
6.	MICI et voyage	130
7.	MICI et médecines complémentaires.....	131

INTRODUCTION

Les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent deux maladies différenciées que sont la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Les MICI sont décrites sommairement dans les traités anciens tels que l'arrêté de Cappadoce. Wilks et Morson décrivent en 1875 les aspects anatomocliniques de la rectocolite hémorragique et proposent l'appellation ulcerative colitis. En 1932, le gastroentérologue Crohn et ses collaborateurs rapportent 14 cas d'iléites terminales dans un article et donne son nom à la maladie. Pourtant, celle-ci avait déjà été décrite auparavant.

Un siècle après la découverte de ces maladies, leur prise en charge est encore en pleine évolution, avec un arsenal thérapeutique de plus en plus varié.

L'accompagnement des patients atteints de maladies chroniques est essentiel. La prise en charge médicale doit pouvoir inclure cet accompagnement aussi bien à l'hôpital par le biais de l'éducation thérapeutique du patient (ETP), qu'en pharmacie d'officine, à travers les conseils et informations donnés par le pharmacien, professionnel de santé de proximité du patient.

Il n'existe pas de traitement permettant la guérison de la maladie, mais un contrôle de la fréquence, durée et de l'intensité des poussées.

La prise en charge thérapeutique a beaucoup évolué ces dernières années : des aminosalicylés, aux biothérapies. Ces dernières ont révolutionné la prise en charge des MICI.

Les MICI font l'objet de nombreuses prescriptions en officine. En raison de l'arrivée de nouvelles classes médicamenteuses renforçant l'arsenal thérapeutique, il est nécessaire que l'ensemble des professionnels de santé au contact de ces patients puissent délivrer les conseils associés à la délivrance de ces médicaments et répondre aux questions des patients. Ainsi, avec ce travail, nous avons souhaité connaître les connaissances générales des préparateurs et pharmaciens d'officine ainsi que les conseils délivrés lors de la dispensation de ces médicaments.

Dans un premier temps, une présentation du tableau clinique des pathologies sera effectuée. Dans une deuxième partie, les traitements et stratégies thérapeutiques seront présentées. Enfin, dans une

troisième partie, un état des lieux de l'accompagnement des patients par leurs professionnels de santé officinaux sera effectué et des outils d'aide à l'accompagnement des patients en officine seront proposés.

I. Aspects cliniques et épidémiologie des MICI

A. Epidémiologie

En Europe, on estime le nombre de personnes atteintes d'une MICI à 2,5 millions. En France, en 2015, 212 700 personnes ont été prises en charge pour une de ces maladies avec une répartition de 60% des patients atteints de la maladie de Crohn, et 40% atteints d'une rectocolite hémorragique (1). Au niveau mondial, la répartition géographique de ces deux maladies n'est pas homogène. En effet, la fréquence des MICI est plus importante dans les pays développés, notamment en Europe et en Amérique du nord, mais apparaît aussi de façon importante en Australie et dans l'Asie du Sud-Est.



Figure 1 - Répartition géographique mondiale des MICI (2)

1. Rectocolite hémorragique

La prévalence de la rectocolite hémorragique en France est d'une personne sur mille. Son incidence est de l'ordre de 5 pour 100 000 habitants. Cette pathologie est en général diagnostiquée entre 30 et 40 ans, mais peut survenir à tout âge (3), plus particulièrement chez l'homme.

2. Maladie de Crohn

Comme pour la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn a une prévalence d'environ une personne sur mille. Son incidence est de 6 pour 100 000 habitants. Celle-ci est en moyenne diagnostiquée entre 20 et 30 ans, mais peut également survenir à tout âge (4), et est nettement plus fréquente chez les femmes. Chez les sujets jeunes, la maladie de Crohn est souvent plus étendue que chez les sujets âgés de 60 ans au moment du diagnostic.

B. Expression clinique des MICI

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont deux maladies inflammatoires touchant le tractus digestif. Les localisations des inflammations permettent de différencier les deux pathologies. En effet, un individu souffrant de la maladie de Crohn peut présenter des inflammations sur toute la longueur du tractus digestif, de la bouche à l'anus. La rectocolite hémorragique n'atteint qu'une seule partie du tractus digestif, le colon. Ces deux maladies peuvent donc présenter des signes cliniques relativement différents.

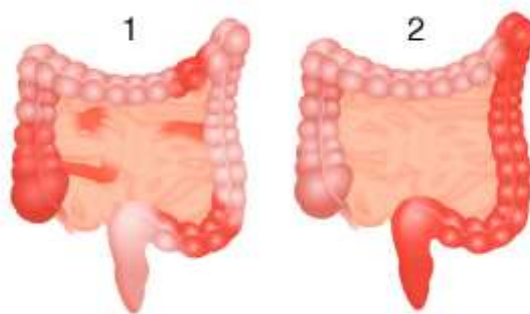


Figure 2 - Schéma illustrant la localisation d'une maladie de Crohn en 1, et celle d'une rectocolite hémorragique en 2 (5)

1. Maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie chronique, se caractérisant par des périodes de poussées entrecoupées de phases de rémission plus ou moins longues. Paradoxalement, la maladie peut continuer à évoluer entre ces phases symptomatiques, nécessitant donc un suivi médical régulier.

La localisation des lésions au niveau du tractus digestif est variable. L'inflammation peut toucher exclusivement le gros intestin ou l'intestin grêle ou bien à la fois le gros intestin et l'intestin grêle. On note que le segment le plus touché est l'iléon terminal, autrement dit, la dernière partie de l'intestin grêle. Les atteintes au niveau œsophagien, gastrique ou duodénal ne surviennent que chez 1 à 4% des patients (6) et sont donc relativement rares.

Au niveau symptomatique, la maladie de Crohn s'exprime principalement par des signes digestifs.

Parmi les signes cliniques les plus fréquents, on note une douleur d'intensité variable la présence de diarrhées, pouvant être abondantes, incontrôlables et entraînant une mauvaise absorption des nutriments. Elles peuvent être modérées, en alternance avec des épisodes de constipation.

Des signes digestifs spécifiques comme la présence de sang ou de glaire dans les selles sont associés à une localisation plus basse, au niveau de la partie terminale du côlon, le rectum.

Une perte de poids importante, une dégradation de l'état général avec une forte fatigue et éventuellement de la fièvre sont souvent associés.

2. Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est également une maladie chronique, évoluant par période de poussées caractérisées par une atteinte inflammatoire du côlon, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins importantes. Ici, l'atteinte est toujours localisée en partie basse du rectum, avec une extension vers le haut du côlon plus ou moins importante. En effet, l'inflammation peut atteindre le rectosigmoïde, le côlon gauche, le côlon transverse, et parfois la totalité du côlon, on parle de « pancolite ».

La localisation exclusive au niveau du côlon entraîne des symptômes plus homogènes que chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

Les symptômes associent des douleurs abdominales, des selles fréquentes avec des faux besoins d'aller à la selle, et la présence de glaire sanglantes dans les selles dans les formes sévères de la rectocolite hémorragique.

En effet, il existe des formes légères, modérées et sévères de la maladie, avec une intensité des symptômes qui varient proportionnellement. La forme la plus courante est la forme légère de la maladie. Dans les formes sévères de la rectocolite hémorragique, on retrouve la présence de fortes diarrhées, une altération de l'état général, une forte fièvre, des douleurs abdominales et souvent une tachycardie associée. Ces formes nécessitent une hospitalisation avec prise en charge en urgence.

3. Manifestations extradigestives

Outre les symptômes digestifs prépondérants dans ces maladies, des manifestations extradigestives associées sont souvent retrouvées. Plusieurs organes ou tissus, parmi lesquels les articulations, les yeux, le foie et la peau peuvent être touchés.

a. Manifestations ostéoarticulaires

Il est estimé que 25 à 30% des patients porteurs d'une MICI souffrent de manifestations ostéoarticulaires. Les deux manifestations les plus couramment retrouvées chez ces patients sont les arthropathies périphériques et le rhumatisme axial qui entrent toutes deux dans le cadre des spondylarthropathies séronégatives (7).

Les **arthropathies périphériques** apparaissent préférentiellement lors d'une maladie de Crohn d'atteinte colique ou d'une rectocolite hémorragique pancolique. Toutes les articulations peuvent être touchées mais particulièrement les genoux, les chevilles, les coudes, les poignets et les articulations métacarpo-phalangiennes.

Deux formes d'arthropathie périphérique existent :

- L'arthrite de type 1, appelée « pauci-articulaire » se caractérise par un gonflement articulaire touchant moins de 5 articulations, apparaissant lors d'une poussée inflammatoire de la maladie, spontanément résolutif et qui peut durer 10 semaines. Cette forme d'arthrite est clairement associée

à d'autres manifestations extra-digestives, en particulier à un érythème noueux ou une uvéite. Elle est principalement associée au groupe HLA-B27, B35 et DR103.

- L'arthrite de type 2, appelée « poly-articulaire » touche plus de 5 articulations et en particulier les articulations métacarpo-phalangiennes. Cette forme est une forme chronique pouvant évoluer pendant 3 ans, mais qui ne se manifeste pas de façon simultanée avec les poussées inflammatoires de la maladie. Le seul facteur retrouvé comme associé à cette atteinte de type 2 est l'uvéite (8). Elle est associée au groupe HLA-B44.

Le **rhumatisme axial** chez les patients souffrants d'une MICI se limite la plupart du temps à une sacro-iliite isolée mais peut aussi être une spondylarthrite inflammatoire ankylosante. La sacro-iliite isolée est une inflammation au niveau des articulations sacro-iliaque unilatérale ou parfois bilatérale, entraînant des douleurs pelviennes au repos, avec raideur matinale. La spondylarthrite ankylosante, elle, est responsable de douleurs rachidiennes, de douleurs de la paroi thoracique surtout en début de journée, accompagnée d'une raideur, d'une réduction de la mobilité rachidienne, voire d'une atteinte respiratoire dans de rares cas.

Dans les deux cas, l'évolution est indépendante de la maladie, et précède la MICI dans un cas sur deux, avec un délai pouvant atteindre 20 ans.

b. Troubles hépatique et biliaire

Les atteintes hépatiques associées au MICI sont fréquemment rencontrées et peuvent être variées selon le type de MICI, maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique. La prévalence de ces manifestations hépatiques associée aux MICI est élevée, de l'ordre de 50% (9). Ces anomalies sont soit transitoires et apparaissent en phase de poussée, soit persistantes et sont donc présentes pendant et en dehors des phases de poussées.

Il existe plusieurs formes d'atteintes hépatobiliaires. Premièrement, les hépatopathies « auto-immunes » comprenant la cholangite sclérosante primitive (CSP), mais nous retrouvons également dans cette catégorie la cholangite à IgG4, les hépatites auto-immunes, la cholangite biliaire primitive ainsi que les hépatites granulomateuses, qui elles, sont les plus rares.

Les manifestations hépatobiliaires et vasculaires compliquant les poussées de MICI sont ensuite regroupées, avec les lithiases biliaires, les stéatoses, les amyloses, les thromboses portales et les abcès hépatiques (10).

Dans un troisième temps, il existe les complications hépatiques liées à la prise en charge des MICI, notamment par les médicaments ou la nutrition parentérale.

c. Pathologies cutanées

Au cours d'une maladie inflammatoire chronique des intestins, de nombreuses atteintes cutanées peuvent survenir. Une pathologie cutanée peut être directement ou indirectement associée à la MICI. Elle se manifeste sous forme de dermatose spécifique granulomateuse, pouvant concerner plusieurs régions cutanées différentes. Il existe également d'autres dermatoses qui sont, elles, considérées comme réactionnelles à une MICI, avec par exemple l'érythème noueux, l'aphtose buccale, les dermatoses neutrophiliques (la pyoderma gangrenosum, le syndrome de Sweet, le syndrome arthrocutané) ou la pyostomatite pyodermique végétante.

La **granulomatose** est une atteinte cutanée, de localisation variable, caractérisée par un infiltrat granulomateux visible à la biopsie cutanée. Elle est principalement retrouvée au cours de la maladie de Crohn dont elle est parfois évocatrice. Il s'agit d'un processus réactionnel à un stimulus inflammatoire. Le terme de granulomateux fait référence à la présence anormale de macrophages amassés en nodules pouvant être associés à des particules étrangères, des fibres élastiques ou des lipides (11). Cette atteinte cutanée peut être retrouvée à des localisations bien différentes. Lorsqu'elle concerne la région ano-périnéale ou la bouche, il s'agit de lésion par contiguïté à la MICI. Lorsqu'elle est plutôt présente à distance du tube digestif, elle est préférentiellement décrite comme une lésion « métastatique ».

L'**érythème noueux** est une lésion apparaissant généralement au cours des premières années de développement de la maladie de Crohn, lors d'une phase de poussée. Il est d'apparence typique, donc facilement diagnostiqué, et quelque fois accompagné d'arthrite. Il s'agit d'une inflammation

localisée du tissu hypodermique graisseux, caractérisée par la présence de nouure, nodule ferme arrondi et douloureux, touchant principalement les faces postérieures des jambes, et plus rarement les cuisses et les avant-bras.

L'**aphtose buccale** est retrouvée chez 20% des patients atteints de MICI. Elle se caractérise simplement par la présence d'aphtes, d'aspect banal, présents au niveau de la muqueuse buccale de façon répétitive. Chez un individu, l'apparition répétée d'aphtes peut être révélatrice d'une pathologie inflammatoire intestinale sous-jacente ; aussi doivent être vérifié l'absence de diarrhées à répétition, de lésions périanales ou de douleurs gastriques.

Les **dermatoses neutrophiliques** regroupent un ensemble de dermatoses inflammatoires caractérisées par un infiltrat à polynucléaires neutrophiles. Les principales entités retrouvées lors d'une MICI sont la Pyoderma gangrenosum, le syndrome de sweet et le syndrome arthrocutané(12).

La **pyosmatite pyodermique végétante** correspond à une atteinte très rare, associée dans 75% (13) des cas à une MICI. Elle correspond à la présence de pustules indolores localisées au niveau de la muqueuse buccale d'aspect très caractéristique en « trace d'escargot ». Elle se retrouve principalement au niveau des gencives, de la face interne des joues, du palais et des lèvres.

d. Atteintes oculaires

Au cours des MICI, les atteintes ophtalmologiques surviennent en général dans 4 à 10% des cas. Elles sont retrouvées plus fréquemment dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite hémorragique ; et de façon plus courante chez la femme que chez l'homme.

Deux principales atteintes oculaires sont mises en évidence : l'uvéite, qui est la plus courante, et une atteinte de la cornée, plus rare (14).

L'**uvéite antérieure** correspond à une inflammation de l'iris et du corps ciliaire de l'œil. Elle est en général bilatérale et se caractérise par un œil rouge, douloureux, parfois accompagné d'une diminution de la vision et d'une intolérance aux lumières vives (15). Elle est diagnostiquée par un examen à la lampe à fente qui met alors en évidence la présence de cellules inflammatoires et parfois de protéines flottant dans l'humeur aqueuse.

Au cours d'une MICI, peut également se développer une **atteinte de la cornée**. Il s'agit d'une manifestation rare, se caractérisant par une douleur oculaire avec irritation pouvant s'accompagner d'une diminution de l'acuité visuelle.

e. Atteintes pancréatiques

La **pancréatite médicamenteuse** est la première cause de pancréatite survenant au cours d'une MICI. Elle représente environ 2/3 des cas de pancréatites. Elle est particulièrement corrélée à la prise d'Azathioprine et est, a priori (16), dose-dépendante. Elle est rarement sévère et cède à l'arrêt du traitement. Cependant, il est nécessaire d'éliminer toute autre cause de pancréatite avant de poser le diagnostic.

Plus rarement, on peut retrouver la survenue d'une **pancréatite auto-immune** associée à une MICI. Celle-ci peut même précéder la MICI, mais son diagnostic est difficile car elle est très rare et encore mal connue. Elle se traduit notamment par des signes de pancréatite aiguë, parfois associée à une cholestase ictérique. Malgré le fait que ce soit bien une atteinte auto-immune, la maladie, une fois soignée, ne semble pas récidiver.

f. Atteintes vasculaires

Les MICI s'accompagnent d'un risque accru de complications thromboemboliques augmentant ainsi la morbi-mortalité. La prévalence de survenue d'évènements thromboemboliques est estimée à environ 5% (17) lors d'une MICI. La plupart du temps, ces mécanismes thrombotiques surviennent durant la phase active de la maladie.

Parmi ces complications, les plus fréquentes sont les thromboses veineuses profondes des membres inférieurs et l'embolie pulmonaire. Plus rarement, une thrombophlébite cérébrale peut survenir.

Ces événements au cours d'une MICI sont attribuées à un état pré-thrombotique induit par l'activité inflammatoire de la maladie principalement, mais peuvent également être en lien avec une immobilisation prolongée, un cathéter veineux central, une déshydratation, une corticothérapie, une contraception orale, un tabagisme, des carences vitaminiques et une hyperhomocystéinémie (18).

La survenue d'une complication thromboembolique est un événement important dans l'histoire de la maladie et représente une des principales causes de décès au cours des MICI. Le contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients atteints de MICI est donc indispensable. Le risque étant encore plus élevé au cours des poussées de la maladie, une hospitalisation ou une maladie très active en ambulatoire, justifie une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire (19).

g. Atteintes rénales

L'atteinte rénale au cours d'une MICI est une complication plutôt rare dont la prévalence est estimée entre 4 et 23% selon les études, mais qui peut mettre en jeu le pronostic vital du patient. En effet, il peut s'agir d'une néphropathie à IgA, d'une amylose AA (causée par un dépôt de protéine Amyloïde A) inflammatoire, d'une complication mécanique comme une obstruction des voies urinaire, d'une néphropathie lithiasique due à une malabsorption mais également d'une toxicité rénale du traitement.

A ce jour, il n'y a pas de traitement spécifique de l'amylose AA, donc le traitement étiologique bien conduit de la MICI reste le seul moyen de contrôler cette complication rénale.

Une **complication mécanique** telle qu'une obstruction des voies urinaires peut également avoir lieu. En effet, l'inflammation d'une anse digestive peut, dans de très rares cas, entraîner une fibrose rétropéritonéale, fibrose située entre le péritoine et le rein, caractérisé par la présence d'un tissu

fibro-inflammatoire situé autour de la portion sous-rénale, entraînant un rétrécissement urétéral voire une obstruction de l'uretère.

Au cours d'une maladie de Crohn touchant l'intestin grêle, les acides gras ne sont pratiquement plus absorbés au niveau de l'iléon terminal. De ce fait, ce sont ces acides gras qui vont capter le calcium, il y aura donc une formation moindre d'oxalate de calcium et ainsi une augmentation de l'oxalate libre, entraînant une **néphropathie oxalique**. Un dépôt tubulo-interstitiel d'oxalate, accompagné d'une inflammation interstitielle, est donc retrouvé.

Certains traitements de MICI peuvent également être à l'origine d'une toxicité rénale, particulièrement les 5-aminosalicylates. Lors d'une thérapie incluant cette famille de médicament, une surveillance rénale régulière devra être mise en place. Le traitement devra être réévalué en cas d'atteinte rénale, même légère.

h. Atteintes broncho-pulmonaires

Les complications respiratoires survenant au cours d'une MICI sont très rares et donc mal connues aujourd'hui, mais peuvent parfois engager le pronostic vital du patient. Habituellement leur évolution est indépendante de l'évolution de la MICI. Il convient d'éliminer en premier lieu toute cause infectieuse et médicamenteuse devant une manifestation respiratoire.

Dans de très rares cas, une atteinte des **voies aériennes supérieures** peut être retrouvée. Celle-ci concerne particulièrement la trachée, chez les hommes atteints d'une rectocolite hémorragique. Il s'agit alors de trachéobronchite avec une inflammation et parfois une ulcération de la muqueuse, régressant généralement avec une corticothérapie à forte dose.

Plus régulièrement, une atteinte des **voies aériennes proximales** peut survenir, notamment une bronchite chronique ou une bronchectasie. La bronchite chronique apparaît particulièrement sur une rectocolite hémorragique, et de façon exceptionnelle sur une maladie de Crohn.

Peut également survenir une **pneumopathie organisée**, définie comme une pneumopathie interstitielle diffuse caractérisée par la présence de tissu inflammatoire composé de fibroblaste, de fibronectine, de fibrine et de protéoglycanes formant des bourgeons au niveau des espaces aériens,

notamment des alvéoles. Ces formations tissulaires peuvent passer d'une alvéole à l'autre, et s'étendre jusqu'aux bronchioles.

i. Atteintes cardiaques

Une MICI peut s'accompagner d'une complication cardiaque ; une **péricardite**, inflammation du péricarde ou une **myocardite**, inflammation du myocarde (20).

Dans de rares cas, un patient atteint de MICI peut développer une inflammation du péricarde. Il s'agit d'un gonflement de la membrane entourant le cœur due à un excès de liquide entre le cœur et cette membrane. Ceci provoque chez le patient des douleurs thoraciques intenses, souvent plus vives en position allongée et parfois accompagnées de fatigue, de difficultés respiratoires ou de nausées.

Plus rarement, une inflammation du myocarde peut être retrouvée, apparaissant au cours de l'évolution d'une MICI, ou la révélant. Elle se caractérise symptomatiquement par une douleur thoracique aiguë et est diagnostiquée à partir d'une IRM cardiaque.

j. Atteintes neurologiques

Les maladies neurologiques ne sont que rarement rapportées au cours d'une MICI. Le lien entre la survenue des symptômes neurologiques et la maladie inflammatoire n'est pas véritablement établi (21).

Cependant, la survenue de neuropathies périphériques probablement due à une carence de vitamine B12, fréquente chez les patients atteints de MICI, peut être retrouvée.

C. Complications

1. Colite aigue grave

La colite aigue grave est une complication majeure de la rectocolite hémorragique, plus rarement de la maladie de Crohn ou d'autres colites infectieuses. En effet, entre 10 et 15% des patients atteints de rectocolite hémorragique développent une colite aigue grave. Il s'agit d'une complication importante représentant une urgence médico-chirurgicale, mettant en jeu le pronostic vital. Le taux de mortalité, voisin des 34% en 1952 (22), est aujourd'hui estimé entre 1 et 3% (23).

Une poussée de la rectocolite hémorragique avec au moins 6 évacuations glairo-sanglantes par jour associé à des signes généraux ou des signes biologiques spécifiques doit être considéré comme une colite aigue grave. Le diagnostic est donc avant tout clinique mais doit être étayé par la suite de critères de gravité biologiques et endoscopiques.

La colite aigue grave est définie à partir de scores clinico-biologiques particuliers, permettant d'identifier la sévérité de la poussée. Deux tests sont aujourd'hui d'actualité pour scorer la complication : les critères de Trulove et Witts et le score de Lichtiger.

Les critères de Truelove et Witts proposent une analyse simple définissant la colite aigue grave comme la présence d'au moins 6 évacuations sanglantes par 24 heures (critère majeur) associé à au moins un critère mineur parmi lesquels une température supérieure à 37.8°C, une fréquence cardiaque supérieure à 90 bpm, une hémoglobémie supérieure à 10.5g/dl, une vitesse de sédimentation supérieure à 30 mm à la première heure, ou une albuminémie supérieure à 35g/dl (24).

Plus récemment, le test de Lichtiger a été établi. Celui-ci a pour avantage d'être reproductible tous les jours au lit du patient car il repose exclusivement sur des caractéristiques cliniques. Le principe de ce test est d'attribuer un score à chacun des critères suivants : nombre de selles par jour (en plus du nombre habituel), selles nocturnes, saignement rectal (en pourcentage du nombre de selles), incontinence fécale, douleurs abdominales, état général, douleur abdominale provoquée et nécessité d'un antidiarrhéique (25).

Ainsi, une colite aigue grave est définie par un score de Lichtiger supérieur ou égal à 10. Lors du suivi médical de cette complication, la réponse au traitement est définie par un score de Lichtiger

inférieur à 10, pendant 2 jours contigus et avec une baisse d'au moins 3 points par rapport au score initial.

Lorsque le diagnostic est posé, la recherche d'un agent infectieux pouvant avoir déclenché la survenue de cette colite aigue doit être systématique. Ainsi le Clostridium difficile et sa toxine doivent particulièrement être recherchés dans les selles du fait de la fréquence de cette infection au cours d'une MICI.

2. Sténoses de l'intestin

Au cours de l'évolution d'une MICI, la paroi intestinale est soumise à des poussées inflammatoires intenses. Ces inflammations entraînent un épaissement et un durcissement localisés de la paroi intestinale, qui s'accompagnent donc d'un rétrécissement du diamètre de la lumière intestinale (26).

Ceci peut provoquer une sub-occlusion, c'est-à-dire une obstruction partielle du passage des gaz et de la matière fécale au niveau intestinal, s'accompagnant de ballonnements et de douleurs abdominales. Elle doit faire l'objet d'un suivi médical très strict car elle peut, à terme, entraîner une occlusion intestinale.

L'occlusion intestinale, elle, correspond à l'arrêt total du passage des gaz et des selles. Elle s'accompagne de fortes douleurs intestinales, de ballonnements, de l'absence d'évacuation de gaz, d'une constipation, de nausées, de vomissements et parfois d'une fièvre (27).

Il s'agit d'une situation à risque, nécessitant une prise en charge en urgence, car elle peut potentiellement provoquer une altération de la circulation sanguine au niveau intestinal aboutissant à la formation de nécroses ou de perforations intestinales.

3. Perforations intestinales

L'inflammation intestinale localisée présente lors des phases de poussées d'une MICI, rend la muqueuse intestinale fragile et sensible, sujette à des ulcérations plus ou moins profondes, pouvant

aller jusqu'à la perforation intestinale. Cette dernière peut entraîner des infections graves comme une péritonite, des abcès ou encore des fistules.

La **perforation intestinale** est la formation d'un trou au niveau de la paroi intestinale provoquant l'écoulement du contenu du tube digestif dans l'abdomen. Le bol alimentaire et les liquides digestifs sortants sont des matières très irritantes et contenant beaucoup de bactéries. La perforation provoque donc une augmentation de l'inflammation locale et peut également entraîner une septicémie (inflammation de la circulation sanguine) ou une infection locale sévère qui peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

La perforation se manifeste par une douleur intense et soudaine au niveau du thorax, avec une douleur aigue à la palpation abdominale, accompagnée généralement de nausées, de vomissements, et d'une perte d'appétit (28).

4. Péritonites

La péritonite est une inflammation du péritoine, membrane tapissant l'intérieur de l'abdomen et l'extérieur des organes internes. Au cours d'une MICI, il s'agit principalement d'une péritonite secondaire à une perforation intestinale, particulièrement au niveau de l'intestin grêle (29). Au niveau symptomatique, elle se manifeste par une douleur abdominale intense, continue et s'aggravant lors de mouvements accompagnée d'une fatigue importante, de diarrhées, de vomissements, de fièvre, d'une pâleur, d'une soif importante et d'une rigidité du ventre due à la contraction des muscles abdominaux.

5. Fistules

La fistule est la complication la plus fréquente des MICI. Il s'agit de la formation d'une connexion entre le segment intestinal atteint avec un autre segment digestif ou avec un organe voisin. La constitution d'une fistule s'accompagne de douleurs, d'une altération de l'état général du patient, et parfois d'une élévation de température.

Vingt-huit pourcent des personnes atteintes de la maladie de Crohn développent des fistules ano-périnéales complexes, c'est-à-dire, qui mettent en relation la fin du rectum et la peau près de l'anus (30). Cette fistule est souvent responsable d'un écoulement continu de selles, de pus et de glaires, handicapante pour le patient, et qui dégrade sa qualité de vie.

D'autres fistules peuvent également survenir au cours de la maladie de Crohn comme des fistules ano-vaginales chez les femmes ou entérales, entre deux parties de l'intestin.

Toutes ces fistules sont dites complexes lorsqu'elles sont associées à des abcès et de la fièvre.

6. Abcès intra-abdominaux ou anopérinaux

L'abcès est d'apparition courante au cours de la maladie de Crohn, puisqu'il survient chez environ 15 à 20% des patients. En règle générale, l'abcès fait suite à une perforation intestinale ou à la formation d'une fistule entéro-entérale (abcès intra-abdominal) ou ano-périnéale (abcès anopérinal). L'abcès est une cavité de contenance liquidienne, très douloureuse, bien délimitée par une paroi et remplie de pus. Dans 30 à 50% des cas, ces cavités contiennent des bulles d'air du fait de la présence de germes anaérobies, ou simplement du fait de la communication avec la lumière intestinale en cas de fistule. Outre la douleur, le patient peut également présenter une hyperthermie franche (31).

En cas d'abcès simple, non communiquant avec la lumière intestinale, le drainage percutané est possible et peut être une alternative à une chirurgie invasive.

7. Cancer

Le cancer est une complication particulièrement redoutée chez les personnes atteintes d'une MICI, notamment le cancer colorectal et, dans le cas de la maladie de Crohn, le cancer de l'intestin grêle. En cas de cholangite sclérosante associée, le risque de développer un cancer des voies biliaires est également augmenté.

Les cancers intestinaux compliquant une MICI sont précédés d'une phase inflammatoire, puis d'une phase de dysplasie, lésion précancéreuse caractérisée par une modification néoplasique de

l'endothélium. Deux formes de dysplasie peuvent être retrouvées. Chez les personnes sporadiques, la dysplasie précancéreuse intestinale est une forme polypoïde nommée « *Dysplasia Associated Lesion or Mass* » DALM (32), facilement diagnostiqué sur une coloscopie. Chez les personnes atteintes de MICI, cette forme de dysplasie n'est retrouvée que chez 5% des patients. La plupart du temps, la dysplasie est localisée sur une muqueuse plane, parfois visible en coloscopie par une décoloration locale ou par un léger épaissement de la muqueuse.

Le risque pour un patient atteint de MICI de développer un **cancer colorectal** est corrélé à la durée d'évolution de la maladie et à l'étendue de ses lésions. Plus une personne développe une MICI jeune, plus le risque de développer un cancer colorectal sera augmenté. Le risque au cours d'une maladie de Crohn touchant plus d'un tiers de la surface du côlon est similaire à celui observé au cours d'une rectocolite hémorragique.

La survenue d'un **adénocarcinome du grêle** au cours d'une maladie de Crohn, le plus souvent localisé au niveau de l'iléon, n'est pas exceptionnelle. En effet, après 25 ans d'évolution, le risque atteint 2,2%. Le diagnostic est malheureusement toujours difficile, et seulement 5% des diagnostics sont posés en préopératoire (33). Le diagnostic devra être posé après iléocoloscopie ou entéroscopie basse également associés à une biopsie.

Pour l'adénocarcinome du grêle, l'évolution est identique à celle du cancer colorectal en respectant les phases d'inflammation, de dysplasie puis de cancer.

8. Dénutrition

Les MICI, et plus particulièrement la maladie de Crohn, sont souvent associées à une dénutrition chez le patient. Celle-ci est la conséquence de plusieurs facteurs : une diminution des apports, une malabsorption de certains nutriments, une anomalie métabolique liée à l'inflammation avec une augmentation des besoins nutritionnels, ainsi que la prise de certains médicaments. Il est estimé qu'environ un tiers des patients atteints de MICI présentent un IMC inférieur à 20, ce qui traduit une malnutrition protéino-énergétique.

Chez un patient atteint de MICI, on retrouve une **diminution des apports** alimentaires due aux nausées et aux douleurs abdominales qui créent une inappétence. De plus, la peur de déclencher

une crise incite certains patients à manger en quantité insuffisante et à s'imposer des régimes trop stricts.

La **malabsorption** est principalement observée chez les patients atteints de la maladie de Crohn touchant l'intestin grêle ou ayant subi une résection chirurgicale d'une partie du grêle, empêchant localement le passage de nutriments. Cependant, la malabsorption peut également être liée à une augmentation des pertes digestives par diarrhées et/ou stéatorrhée (34).

Par ailleurs, certaines situations vont provoquer une augmentation des besoins nutritionnels. L'inflammation locale ou un traitement par corticothérapie, vont entraîner une augmentation des besoins protéiques du patient. La présence d'infection, de fièvre ou d'abcès vont, elles, augmenter les besoins énergétiques de l'organisme.

Les MICI entraînent donc des carences micronutritionnelles relativement fréquentes, avec particulièrement une atteinte du statut vitaminique avec diminution du taux de riboflavine (vitamine B2), biotine (vitamine B8), folate (vitamines B9), vitamine A, vitamine B1 et vitamine C. Les taux sériques de vitamine B12 peuvent également être diminués en cas d'atteinte iléale de la maladie (35).

Cette malnutrition, fréquente au cours de ces maladies, peut engendrer ou aggraver des problèmes osseux comme l'ostéoporose ou l'ostéomalacie.

Chez l'enfant atteint d'une MICI, un retard de croissance peut être retrouvé. Il a été démontré que la croissance des enfants atteints de la maladie de Crohn était plus lente que chez ceux porteurs d'une rectocolite hémorragique. De nos jours, moins de retards de croissance sont rapportés en raison d'un diagnostic plus précoce et d'une meilleure prise en charge. Néanmoins, en raison de ce risque, le poids et la taille de l'enfant doivent être surveillés de près lors de la prise en charge médicale et médicamenteuse de la MICI.

Les carences les plus souvent rencontrés chez les patients atteints de MICI sont les carences en Fer, en vitamines B9, en vitamine B12, en vitamine D, en Calcium, en Zinc et en Sélénium.

La **carence en Fer** a souvent plusieurs étiologies associées. Elle peut provenir d'un régime inadapté prolongé ne contenant pas assez de Fer, mais également de la présence d'une hémorragie intestinale entraînant une perte en Fer, ou d'une absorption insuffisante de Fer par le jéjunum ou le duodénum à cause d'une inflammation locale sur ces zones. Cette carence en Fer est très fréquente chez ces patients, et est souvent responsable d'une anémie. Cette anémie peut être amplifiée par une inflammation chronique, ou bien par des carences en vitamines B12 et/ou en vitamines B9 (36). L'anémie doit être diagnostiquée et corrigée le plus tôt possible car elle est à l'origine de fatigue, de maux de tête, de troubles du sommeil, d'anorexie, d'une diminution des performances physiques et cognitives ou de vertiges.

Les **carences en vitamines B9** (groupe des folates) **et en vitamines B12** (la cobalamine) sont elles aussi courantes chez ces patients, probablement à cause d'une alimentation trop pauvre en ces vitamines, mais surtout à cause d'une mauvaise absorption intestinale. En effet, les localisations intestinales d'absorption des folates et de la cobalamine sont très restreintes. La vitamine B9 n'est absorbée qu'au niveau du jéjunum, et la vitamine B12 n'est absorbée qu'au niveau de l'iléon terminal. Lors d'une inflammation localisée au niveau de ces zones, l'absorption est significativement diminuée. Elle l'est d'autant plus en cas de chirurgie de résection intestinale sur ces zones.

La **carence en vitamine D** est elle aussi courante chez les patients atteints de MICI et plus particulièrement en cas de maladie de Crohn. De très nombreux facteurs peuvent être responsables de cette carence : une insuffisance des apports nutritionnels suite à une malnutrition, une résection chirurgicale au niveau de l'iléon terminal, le tabagisme, une diminution de l'activité physique, une diminution de l'exposition au soleil, une corticothérapie prolongée, un indice de masse corporelle supérieur à 30, ou encore l'âge avancé du patient associé à une plus grande ancienneté de la maladie intestinale (37).

Actuellement, de nombreuses études s'intéressent au lien entre l'activité de la maladie et la carence en vitamine D. Il est ainsi recommandé de supplémenter tous les patients qui présentent une

carence en vitamine D, d'autant plus que celle-ci est un facteur de risque de survenue d'une fracture ostéoporotique.

Une résection intestinale peut également entraîner une **carence en calcium** chez les patients atteints de MICI. Celle-ci doit être surveillée et corrigée car elle peut être à l'origine d'une déminéralisation osseuse et ainsi, augmenter le risque d'ostéopénie.

D. Etiologie

Aujourd'hui, la ou les causes de survenue d'une MICI ne sont pas encore clairement identifiées. Plusieurs facteurs de risques sont mis en causes, notamment la présence d'une probable prédisposition génétique, d'une anomalie du système immunitaire et/ou de plusieurs facteurs environnementaux. On parle également aujourd'hui du rôle du microbiote intestinal dans le déclenchement de la MICI.

La répartition géographique dans le monde des cas de MICI est loin d'être homogène. En effet, la fréquence est plus importante au niveau de l'hémisphère Nord de la Terre, les populations blanches de souche européenne ont un risque augmenté, et la population juive ashkénaze est la population la plus touchée par ces maladies. Ces informations corrélerent le fait que la génétique, les facteurs ethniques et/ou géographiques ainsi que les facteurs environnementaux influent probablement sur le déclenchement d'une MICI.

1. Facteurs génétiques

Sur le plan génétique, plus de 160 gènes de prédisposition à ces maladies ont pu être identifiés à ce jour, impliquant les chromosomes 16, 12, 7, 3, 1 et 6 (38). Cette liste n'est pas exhaustive puisque de nombreuses études recherchant l'implication d'autres gènes sont en cours. Le rôle de la prédisposition génétique est appuyé par l'observation de l'existence de forme familiale de ces maladies. En effet, le risque d'avoir une maladie de Crohn en cas d'antécédents familiaux est

augmenté de 8 à 10%, et le risque de développer une rectocolite hémorragique en cas d'antécédents familiaux est augmenté de 6% (6).

a. Le gène NOD2 ou CARD15

Une mutation du gène NOD2, situé dans la région péricentromérique du chromosome 16, reste à ce jour le facteur de risque le plus spécifique de la maladie de Crohn. Une double mutation sur ce gène multiplie par 40 le risque de développer la maladie, et est présente chez 20% des malades.

Il s'agit d'un gène codant pour une protéine de 1040 acides aminés composée notamment de deux domaines CARD (CAspase Recruitment Domain) ces domaines sont les domaines effecteurs de la protéine et intègre donc le gène NOD2 dans la famille des gènes CARD, c'est pourquoi il peut être nommé NOD2 ou CARD15.

La fonction de cette protéine est encore étudiée aujourd'hui, mais il semblerait qu'elle puisse activer la voie NFκB et la voie d'apoptose après un contact avec des lipopolysaccharides bactériens (39). Une mutation entraînerait une modification de l'interaction entre les bactéries de la flore et le tube digestif, ce qui favoriserait la survenue d'une réaction inflammatoire.

b. IL-23R

Le gène IL-23R, situé sur le chromosome 1, codant pour le récepteur de l'interleukine-23, est lui aussi très étudié aujourd'hui. En effet, la présence d'un allèle rare du polymorphisme du gène codant pour une arginine en position 381 à la place d'une glutamine, serait un facteur protecteur vis-à-vis de la maladie de Crohn.

Ce gène avec cet allèle rare, augmenterait la fonction de l'IL-23 (interleukine 23) et augmenterait la résistance de la muqueuse iléale aux agressions bactériennes (40). Le rôle de ce gène dans la rectocolite hémorragique n'est pas encore défini.

c. ATG16L1

Récemment, de nouvelles études ont démontré que des variantes du gène ATG-16L1 pourraient être marqueurs de prédisposition génétique pour la maladie de Crohn. Ce gène code pour la protéine ATG16L1, inductrice d'un processus d'autophagie, voie de dégradation de bactéries intracellulaires.

Cette découverte renforce l'hypothèse selon laquelle la maladie de Crohn pourrait être liée à une persistance et un défaut de gestion de bactéries invasives de la flore.

Outre la mutation du gène NOD2, ces variations génétiques, individuellement, n'augmentent le risque de développer une MICI que de 1,1 à 1,5%. Elles ne sont donc pas utilisables pour le dépistage de sujet à risque par génotypage. De plus, elles ne sont aujourd'hui que peu associées à des manifestations cliniques ou à des prédictions de réponses aux différents traitements, et ne sont donc pas utiles dans la prise en charge d'un patient.

2. Anomalies du système immunitaire

Dans les MICI, les inflammations des parois du tube digestif sont associées à une hyperactivité du système immunitaire digestif. En règle générale, le système immunitaire muqueux intestinal possède des moyens de défense rapidement mobilisable en cas d'infection, qui élimine les agents infectieux sans entrer en état inflammatoire (41). Ce mécanisme est perturbé au cours des MICI avec un maintien de l'activité des lymphocytes T et une production de médiateurs de l'inflammation. Cette hyperactivité immunitaire est associée à une augmentation de la perméabilité intestinale.

3. Facteurs environnementaux

a. L'hypothèse hygiéniste

Le fait que les pays industrialisés soient plus touchés par les MICI que les pays en voie de développement a permis à certains chercheurs d'appuyer l'hypothèse hygiéniste comme facteur de risque de développer une de ces maladies. Cette hypothèse repose sur l'idée que réduire

l'exposition aux agents infectieux dans l'enfance pourrait induire une fragilité immunitaire chez l'adulte. De plus, selon une étude récente, la consommation régulière d'eau du robinet diminuerait le risque de survenue d'une MICI.

b. La pollution

Le fait que les pays industrialisés soient plus touchés par la pollution peut également mettre en cause le rôle de la pollution dans l'apparition des MICI. Il est actuellement envisagé l'implication de la présence de microparticules ou de métaux lourds, comme l'aluminium, dans la survenue de ces maladies.

c. Le tabac

Le tabac est l'un des facteurs environnementaux les plus étudiés car il a un effet paradoxal dans la maladie de Crohn et dans la rectocolite hémorragique.

En effet, le risque de développer une maladie de Crohn est deux fois plus élevé chez un fumeur que chez un non-fumeur. De plus, chez le fumeur, les poussées de la maladie seront plus sévères et le risque de récidives post-opératoires sera augmenté.

Toutefois, l'arrêt du tabagisme chez un patient atteint de la maladie de Crohn sera bénéfique dès la fin de la première année de sevrage avec une diminution significative du nombre de rechutes.

A l'inverse, le tabac est considéré comme un facteur protecteur vis-à-vis de la rectocolite hémorragique. En effet, chez un fumeur, le risque de développer une rectocolite hémorragique est 2,5 fois moins élevé que chez un non-fumeur. Cet effet protecteur est a priori corrélé avec la présence de nicotine.

En pratique courante, on retrouve souvent un arrêt de tabac récent chez les patients atteints d'une rectocolite hémorragique, nouvellement diagnostiqués. Le rôle du tabac dans la survenue de la RCH est aujourd'hui bien établi.

Deux mécanismes expliquant cette action ont aujourd'hui été relevés (42). D'une part, la nicotine induit une augmentation de la synthèse de la muqueuse colique chez les patients atteints d'une

RCH. D'autre part, au sein de la muqueuse colique, la nicotine modifie la composition en molécules pro-inflammatoires en diminuant la libération d'interleukine 8.

d. L'ensoleillement et la vitamine D

Les études de prévalence des MICI ont révélé que les régions les plus touchées sont celles où l'ensoleillement est moindre. La plupart des patients atteints de MICI ont un taux sérique de vitamine D très bas.

e. Alimentation

La localisation intestinale des inflammations survenant lors d'une poussée de MICI, suggère un probable rôle de l'alimentation dans la survenue de ces maladies. Les études actuelles montrent que les régimes alimentaires riches en protéines animales et en graisses constituent un facteur de risque de la maladie ainsi qu'un facteur aggravant (43). A l'inverse, un régime alimentaire riche en oméga-3, en fruits et légumes et en graisses végétale serait un facteur protecteur vis-à-vis de la maladie.

De nombreuses recherches sont actuellement en cours afin de préciser le rôle de l'alimentation dans la survenue d'une MICI, mais également, son rôle dans la survenue et la sévérité des crises inflammatoires.

f. Appendicectomie

Les données issues d'expérimentations animales (42) démontrent que l'appendicectomie réalisée avant l'âge de 20 ans aurait un effet protecteur vis-à-vis de la rectocolite hémorragique. Durant ces expérimentations sur la souris, l'effet protecteur de l'appendicectomie semblerait venir du fait que l'appendicite en elle-même constitue une réserve en lymphocytes produisant des anticorps dirigés contre la tropomyosine, protéine constituante du cytosquelette.

A contrario, l'appendicectomie n'est pas un facteur protecteur dans la maladie de Crohn, certaines études concluent même à un possible effet aggravant. Une proportion significativement élevée d'appendicectomies ont été réalisées peu avant un diagnostic d'une maladie de Crohn (44).

g. Microbiote

L'étude de l'implication de la microbiote intestinale dans les MICI est la piste la plus étudiée actuellement. Encore mal connu, il semble jouer un rôle primordial dans l'inflammation intestinale caractéristique des MICI. Des facteurs génétiques et/ou environnementaux pourraient modifier la composition quantitative et qualitative de la flore bactérienne intestinale ; déséquilibre qui contribuerait à l'initiation, à la prolongation ou à la sévérité de l'inflammation en période de poussée.

En effet, une dysbiose est présente chez la plupart des patients, avec notamment une diminution de la diversité bactérienne de la flore, avec une augmentation de certaines souches comme *Escherichia coli* entéro-adhérentes et invasives (AIEC), ainsi qu'une diminution du taux de *Faecalibacterium prausnitzii*, bactérie commensale aux propriétés anti-inflammatoires. Les souches d'AIEC représentent une nouvelle famille d'*E. coli*, plus adhérentes aux parois intestinales et bien plus invasives que les souches habituelles. Elles ont la capacité de traverser le mucus intestinal, envahir l'épithélium, survivre et se répliquer parmi les macrophages, entraînant la sécrétion de TNF α et ainsi déclenché l'inflammation. Elles sont retrouvées chez 40% des patients atteints d'une MICI (45).

Ces anomalies de flore peuvent être à la fois une cause de la maladie et une conséquence de celle-ci, créant alors un cercle vicieux.

h. Contraceptifs oraux

La prise d'une contraception orale chez la femme semble également être un facteur de risque de survenue d'une MICI. En effet, selon une étude américaine datant de 2012, le risque de développer une maladie de Crohn chez la femme sous contraceptif oral serait multiplié par 2,8 par rapport à une femme n'en ayant jamais pris. De même, chez une femme qui a déjà pris une contraception orale dans le passé, le risque serait tout de même multiplié par 1,4.

En ce qui concerne la rectocolite hémorragique, l'association avec la prise de contraceptif n'était mise en évidence que chez les femmes ayant des antécédents de tabagisme.

Toutefois, aujourd'hui, avec l'arrivée des contraceptifs faiblement dosés, le lien entre la prise d'une contraception et la survenue d'une MICI n'est plus réellement significatif.

i. Stress oxydatif

Une simple conséquence de l'inflammation, le stress oxydatif est aujourd'hui envisagé comme un potentiel facteur déclenchant de l'inflammation. Les données à ce sujet restent encore très controversées, mais de multiples études mettent en évidence un stress oxydant plus élevé chez les patients atteints de MICI, avec une capacité antioxydante diminuée. Cette diminution, chez un sujet à priori sain, peut alors constituer un nouveau facteur de risque de développement d'une MICI.

j. Facteurs psychosociaux

Le stress est considéré, selon les patients, comme un facteur déclenchant et/ou aggravant de la poussée inflammatoire de la MICI, même si aucune étude n'a confirmé cette donnée. En effet, une étude sur le facteur « stress » serait très compliquée à mettre en œuvre et les résultats seraient difficiles à interpréter. Le stress est un facteur intrinsèque à chaque patient et est gradué selon des échelles personnelles difficiles à harmoniser.

E. Diagnostic

Le diagnostic d'une MICI nécessite plusieurs examens cliniques, biologiques et d'imagerie. Lorsqu'un ensemble de symptômes évocateurs d'une MICI sont retrouvés chez un patient, il est recommandé de procéder dans un premier temps, à un examen biologique. Celui-ci permettra de mettre en évidence les marqueurs de l'inflammation, mais également, de repérer la présence de marqueurs spécifiques de MICI, comme les anticorps ASCA (Anti-Saccharomyces Cerevisiae) ou les anticorps ANCA (Anti-Cytoplasme de polynucléaires Neutrophiles). Ensuite, une endoscopie digestive pourra permettre de localiser les lésions et de réaliser des prélèvements.

1. Examen biologique

L'examen biologique est un critère déterminant pour poser le diagnostic d'une MICI. En effet, après l'examen clinique, les résultats d'analyses biologiques complémentaires vont orienter le diagnostic vers une pathologie inflammatoire intestinale.

Les éléments particulièrement recherchés seront les marqueurs de l'inflammation, on procédera donc à une numération de la formule sanguine, un dosage de la protéine C réactive, de la ferritinémie (afin de repérer une carence martiale) et un dosage de la créatininémie (à la recherche d'une néphropathie).

L'état inflammatoire sera validé en cas d'hyperleucocytose, d'une augmentation du taux de protéine C réactive et d'une augmentation de la vitesse de sédimentation.

L'état nutritionnel du patient devra aussi être évalué en réalisant le dosage des vitamines B12 et B9 et de l'albuminémie.

Le dosage de calprotectine fécale est également recommandé afin d'évaluer l'état inflammatoire de la muqueuse intestinale.

Bilan immunologique ASCA et ANCA

Le dosage des anticorps ASCA (anticorps anti-Saccharomyces Cerevisiae) et ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) contribue au diagnostic différentiel entre une maladie de Crohn et une rectocolite hémorragique.

En effet, si la lésion au moment du diagnostic se trouve au niveau du colon, il sera difficile de savoir avec certitude s'il s'agit d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique. Ce dosage d'anticorps peut potentiellement orienter ce diagnostic.

Des anticorps ASCA sont retrouvés chez 50% des patients atteints d'une maladie de Crohn mais seulement chez 5% des patients atteints d'une rectocolite hémorragique.

A contrario, des anticorps ANCA sont retrouvés chez seulement 20% des patients atteints d'une maladie de Crohn mais chez plus de 70% des patients atteints d'une rectocolite hémorragique.

2. Examen endoscopique et histologique

Afin de visualiser les atteintes digestives et procéder à des biopsies, les examens d'endoscopie digestive sont obligatoires dans les MICI. L'aspect endoscopique et les biopsies sont essentiels pour confirmer le diagnostic d'une MICI.

En cas de rectocolite hémorragique, des lésions endoscopiques particulières sont retrouvées à partir de la jonction anorectale d'étendue plus ou moins longue.

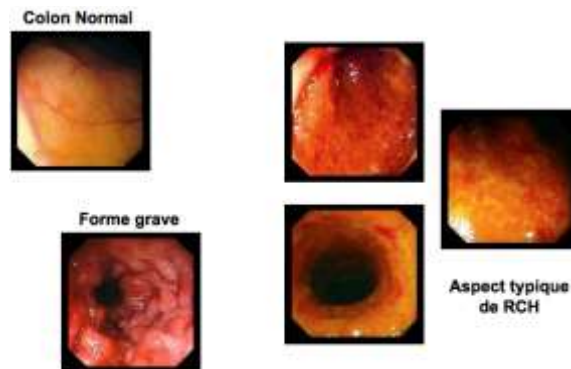


Figure 3 - Aspect endoscopique typique lors d'une rectocolite hémorragique (46)

L'histologie réalisée à partir de biopsie révèle également une particularité en cas de rectocolite hémorragique, avec notamment une diminution de la densité cryptique, une déformation glandulaire et une forte diminution de la quantité de mucus.

Au cours d'une maladie de Crohn, des ulcérations endoscopiques discontinues et multi-segmentaires évocatrices vont être mises en évidence, celles-ci ne sont pas spécifiques.

Le diagnostic sera posé après étude histologique des biopsies. La présence de granulomes épithélioïdes et géo-giganto-cellulaires sur une muqueuse saine en apparence, est une anomalie histologique spécifique de la maladie de Crohn.

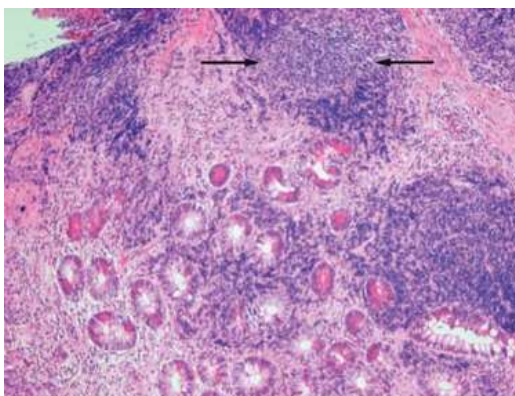


Figure 4 - Aspect d'un granulome (flèches) dans la maladie de Crohn (47)

Les examens endoscopiques et histologiques sont donc au centre du diagnostic des MICI. Il faudra ensuite évaluer la gravité de la maladie.

3. Evaluation de la gravité et de la sévérité

L'endoscopie oeso-gastro-duodénale EOGD et la coloscopie associées à la réalisation de biopsies permettent de localiser les lésions inflammatoires mais également de déterminer le niveau de gravité de l'inflammation.

a. Le CDEIS

Le **CDEIS** (*Crohn's Disease Endoscopic Index Score*) est le seul score de sévérité endoscopique parfaitement validé aujourd'hui pour la maladie de Crohn. Il prend en compte 4 paramètres, qui sont la présence d'ulcérations profondes, la présence d'ulcérations superficielles, la présence de sténoses ulcérées ou absence de sténose ulcérée, et ceci sur 5 segments précis que sont le rectum, le sigmoïde et colonne gauche, le colon transverse, le colon droit, et l'iléon terminal. Le score prend également en compte la surface des lésions observées.

	Ulcérations profondes 12 points	Ulcérations superficielles 6 points	Surface des lésions (0-10 cm*)	Surface des ulcérations (0-10 cm*)
Iléon	0 ou 12	0 ou 6	0-10	0-10
Côlon droit	0 ou 12	0 ou 6	0-10	0-10
Transverse	0 ou 12	0 ou 6	0-10	0-10
Côlon gauche	0 ou 12			0-10
Rectum	0 ou 12	0 ou 6	0-10	0-10

Figure 5 - Calcul du score CDEIS simplifié (48)

Le score CDEIS peut varier de 0 à 44, mais c'est en dessous de 7 que peut être définie une rémission endoscopique (49).

b. Le CDAI

Le **CDAI** (Crohn Disease Activity Index) est un indice clinique d'évaluation de l'activité de la maladie de Crohn, calculé sur 7 jours. Il prend en compte le nombre de selles liquides, les douleurs abdominales, ainsi que l'état général du patient. Le score est calculé comme indiqué dans la figure suivante (50).

	Sept jours précédant la consultation						
DATE							
Nombre de selles liquides ou molles							
Douleurs abdominale (0 : aucune ; 1 : légères ; 2 : moyennes ; 3 : fortes)							
Bien être général (0 : bon ; 1 : moyen ; 2 : médiocre ; 3 : mauvais ; 4 : très mauvais)							

Figure 6 - Calcul de l'indice CDAI sur sept jours (51)

Le résultat obtenu permettra de classer la maladie en maladie non active (CDAI<150), maladie légèrement active (CDAI entre 150 et 200), maladie modérément active (CDAI entre 200 et 450) et maladie sévèrement active (CDAI>450).

c. Le HBI

L'**indice de Harvey-Bradshaw** (HBI) est étroitement proche du CDAI, mais plus facilement utilisable en pratique quotidienne. En plus des critères pris en compte par le CDAI, il inclut dans son score la présence ou non de masse abdominale, et la présence ou non d'autres signes extra-digestifs (52).

Bien être général	0 : Bon 1 : Moyen 2 : Médiocre 3 : Mauvais 4 : Très mauvais	—
Douleurs abdominales	0 : Absentes 1 : Faibles 2 : Moyennes 3 : Intenses	—
Selles liquides	Nombre par jour :	—
Masse abdominale	0 : Absence 1 : Douteuse 2 : Certaine	—
Signes extra-digestifs : 1 points par critère présent Arthralgie - Uvéite - Kératite - Erythème noueux - Fissure anale - Fistule - Abcès		—
TOTAL SCORE		=

Figure 7 - Calcul de l'indice de Harvey-Bradshaw (52)

d. Le score de Mayo

Le **score de Mayo** est utilisé pour définir la sévérité d'une rectocolite hémorragique. Il prend en compte des facteurs cliniques et endoscopiques, ce qui fait de lui un indice précis, fréquemment utilisé en pratique aujourd'hui.

Le total de points obtenus définit la gravité de la maladie. On parle d'une maladie inactive lorsque le score est inférieur à 2, d'une activité faible lorsque le score est compris entre 3 et 5, d'une

activité modérée lorsqu'il est compris entre 6 et 10, et d'une activité sévère lorsque ce score est supérieur à 10.

Fréquence des selles	0 : Normale 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel 3 : Plus de 5 selles en plus du nombre habituel	—
Présence de sang dans les selles	0 : Absent 1 : Moins de 50% des émissions 2 : Plus de 50% des émissions 3 : Sang pur par l'anus	—
Appréciation globale de la gravité	0 : Quiescente 1 : Activité légère 2 : Activité modérée 3 : Maladie sévère	—
Evaluation de la sévérité des lésions endoscopiques	0 : Normale ou maladie inactive 1 : Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) 2 : Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions) 3 : Anomalies sévères (saignements spontanés, ulcérations)	—
TOTAL SCORE		=

Figure 8 - Calcul du score de Mayo (53)

e. *La classification de Baron*

La **classification de Baron** est un score de gravité endoscopique qui ne prend en compte que le saignement de la muqueuse intestinale. Elle permet de classer en 3 grades la rectocolite hémorragique selon la présence de saignements au contact léger, et la présence de saignements spontanés (54).

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3
Saignement au contact léger	Non	Oui	Oui
Saignement spontané	Non	Non	Oui

Figure 9 - Indice de Baron

II. Prise en charge thérapeutique

A. Objectifs

Il n'existe pas de traitement curatif de ces maladies. Leur prise en charge thérapeutique vise principalement à diminuer la fréquence et la sévérité des poussées et prévenir la survenue des crises, tout en maintenant une qualité de vie satisfaisante. Les complications naturelles de ces maladies doivent également être surveillées, détectées et traitées.

La prise en charge s'oriente vers une prise en charge personnalisée et pluridisciplinaire.

B. Les traitements

1. Les salicylés

Les dérivés aminosalicylés représentent les premiers traitements utilisés dans les MICI. Aujourd'hui, quatre molécules peuvent être utilisées, chacune existe sous plusieurs formes galéniques différentes. Chimiquement, il s'agit de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) ou mésalazine et trois de ces dérivés. Ces derniers sont des prodrogues du 5-ASA, qui est la substance active (55).

Molécule	Nom commercial	Forme galénique
Sulfasalazine	SALAZOPYRINE®	Voie orale, comprimés à 500mg
Mésalazine	PENTASA®	Voie orale, comprimés à 500mg Voie orale, granulés à 1g et 2g Suppositoires à 1g Solution pour lavement à 1g
	FIVASA®	Voie orale, comprimés à 400mg et 800mg Suppositoires à 500mg
	ROWASA®	Voie orale, comprimés à 250mg et 500mg Suppositoires à 500mg
Olsalazine	DIPENTUM®	Voie orale, gélules à 250mg et comprimés 500mg
Acide para-aminosalicylé	QUADRASA®	Solution pour lavement à 2g

Les traitements locaux sous forme de lavements sont intéressants pour une utilisation locale avec très peu de passage systémique, mais il est nécessaire que le patient garde une position en décubitus allongé un certain temps afin que le produit ne ressorte pas du rectum. Ces formes-là peuvent poser un problème d'adhésion thérapeutique.

a. Pharmacocinétique

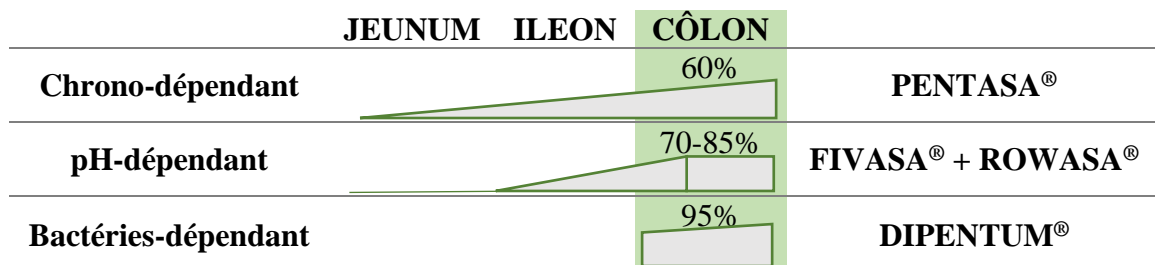
Les comprimés de ROWASA® et FIVASA® sont gastro-résistants et libèrent la mésalazine dans la partie distale de l'intestin grêle et dans le côlon proximal, la libération est pH-dépendante.

Les comprimés de PENTASA® sont constitués d'un amas de microgranulés qui sont libérés après délitement du comprimé dans l'estomac. Ces microgranulés enrobés ou les granulés issus des sachets-dose de PENTASA® arrivent au duodénum pour y libérer la mésalazine en continu jusqu'au rectum, quelles que soit les conditions de pH. La libération est chrono-dépendante.

La sulfasalazine est une prodrogue contenant une molécule de mésalazine reliée à la sulfapyridine par un pont azoïque. Les comprimés de SALAZOPYRINE® sont gastro-résistants et les deux tiers environ arrivent au niveau du côlon, où des bactéries coliques vont rompre le pont azoïque et libérer le 5-ASA, substance active, et la sulfapyridine qui sera éliminée dans les urines. La libération est bactérie-dépendante.

L'olsalazine est une association de deux molécules de 5-ASA reliées par un pont azoïque. Les comprimés ou gélules de DIPENTUM® libèrent cette entité au niveau du côlon, où les bactéries coliques vont cliver ce pont pour donner deux molécules de 5-ASA. Le DIPENTUM® sera généralement utilisé en seconde intention, en cas d'allergie ou d'intolérance à la sulfapyridine.

Ainsi, en fonction des lieux de libération de la mésalazine, on retrouvera une proportion différente de principe actif au niveau du colon, comme le montre le tableau suivant.



b. Indications et posologies

Ces dérivés salicylés sont particulièrement utilisés dans les formes mineures et modérées d'une rectocolite hémorragique. Elles peuvent être utilisées dans le traitement des poussées de la maladie, appelé « traitement d'attaque » et dans le traitement de prévention des rechutes appelé « traitement d'entretien » (56).

Cette classe de médicament a une action strictement locale pouvant se révéler insuffisante, auquel cas, un changement de classe thérapeutique pourrait être nécessaire.

Le tableau suivant récapitule les posologies recommandées pour un adulte de chacune de ces molécules selon leur indication.

	Maladie de Crohn	
	Attaque	Entretien
SALAZOPYRINE®	8 à 12 cp de 500mg par jour	4 cp de 500mg par jour
PENTASA®	4g par jour	2g par jour
FIVASA®		6 cp de 400mg par jour
ROWASA®		3 à 4 comprimés de 500mg par jour
DIPENTUM®		
QUADRASA®		

FIVASA® et ROWASA® ne sont pas indiqués dans le traitement d'attaque de la maladie de Crohn.

	Rectocolite hémorragique	
	Attaque	Entretien
SALAZOPYRINE®	8 à 12 cp de 500mg par jour	4 cp de 500mg par jour
PENTASA®	2 à 4g par jour Ou 1 suppositoire par jour Ou 1 lavement par jour	1 à 2g par jour
FIVASA®	4 à 8 cp de 400mg par jour Ou 2 à 3 suppositoires	2 à 4 cp de 400mg par jour
ROWASA®	4 à 8 cp de 500mg Ou 2 à 3 suppositoires par jour	3 à 6 comprimés de 250mg par jour
DIPENTUM®	3 à 4 comprimés de 500mg par jour	2 comprimés de 500mg par jour
QUADRASA®	1 lavement par jour	

Les suppositoires ou lavements de FIVASA[®], ROWASA[®] et PENTASA[®] ne sont indiqués que dans le traitement des poussées.

c. Mécanisme d'action

Ces dérivés aminosalicylés sont des anti-inflammatoires intestinaux qui agissent de façon locale au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle et du côlon.

d. Contre-indications

Aucune contre-indication particulière n'est à relever, outre une hypersensibilité connue aux salicylés ou à l'un des excipients présent dans le médicament.

Cependant, la SALAZOPYRINE[®], est contre indiquée en cas d'hypersensibilité connue aux sulfamides et en cas de déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (57).

e. Effets indésirables

D'une manière générale, ces médicaments sont très bien tolérés. Seule la SALAZOPYRINE[®] possède certains effets indésirables notables, du fait de la présence de la sulfapyridine, molécule de la famille des sulfamides. Certains des effets indésirables sont liés à une réaction allergique à ce sulfamide ; avec par exemple une éruption cutanée, de la fièvre, une hépatite, une pneumopathie ou une anémie. D'autres effets indésirables peuvent être ressentis, ceux-ci seront dose-dépendants, comme par exemple une perte d'appétit, des nausées, vomissements, des céphalées, des malaises et une coloration brune des urines.

De plus, de très rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés comme effets indésirables de l'ensemble des dérivés aminosalicylés (risque inférieur à 1/500).

En ce qui concerne les formes rectales, de rares cas d'intolérances locales ont été rapportées, définies par des démangeaisons et des douleurs anales.

f. Interactions médicamenteuses

Les aminosalicylés ne modifient en général pas l'action d'autres médicaments. La SALAZOPYRINE® fait exception puisqu'elle peut être à l'origine d'interactions avec les anticoagulants antivitamine K, les sulfamides hypoglycémifiants ou la digoxine.

g. Précautions de surveillance

Lors d'un traitement prolongé par un dérivé aminosalicylé, seule une surveillance de la fonction rénale est préconisée, représentée par un dosage de la créatininémie deux fois par an.

2. Les corticoïdes

a. Spécialités

Les corticoïdes sont utilisés dans le traitement des poussées aiguës des MICI, en cures courtes. Ils ne sont jamais indiqués dans le traitement d'entretien. Les spécialités utilisées sont soit les corticoïdes systémiques, comme le méthylprednisolone MEDROL®, la prednisolone SOLUPRED® ou la prednisone CORTANCYL®, soit le budésonide ENTOCORT® ou MIKICORT®, à libération intestinale, soit les formes topiques comme les suppositoires ou les lavements en préparation magistrale de prednisolone.

Ces spécialités existent sous différentes formes galéniques décrites dans le tableau suivant.

Prednisone CORTANCYL®	Comprimés à 1 mg, 5 mg et 20 mg
Prednisolone SOLUPRED®	Comprimés à 5 mg et 20 mg Comprimés effervescents à 5 mg et 20 mg
Méthylprednisolone MEDROL®	Comprimés à 4 mg et 16 mg
Budésonide ENTOCORT®	Gélules à 3 mg
Budésonide MIKICORT®	Gélules de 3 mg

Les posologies des corticoïdes systémiques sont liées par une relation d'équivalence selon laquelle 1 mg de prednisone équivaut à 1 mg de prednisolone qui équivaut à 0,8mg de méthylprednisolone.

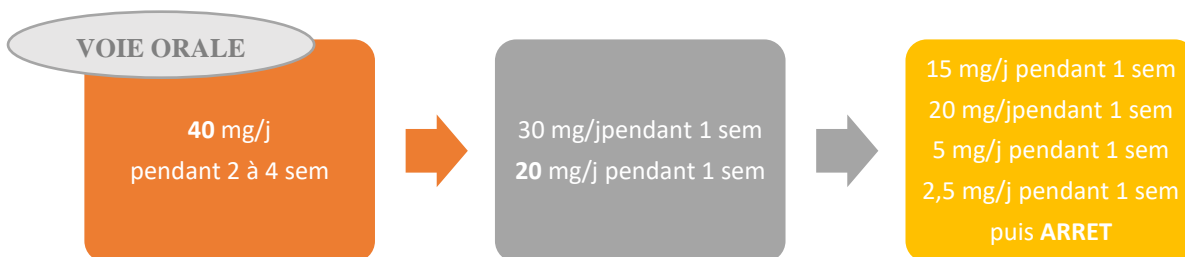
b. Indications et posologies

Les corticoïdes sont utilisés en fonction de la sévérité et de la localisation de la poussée inflammatoire lors de la crise. Une posologie maximale sera utilisée au départ, avant d'entreprendre un schéma de décroissance progressive. Ils ne doivent jamais être interrompus brutalement au risque d'entraîner un syndrome de sevrage et une rechute de la maladie. Quelle que soit la dose, les corticoïdes doivent être pris de préférence le matin au cours du repas.

Lors d'une maladie de Crohn légère à modérée avec une atteinte au niveau iléale ou colique droite, l'utilisation du budésonide ENTOCORT® sera privilégiée à une dose initiale de 9 mg en une seule prise par jour pendant 4 semaines, avant de commencer la désescalade thérapeutique par paliers mensuels de 3 mg par jour (58).

La poussée de rectocolite hémorragique distale légère à modérée sera préférentiellement traitée par des traitements locaux sous forme de suppositoires ou lavements.

En cas d'une poussée modérée à sévère d'une maladie de Crohn, ou d'une poussée modérée d'une rectocolite hémorragique, le traitement de choix sera l'utilisation des corticoïdes par voie systémique à une dose initiale de 1 mg/kg/j ou de 40 mg/j d'équivalent prednisone pendant 2 à 4 semaines. Après cette période à « pleine dose », la décroissance de posologie se fera par palier hebdomadaire de 5 à 10 mg par jour jusqu'à atteindre la dose de 20 mg/j, puis par palier hebdomadaire de 2,5 à 5 mg/j.



c. Contre-indications

Un patient présentant une infection, une mycose ou une maladie virale en évolution, non contrôlée par un traitement, ne devra pas être placé sous corticothérapie.

d. Effets indésirables

- A forte dose ou à dose prolongée, les corticoïdes diminuent la réponse immunitaire, entraînant une sensibilité accrue aux infections, en particulier opportunistes ou post-opératoires.
- Chez la population pédiatrique, l'utilisation d'une corticothérapie peut entraîner un retard de croissance et de développement pubertaire.
- De nombreux autres effets indésirables peuvent apparaître lors d'une corticothérapie prolongée : prise de poids, hyperphagie, œdèmes, rétention hydrosodée, acné, vergetures, troubles du sommeil, ostéoporose, fractures, ostéonécrose, myopathies, hypertension artérielle, hypokaliémie, insuffisance corticosurrénalienne secondaire parfois irréversible.

e. Interactions médicamenteuses

Les corticoïdes peuvent augmenter les risques de torsades de pointe s'ils sont associés à un médicament qui favorise déjà cet effet indésirable.

Associée à un autre médicament hypokaliémiant, l'utilisation d'une corticothérapie doit être surveillée et le patient devra probablement être supplémenté en potassium.

f. Précautions et surveillance

La prise de corticoïdes à forte dose et/ou sur une longue période, devra être surveillée par un dosage sanguin régulier. En effet, une supplémentation de préférence par l'alimentation, en potassium mais aussi en calcium peut être nécessaire.

La corticothérapie entraînant une stimulation de l'appétit, il est recommandé d'adopter un régime alimentaire équilibré, pauvre en graisses et en sucre rapide.

L'arrêt du tabac est également préconisé pour limiter les facteurs de risque d'athérosclérose.

Du fait de la rétention hydrosodée (réabsorption de sodium) favorisée par les corticoïdes, un régime hyposodé devra être envisagé au cours de la cure.

3. Les immunosuppresseurs

a. La ciclosporine

La ciclosporine est un puissant immunosuppresseur d'action rapide. Elle inhibe la production et la libération de l'interleukine 2 et semble bloquer les lymphocytes quiescents en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire.

La ciclosporine est retrouvée sous différentes formes galéniques reprises dans le tableau suivant. Les capsules doivent être avalées intactes.

Capsules molles en 10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg	NEORAL[®] ou SANDIMMUN[®]
Solution buvable à 100 mg/ml	NEORAL[®] ou SANDIMMUN[®]
Solution pour perfusion à 50 mg/ml	SANDIMMUN[®]

Indications et posologies

La ciclosporine ne possède pas d'indication dans la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn, elle peut cependant entrer dans la stratégie thérapeutique chez certains patients.

La ciclosporine peut être utilisée lors d'une poussée sévère de rectocolite hémorragique, en cas de résistance aux corticoïdes, dans cette indication, elle permet d'éviter le recours à la chirurgie dans 70 à 80% des cas (59). Elle est rarement utilisée au cours d'une maladie de Crohn, uniquement lorsqu'aucune autre alternative thérapeutique n'est possible.

Habituellement, elle est utilisée en injection intraveineuse à 2mg/kg, en seringue électrique pendant 5 jours, lors d'une hospitalisation. Elle est ensuite relayée par la voie orale sous forme de capsule ou de solution buvable à heure fixe, matin et soir. En général, le traitement sera arrêté après 3 mois maximum. Par la suite, un autre immunosuppresseur d'action plus lente, sera utilisé.

Effets indésirables

Au cours d'une MICI, la ciclosporine n'est utilisée que sur une courte période (3 mois maximum), on ne note ainsi aucun effet secondaire tardif.

A court terme, les effets indésirables principaux sont un dysfonctionnement rénal, un hirsutisme, une hypertension artérielle, la survenue de diarrhées, de nausées et vomissements, ainsi qu'une perte de poids pouvant aboutir à une anorexie.

De plus, comme avec tout immunosuppresseur, le risque de survenue d'une infection est augmenté.

Contre-indications

Avant de débiter un traitement par ciclosporine, il est nécessaire de s'assurer que le patient ne présente aucune contre-indication. En l'occurrence, la ciclosporine ne doit pas être utilisée chez un patient présentant une insuffisance hépatique sévère, une insuffisance rénale, une hypomagnésémie, ou une infection en cours.

Interactions médicamenteuses

Comme avec tout médicament immunosuppresseur, les vaccins vivants atténués ne doivent pas être utilisés au cours du traitement. Ceux-ci comprennent les vaccins contre la fièvre jaune, les oreillons, la rubéole, la rougeole, la tuberculose ou la varicelle.

La ciclosporine est un inhibiteur du cytochrome P450 3A4, et de la glycoprotéine P, transporteur actif d'efflux.

Les médicaments ou aliments inducteurs du cytochrome P450 3A4 ou de la glycoprotéine P, peuvent augmenter les taux circulants de ciclosporine, et sont donc contre-indiqués. On peut citer par exemple les barbituriques, la carbamazépine ou le millepertuis.

De même, les médicaments ou aliments inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 ou de la glycoprotéine P, peuvent diminuer les taux circulants de ciclosporine, et sont donc contre-indiqués. On peut citer par exemple les macrolides, le diltiazem, la nifédipine, le jus de pamplemousse, l'amiodarone ou les antifongiques azolés.

De plus, une prudence est requise lors de l'utilisation concomitante de la ciclosporine avec un médicament néphrotoxique, les risques d'effets indésirables rénaux sont additionnés.

Précautions et surveillance

Avant l'instauration du traitement, les fonctions rénale et hépatique doivent être évaluées. L'hypomagnésie éventuelle doit être corrigée.

Tout au long du traitement, le risque d'insuffisance rénale justifie le dosage régulier de la créatininémie, associée à une réévaluation des posologies si nécessaire.

En cas de risque infectieux élevé, il peut être nécessaire d'avoir recours à une antibioprofylaxie.

b. Les thiopurines

Les thiopurines sont des substances issues de la classe des antimétabolites, analogues de bases puriques. Elles regroupent trois molécules qui sont l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et la 6-thioguanine. Cette dernière n'étant plus utilisée en raison de sa toxicité hépatique.

Ces molécules sont des immunosuppresseurs d'action lente. Elles interfèrent directement avec la synthèse des acides nucléiques et inhibent ainsi la réplication cellulaire.

Indications

Les thiopurines peuvent être utilisées seules en traitement d'entretien d'une MICI de sévérité légère à modérée, ou bien en association dans les formes modérées à sévères.

Selon le consensus européen actuel, les indications des thiopurines dans les MICI sont indiquées dans les tableaux suivants (60) :

Maladie de Crohn
Corticorésistance ou corticodépendance
Poussée inaugurale traitée par corticoïdes
Atteinte oeso-gastro-duodénale
Atteinte étendue de l'intestin grêle (>100cm)
Lésions ano-périnéales complexes
Rechute dans l'année suivant une poussée iléo-caecale ou colique sévère
Rechute dans les 3 mois suivant toute poussée

Rectocolite hémorragique
Corticorésistance ou corticodépendance
Rémission obtenue par la ciclosporine
Poussées fréquentes chez des patients recevant un traitement optimal par 5-ASA
Poussées fréquentes chez des patients ne tolérant pas les 5-ASA
Rémission obtenue après un traitement corticoïde intraveineux intensif

Spécialités

Azathioprine IMUREL®	Comprimés pelliculés à 25 mg et 50 mg Poudre pour solution injectable IV à 50 mg
6-Mercaptopurine PURINETHOL®	Comprimés à 50 mg

L'azathioprine est transformée en 6-mercaptopurine dans l'organisme, l'IMUREL® est donc un dérivé du PURINETHOL®. Utilisés à doses différentes, leur action et leur efficacité sont considérées comme équivalentes. Cependant en France, on utilise plutôt l'IMUREL®, car le laboratoire qui le commercialise a fait les démarches pour obtenir l'AMM dans les MICI, or ceci n'a pas été fait pour le PURINETHOL®. Ce dernier peut tout de même être utilisé dans certains cas, notamment lorsque le patient a présenté des effets indésirables avec l'IMUREL®.

La posologie est à adapter à chaque patient et est en général comprise entre 2 et 2,5 mg/kg/j d'IMUREL® et entre 1 et 1,5 mg/kg/j de PURINETHOL®.

L'IMUREL® comme le PURINETHOL® peut être utilisé en combo-thérapie, c'est à dire en association avec un anticorps monoclonal comme l'Infliximab. L'objectif est alors de combiner l'effet anti-inflammatoire des deux molécules, et de réduire le développement d'anticorps dirigés contre les biothérapies. L'efficacité des deux molécules combinées s'est révélée supérieure à l'efficacité de chacune de ces molécules utilisée en monothérapie (61).

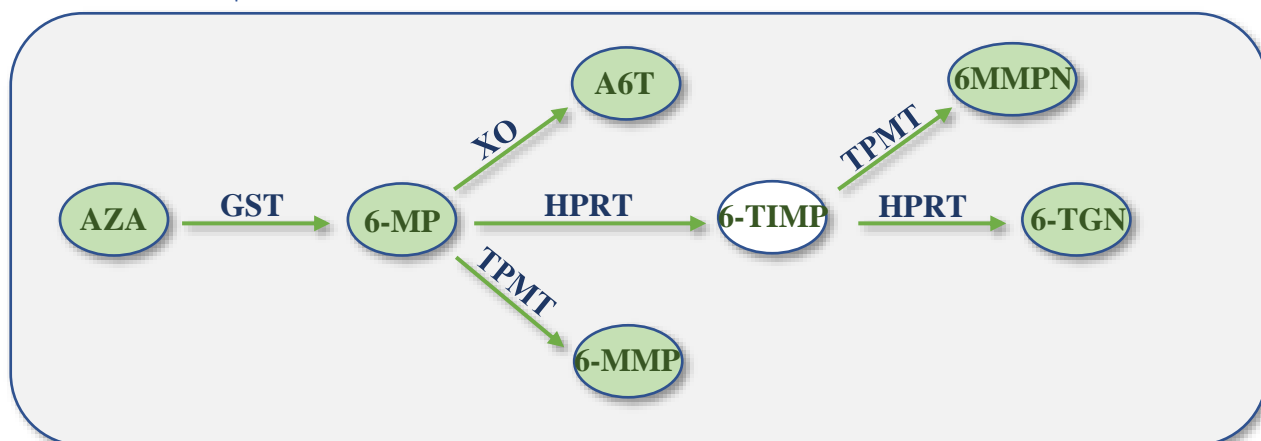


Figure 10 - Schéma du métabolisme simplifié des thiopurines

AZA : Azathioprine

6-MP : 6-mercaptopurine

A6T : Acide 6-thiourique

6-MMP : 6-méthylmercaptopurine

6-TIMP : 6-thioinosine monophosphate

6-MMPN : 6-méthylmercaptopurine ribonucléotide

6-TGN : 6-thioguanine

GST : Glutathion S-transférase

XO : Xanthine oxydase

HPRT : Hypoxanthineguanosine phosphoribosyl transferase

TPMT : Thiopurine méthyltransferase

Dans l'organisme, l'azathioprine est rapidement transformée en 6-mercaptopurine. Elle est ensuite métabolisée par trois voies enzymatiques différentes (62) :

- La xanthine oxydase conduit à la formation de l'acide-6-thiourique, métabolite inactif, éliminé dans les urines.
- Le TPMT conduit à la formation de la 6-méthylmercaptopurine, dérivé également inactif.
- La HPRT permet la formation de la 6-Thioguanine, métabolite actif immunosuppresseur, qui, en concentration trop importante, s'accumule au niveau des cellules sanguines induisant une toxicité hématologique. Dans la cascade enzymatique conduisant à la 6TGN, un métabolite intermédiaire, la 6-MMP sera responsable de la toxicité hépatique de cette classe thérapeutique.

Aujourd'hui, une grande source de variabilité interindividuelle de réponse aux thiopurines a été mise en évidence. La principale source de cette variabilité est génétique et on retrouve dans la

population 3 niveaux d'activité de la TPMT : 89% de la population possèdent une activité de l'enzyme haute, 11% une activité intermédiaire, et 0,3% une activité indétectable (62).

Les patients qui ont un déficit partiel de l'activité de la TPMT ont un risque augmenté de toxicité hématologique, les doses d'azathioprine doivent être diminuées de 30 à 70%. Pour ceux qui ont un déficit total en TPMT, le recours aux thiopurines est fortement déconseillé, le risque d'aplasie médullaire étant trop élevé.

Effets indésirables

L'apparition de nausées et de vomissements en début de traitement est très fréquente, mais, habituellement transitoire. Ces effets disparaissent en quelques jours ou quelques semaines sans modification de doses. Des symptômes rebelles peuvent engendrer une réduction ou une répartition journalière des doses, voire, un arrêt du médicament.

Une allergie aux thiopurines peut apparaître entre la deuxième et la huitième semaine de traitement. Les signes cliniques sont l'apparition d'un rash cutané, un syndrome grippal ou une pancréatite pouvant conduire à un arrêt du traitement par thiopurine ou un passage de l'IMUREL® au PURINETHOL®.

La toxicité hématologique due à la 6-thioguanine peut être sévère et doit donc être surveillée tout au long du traitement. Cet effet indésirable est considéré comme prévisible chez un patient sur deux, par le dosage de la TPMT.

Une cytolyse ou une cholestase minime précoce peuvent également apparaître lors du traitement, mais régressent en général spontanément. Dans le cas contraire, il faudra essayer une diminution ou un fractionnement des doses.

Une perte de cheveux peut survenir pendant le traitement. Les verrues et condylomes sont fréquents lors d'un traitement par thiopurine.

Contre-indications

- Les thiopurines sont contre-indiqués chez un patient présentant un déficit total en TPMT.
- Le traitement ne doit pas être instauré chez un patient ayant un cancer évolutif en cours. Les recommandations demandent un délai de 5 ans après guérison d'un cancer pour débiter un traitement par thiopurine.
- Ces traitements sont contre-indiqués chez les patients avec un syndrome d'immunodéficience humaine (SIDA) avéré.
- Les thiopurines augmentent les effets carcinogènes des rayons UV sur la peau, il est donc recommandé de ne pas s'exposer au soleil sans une protection adaptée.

Interactions médicamenteuses

L'association avec l'allopurinol est déconseillée car ce dernier est un inhibiteur de la xanthine oxydase. Le risque de toxicité hématologique serait alors augmenté.

La phénytoïne est contre-indiquée en association avec une forme injectable de thiopurine, en raison du risque de convulsions causé par une diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en association avec tout immunosuppresseur.

Précautions et surveillances

- Les sérologies virales sont nécessaires avant de débiter le traitement : VIH, virus de l'hépatite B, de l'hépatite C, virus Varicelle-Zona et l'EBV (mononucléose infectieuse) (63).
- L'équipe médicale peut également réaliser un test de dépistage d'un polymorphisme génétique de la TPMT afin de prévoir la réponse au traitement.
- Une optimisation des doses utilisées peut être réalisé en dosant les métabolites 6-TGN et 6-MMP.

c. Le méthotrexate

Le méthotrexate est un immunosuppresseur avec une action antimétabolique qui induit une inhibition de la synthèse d'ADN. Il possède également un effet anti-inflammatoire sur les polynucléaires neutrophiles et sur les monocytes/macrophages induisant une diminution de synthèse des leucotriènes et des interleukine 6 et 8.

Spécialités

Nom commercial	Forme galénique
IMETH [®]	Voie orale, comprimés à 2,5mg et 10mg En seringue préremplie à 25mg/ml dans des seringues de 0,5ml à 1 ml
METOJECT [®]	Stylo prérempli à 10mg/0,2ml dans des stylos de 0,15ml à 0,60ml Seringue préremplie à 10mg/0,2ml dans des seringues de 0,15ml à 0,50ml
NORDIMET [®]	Stylos prérempli de 7,5mg, 10mg, 12,5mg, 15mg, 17,5mg, 20mg, 22,5mg et 25mg
NOVATREX [®]	Voie orale, comprimés à 2,5mg
PREXATE [®]	Seringue préremplie de 7,5mg, 10mg, 12,5mg, 15mg, 17,5mg, 20mg et 25mg
LEDERTREXATE [®]	Solution injectable à 50mg/2ml

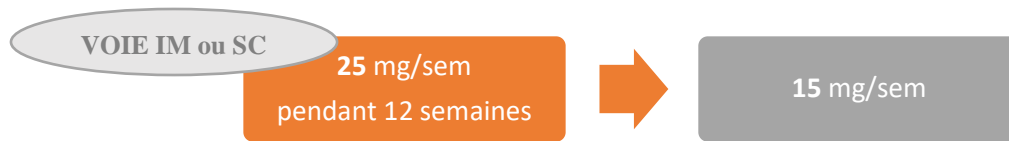
Indications et posologies

Le méthotrexate peut être utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn, mais n'a pas encore fait ses preuves dans la rectocolite hémorragique. Au cours de la maladie de Crohn, le méthotrexate est réservé aux formes légères à modérées, en impasse thérapeutique, en cas de dépendance aux corticoïdes, de lésions périanales, de rechutes trop fréquentes. Il peut être utilisé seul ou en association avec un anti-TNF α ou une autre biothérapie.

La réponse à un traitement par méthotrexate est trop lente pour résoudre une situation urgente, il ne peut donc pas correspondre à un traitement de la crise.

Le méthotrexate ayant une mauvaise biodisponibilité par voie orale, est préférentiellement utilisé en injection intramusculaire ou sous-cutanée. En général, la dose prescrite en début de traitement

est d'une injection de 25mg de méthotrexate une fois par semaine pendant environ 12 semaines, qui peut être diminué par la suite à 15mg par semaine (64).



Habituellement, les premières injections sont faites par un professionnel de santé en intramusculaire, grâce à des seringues préremplies. On privilégiera ensuite les stylos d'injection en sous-cutanée profond, pour permettre l'autonomie du patient. Les injections doivent être réalisées chaque semaine, le même jour.

Afin d'éviter certains effets indésirables, notamment l'effet anti-folique du méthotrexate, une supplémentation en acide folique SPECIAFOLDINE® est prescrite tous les jours sauf le jour de prise du méthotrexate, ou uniquement une fois par semaine selon les patients.

Effets indésirables

Les doses de méthotrexate utilisées dans les MICI sont relativement plus faibles que celles utilisées dans d'autres indications, et beaucoup d'effets indésirables décrits dans le résumé des caractéristiques du produit ne concernent que les utilisations à fortes doses (65).

Le méthotrexate possède ainsi une forte toxicité hématologique, mais qui reste peu fréquente aux doses utilisées dans la maladie de Crohn. Il s'agit par exemple d'une diminution du taux de leucocytes, de globules rouges ou bien d'une thrombopénie.

A forte doses, le méthotrexate est également responsable d'une toxicité hépatique, très rare, voire absente au cours des MICI, mais qui nécessite une surveillance et une grande prudence en cas de maladie hépatique déjà existante.

Le traitement peut être à l'origine de symptômes allergiques cutanés ou d'une intolérance pulmonaire caractérisée par une toux persistante associée ou non à une fièvre. Ces effets peuvent être graves et doivent faire l'objet d'une réévaluation du traitement par le médecin.

Contre-indications

Le méthotrexate est formellement contre-indiqué durant la grossesse du fait de ses effets tératogènes, une contraception efficace est indispensable.

Interactions médicamenteuses

Le méthotrexate ne doit pas être utilisé en association avec le cotrimaxole BACTRIM[®], les salicylés, les antiinflammatoires non stéroïdiens et la pénicilline qui risquent d'augmenter sa toxicité hématologique.

Précautions et surveillances

- Une vérification de l'absence de grossesse ou de la présence d'une contraception efficace est nécessaire avant l'instauration du traitement.
- Du fait de la toxicité hématologique, une Numération de la formule sanguine NFS doit être réalisée toutes les semaines durant le premier mois de traitement, puis tous les mois ou tous les trois mois maximum, pendant toute la durée du traitement.
- Habituellement, une surveillance des fonctions hépatiques à travers un dosage des transaminases est réalisée au même rythme que les NFS.

d. Le thalidomide

Le thalidomide, THALIDOMIDE CELGENE[®], en gélules dosées à 50mg, peut être utilisé en ATU au cours d'une maladie de Crohn.

Ce médicament a fait parler de lui dans les années 1950 car, utilisé comme anti-nauséux chez les femmes enceintes, il s'est révélé être à l'origine de graves malformations congénitales chez les nouveau-nés.

Aujourd'hui, et depuis 2003, il bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) notamment dans la maladie de Crohn active. Il présente des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs dues à une inhibition de la production de TNF α . Le recours au thalidomide ne devra être envisagé qu'en cas d'échec des traitements conventionnels et des anti-TNF α (66).

Dans ces cas-là, le thalidomide est utilisé à la posologie de 50 à 100mg/j chez l'adulte et entre 1,5 et 2,5mg/kg/j chez l'enfant.

La prise doit se faire le soir, avant le coucher, pour palier aux effets de somnolence entraînés par le médicament.

Effets indésirables

Les données actuelles et les essais réalisés démontrent l'efficacité du thalidomide dans la maladie de Crohn. Cependant, la survenue d'effets indésirables limite très souvent son utilisation prolongée.

L'effet tératogène est le principal effet indésirable, il est très surveillé. Le suivi des femmes en âge de procréer est obligatoire afin de s'assurer de l'absence de grossesse chez la patiente.

Des neuropathies périphériques relativement fréquentes et graves peuvent survenir et doivent donc être surveillées tout au long du traitement. Il existe également une toxicité hématologique définie par un risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire augmenté.

Les patients traités par thalidomide ont un risque de somnolence augmenté, d'où la recommandation de prise au moment du coucher.

Quelques réactions cutanées graves, très rares, ont été écrites et sont à surveiller. Il s'agit principalement du syndrome de Lyell.

Précautions et surveillances

L'instauration du traitement nécessite l'envoi au laboratoire d'un recueil d'accord de soins complété et signé par le patient. La délivrance du médicament se fait seulement sur présentation du carnet-patient rempli par le médecin, contenant notamment les dates de chaque prescription et les dates des tests de grossesses négatifs.

Pour les femmes en âge de procréer, un test de grossesse négatif est obligatoire pour débiter le traitement. L'utilisation d'une contraception efficace est nécessaire, accompagné d'un test de grossesse réalisé tous les mois durant le traitement. La date de réalisation de ce test doit être inscrit

dans le carnet patient, afin d'avoir l'autorisation médicale de poursuivre le traitement pour un nouveau mois.

En raison du risque hématologique, un traitement prophylactique antithrombotique est préconisé chez les patients présentant d'autres facteurs de risques thrombotiques.

4. Les biothérapies

Au cours des dernières années, les connaissances ont progressé dans la compréhension des phénomènes immunitaires associées aux MICI. Le développement de biothérapies ayant une action sélective sur l'inflammation et l'immunité, a permis de considérablement modifier le plan de prise en charge des MICI et de modifier l'histoire naturelle de ces maladies. L'objectif est de diminuer le recours aux corticoïdes à fortes doses.

a. Anti-TNF

Le TNF α ou *Tumor Necrosis Factory* α , est une cytokine pro-inflammatoire produite essentiellement par les macrophages. Il joue un rôle primordial dans le processus inflammatoire par plusieurs actions : la libération de cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines 1 et 6, la stimulation de gènes favorisant le recrutement de cellules de l'immunité, et la stimulation de la sécrétion par le foie de protéines de l'inflammation dont la protéine C réactive (67).

Aujourd'hui, cinq médicaments appartenant à la classe des anti-TNF α sont commercialisés, trois sont utilisés dans le traitement des MICI, l'infliximab REMICADE[®], FLIXABI[®], REMSIMA[®], INFLECTRA[®], l'adalimumab HUMIRA[®], AMGEVITA[®], IMRALDI[®], HYRIMOZ[®], HULIO[®], IDACIO[®] et le golimumab SIMPONI[®].

Cependant, une immunisation aux anti-TNF α peut apparaître à moyen ou long terme, il s'agit du développement d'anticorps dirigés contre le médicament, qui peut diminuer l'efficacité de celui-ci. Une prise concomitante d'immunosuppresseurs tels que l'azathioprine ou le méthotrexate peut permettre de diminuer le risque d'immunisation mais ce risque ne sera jamais totalement éliminé.

Infliximab REMICADE[®], INFLECTRA[®], REMSIMA[®], FLIXABI[®]

L'infliximab REMICADE[®], anticorps monoclonal chimérique (75% humain et 25% murin) de la classe des anti-TNF α , a obtenu en 2000 une AMM dans le traitement de la maladie de Crohn, et en 2006 (68) dans le traitement de la rectocolite hémorragique.

Au fil des années, trois médicaments biosimilaires du REMICADE[®] ont été commercialisés. L'INFLECTRA[®] fut le premier en 2013, puis le REMSIMA[®] en 2014, et enfin le FLIXABI[®] en 2016. Tous se présentent sous la même forme galénique, avec la même voie d'administration, le même dosage et la même composition en excipients que le REMICADE[®].

L'infliximab est disponible sous forme de poudre pour solution diluée pour perfusion intraveineuse, dosé à 100mg.

Indications et posologies

L'infliximab est utilisé au cours d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique dans certains cas particuliers :

- Lors d'une poussée sévère d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique, résistante à une corticothérapie et/ou à l'utilisation d'immunosuppresseurs, ou bien lorsque ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés chez les patients.
- Les patients atteints d'une fistule compliquant une maladie de Crohn, sans amélioration malgré le recours aux traitements habituels comme les antibiotiques, les immunosuppresseurs ou un drainage chirurgical.

Le schéma d'administration est adapté à chaque patient. Les posologies d'initiation sont d'une dose en semaine 0, une en semaine 2, une en semaine 6, puis le schéma se régule avec une injection toutes les huit semaines. Les injections sont faites en milieu hospitalier, par perfusion intraveineuse lente, d'une durée d'environ 2 heures pour les premières injections, diminuée à 1 heure en cas de bonne tolérance. La durée de perfusion et la dose administrée peuvent être rallongées et/ou diminuées selon le cas patients.



La tolérance peut être améliorée par l'utilisation, avant chaque perfusion, d'une injection de corticoïdes et/ou d'antihistaminiques.

Adalimumab HUMIRA[®], AMGEVITA[®], IMRALDI[®], HYRIMOZ[®], HULIO[®], IDACIO[®]

L'adalimumab HUMIRA[®], anticorps monoclonal d'origine humaine de la classe des anti-TNF α , a obtenu en 2007 une AMM dans le traitement de la maladie de Crohn et en 2012 dans le traitement de la rectocolite hémorragique.

Au fil des années, cinq médicaments biosimilaires de l'HUMIRA[®] ont été commercialisés. L'AMGEVITA[®] fut le premier en mars 2017, puis l'IMRALDI[®] en août 2017, l'HYRIMOZ[®] en juillet 2018, l'HULIO[®] en septembre 2018 et enfin l'IDACIO[®] en avril 2019.

Spécialités

HUMIRA[®]	Seringue préremplie pour IV 20mg, 40mg et 80mg Stylo préremplie pour IV 40mg et 80mg
AMGEVITA[®]	Seringue préremplie pour IV 20mg et 40mg Stylo préremplie pour IV 40mg
IMRALDI[®]	Seringue préremplie pour IV 40mg Stylo préremplie pour IV 40mg
HYRIMOZ[®]	Seringue préremplie pour IV 40mg Stylo préremplie pour IV 40mg
HULIO[®]	Seringue préremplie pour IV 40mg Stylo préremplie pour IV 40mg Solution pour IV en flacon à 40mg/0,8ml
IDACIO[®]	Seringue préremplie pour IV 40mg Stylo préremplie pour IV 40mg Solution pour IV en usage pédiatrique à 40mg/0,8ml

Aucun biosimilaire ne présente le dosage à 80mg.

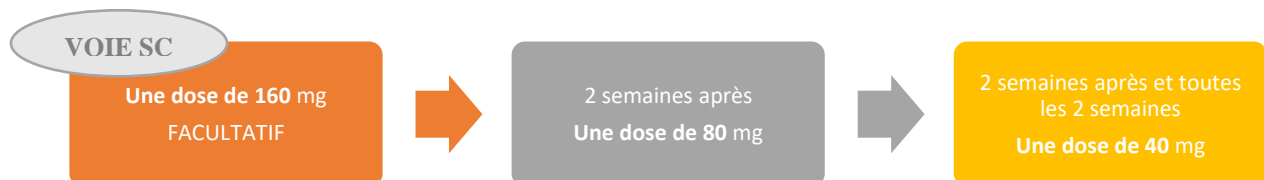
Indications et posologies

L'adalimumab est utilisé au cours d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique dans certains cas particuliers :

- Lors d'une poussée modérée à sévère d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique, résistante à une corticothérapie et/ou à l'utilisation d'immunosuppresseurs, ou bien lorsque ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés chez les patients.
- Dans un traitement de fond de la maladie de Crohn, lorsque l'adalimumab a montré son efficacité dans le traitement de la poussée, afin d'éviter une rechute.
- Dans le traitement d'une poussée chez un patient qui était répondeur à l'infliximab initialement, mais qui y est devenu résistant ou qui ne le tolère plus.

Encore une fois, la posologie est adaptée en fonction du patient. Habituellement, le schéma d'instauration est d'une dose à 160mg par voie sous-cutanée, en une fois, suivie d'une dose de 80mg deux semaines après. Parfois, la dose initiale est de 80mg, suivie d'une dose à 40mg deux semaines après (69).

Si le patient répond, un traitement d'entretien par une dose de 40mg toutes les deux semaines sera mis en place.



Le traitement doit être injecté par voie sous-cutanée par un professionnel de santé ou par le patient lui-même, après une formation à la technique d'injection.

Golimumab SIMPONI®

Le golimumab, anticorps monoclonal humain recombinant, a obtenu une autorisation de mise sur le marché en octobre 2009.

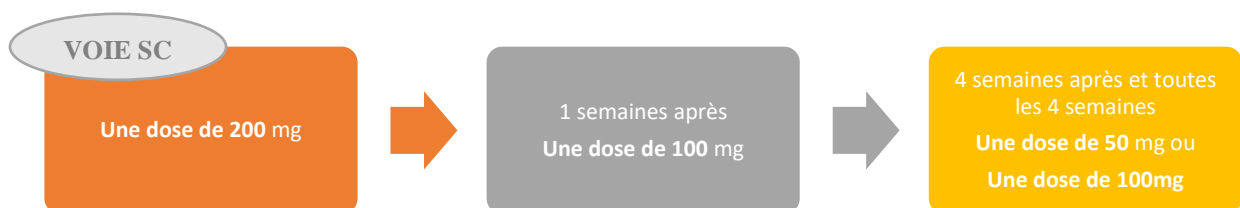
Galénique

SIMPONI® stylo prérempli	50mg et 100mg
SIMPONI® seringue préremplie	50mg et 100 mg

Indications et posologies

Le golimumab SIMPONI® possède, depuis 2014, une AMM dans le traitement de la rectocolite hémorragique modérée à sévère, active, chez les patients présentant une contre-indication aux premières lignes de traitement comme les corticoïdes ou les thiopurines, ou qui n'ont pas présenté de réponse à ces traitements (70). En revanche, il ne possède pas d'indication dans le traitement de la maladie de Crohn.

L'administration du traitement se fait par des injections sous-cutanées par le patient lui-même (via le stylo) ou par un professionnel de santé habilité. Le plan de posologie est le suivant : une injection initiale à 200mg, une seconde injection sept jours plus tard à 100mg, puis une dose de 50mg toutes les quatre semaines chez les patients pesant moins de 80kg, ou une dose de 100mg toutes les quatre semaines pour ceux pesant plus de 80kg (71).



Le médicament doit être stocké au réfrigérateur entre +2 et +8°C, mais placé à température ambiante 30 minutes à une heure avant de procéder à l'injection.

Effets indésirables

Les anti-TNF α sont des médicaments induisant une diminution des défenses immunitaires, et à ce titre, ils exposent le patient à un risque accru d'infections. On retrouve en particulier la tuberculose, qui peut être réactivée chez des patients avec une infection latente non traitée, mais également des infections respiratoires hautes, des pneumonies, des bronchites ou des sinusites, ainsi que toute autre infection bactérienne, virale ou fongique.

Le traitement peut également être à l'origine d'une anémie, d'une fatigue, de l'apparition progressive de vertiges, d'arythmie, d'hypertension artérielle, d'éruption cutanées, de maux de tête, de maux de gorge ou d'enrouement ou encore d'écoulement nasal.

Interactions médicamenteuses

Comme avec tout médicament diminuant l'immunité, les vaccins vivants atténués ne doivent pas être utilisés au cours du traitement. Ceux-ci comprennent les vaccins contre la fièvre jaune, les oreillons, la rubéole, la rougeole, la tuberculose ou la varicelle.

Contre-indications

Du fait des effets indésirables potentiels de ces anti-TNF α , ces médicaments sont contre-indiqués dans les cas suivants : tuberculose active, infection grave ou insuffisance cardiaque.

Précautions et surveillances

Avant une instauration de traitement, il est nécessaire de s'assurer de plusieurs points :

- L'absence d'infection latente, en particulier de la tuberculose ou d'une infection par le VIH ou le VHB. Pour cela, il faudra donc vérifier les vaccinations du patient, et peut-être réaliser un test sanguin à la recherche de ces infections.
- L'absence de maladies cardiaques graves.
- L'absence de cancer en cours ou survenus dans les 5 dernières années.

b. Les Anti-intégrines

Les intégrines sont des molécules hétérodimériques, composées d'une sous-unité α et d'une sous-unité β , situées à la surface des lymphocytes T circulants. Leur rôle est de permettre le recrutement de ces cellules au niveau d'un tissu inflammatoire. Elles fixent des molécules d'adhésion, de type

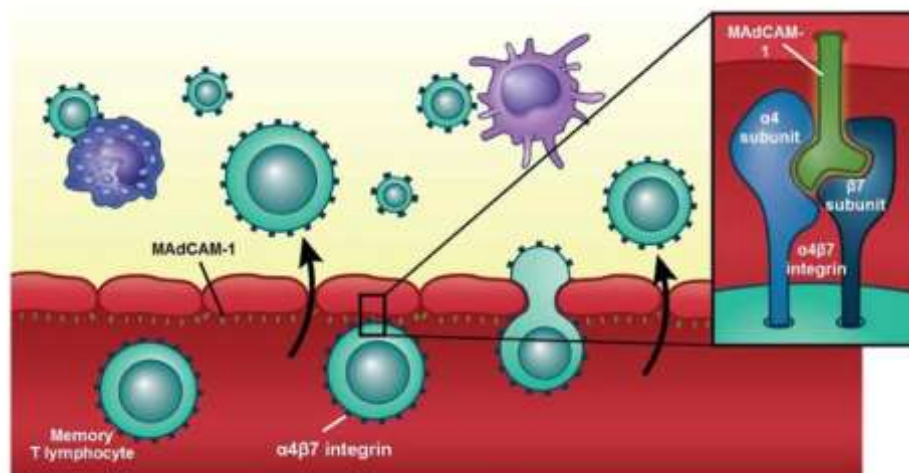
adressine située au niveau de la barrière endothéliale, permettant alors l'adhésion des lymphocytes T et ainsi leur transmigration.

Au cours d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique, le recrutement des cellules lymphocytaires au niveau des tissus inflammatoires du tube digestif est anormalement élevé, ce qui participe à l'amplification et à la prolongation de l'inflammation.

La première biothérapie de la classe des anti-intégrines est le natalizumab TYSABRI[®], inhibiteur de la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines. Il a obtenu une AMM en 2006 et est commercialisé depuis 2007. Aujourd'hui une surveillance renforcée a été demandée car un effet indésirable peu fréquent mais grave a été rapporté, l'encéphalopathie à virus JC (John Cunningham), infection du cerveau.

Aujourd'hui des anticorps plus spécifiques des intégrines retrouvées au niveau du tractus gastro-intestinal ont été développés pour le traitement des MICI. Il s'agit de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, qui se lie spécifiquement à l'adressine MadCAM-1 (72).

Ainsi, en 2014, le vedolizumab ENTYVIO[®] a obtenu une AMM dans le traitement des MICI, et une autre molécule, l'etrolizumab, fait ses preuves dans des essais de phase III.



Briskin M, et al. *Am J Pathol.* 1997;151:97-110.^[3]MAcAM-1 = mucosal addressin cell adhesion molecule-1

Vedolizumab, ENTYVIO®

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal, totalement humanisé, de type IgG1 qui neutralise de façon spécifique l'intégrine $\alpha4\beta7$ humaine.

Indication et posologie

Aujourd'hui, le vedolizumab est indiqué dans le traitement des poussées d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique modérée à sévère, après échec thérapeutique des autres traitements conventionnels, y compris, les anti-TNF α , ou en cas de non-tolérance de ceux-ci.

Il existe une forme galénique, en poudre pour solution à diluer pour perfusion, sous le nom de spécialité ENTYVIO®, à conserver au réfrigérateur entre 2 et 8°C avant utilisation. Une forme sous-cutanée pourrait être bientôt disponible (73). Le médicament est administré sous forme de perfusion de 30 minutes, en milieu hospitalier. Le patient doit rester sous surveillance médicale pendant toute la durée de l'administration et jusqu'à deux heures après pour les trois premières administrations. Par la suite, la surveillance pourra être réduite à une heure.

La posologie initiale est de 300mg le premier jour, puis la même dose après 2 semaines et après 6 semaines. Ensuite, en traitement d'entretien, la posologie sera d'une dose de 300mg toute les huit semaines. Le traitement est en général accompagné d'une corticothérapie.



Dans le cas où aucun bénéfice n'apparaît dans les 10 premières semaines pour la rectocolite hémorragique ou dans les 14 premières semaines pour la maladie de Crohn, la poursuite du traitement devra être réévaluée.

Chez les patients répondeurs, en revanche, les corticostéroïdes pourront être réduits ou arrêtés.

Effets indésirables

Du fait de la commercialisation plutôt récente de l'ENTYVIO[®], seuls des effets indésirables à court terme ont pu être mis en évidence. Une évaluation de la tolérance à long terme est en cours. Aujourd'hui, les effets répertoriés sont listés ci-dessous.

- Infections : rhinopharyngite ou toute infection des voies respiratoires supérieures
- Hypersensibilité : rare et souvent mineure
- Tumeurs : le risque de développer une tumeur est plus élevé chez les patients atteints d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique. La prise d'immunomodulateurs peut potentiellement augmenter ce risque. Même si les essais cliniques ne le mettent pas en évidence, une surveillance est conseillée (74).
- Autres effets indésirables : Céphalées, hypertension, maux de gorge et arthralgie.

Contre-indication

Au vu des effets indésirables causés par le médicament, toute infection active sévère telle qu'une tuberculose ou une leucoencéphalopathie multifocale progressive (infection du cerveau provoqué par le virus JC) par exemple, contre-indique l'administration du médicament.

Durant le traitement, les vaccins vivants atténués sont également contre-indiqués.

Précautions

L'instauration du traitement n'aura lieu qu'après la réalisation d'un bilan sanguin complet, avec la vérification de l'absence d'infection comme la tuberculose en cours.

Etrolizumab

Une nouvelle molécule de la famille des anti-intégrines, l'etrolizumab, est en cours d'étude actuellement, en injection sous-cutanée.

L'etrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé, de la classe des IgG1, ciblant spécifiquement la sous-unité $\beta 7$ des intégrines humaines. Il inhibe donc la fixation de l'adressine MadCAM-1 sur les intégrine $\alpha 4\beta 7$ et $\alpha \epsilon \beta 7$. Plus de 95% des lymphocytes T intraépithéliaux du tractus gastro-intestinal expriment cette intégrine $\alpha \epsilon \beta 7$. Chez les patients atteints d'une MICI, le ligand de cette intégrine, la ϵ -cadhérine, est surexprimé au niveau du côlon. Cet anticorps permet d'inhiber la migration des cellules lymphocytaires au niveau intestinal ainsi que leur rétention en milieu intraépithélial.

Cette nouvelle molécule a démontré son efficacité dans la rectocolite hémorragique dans un essai de phase II, et est actuellement en essai de phase III dans deux études nommées BERGAMOT et HICKORY (75), dans la maladie de Crohn. Les premières données apparaissent encourageantes (76).

c. Les Anti-interleukines

Les interleukines 12 (IL-12) et 23 (IL-23) sont des cytokines intervenant dans le processus inflammatoire (77) impliqué au cours de la maladie de Crohn. En bloquant l'activité de ces interleukines, le système immunitaire sera ralenti, diminuant les inflammations caractéristiques de la maladie.

Aujourd'hui, une seule molécule est utilisée dans le traitement de la maladie de Crohn. En effet, depuis novembre 2016, l'ustekinumab a une AMM dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, lorsque les patients ont une réponse insuffisante ou une intolérance aux traitements conventionnels incluant un immunosuppresseur ou un corticoïde, et au moins un anti-TNF α (78). Elle ne possède en revanche aucune indication dans la rectocolite hémorragique.

Ustekinumab, STELARA®

L'ustekinumab est un anticorps bivalent, produit en génie génétique par la technique de l'ADN recombinant. Il est donc fabriqué par des cellules, dans lesquelles un gène codant pour l'anticorps a été inséré, les rendant aptes à produire la molécule attendue.

Spécialités

L'ustekinumab est commercialisé aujourd'hui sous le nom de STELARA[®], sous trois formes détaillés dans le tableau suivant.

STELARA [®] en flacon pour injection SC	45 mg
STELARA [®] seringue préremplie SC	45 mg et 90 mg
STELARA [®] solution à diluer pour perfusion IV	130 mg

La présentation pour perfusion dosée à 130mg est uniquement disponible en milieu hospitalier.

Posologie

Le traitement doit être instauré en milieu hospitalier. La dose d'initiation, relativement élevée, doit être administrée par perfusion intraveineuse. Cette dose sera définie en fonction du poids du patient et correspond à 6 mg/kg. Trois catégories de patients sont considérées, comme l'indique le tableau suivant (79). Aujourd'hui, c'est la solution à diluer pour perfusion dosée à 130mg qui est utilisé pour cette dose d'initiation.

	Dose initiale
Moins de 55kg	260mg
Entre 55 et 85kg	390mg
Plus de 85kg	520mg

Huit semaines plus tard, la première dose d'entretien à 90mg sera administrée en voie sous-cutanée. Ensuite, les doses seront administrées toutes les 8 ou 12 semaines, selon l'avis du médecin. Le patient pourra alors lui-même procéder aux injections.



Le STELARA® peut être utilisé seul, ou souvent en association avec de l'azathioprine, de la 6-mercaptopurine ou du méthotrexate.

Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent est la survenue d'une infection des voies respiratoires.

Moins fréquemment, on peut retrouver des maux de tête, des nausées, des vomissements, des diarrhées ou des douleurs musculaires.

De rares cas d'érythrodermies et de desquamations cutanées ont été relevés chez des patients quelques jours après l'instauration d'un traitement par STELARA® (80). Cet effet indésirable a particulièrement été retrouvé chez des patients initialement atteints de psoriasis, mais nécessite tout de même une attention particulière chez tous les patients traités.

Contre-indications

Les interleukine 12 et 23 participent également à la lutte contre les infections. De ce fait, en cas d'infection évolutive, l'administration de STELARA® est à éviter.

Le STELARA® en seringue préremplie devra également être évité en cas d'allergie au latex. En effet, la protection enveloppant l'aiguille est composée d'un caoutchouc naturel dérivé du latex, pouvant induire des réactions allergiques.

Durant le traitement, les vaccins vivants atténués sont également contre-indiqués.

Précautions et surveillance

Comme avec les Anti-TNF α , avant une instauration de traitement, il est nécessaire de s'assurer de plusieurs points :

- L'absence d'infection latente, en particulier de la tuberculose ou d'une infection par le VIH ou le VHB. Pour cela, il faudra donc vérifier les vaccinations du patient, et peut-être réaliser un test sanguin à la recherche de ces infections.
- L'absence de cancer en cours ou survenus dans les 5 dernières années. Il s'agit d'une précaution, afin d'éviter qu'une baisse de l'immunité puisse favoriser la récurrence.

5. Nouvelles classes thérapeutiques dans les MICI

a. Les anti-JAK

Les Janus kinases (JAK) sont des enzymes de la famille des tyrosine-kinases impliquées dans de multiples voies de signalisation intracellulaire. Elles phosphorylent un résidu tyrosine de certaines protéines intracellulaire spécifiques afin d'entamer une cascade de signalisation. Les substrats activés par cette signalisation sont des facteurs de transcription qui migreront jusqu'au noyau cellulaire afin de moduler l'expression génétique.

Tofacitinib, XELJANZ®

Le tofacitinib est un inhibiteur sélectif des Janus kinases 1, 2 et 3. En inhibant les JAK1 et JAK3, elle atténue une signalisation cellulaire particulière, qui diminue la synthèse des interleukines 2, 4, 6, 7, 9, 15 et 21, et des interférons I et II, entraînant une modulation des réponses inflammatoires et immunitaire (81).

XELJANZ® obtient une AMM en 2017 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, et en juillet 2018, il obtient une extension d'AMM dans la rectocolite hémorragique active modérée à sévère.

Le médicament se présente sous la forme de comprimés pelliculés dosés à 5 ou à 10mg de tofacitinib. Le comprimé à 10 mg n'est indiqué que dans la rectocolite hémorragique.

Indication et posologie

Dans la rectocolite hémorragique, la posologie recommandée est de 10mg deux fois par jour pendant 8 semaines, puis de 5mg deux fois par jour en traitement d'entretien. Le traitement d'induction pourra être prolongé pendant 8 semaines pour les patients n'ayant pas obtenu le bénéfice thérapeutique attendu.



Pharmacocinétique

XELJANZ[®] possède un profil pharmacocinétique particulier avec une absorption et une élimination rapide. Entre 30 minutes et une heure, la concentration plasmatique maximale est atteinte, et la demi-vie de la molécule est d'environ 3 heures.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent rapportés correspondent à des infections graves comme la pneumonie, le zona, les infections urinaires, l'appendicite ou la diverticulite. Des maladies thromboemboliques veineuses graves ont également été rapportés.

Le traitement peut également être à l'origine d'une anémie, de maux de tête, de fatigue, de troubles gastro-intestinaux, d'une augmentation des taux de cholestérol ou d'une éruption cutanée.

Les effets indésirables relevés sont particulièrement issus des données de patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde à 5 mg deux fois par jour de tofacitinib. A priori, le dosage plus élevé associé à la rectocolite hémorragique ne présente pas d'effets indésirables supplémentaires particuliers.

Contre-indications

Le traitement est contre-indiqué en cas de tuberculose active, d'infection grave en cours ou d'insuffisance hépatique sévère.

Des précautions particulières doivent être prises en cas d'insuffisance rénale, d'infections récurrentes, d'antécédents d'atteintes pulmonaires chroniques ou d'antécédents de tumeurs malignes.

Interaction médicamenteuse

La prise concomitante de XELJANZ[®] avec des inhibiteurs du CYP3A4 doit être évitée. En cas de besoin, les posologies du XELJANZ[®] devront être diminuées.

Précautions et surveillance

Avant l'instauration du traitement, un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé afin d'éliminer les contre-indications et de rechercher des situations particulières chez le patient pouvant nécessiter de prendre des précautions. On réalise notamment un test de dépistage de tuberculose, une mise à jour du statut vaccinal, un dépistage d'hépatite virale, un hémogramme, un contrôle du taux de cholestérol, ainsi qu'un contrôle des taux d'ASAT et ALAT.

Au cours du traitement, un suivi biologique devra être réalisé 4 à 8 semaines après l'initiation puis tous les 3 mois.

Filgotinib et Upadacitinib : Des molécules prometteuses

Aujourd'hui, deux autres molécules appartenant à la classe des inhibiteurs de JAK sont étudiées dans le traitement de la maladie de Crohn (82) : l'upadacitinib et le filgotinib. Elles ont la particularité d'inhiber sélectivement les JAK1 et de bloquer la différenciation lymphocytaire vers

les voies Th1 et Th2. Cette inhibition sélective pourrait diminuer les effets secondaires et améliorer le profil de tolérance du patient, par rapport au Tofacitinib XELJANZ®.

Le 16 septembre 2019, l'upadacitinib a obtenu, une AMM sous le nom de RINVOQ® dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Aujourd'hui, l'essai CELEST en phase 2 étudie l'efficacité de l'Upadacitinib dans la maladie de Crohn active réfractaire aux anti-TNF α (83).

L'essai FITZROY en phase 2 également, mené par le laboratoire GILEAD évalue l'efficacité du Filgotinib dans la maladie de Crohn modérée à sévère (84).

Ces deux études en cours présentent aujourd'hui des résultats très prometteurs. Ces molécules présentent l'avantage d'être disponibles par voie orale, assurant une meilleure observance et un confort d'administration pour le patient.

b. En cours d'étude : thérapeutique anti PDE4

Apremilast, OTEZLA®

L'Apremilast est un anti-phosphodiesterase 4 (PDE4), spécifique de l'AMP cyclique. Inhiber cette PDE4 entraîne une augmentation du taux d'AMP cyclique intracellulaire, modifiant la formation des médiateurs de l'inflammation.

En 2015, OTEZLA® reçoit une autorisation de mise sur le marché dans le traitement du psoriasis chronique et du rhumatisme psoriasique actif.

Aujourd'hui, la molécule termine des essais de phase II chez des patients atteints d'une rectocolite hémorragique, avec des résultats positifs (85). A l'occasion du 13^{ème} congrès de l'ECCO, Celgène-France a partagé les résultats de l'étude, en indiquant qu'OTEZLA® avait démontré des améliorations cliniquement significatives dans la rectocolite hémorragique active. Ces résultats sont en faveur de la poursuite de l'étude vers une phase III.

Indication et posologie

Actuellement, OTEZLA[®] existe sous la forme de comprimés dosés à 10, 20 ou 30mg. L'étude en cours est réalisée avec une posologie de base de 40mg d'Apremilast deux fois par jour.

Effets indésirables

Le médicament peut entraîner des nausées, diarrhées ou vomissements, au cours des premières semaines de traitement. Il peut également être à l'origine d'une perte de poids par perte d'appétit, de fatigue, de toux, de bronchite, mais également de dépression ou de migraine (86).

c. Les modulateurs des récepteurs des Sphingosines-1-phosphate

Les sphingosines-1-phosphates (S1P) sont des phospholipides agissant comme des messagers intracellulaires via leur fixation à des récepteurs spécifiques S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 et S1P5. Plusieurs effets découlent de cette fixation, notamment une modification de la migration lymphocytaire lors de l'activation des récepteurs de type 1 et 5 (87).

De nouvelles molécules considérées comme des modulateurs des récepteurs aux sphingosines-1-phosphates ont donc été développées dans le but de contrôler la répartition lymphocytaire.

Fingolimod, GILENYA[®]

Le 17 mars 2011, GILENYA[®] obtient une AMM dans le traitement de la sclérose en plaque. Il s'agit d'un modulateur non spécifique d'un sous-type de récepteur S1P, qui peut entraîner dans de rares cas, une leucoencéphalopathie multifocale progressive. La molécule n'a donc pas été développée pour le traitement des MCI. Les recherches se tournent donc vers des modulateurs plus spécifiques des récepteurs S1P de type 1 et 5.

Ozanimod, ZEPOSIA®

Le ZEPOSIA® est un modulateur spécifique des récepteurs aux sphingosines-1-phosphate de type 1 et 5. A l'origine, les laboratoires CELGENE étudient cette molécule dans le traitement de la sclérose en plaque.

TOUCHSTONE, étude en phase II a évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ozanimod dans le traitement de la rectocolite hémorragique. Une étude en phase III est aujourd'hui en cours (88).

Concernant la maladie de Crohn, l'ozanimod est également testée dans l'étude STEPSTONE de phase II (89).

Etrasimod

L'etrasimod est également un modulateur des récepteurs aux sphingosines-1-phosphates de type 1,4 et 5. Des études de phase II, IIb et III, menée par les laboratoires ARENA-Pharmaceuticals (90) évaluent l'efficacité et la sécurité de la molécule dans la rectocolite hémorragique et dans la maladie de Crohn.

C. La greffe fécale

La greffe fécale, ou transplantation de microbiote, est une technique thérapeutique encore très peu utilisée aujourd'hui. Elle consiste en la préparation de matières fécales issues d'un sujet sain, et à son administration à un sujet atteint d'une pathologie liée à un défaut du microbiote intestinal.

Cette transplantation est indiquée actuellement dans un seul cas : l'infection récidivante au *Clostridium difficile*. Des études dans la rectocolite hémorragique sont en cours (91) (92), avec des résultats relativement encourageants.

D. Chirurgie

Malgré les progrès réalisés dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le recours à la chirurgie est encore fréquent.

Aujourd'hui, plus de 60% (93) des patients atteints d'une maladie de Crohn et 40% (94) des patients atteints d'une rectocolite hémorragique ont recours à la chirurgie.

1. Rectocolite hémorragique

La chirurgie est envisagée au cours de la RCH dans plusieurs cas : un échec du traitement médicamenteux, une colite fulminante aigue, un mégacôlon toxique, une perforation du colon, une hémorragie majeure ou une dysplasie (95).

La RCH étant une maladie touchant exclusivement le rectum et le colon, la chirurgie de choix est une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale. Elle consiste en l'ablation totale du colon et du rectum et est réalisé en plusieurs étapes : la résection totale du colon avec création d'un anus artificiel temporaire, puis deux mois plus tard, résection du colon avec anastomose de l'iléon avec l'anus du patient. Un réservoir iléal en forme de « J » est réalisé en amont de l'anus afin de remplacer le réservoir rectal.

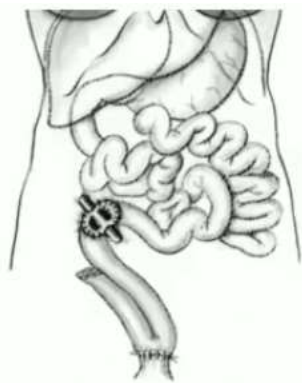


Figure 11 - Coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale (96)

Après l'opération, les selles sont très molles et très fréquentes (environ 10 par jour) ; mais après 6 à 18 mois d'adaptation, le patient retrouve un confort de vie satisfaisant avec en moyenne 4 selles

par jour, un risque de cancer colorectal nul, une guérison de la maladie inflammatoire et la conservation de sa fonction sphinctérienne (97).

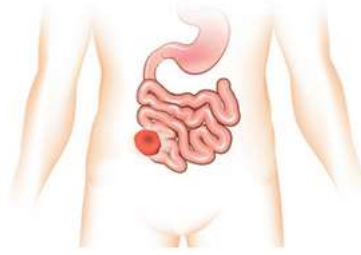


Figure 12 - Iléostomie définitive (98)

2. Maladie de Crohn

Au cours d'une maladie de Crohn, de nombreuses situations entraînent un recours à la chirurgie : un échec du traitement médicamenteux, un mégacôlon toxique, une hémorragie majeure, la présence de fistule, d'abcès, une obstruction, une péritonite ou bien une perforation.

Les lésions d'une maladie de Crohn se situent en général au niveau de l'intestin grêle, du côlon et/ou du rectum. Différentes chirurgies existent donc selon cette localisation.

- Une **stricturoplastie** consiste à réélargir un court segment rétréci de l'intestin grêle, une sténose. Il s'agit d'une chirurgie peu invasive et bien tolérée, avec seulement 4% de complications infectieuses post-opératoires (99). Elle est préférée à une résection partielle du grêle lorsque c'est possible.

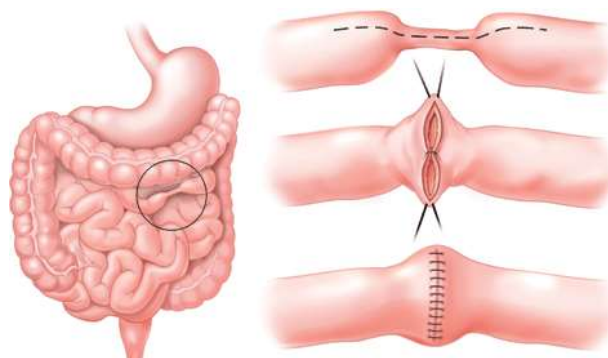


Figure 13 - Schéma d'une stricturoplastie (100)

- Une **résection segmentaire de l'intestin grêle**, sans toucher au colon, peut être réalisée en cas de sténose au niveau de l'intestin grêle. La taille de la résection doit toujours être la plus petite possible.

- La **colectomie segmentaire** est une résection courte de la partie du côlon atteinte. Elle n'est possible qu'en cas d'atteinte bien localisée.

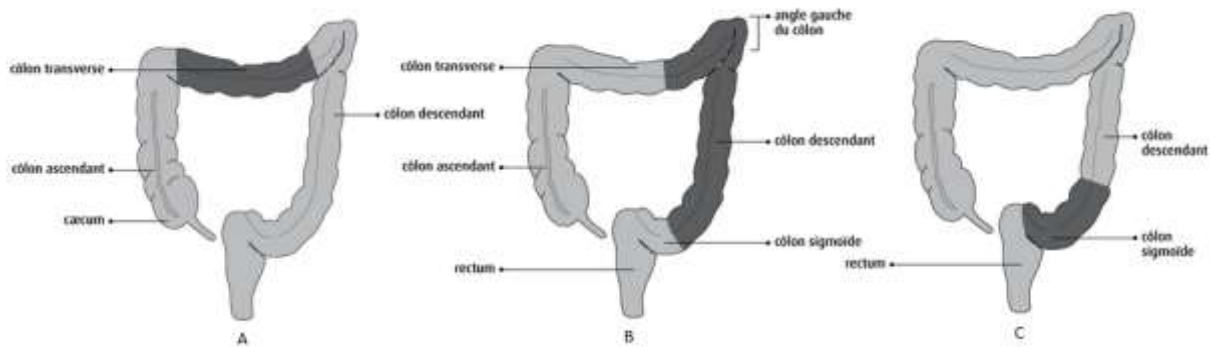


Figure 14 - Schéma d'une colectomie transverse (A), d'une hémicolectomie gauche (B) et d'une colectomie sigmoïdienne (C)

(101)

- La **résection iléo-caecale** avec anastomose iléo-colique est envisagée lorsque l'atteinte touche l'iléon terminal (la fin de l'intestin grêle). La chirurgie consiste en l'ablation de la partie atteinte du grêle et de la partie initiale du côlon, le caecum. Cette opération est souvent réalisée sous coelioscopie.



Figure 15 - Schéma d'une résection iléo-caecale avec anastomose iléo-colique (102)

- La **colectomie subtotale** correspondant à la résection de l'ensemble du côlon avec iléostomie, c'est-à-dire raccordement du grêle à une poche de stomie, puis anastomose iléo-sigmoïdienne après quelques mois d'adaptation.
- La **colectomie totale** correspond à l'ablation de la totalité du côlon, avec anastomose iléo-rectale si le rectum le permet, ou bien avec iléostomie.
- Une **coloproctectomie** totale peut également être réalisée au cours d'une maladie de Crohn chez un patient présentant des lésions localisées au niveau du rectum et du côlon, notamment en présence de fistules ou d'une incontinence. La décision doit être longuement réfléchie, et doit prendre en compte le confort de vie du patient.

E. Stratégies thérapeutiques

La prise en charge d'un patient atteint d'une MICI doit être étudiée au cas par cas, en fonction de la localisation des lésions, de l'activité ou non de la maladie et de la présence de facteurs de mauvais pronostic.

1. Algorithmes de prise en charge médicamenteuse

Il existe actuellement des algorithmes de prise en charge de ces maladies prenant en compte la plupart de leurs particularités, validées par un consensus national français.

Pour appréhender ces arbres décisionnels intégrant les recommandations de l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation), plusieurs critères doivent être définis.

Une **maladie de Crohn légère** est définie par un score CDAI compris entre 150 et 220, associé à un score HBI inférieur à 8.

Une **maladie de Crohn modérée** est définie par un score CDAI compris entre 220 et 450, associé à un score HBI compris entre 8 et 12.

Une **maladie de Crohn sévère** est définie par un score CDAI supérieur à 450, associé à un score HBI supérieur à 12.

La **cortico-résistance** est définie par un patient qui garde une maladie active pendant 4 semaines malgré une corticothérapie de 0,75mg/kg/j.

La **cortico-dépendance** est défini par un patient qui rechute dans les 3 mois qui suivent la corticothérapie, ou bien par un patient qui rechute lorsqu'il diminue la corticothérapie en dessous de l'équivalent de 10mg/j de prednisolone (ou 3mg/j de budésonide).

Les **facteurs de mauvais pronostic** de la maladie de Crohn sont : « une atteinte digestive haute, une atteinte étendue du grêle, une atteinte iléale, une atteinte rectale sévère, une atteinte anopérinéale, la présence de lésions endoscopiques comme des ulcères larges et/ou profonds, une maladie diagnostiquée jeune ».

Les algorithmes les plus simples sont présentés ci-dessous, les autres, plus spécifiques, sont présentés en annexes (1 à 6).

a. *Maladie de Crohn*

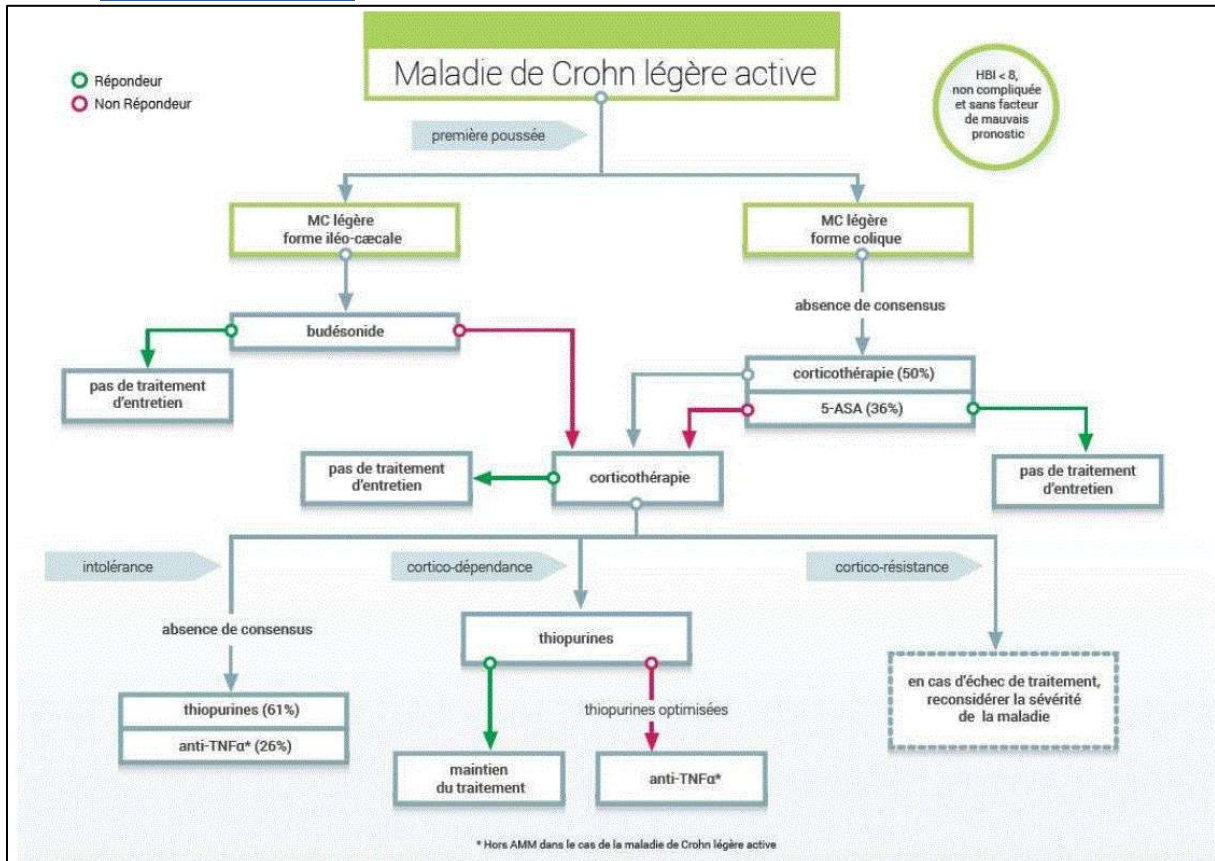


Figure 16 - Algorithme de prise en charge pour le traitement d'une maladie de Crohn légère active (103)

Dans le cas d'une première poussée d'une maladie de Crohn légère, la prise en charge diffèrera en fonction de la localisation de la lésion.

Si la lésion est située au niveau de l'iléon ou du cæcum, la poussée sera traitée par une corticothérapie. En premier lieu, on recommandera l'utilisation du Budésônide, ou, si le patient n'est pas répondeur, de la prednisolone ou de la prednisone (désignées par « corticothérapie » dans l'arbre décisionnel). Si le patient est répondeur à une corticothérapie, aucun traitement d'entretien ne sera installé.

S'il s'agit d'une forme colique, aucun consensus n'a pu être établi, le patient sera traité par une corticothérapie ou par l'acide 5-amino-salicylique, 5-ASA, PENTASA®. En cas de réponse au traitement, il n'est pas recommandé de mettre en place un traitement d'entretien.

Suite à cette corticothérapie, les patients vont pouvoir développer des intolérances aux corticoïdes, une cortico-dépendance, ou une cortico-résistance :

- En cas d'intolérance, le patient sera traité par des thiopurines ou par un anti-TNF α . Ici, aucun consensus n'a été établi, le choix se fera donc au cas par cas.
- Dans le cas de l'apparition d'une cortico-dépendance, le patient sera mis sous thiopurines, mais en cas d'échec, le recours aux anti-TNF α sera recommandé.
- En cas de cortico-résistance, une réévaluation de l'intensité de la maladie est préconisée.

Il est nécessaire de préciser que dans le cadre d'une maladie de Crohn légère, l'utilisation d'anti-TNF α est réalisée hors-AMM.

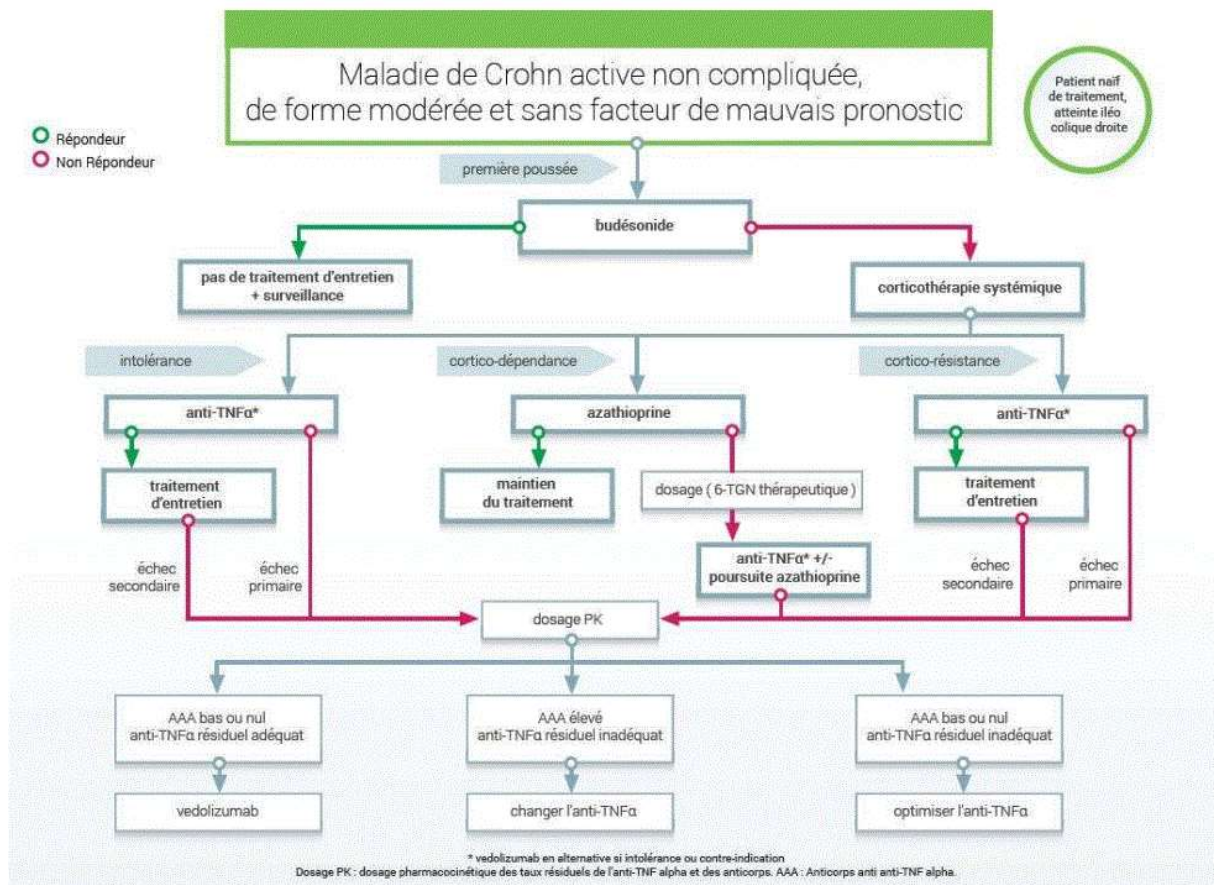


Figure 17 - Algorithme approuvé pour la prise en charge d'une maladie de Crohn active, non compliquée, de forme modérée avec une atteinte iléo-colique droite et sans facteur de mauvais pronostic (103)

Dans le cas d'une **maladie de Crohn modérée avec atteinte iléo-colique**, le patient sera, comme précisé précédemment, traité par du budésouide, sans traitement d'entretien en cas de réponse au traitement.

Si le budésouide ne permet pas la rémission, une corticothérapie systémique sera préconisée.

Par la suite, en cas d'intolérance ou de cortico-résistance, un traitement par anti-TNF α sera mis en place, avec le recours à un traitement d'entretien en cas de réponse à ce traitement.

Dans le cas d'une cortico-dépendance, le patient sera mis sous azathioprine. Si le patient ne répond pas à ce traitement, le recours aux anti-TNF α sera envisagé en complément ou en relai de l'azathioprine, IMUREL®.

En cas d'échec de l'ensemble de ces traitements, primaires ou secondaires, il conviendra de réaliser un dosage pharmacocinétique des taux d'anti-TNF α et des anticorps anti-TNF α (AAA) sanguin. A ce stade-là, trois cas sont à différencier :

- Si le taux d'AAA est bas avec un taux d'anti-TNF α correct, changement de classe thérapeutique **SWAP** sur le Vedolizumab, ENTYVIO[®].
- Si le taux d'AAA est élevé avec un taux d'anti-TNF α incorrect, il conviendra de traiter le patient par un autre anti-TNF α , **SWITCH**, jusqu'à l'obtention d'une réponse au traitement.
- Si le taux d'AAA est bas avec un taux d'anti-TNF α incorrect, l'utilisation de l'anti-TNF α devra être optimisé en modifiant les dosages et/ou posologies.

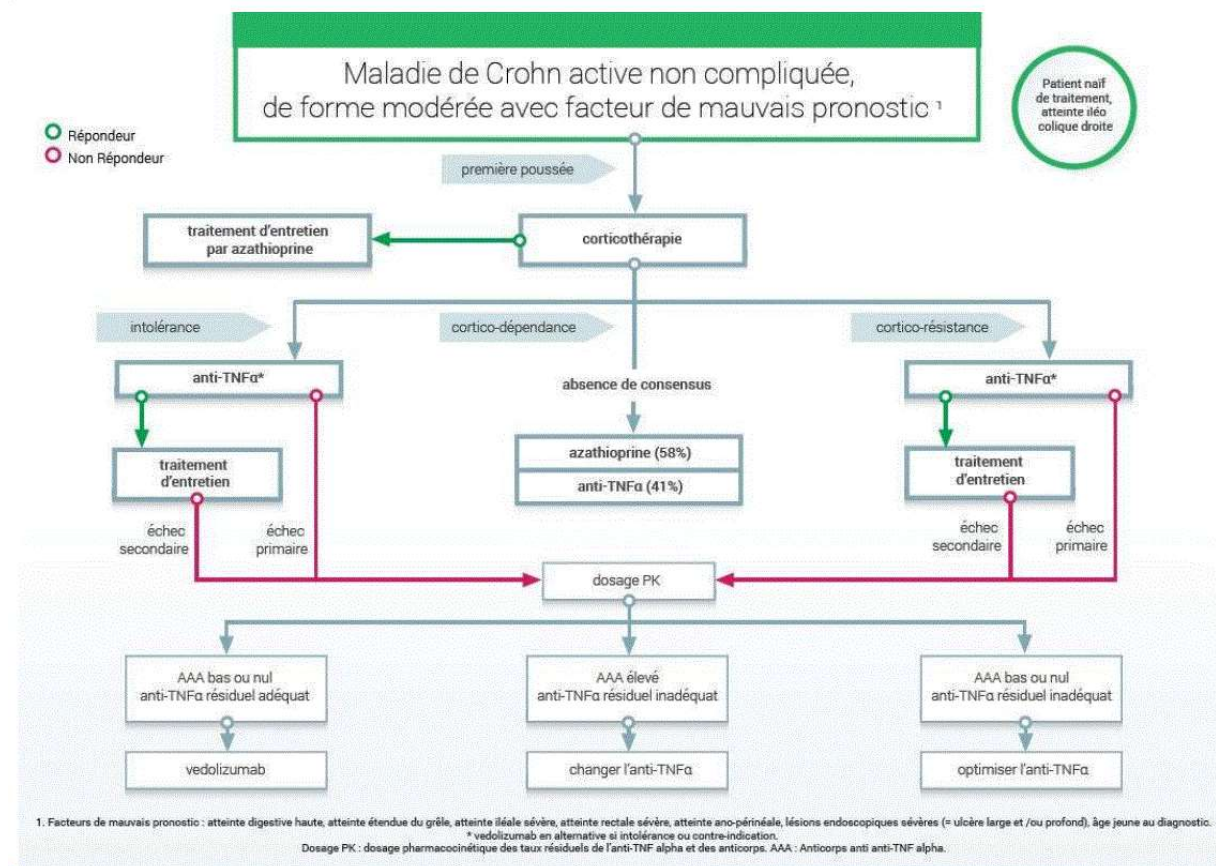


Figure 18 - Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn active modérée, non compliquée, avec facteur de mauvais pronostic (103)

Dans le cas où un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic s'ajoutent au cas précédent, la prise en charge sera différente.

En effet, malgré l'atteinte iléo-colique, l'utilisation du budésônide ne sera pas recommandée, le patient aura d'emblée recours à une corticothérapie systémique. En cas de réponse au traitement, un traitement d'entretien par l'Azathioprine, IMUREL[®] sera mis en place.

Dans le cas d'une intolérance, d'une cortico-résistance ou d'une cortico-tolérance, le schéma sera sensiblement le même que pour un patient sans facteur de mauvais pronostic.

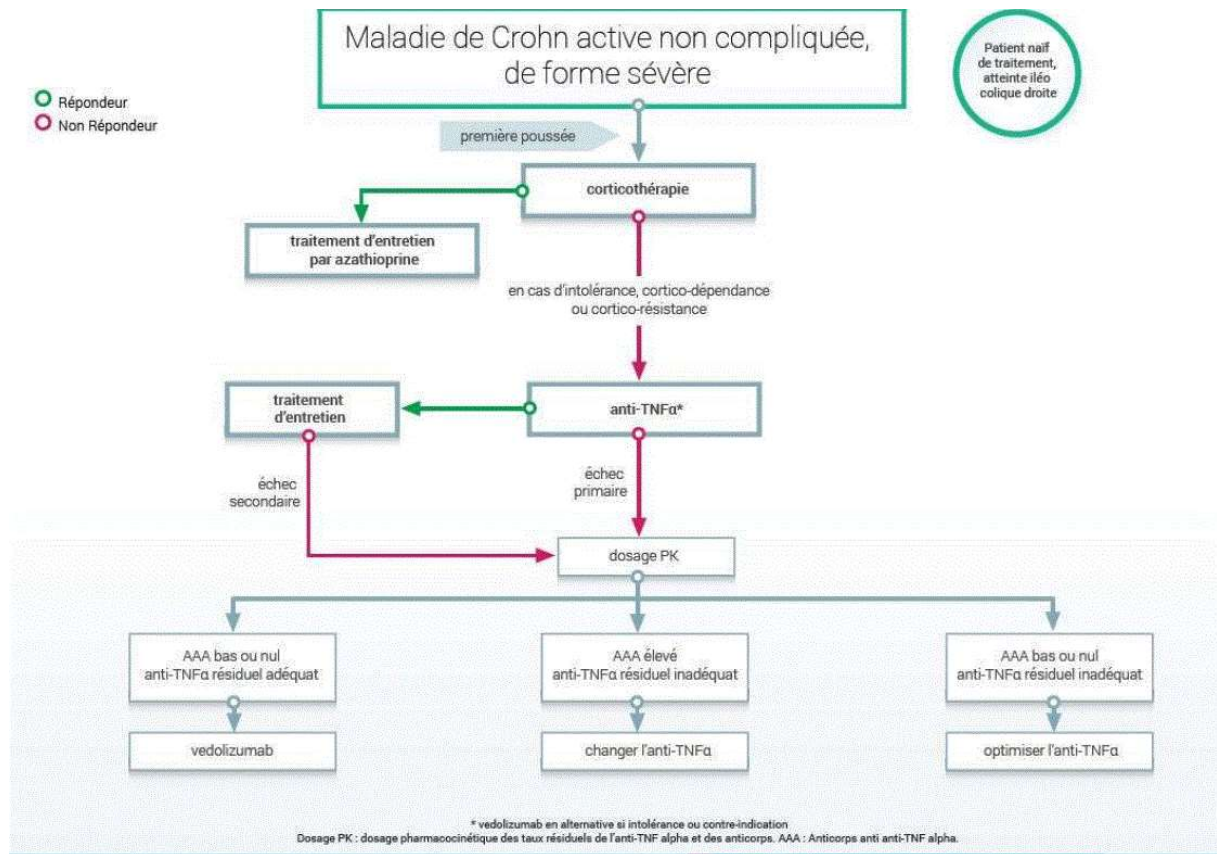


Figure 19 - Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn active non compliquée, d'atteinte iléo-colique, de forme sévère (103)

Dans le cas d'une forme sévère de la maladie de Crohn, la première poussée sera traitée par une corticothérapie systémique associée à un traitement d'entretien par l'azathioprine, IMUREL[®].

Par la suite, en cas d'intolérance, de cortico-dépendance ou de cortico-résistance, il est recommandé d'instaurer un traitement par anti-TNF α , en poursuivant un traitement d'entretien en cas de réponse au traitement.

En cas d'échec de l'anti-TNF α , un dosage pharmacocinétique des anti-TNF α et des anticorps anti-TNF α sera réalisé, et comme vu précédemment, les résultats du dosage conditionneront soit un changement de classe thérapeutique par Vedolizumab, ENTYVIO[®], soit un changement de l'anti-TNF α utilisé, soit une optimisation de celui-ci.

b. Rectocolite hémorragique

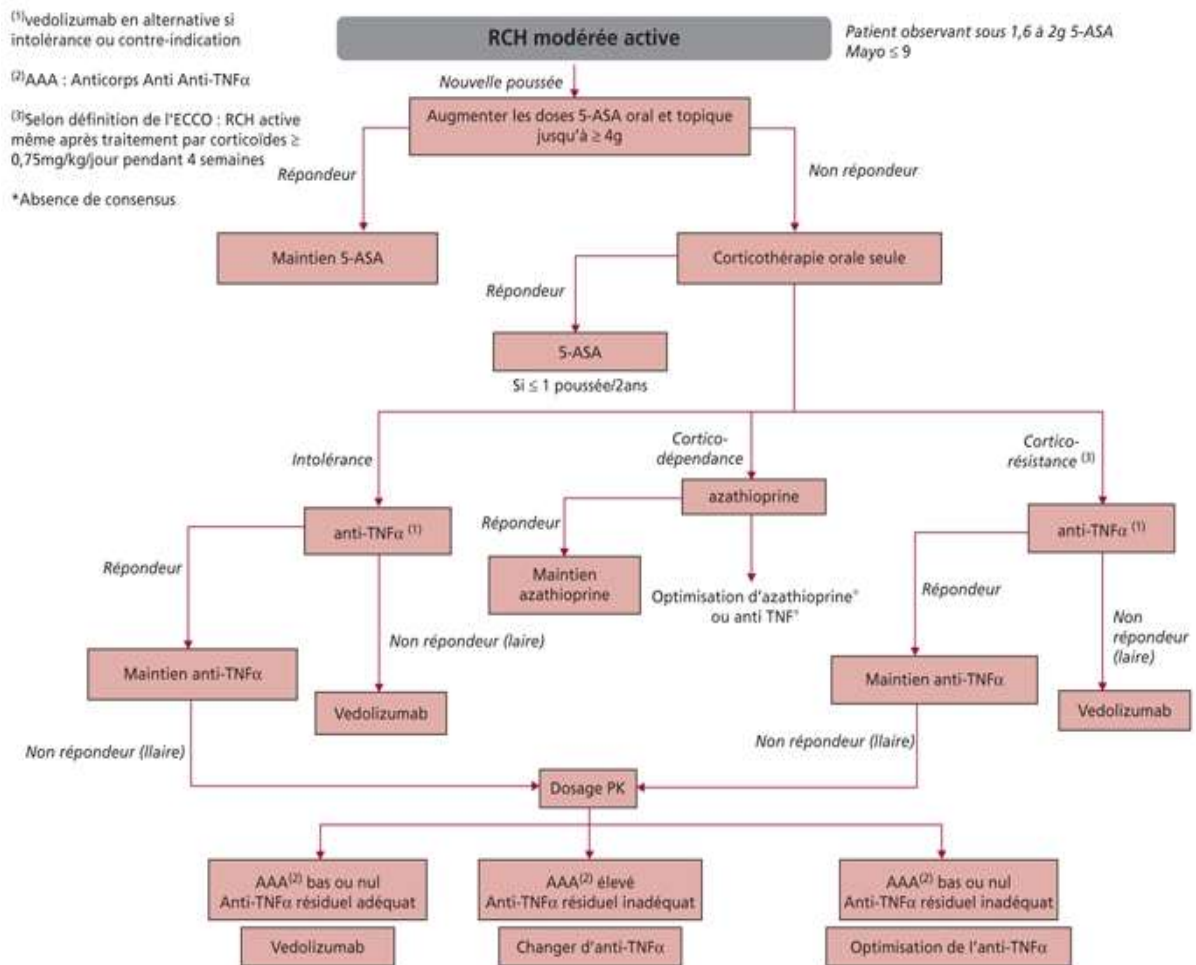


Figure 20 - Algorithme de prise en charge d'une rectocolite hémorragique modérée et active (104)

Dans le cas d'une nouvelle poussée chez un patient atteint d'une rectocolite hémorragique modérée, traité avec 1,6 à 2g par jour d'acide 5-aminosalicylique, PENTASA[®], une augmentation

des doses du 5-ASA jusqu'à 4g par jour doit être instaurée. Cette dose devra être maintenue si le patient répond au traitement et n'a pas plus d'une poussée tous les deux ans.

Si cette augmentation de dose ne fonctionne pas, le patient aura recours à une corticothérapie per os pour traiter la poussée. En cas de réponse à cette corticothérapie, le traitement d'entretien à base de 5-ASA sera poursuivi.

En cas d'intolérance ou de cortico-résistance, il est préconisé d'instaurer un traitement par anti-TNF α , ou d'opter pour le Vedolizumab, ENTYVIO[®].

En cas de cortico-dépendance, un traitement par azathioprine, IMUREL[®] à la dose de 2,5mg/kg/j devrait être instauré et maintenu si le patient est répondeur, avec un sevrage des corticoïdes associé. Dans le cas de non-réponse à cette posologie, le traitement par l'azathioprine devra être optimisé, voire remplacer par un anti-TNF α .

En cas d'échec de l'ensemble de ces traitements par anti-TNF α , un dosage pharmacocinétique des taux d'anti-TNF α et des anticorps anti-TNF α (AAA) sanguin doit être réalisé. A ce stade-là, trois cas sont à différenciés :

- Si le taux d'AAA est bas avec un taux d'anti-TNF α correct, changement de classe thérapeutique **SWAP** sur le Vedolizumab, ENTYVIO[®].
- Si le taux d'AAA est élevé avec un taux d'anti-TNF α incorrect, il conviendra de traiter le patient par un autre anti-TNF α , **SWITCH**, jusqu'à l'obtention d'une réponse au traitement.
- Si le taux d'AAA est bas avec un taux d'anti-TNF α incorrect, l'utilisation de l'anti-TNF α devra être optimisé en modifiant les dosages et/ou posologies.

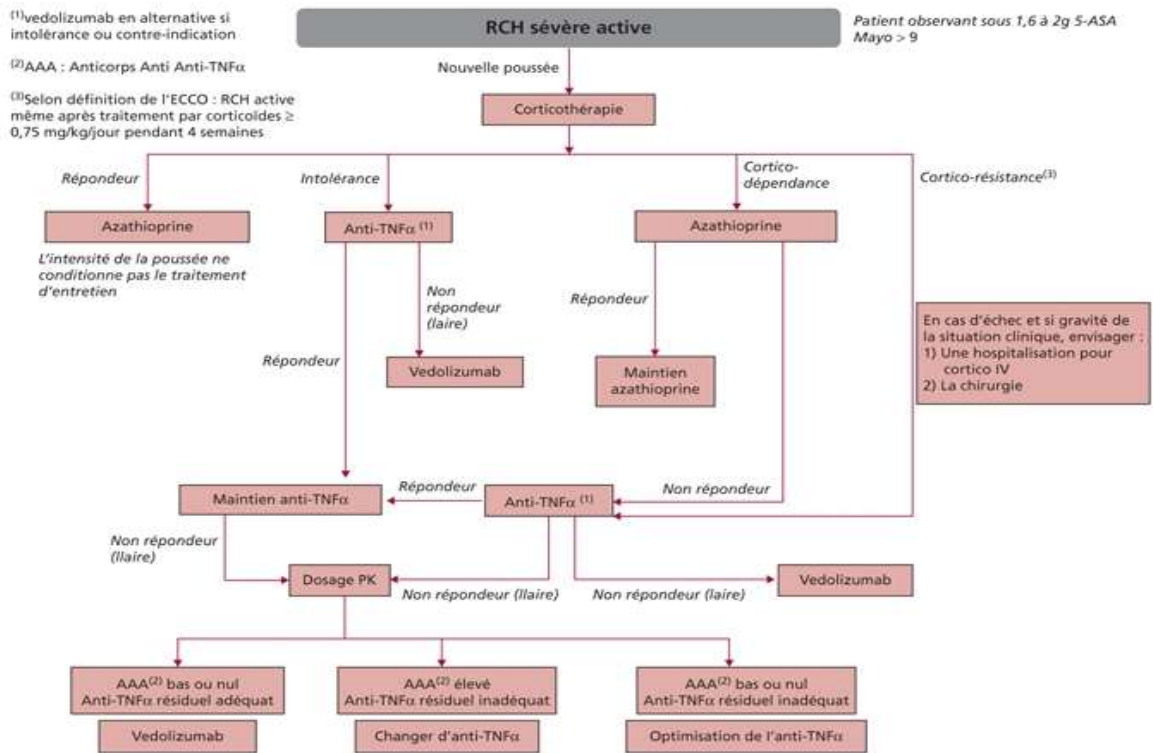


Figure 21 - Algorithme de prise en charge d'une rectocolite hémorragique sévère et active (104)

Dans le cas d'une nouvelle poussée chez un patient atteint d'une rectocolite hémorragique sévère, traité avec 1,6 à 2g par jour d'acide 5-aminosalicylique, PENTASA[®], une corticothérapie devra d'emblée être instaurée. En cas de réponse, un traitement d'entretien avec de l'azathioprine sera mis en place.

La suite de la prise en charge sera relativement identique à celle d'un patient atteint d'une rectocolite hémorragique modérée.

L'ensemble de ces recommandations sont encore très discutées aujourd'hui, et sont vraiment à adapter à chaque profil de patient.

De plus, de nombreuses thérapeutiques ont fait leur apparition ces dernières années, et de nombreuses autres sont en cours d'études, et viendront bientôt compléter l'arsenal thérapeutique de ces maladies chroniques.

Aujourd'hui, il existe déjà de nombreuses classes thérapeutiques, spécifiques ou non des MICI, ayant l'autorisation de mise sur le marché dans la prise en charge de ces maladies.

2. Stratégie STEP-UP ou TOP-DOWN

Les stratégies précédemment décrites correspondent à des stratégies « STEP-UP », utilisant les traitements disponibles selon une graduation classique en faisant appel d'abord aux dérivés salicylés, puis aux corticoïdes, puis aux immunosuppresseurs et enfin aux biothérapies.

Aujourd'hui, une nouvelle approche est étudiée, la stratégie « TOP-DOWN », dans laquelle des traitements d'emblée plus agressifs sont utilisés, comme les anti-TNF α . Cette stratégie est encore peu utilisée et réservée aux patients à risque de développer une maladie sévère et évolutive (105). Dans cette stratégie, de nombreuses études portent sur l'utilisation en première intention de l'association azathioprine et infliximab.

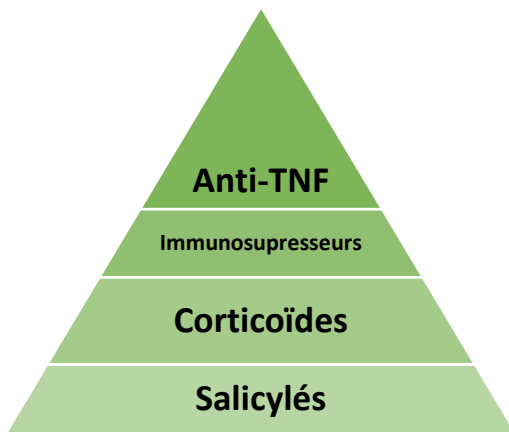


Figure 22 - Stratégie "STEP-UP"

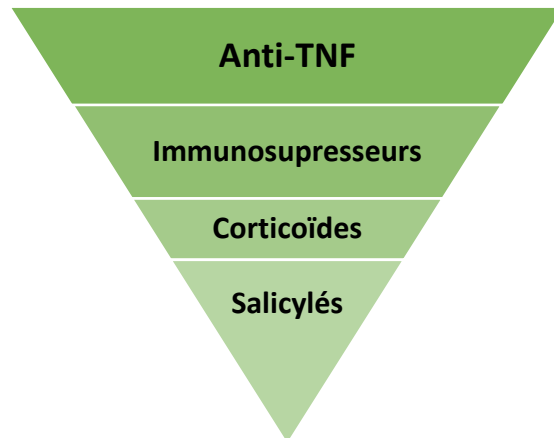


Figure 23 - Stratégie "TOP-DOWN"

3. Treat-to-target

L'approche « Treat-to-target » est une stratégie récente de prise en charge de certaines pathologies chroniques. Elle repose sur la fixation d'une cible prédéfinie à atteindre (marqueurs biologiques ou endoscopiques) avec un suivi très régulier du patient et une optimisation ou une modification du traitement tant que la cible n'est pas atteinte (106).

L'objectif est de bloquer la progression de la maladie et d'éviter les complications. Dans la maladie de Crohn comme dans la rectocolite hémorragique, la cible du « Treat-to-target » est la combinaison d'une rémission clinique avec l'amélioration des critères patients « patients reported

outcomes » (dépression, anxiété, fatigue, qualité de vie, handicap...) et d'une rémission endoscopique avec disparition des ulcérations.

F. Prise en charge diététique et nutritionnelle

Au cours d'une MICI, la prise en charge nutritionnelle est primordiale aussi bien pour gérer les symptômes digestifs au cours de la crise, que pour diminuer les carences nutritionnelles dues à la maladie.

1. En phase de poussée

En période de poussée, l'alimentation doit être choisie en fonction de la tolérance du patient, tout en essayant de garder, autant que possible, la convivialité du repas et le plaisir de manger. La poussée ne doit pas être à l'origine d'une dénutrition et d'une perte de poids.

Chaque élément nutritionnel retiré doit être remplacé par un autre élément appartenant au même groupe d'aliments. Ainsi, le tableau suivant récapitule les éléments à éviter en période de crises et par quels autres aliments les remplace (107).

A EVITER	A REMPLACER PAR
Les fruits crus	Gelée de fruit Pomme, poire, ou coing épluchés, cuits et mixés
Les légumes crus	Bouillons Légumes épluchés, cuits et mixés
Herbes aromatiques	Herbes aromatiques fraîches dans un sachet à thé
Lait Yaourt aux fruits en morceaux	Lait sans lactose Fromage à pâte dure Crème dessert
Légumineuses et céréales	Pâtes, riz, semoule Biscottes, pain de mie blanc Pomme de terre, patate douce
Charcuterie Viande séchée ou fumée	Viande et poisson maigre Œuf cuit dur Jambon blanc dégraissé
Matières grasses en friture Sauces grasses	Matières grasses crues : Beurre, margarine, huile

En période de crises, les patients peuvent avoir du mal à manger varié et en quantité suffisante. Dans ce cas, il est recommandé de prendre deux collations en plus des trois repas de la journée. Ce fractionnement de repas permet d'avoir une diminution du volume des prises alimentaires, ce qui diminue la force de la motricité intestinale et pourrait estomper les symptômes de gênes, de ballonnements ou de gargouillements.

Cette restriction alimentaire n'est qu'une indication et doit être adaptée à chaque organisme. Les patients doivent pouvoir être aidés par un professionnel, s'il le désire, pour un suivi nutritionnel.

L'alimentation doit également être adaptée aux symptômes de la poussée.

- En cas de **diarrhées**, il est essentiel d'avoir une hydratation abondante (2 litres par jour), prise en petites quantités régulières pour compenser les pertes en eau, en supprimant les boissons glacées et gazeuses. Il est recommandé de privilégier certains aliments comme l'eau de riz, le bouillon ou la purée de carotte, la gelée de coing, les biscottes, les pâtes ou le riz.

En cas de diarrhées avec des selles grasses, il faudra réduire la consommation de graisses dans la préparation des repas (108).

- En cas de **constipation**, il est également conseillé de boire 2 litres d'eau par jour. Il est recommandé de privilégier une eau minérale riche en magnésium qui aura un léger effet laxatif. Il est important d'avoir une activité physique régulière, qui activera les muscles intestinaux et qui favorisera le transit intestinal (109).

Pour retrouver un transit normal, les patients doivent adopter une technique d'évacuation des selles optimale. Il est important de prendre le temps d'aller à la selle et de ne pas se retenir.

- En cas de **ballonnements**, il faut limiter l'ingestion d'aliments à l'origine de gaz comme le chou, les produits sucrés, le lait ou les produits à base de levure. Il est recommandé de manger lentement, faire de petites bouchées, limiter l'apport de matières grasses et éviter le stress.

2. A distance des poussées

Entre les périodes de poussées, il faut revenir à une alimentation sans réelle restriction, variée et équilibrée afin de retrouver un statut nutritionnel satisfaisant.

Selon le CREGG, 58 % des patients atteints d'une MICI considèrent que certains aliments favorisent les rechutes. Quarante pour cent ont identifié un aliment responsable (110).

Les patients vont devoir faire un exercice sur eux-mêmes, ils vont devoir noter les aliments mal tolérés et trouver des équivalents dans le même groupe d'aliments.

Après une période de poussée, lorsque les symptômes digestifs se sont estompés, un retour à une alimentation sans restriction doit être réalisé progressivement, aliment par aliment. Il est recommandé d'éviter les « interdits » provocateurs de frustrations.

La dénutrition doit être systématiquement dépistée et prise en charge chez les patients atteints d'une MICI, pendant et/ou en dehors des crises.

G. Prise en charge psychosociale

Le retentissement psychosocial du diagnostic de MICI chez un patient est très important, en raison du caractère chronique et de l'impact sur la qualité de vie, souvent difficiles à accepter. La maladie peut entraîner un isolement affectif avec une dégradation de l'image de soi et un isolement social avec une dégradation de la vie professionnelle et personnelle.

L'acceptation du caractère chronique d'une maladie est difficile, et nécessite dans chaque cas la proposition d'un accompagnement psychologique.

L'accompagnement du patient par l'équipe médicale est primordial. La pose du diagnostic doit s'accompagner d'une explication complète sur la maladie, son évolution et ses traitements. Le

patient doit connaître sa maladie, pour mieux la gérer mais également pour avoir une observance optimale de son traitement.

Le suivi psychologique doit être centré sur l'acceptation de la maladie, de son caractère chronique, et sur la recherche de solutions aux problèmes du quotidien. Les symptômes particuliers de ces maladies entraînent régulièrement une dégradation de l'image de soi chez les patients, associés à des problèmes de libido, souvent vécus comme tabous.

Le caractère impérieux des diarrhées en périodes de crises peut pousser les patients à rester chez eux, créant ainsi un isolement social, sans sortie en extérieur. Pour pallier à cette problématique, l'AFA (Association François Petit) a créé une carte « Urgence toilette » qui devrait permettre aux patients d'avoir un accès prioritaire aux toilettes. L'association est également partenaire d'une nouvelle application « Où sont les toilettes ? » (111) qui référence les toilettes publiques partout dans le monde.

Aujourd'hui une aide psychosociale est proposée notamment au sein de programmes d'éducation thérapeutique du patient de certains hôpitaux.

H. Médecines complémentaires

1. Homéopathie

L'utilisation de l'homéopathie dans les MICI vise à atténuer les symptômes des poussées et à espacer les crises. Plusieurs souches peuvent être conseillées (112).

Quatre souches peuvent être utilisées dans le traitement des diarrhées, à la posologie de 3 à 5 granules trois fois par jour :

- **PODOPHYLLUM 4CH** pour des diarrhées liquides, jaunes, en jet, très abondantes, accompagnées de crampes.

- **ALOE 4CH** pour des selles glaireuses, suintantes, avec besoin d'aller à la selle après chaque repas.

- **KALIUM BICHROMICUM 4CH** pour des diarrhées chroniques avec ulcération des muqueuses.

- **CHINA RUBRA 5CH** pour des diarrhées entraînant une fatigue profonde avec anémie.

En cas de douleurs améliorées par une mise en position fœtale, **COLOCYNTHIS 5CH** et **MAGNESIA PHOSPHORICA 5CH** peuvent être utilisés à la posologie de 5 granules toute les trente minutes.

Si la douleur est soulagée par l'extension, la souche conseillée est la **DISCOREA 30CH**, 5 granules toutes les trente minutes.

En traitement de fond dans le but de diminuer la fréquence et la sévérité des crises, plusieurs souches sont recommandées. Celles-ci seront utilisées à des dilutions allant de 9CH à 15CH et la posologie sera d'une dose (ou de 10 granules) par semaine.

- Dans la rectocolite hémorragique, **ARSENICUM ALBUM** et **PHOSPHORUS** sont les deux souches les plus utilisées et les plus recommandées.

- **SILICEA** est utilisé en cas de fistules récidivantes.

- **CALCAREA PHOSPHORICA** est utilisé en cas de déminéralisation et de troubles du développement osseux.

- **LYCOPODIUM** est recommandé en cas de tendance à l'anorexie par peur du déclenchement de crises.

- **GRAPHITES** est utilisé en cas de constipation.

L'homéopathie peut également être utilisée pour améliorer l'état émotionnel du patient :

- **STAPHYSAGRIA 9CH**, une dose par semaine, en cas de sentiment d'injustice ressenti par le patient, vis-à-vis du caractère chronique de sa maladie.

- **IGNATIA 9CH**, une dose par semaine, chez les sujets émotifs, hypersensibles.

- **GELSEMIUM 9CH**, une dose par semaine, en cas de trac, de stress par anticipation. Par exemple, elle est utile chez une personne qui redoute de manger par peur de déclencher une crise.

2. Phytothérapie

La phytothérapie peut être utilisée en complément de la médecine allopathique afin d'améliorer certains symptômes de la maladie. L'European Medicines Agency, EMA, établit les monographies européennes des plantes médicinales. Bien que celles-ci soient de plus en plus complètes, il existe encore trop peu d'études fiables sur l'efficacité des plantes. Aujourd'hui, la plupart des monographies reposent sur des utilisations traditionnelles.

Au cours des MICI, de nombreuses plantes peuvent être conseillées, sous forme de tisanes ou de compléments alimentaires à base de plantes.

a. Action anti-inflammatoire

- Les **racines de curcuma** sont depuis longtemps utilisées en phytothérapie pour ses vertus anti-inflammatoires. La curcumine, composant actif, agit par inhibition du NFκB, responsable de la production de TNFα. Cependant, dans l'organisme, la curcumine est très vite métabolisée et éliminée. Aujourd'hui, les compléments alimentaires à base de curcuma contiennent également de la pipérine, issu du poivre noir, qui inhibe le métabolisme hépatique de la curcumine, augmentant donc sa concentration. En revanche, le curcuma est contre-indiqué chez les personnes présentant des troubles hépato-biliaires.
- Les **racines de réglisse** ont également une indication traditionnelle comme anti-inflammatoire, peu reconnue aujourd'hui. Les flavonoïdes présents dans cette racine présentent une propriété antiulcéreuse gastrique. Elle est utilisée dans le traitement des troubles digestifs inflammatoires et des ballonnements. Cependant, le réglisse ne doit pas être utilisé chez une personne hypertendue sans avis médical.

- Des **extraits normalisés d'encens** encapsulés sont particulièrement intéressants pour les personnes atteintes de MICI. L'encens est une résine aromatique issue des arbres du genre *Boswellia* (113). Il possède des monoterpènes, des sesquiterpènes et des acides boswelliques qui inhibent la production de leucotriènes et ont une action anti-inflammatoire sur la muqueuse intestinale.
- Le **gel d'Aloes** est traditionnellement reconnu comme anti-inflammatoire et cicatrisant des muqueuses. Cependant, le **suc d'Aloes**, est totalement contre-indiqué chez une personne atteinte de MICI, car il possède un fort effet laxatif et il ne doit donc absolument pas être conseillé chez une personne atteinte d'une MICI.

b. Action antispasmodique

- La **camomille romaine**, par un mécanisme encore mal connu, présente des propriétés antispasmodiques par certains composants comme l'apigénol, le lutéolol et leurs dérivés.
- Les **feuilles de menthe poivrée** ont une fonction antispasmodique en inhibant les contractions du muscle lisse intestinal.

c. Action anxiolytique

- Les **feuilles de tilleul** sont traditionnellement reconnues pour leurs propriétés spasmolytiques et sédatives.
- Les **feuilles de verveine odorante** sont traditionnellement utilisées dans le traitement des ballonnements et des flatulences.
- Les **racines de valériane** sont très utilisées aujourd'hui dans le traitement des tensions nerveuses légères et des troubles du sommeil.

3. Aromathérapie

Au cours d'une MICI, l'aromathérapie est surtout utilisée à des fins spasmolytique et antalgique intestinale.

- L'huile essentielle de **graine de coriandre**, riche en linalol, stimule la fonction digestive et aide à évacuer les gaz intestinaux. Elle peut être utilisée, diluée à 20% dans une huile végétale neutre, en massage sur le bas ventre.

- L'huile essentielle de **basilic**, riche en estragol ou en linalol a des propriétés antispasmodique locale, anti-inflammatoire, antiseptique intestinale, antidouleur digestive et sédative (114). Cependant, cette huile essentielle est hépatotoxique et possiblement cancérigène à long terme, elle ne doit pas être utilisée pendant une durée supérieure à une semaine. Elle peut être utilisée diluée à 20% dans une huile végétale, en massage du bas ventre deux fois par jour, ou par voie orale, une goutte sous la langue à la suite de chaque repas.

- L'huile essentielle de **lavande vraie**, riche en linalol est utilisée en cas de stress, de fatigue mentale ou de difficulté à l'endormissement. Elle peut être prise sur un comprimé neutre par voie orale, ou en massage, diluée à 20% dans une huile végétale.

- L'huile essentielle de **thym à feuille de sarriette** est utilisée pour son action assainissante du tube digestif. Elle peut être utilisée en massage, diluée à 10% dans une huile végétale, deux fois par jour.

- L'huile essentielle d'**eucalyptus citronné** possède des propriétés antispasmodiques et sédatives importantes. Elle s'utilise diluée à 20% dans une huile végétale, en massage du bas ventre, 4 à 5 fois par jour.

4. Sophrologie

La sophrologie est une technique psychocorporelle mise au point par un neuropsychiatre espagnol dans les années 1960, Alfonso Caycedo. Il s'agit d'une méthode très utilisée aujourd'hui chez les patients souffrant d'une pathologie chronique. Elle combine des exercices de respiration et de détente musculaire avec des moments de discussion, d'imagerie mentale et de méditation.

Au cours d'une MICI, la sophrologie peut aider un patient à gérer ses émotions, son stress, à comprendre son corps et apprendre à l'écouter et à améliorer l'image de soi.

5. Cure thermale

Aujourd'hui, quatre stations thermales françaises possèdent un programme particulier pour les patients atteints de MICI. Il s'agit de la station de Châtel-Guyon, celle de Plombière-les-bains dans les Vosges, celle de Castera-Verduzan dans le Gers et la station Le Boulou dans les Pyrénées orientales (115).

Les soins proposés tournent autour de trois grandes indications : l'effet tonique, l'effet sédatif, et l'effet moteur intestinal.

Le programme peut contenir des douches générales ou pénétrantes, des bains de vapeur, des massages sous l'eau, des pulvérisations anales ou périanales et des cataplasmes d'argiles ou des compresses d'eau à effet antispasmodique et sédatif par exemple.

I. Participation à un programme d'ETP

Idéalement, l'ensemble des patients atteints d'une maladie chronique devrait avoir la possibilité de participer à des programmes d'éducation thérapeutique. L'objectif de ces programmes est d'améliorer les compétences et connaissances du patient sur sa propre maladie et sur son traitement. Connaître et comprendre la maladie permet une meilleure acceptation et une meilleure

gestion des symptômes. Connaître ses traitements, leur mécanisme d'action, leurs effets indésirables, permet d'améliorer l'observance du patient, et lui permet de gérer au mieux les crises et les symptômes de la maladie.

Les programmes d'ETP permettent également de mettre le patient en relation avec une équipe pluridisciplinaire capable de proposer des conseils et des aides dans le vécu de la maladie au quotidien. Les professionnels pouvant par exemple intervenir dans les programmes sont des gastro-entérologues, des pharmaciens, des diététiciennes, des infirmières, des tabacologues, des coachs sportifs spécialisés, des patients-experts et des membres d'associations de patients. Les professionnels sont bien évidemment formés spécifiquement à l'éducation thérapeutique du patient.

En France, plusieurs hôpitaux proposent déjà ce genre de services, dont le Centre hospitalier intercommunal Toulon – La Seyne sur mer de Sainte-Musse à Toulon, qui va être pris pour exemple dans l'explication du programme et dont le flyer de présentation se trouve en annexe 7.

Un programme d'ETP peut être proposé au patient à l'issue d'une consultation médicale hospitalière, d'un séjour hospitalier ou d'une consultation externe.

Le déroulement du programme EDU-MICI de Toulon se fait en deux temps. Un premier entretien individuel entre le patient et un des membres de l'équipe d'ETP ou praticien en ETP permettra de mettre en évidence les besoins du patient et ainsi de déterminer avec lui les ateliers individuels ou collectifs dont le patient a besoin. Evidemment, le patient reste libre de ce choix et peut à tout moment quitter le programme d'éducation.

1. L'entretien individuel - ANAMNESE

Il consiste à réaliser un premier dialogue entre un professionnel de santé, membre de l'équipe d'ETP, et le patient sous la forme d'un questionnaire simple divisé en cinq parties : une dimension biomédicale, une dimension psycho-affective, une dimension socioprofessionnelle, une dimension cognitive et une dimension motivationnelle.

La dimension biomédicale permet notamment de connaître la date du diagnostic, les circonstances de découverte, les inquiétudes du patient, son traitement actuel et le déroulement de son suivi médical.

La dimension psychoaffective permet de comprendre l'état d'esprit dans lequel se trouve le patient aujourd'hui, le vécu de sa maladie au quotidien avec son entourage.

La dimension socioprofessionnelle permet de mettre en évidence les problèmes d'isolement social et l'impact professionnel de la maladie.

La dimension cognitive permet de noter les connaissances actuelles du patient sur sa maladie et sur ses médicaments.

La dimension motivationnelle vise à connaître les projets du patient (sociaux, affectifs, professionnels) et ses attentes du programme d'ETP.

A l'issue de cet entretien, le professionnel de santé rédige avec l'aide du patient une synthèse de l'entretien, avec la mise en avant des objectifs du patient, associés aux ateliers éducatifs nécessaires à leur réalisation.

2. Les ateliers éducatifs

• **Connaissance de la maladie**

L'atelier expliquant les MICI de façon détaillée est généralement conduit par un ou plusieurs gastro-entérologues. Il permet aux patients de comprendre le caractère chronique de sa maladie, les différentes localisations des lésions et de comprendre les causes et les facteurs déclenchants des crises. Cet atelier vise également à aider le patient à reconnaître une crise, à gérer au mieux ses symptômes, à connaître les complications de la maladie, à savoir à quels moments prendre son traitement de crise, à quels moments appeler son médecin et à quels moments contacter un service d'urgence.

• **Connaissance du traitement et gestion des effets indésirables**

Un pharmacien intervient dans l'explication des traitements indiqués dans les MICI lors d'ateliers collectifs. Ils permettent de comprendre l'action des différents médicaments et contribuent ainsi à améliorer l'adhésion médicamenteuse. L'atelier a également pour objectif de faire comprendre aux patients l'utilité du traitement de fond et du traitement de la crise. La gestion des effets secondaires est également abordée. Des mises en situation permettent de faire face à des situations particulières du quotidien comme la vaccination ou le voyage.

• **Sophrologie**

Une infirmière sophrologue réalise un atelier de détente et de contrôle de son corps pour aider les patients à faire le lien entre la fatigue, le stress et leur maladie. Les participants sont invités à s'exprimer sur leurs émotions dans le but d'apprendre à les comprendre et à les gérer.

• **Apprentissage de l'auto-injection**

Une infirmière intervient dans un second atelier, individuel, permettant au patient d'apprendre la méthode de l'auto-injection d'une biothérapie. Outre la formation à l'injection, l'infirmière fait un point sur les complications possibles liées à cette biothérapie. Elle apprend au patient à adopter une vigilance particulière liée au médicament, notamment au sujet des infections, des vaccinations ou d'une grossesse.

• **Atelier d'aide à l'arrêt du tabac**

Une infirmière tabacologue participe à un atelier au cours duquel elle explique l'action du tabac sur les MICI et l'utilité d'un sevrage. L'objectif est d'abord d'identifier les attentes et les angoisses des patients au sujet du sevrage. L'infirmière aborde l'ensemble des solutions de sevrage possible afin que chacun trouve le programme adapté à son cas.

• **Atelier diététique**

Cet atelier collectif vise à améliorer la prise en charge nutritionnelle des patients. Une diététicienne forme les patients à la réalisation de repas équilibrés et variés afin d'éviter les carences et la dénutrition. La séance aide également les patients à adapter leur alimentation en fonction de leurs symptômes.

• **Intervention d'un patient-expert**

Un patient-expert est un patient atteint d'une MICI, qui a acquis des connaissances et des compétences dans la gestion de ces maladies. Son rôle est de faire le lien entre les patients et les professionnels de santé. Il répond aux questions que certains patients n'osent pas poser à leur équipe médicale. Son intervention, autour d'une table ronde, permet à tous les participants de discuter de leurs problèmes, de leur vécu de la maladie et de la gestion des problèmes socioaffectifs que peut engendrer une MICI. L'atelier permet d'aider les patients à comprendre ce qu'ils vivent, ce qu'ils ressentent, à savoir vers qui se tourner et demander de l'aide, mais également à savoir parler de la maladie avec leurs proches.

La participation aux programmes d'ETP permet d'améliorer les compétences des patients atteints de MICI, ses comportements envers sa maladie, ainsi que son confort de vie. Cela a été démontré lors de l'étude ECIPE (116) en 2015.

Cependant, le parcours de soin des patients ne s'arrête pas à la sortie de l'hôpital ; la plupart se rendent chaque mois dans leur officine pour récupérer leur traitement chronique.

Renforcer le lien ville-hôpital serait bénéfique pour le suivi des patients. Par exemple, la transmission des informations sur les ateliers d'ETP aux officinaux, permettrait d'aider le pharmacien à adapter les conseils délivrés lors de la dispensation.

L'accompagnement et l'éducation des patients doit se poursuivre par l'intermédiaire des pharmaciens officinaux et des préparateurs en pharmacie, acteurs de santé de proximité.

III. Enquête sur les connaissances officinales et proposition d'outils d'aide à la dispensation

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont de plus en plus répandues en France, et la prise en charge médicamenteuse des patients est en constante évolution. Comme toute pathologie chronique, elle nécessite un accompagnement pluridisciplinaire des patients.

Le pharmacien d'officine, professionnel de proximité du patient, doit participer à ce suivi thérapeutique personnalisé. Or, pour cela, il doit connaître ces pathologies, de plus en plus courantes, les nouvelles thérapeutiques ainsi que les nouvelles recommandations de prise en charge.

L'objectif premier de cette thèse est d'évaluer les connaissances actuelles du personnel officinal afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de MICI à l'officine, à travers une proposition d'outils d'aide à la dispensation. L'évaluation repose sur un questionnaire, envoyé à de nombreux professionnels de santé officinaux.

A. Connaissances actuelles du personnel officinal

Afin de proposer les outils d'aide à la dispensation les plus adaptés aux officines, un état des lieux des connaissances actuelles du personnel officinal a été réalisé.

1. Matériel et méthodes

Afin de recueillir les données nécessaires à cette évaluation, un questionnaire complet a été créé. Celui-ci comprenait 10 items avec des questions à choix multiples (annexe 8). Il permet aux participants de graduer leurs connaissances sur les MICI et d'indiquer les points sur lesquels ils souhaiteraient avoir des fiches d'aide à la dispensation.

Ce questionnaire a été envoyé par voie électronique au syndicat des pharmaciens du Var ainsi qu'à l'URPS (Union Régional des Professionnels de Santé) du pharmacien, pour sa diffusion. Il a

également été transmis à des groupes de pharmaciens et de préparateurs en pharmacies dans toute la France par l'intermédiaire de réseaux sociaux sécurisés.

2. Résultats

Un panel assez large de professionnels de santé a accepté de participer à l'évaluation puisque 124 réponses ont été relevées, dont 24% sur la région PACA. Plus de la moitié des réponses proviennent de préparateurs. Il s'agit de représentants importants de l'officine puisque très souvent retrouvés au comptoir. Il est important de participer à la formation de l'ensemble des professionnels de santé participant à la dispensation de médicaments.

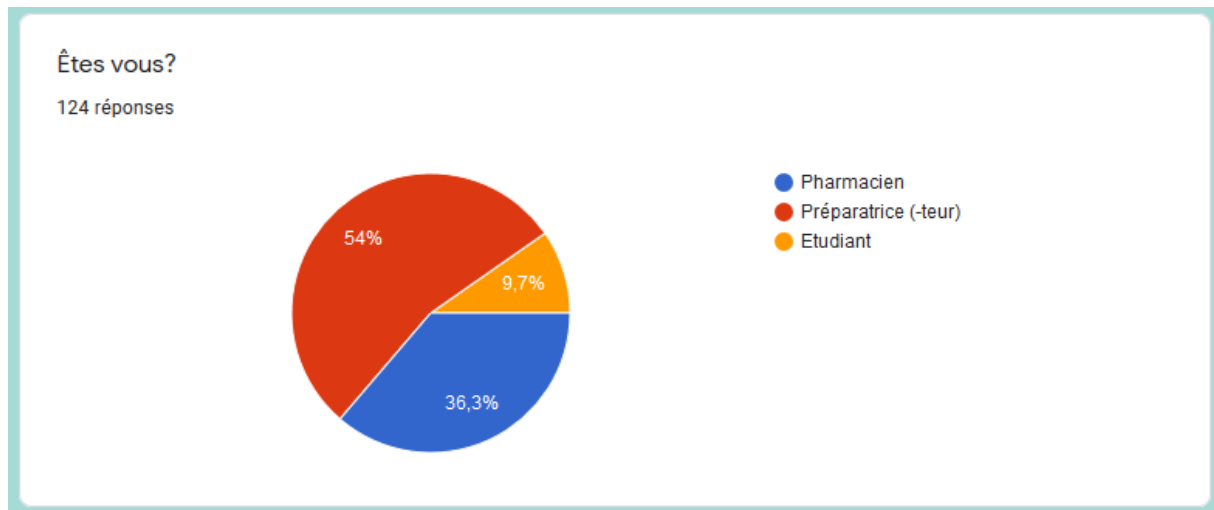


Figure 24 - Question 1 "Êtes-vous pharmacien, préparateur en pharmacie ou étudiant ?"

Plus du tiers des participants exercent en officine de plus de 10 ans et ont donc un recul et une expérience professionnelle assez importante. Un autre tiers n'exerce seulement que depuis 1 à 5 ans.

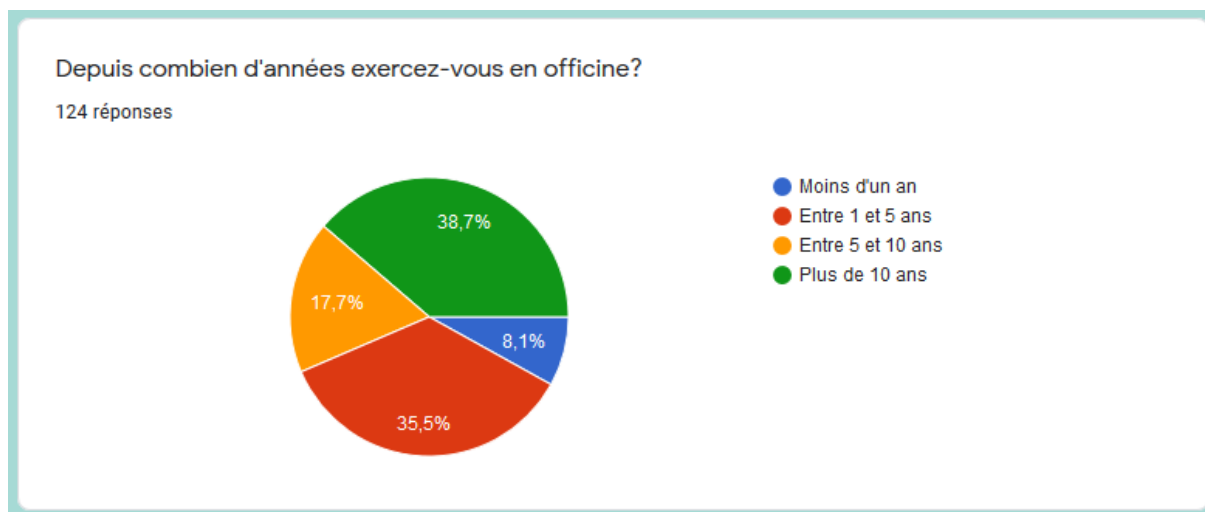


Figure 25 - Question 2 "Depuis combien d'années exercez-vous en officine ? "

Plus de 56 % des professionnels de santé interrogés estiment recevoir entre 3 à 5 patients atteints d'une MICI tous les mois. Cette estimation est très souvent sous-estimée puisque certaines ordonnances ne sont pas spécifiques d'une MICI. Certains patients peuvent présenter des ordonnances de corticoïdes, d'anti-diarrhéiques ou d'antispasmodiques pour la gestion des crises par exemple. Si la délivrance ne s'accompagne pas d'un dialogue avec le patient, la pathologie chronique peut passer inaperçue.

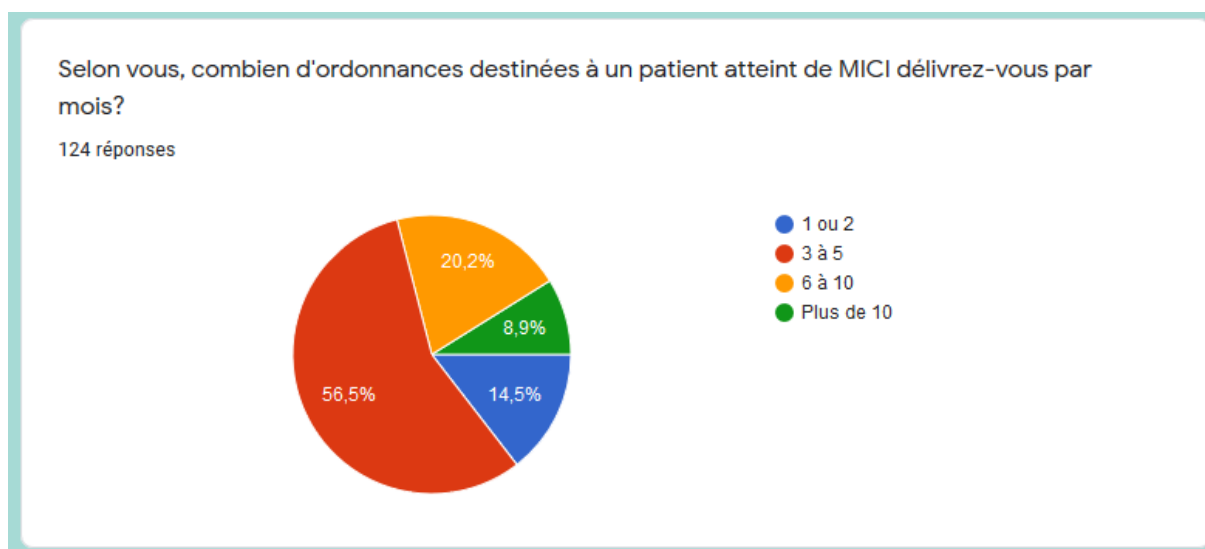


Figure 26 - Question 3 "Selon vous, combien d'ordonnances destinées à un patient atteint de MICI délivrez-vous par mois ? "

Les professionnels de santé, et notamment les pharmaciens, ont un devoir de formation continue, afin d'acquérir les nouvelles connaissances nécessaires à la prise en charge des patients. Cependant, la recherche pharmaceutique évolue très vite. De nouvelles maladies émergent et de nouvelles thérapeutiques font leur apparition. En raison du nombre de nouveaux médicaments commercialisés et du manque de temps, il est difficile en tant que professionnel officinal de se former à toutes les nouveautés.

Ainsi, 79.8% des participants disent n'avoir jamais reçu de formation spécifique en lien avec les MICI, et seulement 11.3% ont quand même participé à des formations sous forme de conférences.

Dans la catégorie « Autres », 6 participants ont suivi une formation donnée par un laboratoire, 3 ont déclaré connaître la maladie depuis le diagnostic d'un de leur proche, et 2 autres ont été formés sur ces pathologies durant leur stage de 5^{ème} année d'officine.

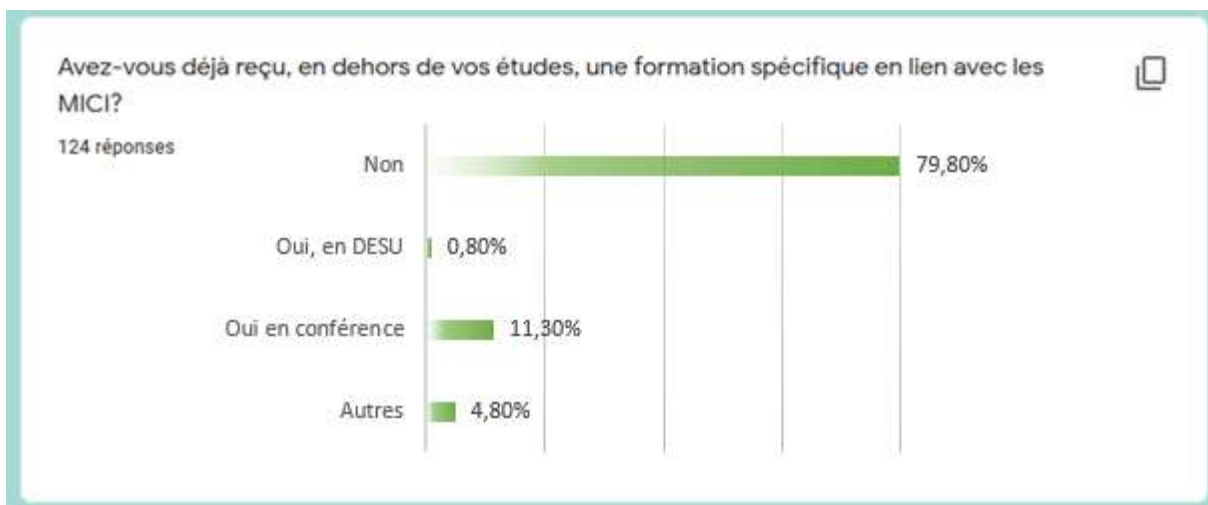


Figure 27 - Question 4 "Avez-vous déjà reçu, en dehors de vos études, une formation spécifique en lien avec les MICI ?"

Chacun des professionnels de santé ayant répondu au questionnaire a pu évaluer son degré de connaissance sur les MICI, sur une échelle de 1 à 10. Le diagramme ci-dessous représente leurs réponses. L'échelle linéaire est une échelle subjective, mais qui peut tout de même permettre d'avoir une idée du degré de connaissance de chacun.

Ici, la réponse moyenne des participants est 5, et plus de 55% des réponses se trouvent comprises entre 1 et 5.

Ainsi, il existe un déficit de connaissances sur les MICI chez une grande partie des pharmaciens, préparateurs et étudiants en pharmacie questionnés.

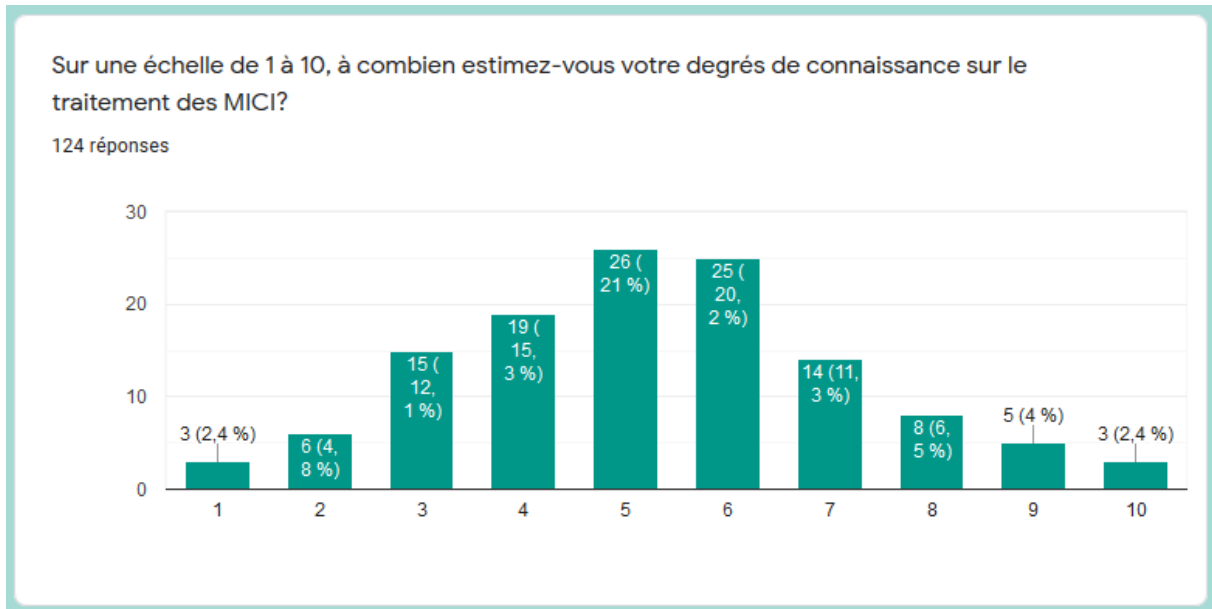


Figure 28 - Question 5 "Sur une échelle de 1 à 10, à combien estimez-vous votre degré de connaissance sur le traitement des MICI ? "

Au comptoir d'une officine, les bonnes pratiques de dispensation (117) comprennent la délivrance de médicaments, toujours associés à une analyse de la demande (avec ou sans ordonnance) et à un conseil pharmaceutique.

Nous remarquons cependant que 31,5% des participants reconnaissent ne pas savoir quels conseils donner aux patients atteints de MICI. Seulement 16,9% apportent des conseils à chaque délivrance.

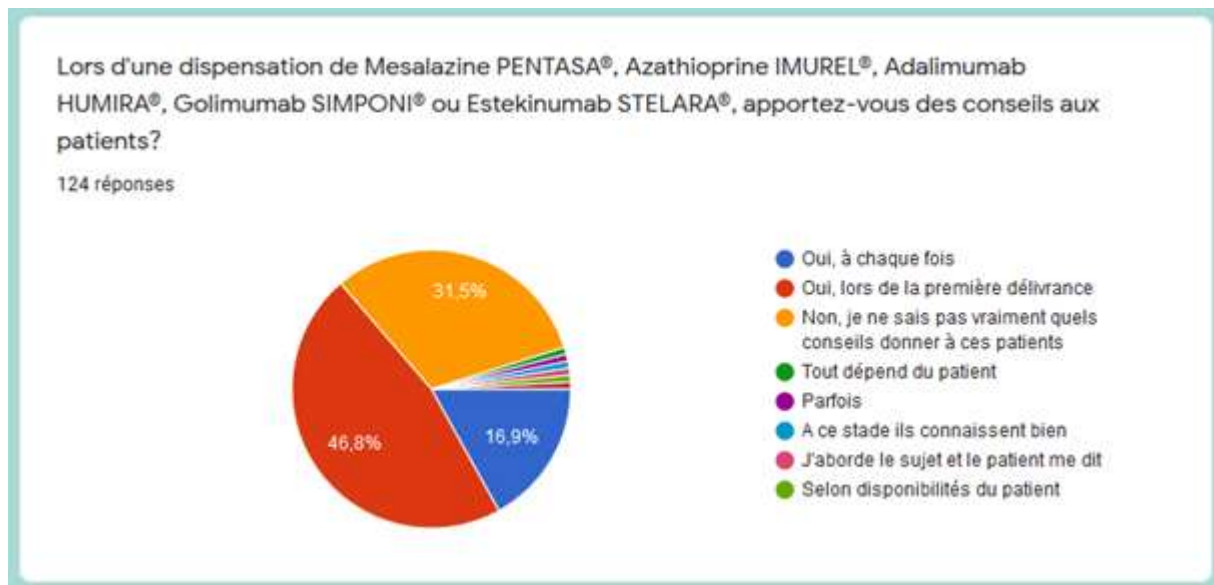


Figure 29 - Question 6 "Lors d'une dispensation de Mesalazine PENTASA®, Azathioprine IMUREL®, Adalimumab HUMIRA®, Golimumab SIMPONI® ou Estekinumab STELARA®, apportez-vous des conseils aux patients ? "

Plus de 80% des délivrances s'accompagnent, a priori, d'un rappel de posologies et des modalités de conservation. De nombreuses thérapeutiques utilisées dans le traitement de fond des MICI se conservent au réfrigérateur avant utilisation et il est donc très important de le préciser à chaque dispensation.

Plus d'un tiers des participants abordent le sujet de l'alimentation au comptoir avec leurs patients.

Les précautions autour du traitement, comme les contre-indications sont évoquées dans 22,9% des cas.

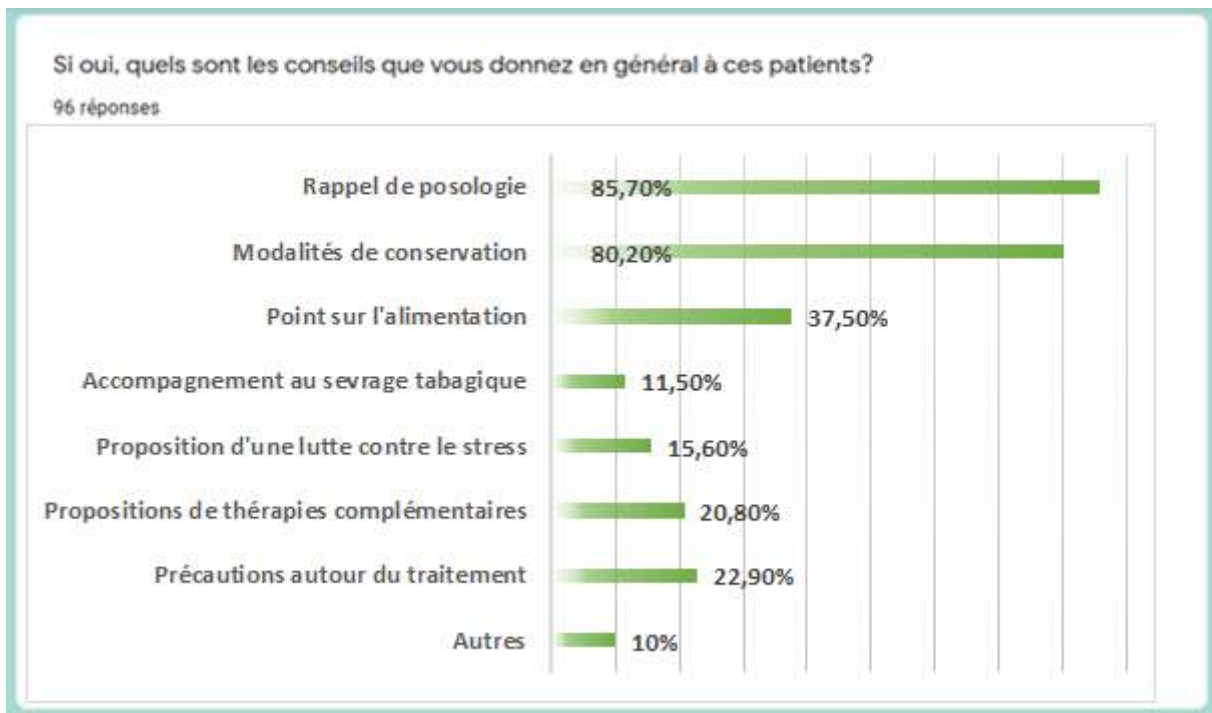


Figure 30 - Question 7 "Si oui, quels sont les conseils que vous donnez en général à ces patients ? "

Parmi les 124 participants, 96,8% d'entre eux sont intéressés par des fiches synthétiques de rappels sur les MICI et leur prise en charge, et 87,8% sont intéressés par des fiches conseils à donner au patient en fonction de leurs besoins.

A l'issue de cette étude, les thèmes présentant le plus d'intérêt sont les conseils sur l'alimentation (94,2%), un rappel sur les traitements de fond et de crise (82,6%), une fiche sur les immunosuppresseurs (63,6%), sur les biothérapies (54,5%), puis des conseils sur les voyages et le sport, (respectivement 51,2% et 50,4%).

Au cours du questionnaire, chaque participant a pu communiquer facultativement son adresse mail, afin de recevoir les fiches demandées.

Proposition d'outils d'aide à la délivrance

Seriez-vous intéressé par des fiches synthétiques de rappels sur la prise en charge des MICI?

124 réponses

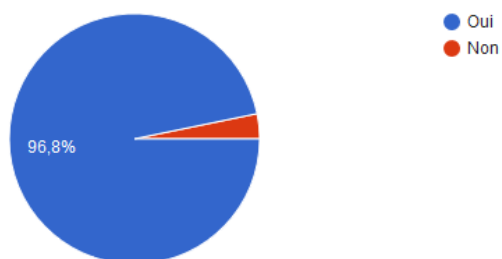


Figure 31 - Question 8 "Seriez-vous intéressé par des fiches synthétiques de rappels sur la prise en charge des MICI ? "

Seriez-vous intéressé par des fiches synthétiques à donner aux patients lors de la dispensation?

123 réponses

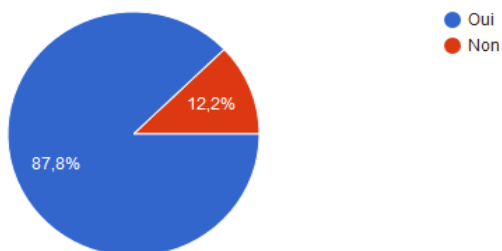


Figure 32 - Question 9 "Seriez-vous intéressé par des fiches synthétiques à donner aux patients lors de la dispensation ? "

Si oui, quels sont les sujets qui vous semblent utiles?

121 réponses

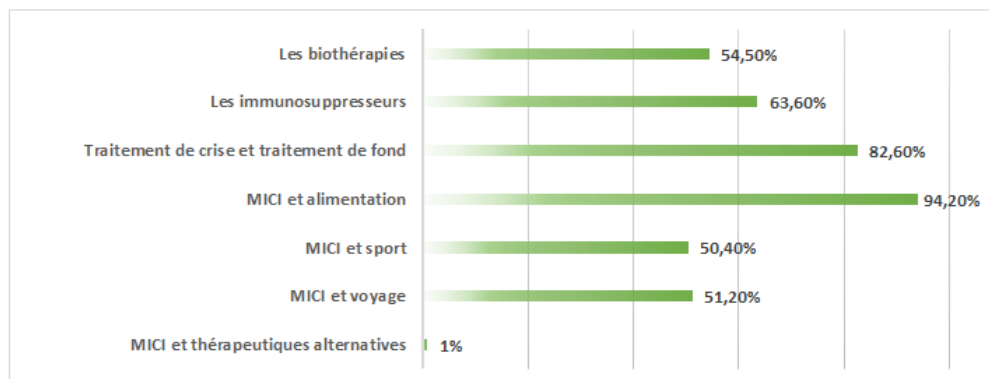


Figure 33 - Question 10 "Si oui, quels sont les sujets qui vous semblent utiles ? "

3. Discussion

Les informations récupérées via cette étude permettent de mettre en évidence la volonté des pharmaciens et préparateurs en pharmacie d'obtenir une aide à la dispensation vis-à-vis de leurs patients atteints de MICI. On remarque l'importance des formations professionnelles régulières, afin de connaître les nouveaux traitements, les nouvelles modalités de prise en charge, afin de toujours pouvoir conseiller au mieux les patients à l'officine.

L'évolution de la prise en charge des patients atteints de MICI nécessite un accompagnement individuel pluridisciplinaire dans lequel le pharmacien d'officine à sa place. En effet, c'est un professionnel de santé de proximité, que le patient malade chronique rencontre en général tous les mois pour récupérer un traitement. Il a donc une place de choix pour un suivi adapté de ses patients. Le renforcement du lien ville-hôpital serait extrêmement bénéfique pour les patients avec l'apport d'une continuité de soins de l'hôpital à l'officine.

A la suite de cette étude, plusieurs fiches conseils ont été rédigées et envoyées aux participants demandeurs. Les thèmes de ces fiches ont été choisis au regard des réponses au questionnaire. Certaines fiches sont à destination du professionnel de santé, afin de reprendre les points essentiels des MICI et de leur prise en charge. D'autres fiches sont à destination du patient, avec des sujets plus variés, qui seront à distribuer selon les besoins du patient.

B. Elaboration de fiches synthétiques destinées aux professionnels de santé

Deux fiches synthétiques ont été créées à destination du professionnel de santé, dans le but de répondre aux besoins de mise à niveau sur le sujet des MICI.

La première fiche reprend les généralités au sujet de ces maladies, avec leurs définitions, les symptômes associés, les étiologies actuellement relatées, les nombreuses manifestations extra-digestives ainsi que les complications. Cette fiche devrait permettre aux professionnels de l'officine de redéfinir clairement les MICI et de pouvoir reconnaître les possibles manifestations inhabituelles de la maladie, ou ses complications.

La seconde fiche d'aide à la dispensation reprend globalement la prise en charge des MICI, en distinguant les traitements de crise et les traitements de fond. Le professionnel de santé aura ainsi accès à l'ensemble des traitements utilisés au cours d'une MICI, y compris les traitements récents pouvant encore être méconnus en officine.

1. MICI : Généralités

FICHE PROFESSIONNELLS

MICI

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :
Maladie de Crohn (MC) et Rectocolite hémorragique (RCH)

Pathologies CHRONIQUES avec des phases de poussées et de rémissions
 La localisation de l'inflammation digestive différencie la maladie de Crohn de la rectocolite hémorragique.

MALADIE DE CROHN

Inflammations de la bouche à l'anus



RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE

Inflammation du colon



SYMPTOMES

- Douleurs abdominales
- Diarrhées abondantes parfois incontrôlables, glairo-sanglantes
- Fatigue

Etiologie non clairement définie

- Facteurs génétiques prédisposants : 160 gènes de susceptibilités !
- Facteurs environnementaux

TABAC

Facteur aggravant dans la MC
 Facteur protecteur dans la RCH

Hypothèse hygiéniste
 Les pays industrialisés sont les plus touchés

Vitamine D
 Les patients atteints d'une MC ont un taux sérique de vitamine D très bas

Facteurs psychosociaux
 Le stress peut être un élément déclencheur

Pollution

Appendicectomie
 Facteur protecteur dans la RCH,
 Mais pas dans la MC

Microbiote intestinal
 Plate la plus étudiée actuellement

Alimentation
 Un régime riche en oméga-3, fruits, légumes et graisses végétales serait protecteur

Manifestations extra-digestives

- Atteinte oculaire**
Uvérite antérieure ou atrophie de la cornée
- Atteinte neurologique**
Neuropathie périphérique RARE
- Pancréatite**
Médicamenteuse ou auto-immune
- Cardiaque**
Péricardite, myocardite
- Troubles hépatiques et biliaires**
Cholangite, hépatite auto-immune, hépatite granulomateuse
- Rénale**
Néphropathie, amylose, obstruction des voies urinaires
- Atteinte cutanée**
Granulomatose, érythème noueux, aphtose buccale
- Vasculaire**
Risque thrombotique augmenté
- Ostéoarticulaire**
Arthropathie périphérique et rhumatisme axial

Complications

- Colite aiguë grave** : Poussée très aiguë avec plus de 6 évacuations glairo-sanglantes par jour
- Sténose de l'intestin** : Epaissement et durcissement localisée de la paroi intestinale
- Perforation intestinale** : Formation d'un trou dans la paroi intestinale à la suite d'une ulcération profonde
- Péritonite** : Inflammation du péritoine
- Fistule** : Formation d'une connexion entre deux segment intestinaux, ou entre un segment intestinal et un organe voisin
- Abcès** : Intra-abdominal ou anopérinal
- Cancer** : Colorectal ou Adénocarcinome du grêle
- Dénutrition, carences** : Par malabsorption et diminution des apports

2. MICI : Prise en charge médicamenteuse

FICHE PROFESSIONNELLS

Prise en charge des MICI

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :
Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique

Pathologies CHRONIQUES avec des phases de poussées et de rémissions,
associées à une prise en charge en deux catégories : le traitement de la crise et le traitement de fond

TRAITEMENT DE LA CRISE

SALICYLES

	PAR JOUR
SALAZOPYRINE®	8 à 12 cp de 500mg
PENTASA®	2 à 4g, 1 suppositoire ou 1 lavement
FIVASA®	4 à 8 cp de 400mg Ou 2 à 3 suppositoires
ROWASA®	4 à 8 cp de 500mg Ou 2 à 3 suppositoires
DIPENTUM®	3 à 4 comprimés de 500mg
QUADRASA®	1 lavement

* Anti-inflammatoires intestinaux qui agissent de façon locale au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle et du côlon

CORTICOÏDES

→ Equivalent prednisonne

1mg de prednisonne
= 1mg de prednisolone
= 2,8mg de méthyprednisolone

Dose d'attaque élevée,
puis décroissance par
paliers



TRAITEMENT DE FOND

SALICYLES

SALAZOPYRINE®	8 à 12 cp de 500mg
PENTASA®	2 à 4g
FIVASA®	4 à 8 cp de 400mg
ROWASA®	4 à 8 cp de 500mg
DIPENTUM®	3 à 4 comprimés de 500mg

Pas de traitement local en traitement de fond

THIOPURINES IMUREL® ou PURINETHOL®

Immunosuppresseur d'action lente

Posologie : 2 à 2,5mg/kg/j d'IMUREL® et 1 à 1,5mg/kg/j de PURINETHOL®

Allergie : Rash cutanée entre la 2^{ème} et la 8^{ème} semaine de traitement

ATTENTION : CI avec l'allopurinol ou la phénytoïne

METHOTREXATE

Immunosuppresseur avec action antimétabolique et anti-inflammatoire, uniquement dans la MC



+ Supplémentation en Acide folique

BIOThERAPIES

Anti-TNFα

Infliximab REMICADE®, REMSIMA®, INFLECTRA®, FLIXABI®
Adalimumab HUMIRA®, AMGEVITA®, IMRALDI®, HYRIMOZO®,
HULIO®, IDACIO®
Golimumab SIMPONI® AMM dans la RCH seulement

Anti-intégrines

Vedolizumab ENTYVIO®

Anti-interleukines

Ustekinumab STELARA®

Effets indésirables : Immunodépression donc risque accru d'infection,
Hypertension artérielle, vertiges

Contre-indications : Infection active, vaccins vivants atténués

→ Avertir le médecin devant tout symptôme infectieux

Anti-JAK

Tofacitinib XELJANZ® AMM dans la RCH seulement

Effets indésirables : Immunodépression donc risque accru d'infection,
Augmentation de la cholestérolémie

Contre-indications : Infection active, vaccins vivants atténués,
insuffisance rénale

Interactions médicamenteuses : avec des inhibiteurs du CYP3A4

Contre-indications

AINS : car peut déclencher une crise

AVENIR

OTEZLA® : Anti-PDE4 dans RCH
ZEPOSIA® : modulateur SP1 dans RCH et MC

C. Elaboration de fiches synthétiques destinées aux patients

Afin d'améliorer l'acte de dispensation à l'officine, des fiches à destination des patients ont été créées.

A l'officine, la délivrance d'une ordonnance au patient doit toujours s'accompagner d'une discussion. Au cours de celle-ci, si le professionnel de santé perçoit un besoin d'information de la part du patient, il pourra lui proposer une fiche synthétique sur le sujet adéquat. Le but est de lire ensemble la fiche, les informations primordiales, et de la lui laisser à son départ. Ainsi, il pourra également s'y référer, plus tard, en cas de besoins.

Les sujets ont été choisis en fonction des réponses au questionnaire.

- Une première fiche reprend les **techniques d'injection** de l'ensemble des traitements injectables pouvant être utilisés au cours d'une MICI. Le patient pourra s'en servir pour ses premières injections seuls, afin d'être sûr de suivre le bon protocole.
- La seconde fiche permet d'informer le patient sur les recommandations en cas de prise d'immunosuppresseurs ou de biothérapies. On y retrouve **les précautions à prendre** avant l'instauration du traitement ainsi que tout au long du traitement.
- Une fiche synthétique reprend la définition des **biothérapies** et le fonctionnement de celles indiquées dans le traitement des MICI.
- La fiche suivante, la plus demandée au cours du questionnaire, donne des indications sur la gestion de l'**alimentation** au cours d'une MICI.
- Du fait de l'importance d'avoir une **activité physique** régulière, une fiche reprend les conseils au sujet des sports adaptés aux différentes phases de la maladie.
- Une autre fiche vise à conseiller les patients en cas de **voyages**.
- Les patients étant souvent à la recherche de **médecines complémentaires** afin de gérer certains symptômes de la maladie, une fiche sur ce sujet a également été créée. Il est très important de

toujours insister sur le fait que ces thérapies ne doivent être que complémentaires et non alternatives. Le patient ne doit jamais arrêter son traitement allopathique sans avis médical.

Ces fiches synthétiques ont été envoyées par e-mail aux pharmaciens, préparateurs en pharmacie et aux étudiants participants à l'étude ayant accepté de laisser leurs coordonnées.






1. MICI et traitements injectables

FICHE PATIENTS

MICI et traitements injectables

N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin et votre pharmacien

Techniques d'injection

METOJECT	NORDIMET	HUMIRA	SIMPONI	STELARA
				
Sortir à température ambiante 15 à 30 minutes avant injection				
SE LAVER LES MAINS , soigneusement à l'eau et au savon				
Vérifier l' intégrité du médicament Vérifier la date de péremption				
Nettoyer le site d'injection avec une compresse d'alcool , Laisser sécher, ne pas souffler				
Retirer le capuchon	Retirer le capuchon gris puis le capuchon prune	Retirer le capuchon		
Pincer la peau au site d'injection, Placer le stylo à 90° du plan de la peau			Pincer la peau et insérer l'aiguille à 45°	
Presser le stylo, un « clic » se fait entendre Au second « clic » (5 à 15 secondes) retirer le stylo			Injecter lentement le produit	
Jeter le stylo ou la seringue dans une boîte DASRI prévue à cette effet. Une fois pleine, ramener la à votre pharmacien et récupérez-en une nouvelle.				



2. MICI et biothérapies

FICHE PATIENTS

MICI et biothérapies

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :
Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique

Les biothérapies sont des traitements d'apparition récente.
Il s'agit de médicaments produits à partir de substances issues du **monde du vivant**.
Elles sont utilisées en **traitement de fond** des MICI.

ANTI-TNF α

Le **TNF α** est une cytokine produite par les cellules de l'organisme ayant un effet **pro-inflammatoire**, c'est-à-dire qu'elle participe à la formation de l'inflammation.

En **inhibant** spécifiquement cette cytokine, les **Anti-TNF α** **diminuent les risques de poussées inflammatoires**.

Infliximab REMICADE[®], REMSIMA[®],
INFLECTRA[®], FLIXABI[®] VOIE IV

Adalimumab HUMIRA[®], AMGEVITA[®],
IMRALDI[®], HYRIMOZ[®], HULIO[®], IDACIO[®] VOIE SC

Golimumab SIMPONI[®] dans la RCH seulement VOIE SC

ANTI-INTEGRINE

L'**intégrine $\alpha 4\beta 7$** est une molécule permettant le regroupement des cellules de l'immunité sur le lieu de l'inflammation. Lors d'une MICI, la quantité de ces intégrines est **anormalement élevée**, ce qui **amplifie et perpétue les inflammations** survenant au niveau intestinal.

Le Vedolizumab neutralise cet intégrine **$\alpha 4\beta 7$** .

Vedolizumab ENTYVIO[®] VOIE IV

ANTI-INTERLEUKINE

Les **interleukines 12 et 23** sont des cytokines participant à l'inflammation intestinale dans les MICI.

L'**ustekinumab** neutralise ces deux interleukines et diminue donc les symptômes inflammatoires de la maladie.

Ustekinumab STELARA[®]

VOIE IV en milieu hospitalier pour la dose initiale → PDS → VOIE SC

ANTI-JAK

Les **Janus Kinases (JAK) 1 et 3** sont des cellules de l'organisme participant à la **signalisation cellulaire** et permettant la synthèse de certaines cellules de l'immunité.

En inhibant les JAK 1 et 3, le **Tofacitinib** module les réponses immunitaire et inflammatoire de l'organisme.

Tofacitinib XELJANZ[®] dans la RCH seulement VOIE ORALE

AVENIR

De nombreuses biothérapies sont en cours d'études dans les MICI

ANTI-JAK → Filgotinib et Upadacitinib

ANTI-PDE4 → Apremilast

Modulateurs de SP1 → Fingolimod, Ozanimod, Etrasimod

3. MICI et précautions autour des traitements

FICHE PATIENTS

MICI : Précautions autour des traitements

Précautions à prendre en cas de traitement par immunosuppresseur ou biothérapie

RECOMMANDATIONS Avant d'instaurer le traitement

VACCINATIONS

Hépatite B
Pneumocoque
Papillomavirus (chez les jeunes)

RECHERCHE D'INFECTIONS

Radiographie des poumons
Prises de sang

PEUVENT ÊTRE DEMANDES

Bilan cardiaque
Bilan hépatique
Bilan rénal



SURVEILLANCE Pendant le traitement

3 mois après le début du traitement et tous les 6 mois

GASTRO-ENTEROLOGUE

Afin d'évaluer l'efficacité du traitement et la tolérance

Tous les ans

DERMATOLOGUE

GYNECOLOGUE (pour les femmes : frottis)

DENTISTE

VACCINATION contre la grippe saisonnière

En fonction des besoins, sur ordonnance médical

Prise de sang

Analyse de selles

AU QUOTIDIEN Pendant le traitement

Consulter un médecin généraliste en cas de fièvre, toux, brûlures urinaires ou autres symptômes

→ Un report de traitement pourra être envisagé

Reconnaître une poussée de la maladie et prévenir le gastro-entérologue

→ Il adaptera votre traitement

Ne pas prendre d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) - comme l'ibuprofène, le kétoprofène, le diclofénac, ...

→ Ils peuvent aggraver votre maladie

Toujours se protéger du soleil

Informez chaque professionnel de santé de votre traitement

→ Ceci permettra d'éviter les interactions médicamenteuses et d'améliorer votre prise en charge

N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin et votre pharmacien

4. MICI et alimentation

FICHE PATIENTS

MICI et alimentation

N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin et votre pharmacien

GARDER

La convivialité du repas
Le plaisir de manger

EN PERIODE DE POUSSEE

EVITER

La perte de poids
La dénutrition

Chaque élément nutritionnel retiré doit être remplacé par un autre élément appartenant au même groupe d'aliments.
Le tableau suivant est donné à titre indicatif, à adapter à chaque personne.

A EVITER	A REMPLACER PAR
Les fruits crus	Gelée de fruit Pomme, poire, ou coing épluchés, cuits et mixés
Les légumes crus	Bouillons Légumes épluchés, cuits et mixés
Herbes aromatiques	Herbes aromatiques fraîches dans un sachet à thé
Lait	Lait sans lactose
Yaourt aux fruits en morceaux	Fromage à pâte dure Crème dessert
Légumineuses et céréales	Pâtes, riz, semoule Biscottes, pain de mie blanc Pomme de terre, patate douce
Charcuterie	Viande et poisson maigre
Viande séchée ou fumée	Œuf cuit dur Jambon blanc dégraissé
Matières grasses en friture	Matières grasses crues
Sauces grasses	Beurre, margarine, huile

En cas de difficulté à manger en quantité suffisante, il est recommandé de faire 2 collations en plus des 3 repas de la journée.

Fractionnement des repas
= Diminution du volume alimentaire
= Diminue la force de motricité intestinale
= Diminution des ballonnements

DIARRHEES

Hydratation à **2L par jour**, en petites quantités régulières

Eviter : Boissons glacées et gazeuses

Privilégier : Eau de riz, bouillon ou purée de carottes, gelée de coing, biscottes, pâtes et riz

CONSTIPATION

Hydratation à **2L par jour**, eau minérale riche en magnésium (HEPAR, ...)

Avoir une **activité physique régulière** : active les muscles intestinaux et favorise le transit

Prendre le temps d'aller à la selle, ne pas se retenir

BALLONNEMENTS

Manger lentement
Par petites bouchées
Limiter le stress

Eviter le chou, les produits sucrés, le lait, les produits à base de levures, et limiter l'apport en graisses.

EN PERIODE DE REMISSION

Revenir à une alimentation variée et équilibrée, en évitant les interdits !

Faire un travail sur soi : Noter les aliments mal tolérés, et trouver des équivalents dans le même groupe d'aliments.

Activités physiques et MICI

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :
Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique

BIENFAITS d'une activité physique

Amélioration du quotidien
en diminuant le nombre de poussées et leur intensité
Restauration d'une bonne image de soi et combat contre l'isolement

*Crumbock SC, et al. Physical activity, stress, disease activity, and quality of life in adults with Crohn disease

Période de POUSSEE

Fatigue + Troubles digestifs



Arrêt temporaire de l'activité physique intense et adaptation à l'état du patient

Avant la reprise du sport



Restaurer un bon état nutritionnel grâce à des apports caloriques, des vitamines, des oligo-éléments



Période de REMISSION

Reprise **PROGRESSIVE** en privilégiant les activités douces PUIS plus intenses



MARCHE, YOGA, STRETCHING : Dès que les symptômes sont maîtrisés



ENDURANCE → Recommandés de façon régulière



TENNIS, SQUASH (sports plus actifs) : Lorsque la maladie est stable

MALADIE STABLE : Tous les sports sont autorisés !

https://www.afc.asso.fr/article/Mari-avec-Douger-avec/sport.html



Cas des STOMIES

COURSE à pied, sports d'équipe

Vérifier la bonne adhérence du support
Porter éventuellement une ceinture de stomie

NATATION, PLONGEE

- Vider la poche avant de se mettre à l'eau
- Recouvrir le filtre avec une pastille autocollante
- Après la séance : Bien nettoyer la peau autour de la stomie avec de l'eau et du savon
Bien rincer et sécher avant de poser une nouvelle poche

https://www.coloplast.com/fr/stomie/Activites-vie-sociale

Cas de problèmes ARTICULAIRES associés

REPOS lors de poussées douloureuses intenses,
Activité douce et non traumatique,
à adapté à l'état physique

Rémissions

- Kinésithérapie régulièrement pour lutter contre l'enraidissement rachidien
- Reprise d'une activité non traumatique pour les articulations



MICI :

Alimentation au cours de l'effort

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :
Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique



REGLES DE BASES

NE PAS FAIRE DE SPORT A JEUN !

HYDRATATION

- 1L d'eau PAR HEURE d'activité physique
- A température ambiante
- Consommée par de petites gorgées

Avoir une alimentation VARIEE pour éviter les carences

Attendre 3h après un vrai repas pour faire du sport

Avoir une alimentation fractionnée en 3 repas et 2 / 3 collations AUGMENTE L'ABSORPTION DES NUTRIMENTS

<https://www.crohg.org>

AVANT L'EFFORT

- Prendre un EN-CAS dans l'heure précédant l'effort (banane, barre de céréales, biscuits secs, ...)

<https://www.afg.asso.fr>

PENDANT L'EFFORT

- Effort de plus d'1h --> aliments riches en glucides simples (fruits secs, barre de céréales, ...)
- Entre 3h et 5h --> Ajout de protéines dans les rations (jambon, poulet, ...)

APRES L'EFFORT

- Glucides à fort index glycémique (jus de fruit, miel, ...)
- PUIS glucides complexes dans un vrai repas (pâtes, riz) accompagnés de protéines (viande, poisson)

<https://www.crohg.org>

6. MICI et voyage

FICHE PATIENTS

MICI et voyages

N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin et votre pharmacien.
Évitez de voyager hors de la France en période de crise, mais ne pas se priver en temps de rémission !

CONSERVATION des traitements

Une grande partie des biothérapies actuelles doivent être conservées entre 2°C et 8°C



Ne pas laisser votre traitement en soute
Vous êtes autorisés à garder sur vous vos stylos ou aiguilles, avec un certificat médical et/ou une ordonnance français / anglais.



Prévoyez une pochette isotherme avec glaçons en cas de voyage long. La plupart des compagnies aériennes ne pourront pas vous laisser utiliser leurs réfrigérateurs.



TOILETTES PUBLIQUES

Problématique de tous...



Carte « URGENCE TOILETTES » nominative disponible via le site internet de l'AFA

(Association François Aupetit)

Elle devrait permettre d'accéder plus facilement aux toilettes publiques ainsi qu'aux toilettes disponibles chez les commerçants



Application gratuite « Où sont les toilettes ? »

Elle répertorie plus de 150 000 toilettes publiques dans le monde.



7. MICI et médecines complémentaires

FICHE PATIENTS

MICI et médecines complémentaires

N'hésitez pas à demander conseil à votre médecin et votre pharmacien

SOPHROLOGIE

Méthode psychocorporelle
Exercices de respiration
Détente musculaire
Imagerie mentale
Méditation



- Comprendre son corps et l'écouter
- Gérer son stress
- Gérer ses émotions
- Améliorer l'image de soi

Parlez-en avec votre médecin et votre pharmacien pour trouver les séances de sophrologie adaptées les plus proches de chez vous.

HOMEOPATHIE

TRANSIT - 3 à 5 granules trois fois par jour

PODOPHYLLUM 4CH : diarrhée jaune, en jet, abondante avec crampes
ALOE 4CH : selles glaireuses, suintantes, après chaque repas
KALIUM BICHROMICUM 4CH : diarrhées chroniques avec ulcération
CHINA RUBRA 5CH : diarrhées entraînant fatigue et anémie

DOULEUR - 3 granules toutes les 30min

COLOCYNTHIS et MAGNESIA PHOSPHORICA 5CH : douleurs améliorées par la position fœtale
DISCOREA 30CH : douleur soulagée par l'extension

STRESS - une dose par semaine

STAPHYSAGRIA 9CH : en cas de sentiment d'injustice
IGNATIA 9CH : chez les sujets émotifs, hypersensibles
GELSEMIUM 9CH : en cas de trac, de stress par anticipation



PARTICULARITE - une dose par semaine

ARSENICUM ALBUM et PHOSPHORUS : si rectocolite hémorragique
SILICEA : chez les personnes à tendance aux fistules
CALCAREA PHOSPHORICA : troubles du développement osseux
LYCOPODIUM : tendance à l'anorexie par peur de manger
GRAPHITES : en cas de constipation

AROMATHERAPIE

Huile essentielle de graine de coriandre

Stimule la fonction digestive et aide à évacuer les gaz intestinaux
→ Massage du bas ventre, diluée à 20% dans une huile végétale

Huile essentielles de basilic

Antispasmodique, anti-inflammatoire, antiseptique intestinale, antidouleur et sédative
→ Massage du bas ventre, diluée à 20% dans une huile végétale, 2 fois par jour pendant une semaine MAXIMUM
Voie orale, une goutte sous la langue à la suite de chaque repas

Huile essentielle de lavande vraie

En cas de stress, fatigue mentale ou difficulté à l'endormissement
→ Massage du bas ventre, diluée à 20% dans une huile végétale
Voie orale, une goutte sur un comprimé neutre

Huile essentielle de thym à feuille de sarriette

Assainissant du tube digestif
→ Massage du bas ventre, diluée à 10% dans une huile végétale

Huile essentielle d'eucalyptus citronné

Antispasmodiques et sédatives
→ Massage du bas ventre, diluée à 20% dans une huile végétale, 4 à 5 fois par jour



PHYTOTHERAPIE

ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE

Racine de curcuma + Pipérine

Gel d'Aloès

Racine de réglisse

Extrait normalisé d'encens



ACTION ANTISPASMODIQUE

Camomille romaine

Feuilles de menthe poivrée



ACTION ANXIOLYTIQUE

Feuilles de tilleul : spasmolytiques et sédatives



Feuilles de verveine odorante : ballonnements et flatulences

Racines de valériane : tensions nerveuses et troubles du sommeil

CONCLUSION

Les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent deux maladies différenciées que sont la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Un siècle après la découverte de ces maladies, leur prise en charge est encore en pleine évolution, avec notamment l'apparition des biothérapies. De nombreuses études en cours permettront d'élargir encore cet arsenal thérapeutique.

Aujourd'hui, la pharmacie d'officine doit intégrer une partie de pharmacie clinique à ses fonctions, et créer un lien entre la ville et l'hôpital afin de prendre en charge au mieux les patients atteints d'une maladie chronique. Il est essentiel pour la prise en charge du patient, qu'il se sente accompagné en ville comme à l'hôpital. Un accompagnement pluridisciplinaire devrait exister pour l'ensemble des patients.

Nous avons ici étudié les connaissances générales des préparateurs et pharmaciens d'officine ainsi que les conseils délivrés lors de la dispensation des médicaments aux patients atteints d'une MICI. L'étude a montré qu'une partie de ces professionnels de santé manquait de formations sur ces pathologies et sur les nouvelles thérapeutiques. Des fiches d'aide à la dispensation ont été créées et distribuées, dans le but d'accompagner le professionnel de santé dans son conseil officinal.

Enfin, les avancées thérapeutiques aujourd'hui concernent un large panel de pathologies et il est essentiel pour la prise en charge des patients que les professionnels de santé officinaux soient régulièrement formés.

Table des illustrations

Figure 1 - Répartition géographique mondiale des MICI (2)	16
Figure 2 - Schéma illustrant la localisation d'une maladie de Crohn en 1, et celle d'une rectocolite hémorragique en 2 (5)	17
Figure 3 - Aspect endoscopique typique lors d'une rectocolite hémorragique (46)	42
Figure 4 - Aspect d'un granulome (flèches) dans la maladie de Crohn (47)	43
Figure 5 - Calcul du score CDEIS simplifié (48).....	44
Figure 6 - Calcul de l'indice CDAI sur sept jours (51)	44
Figure 7 - Calcul de l'indice de Harvey-Bradshaw (52)	45
Figure 8 - Calcul du score de Mayo (53)	46
Figure 9 - Indice de Baron.....	46
Figure 10 - Schéma du métabolisme simplifié des thiopurines	58
Figure 11 - Coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale (98).....	83
Figure 12 - Iléostomie définitive (100).....	84
Figure 13 - Schéma d'une stricturoplastie (102).....	84
Figure 14 - Schéma d'une colectomie transverse (A), d'une hémicolectomie gauche (B) et d'une colectomie sigmoïdienne (C) (103)	85
Figure 15 - Schéma d'une résection iléo-caecale avec anastomose iléo-colique (104)	86
Figure 16 - Algorithme de prise en charge pour le traitement d'une maladie de Crohn légère active (105)	88
Figure 17 - Algorithme approuvé pour la prise en charge d'une maladie de Crohn active, non compliquée, de forme modérée avec une atteinte iléo-colique droite et sans facteur de mauvais pronostic (105).....	90
Figure 18 - Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn active modérée, non compliquée, avec facteur de mauvais pronostic (105).....	91
Figure 19 - Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn active non compliquée, d'atteinte iléo-colique, de forme sévère (105)	92
Figure 20 - Algorithme de prise en charge d'une rectocolite hémorragique modérée et active (106).....	93
Figure 21 - Algorithme de prise en charge d'une rectocolite hémorragique sévère et active (106).....	95
Figure 22 - Stratégie "STEP-UP" Figure 23 - Stratégie "TOP-DOWN"	96
Figure 24 - Question 1 "Etes-vous pharmacien, préparateur en pharmacie ou étudiant ?"	111
Figure 25 - Question 2 "Depuis combien d'années exercez-vous en officine ? "	112
Figure 26 - Question 3 "Selon vous, combien d'ordonnances destinées à un patient atteint de MICI délivrez-vous par mois ? "	112
Figure 27 - Question 4 "Avez-vous déjà reçu, en dehors de vos études, une formation spécifique en lien avec les MICI ? "	113
Figure 28 - Question 5 "Sur une échelle de 1 à 10, à combien estimez-vous votre degrés de connaissance sur le traitement des MICI ? "	114
Figure 29 - Question 6 "Lors d'une dispensation de Mesalazine PENTASA®, Azathioprine IMUREL®, Adalimumab HUMIRA®, Golimumab SIMPONI® ou Estekinumab STELARA®, apportez-vous des conseils aux patients ? "	115
Figure 30 - Question 7 "Si oui, quels sont les conseils que vous donnez en général à ces patients ? "	116
Figure 31 - Question 8 "Seriez-vous intéressé par des fiches synthétiques de rappels sur la prise en charge des MICI ? "	117
Figure 32 - Question 9 "Seriez-vous intéressé par des fiches synthétiques à donner aux patients lors de la dispensation ? "	117
Figure 33 - Question 10 "Si oui, quels sont les sujets qui vous semblent utiles ? "	117
Figure 34 - Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn avec présence d'une fistule basse, unique, superficielle (105).....	144
Figure 35 - Algorithme de prise en charge d'une fistule complexe au cours d'une maladie de Crohn ano-périnéale (105).....	145
Figure 36 - Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn compliquée avec abcès (105)	146
Figure 37 - Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn accompagnée d'une sténose intestinale (105)	147
Figure 38 - Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn à la suite d'une chirurgie (105).....	149
Figure 39 - Algorithme de prise en charge d'une rectocolite hémorragique sévère aiguë hospitalisée (106)	151

Bibliographie

1. Anamorphik S. MICI – Ce que l’on sait de la pathogénie de l’épidémiologie, de la fréquence et des facteurs favorisants [Internet]. CREGG. 2019 [cité 12 avr 2020]. 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. MICI : [Internet]. www.pourquoidoctor.fr. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.pourquoidoctor.fr/Articles/Question-d-actu/21361-MICI-Les-facteurs-environnementaux-jouent-role-important>
3. VIDAL - Rectocolite hémorragique [Internet]. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/4021/rectocolite_hemorragique/prise_en_charge/
4. VIDAL - Crohn (maladie de) [Internet]. [cité 28 juill 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/3751/crohn_maladie_de/prise_en_charge/
5. Maladies inflammatoires - David-Lipski.be [Internet]. [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.operations-digestives.com/pathologies/chirurgie-generale/colon-rectum/maladies-inflammatoires>
6. Anamorphik S. MICI – Ce que l’on sait de la pathogénie de l’épidémiologie, de la fréquence et des facteurs favorisants [Internet]. CREGG. 2019 [cité 21 mars 2020]. 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/>
7. Fiches de recommandations : Manifestations rhumatologiques et MICI – CREGG [Internet]. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/manifestations-rhumatologiques-et-mici/>
8. Manifestations articulaires des MICI [Internet]. FMC-HGE. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/manifestations-articulaires-des-mici/>
9. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d’hépatogastroentérologie et d’oncologie digestive [Internet]. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/lithiase-vesiculaire-et-maladie-de-crohn-prev>
10. CREGG : Foie et MICI [Internet]. CREGG. [cité 3 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/foie-et-mici/>
11. Netgen. Granulomatoses cutanées disséminées : orientation diagnostique et prise en charge [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-200/Granulomatoses-cutanees-disseminees-orientation-diagnostique-et-prise-en-charge>

12. André M, Piette JC, Francès C, Aumaître O. Dermatoses neutrophiliques et abcès aseptiques : deux expressions cliniques d'une même entité. *Rev Médecine Interne*. 1 janv 2005;26(1):5-7.
13. Manifestations dermatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [Internet]. FMC-HGE. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/manifestations-dermatologiques-au-cours-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin/
14. Les atteintes dans la Rectocolite hémorragique (RCH) [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-atteintes.php>
15. Uvéite de l'adulte | Service d'Ophtalmologie [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.nhc-ophtalmologiestrasbourg.fr/uveite-de-ladulte/>
16. Résumés des congrès en hépatologie et gastroentérologie [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: http://hepatoweb.com/page50_cochin2013.php
17. Complications thromboemboliques des MICI : prévalence et aspects cliniques- ClinicalKey [Internet]. [cité 15 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.fr/#!/content/playContent/1-s2.0-S0248866317302333?returnurl=null&referrer=null>
18. Fumery M, Hakim S, Brazier F, Dupas J-L. Complications thromboemboliques veineuses et artérielles des maladies inflammatoires intestinales. 2015;22:6.
19. Urgences 2014 [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: https://www.sfm.u.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences_2014/donnees/som_titre/art_tout.htm
20. Le Mener S, Huynh-Moynot S, Bronstein J-A, Vinsonneau U, Richert Z. Les myocardites aiguës compliquant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : à propos de deux observations. *Rev Médecine Interne*. 1 oct 2012;33(10):583-5.
21. Sibai M, El Moutawakil B, Chourkani N, Bourezgui M, Rafai MA, Slassi I. Manifestations neurologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Neurol (Paris)*. 1 oct 2008;164(10):859-65.
22. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl*. 1 juin 1974;1(7866):1067-70.
23. Prise en charge d'une colite aiguë grave [Internet]. FMC-HGE. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/prise-en-charge-dune-colite-aigue-grave/
24. Critères de Truelove et Witts (RCH) [Internet]. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <http://gastromeaux.free.fr/Scores/prot55.htm>

25. Fiches de recommandations : Colite aiguë grave [Internet]. CREGG. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/colite-aigue-grave/>
26. Les complications de la maladie de Crohn - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: <https://eukasante.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn.html>
27. Reinaud DF. Occlusion et sub-occlusion intestinale [Internet]. Concilio. [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.concilio.com/chirurgie-viscerale-syndromes-abdominaux-aigus-occlusion-et-sub-occlusion>
28. Perforation du tube digestif - Troubles digestifs [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/urgences-gastro-intestinales/perforation-du-tube-digestif>
29. Péritonite : Présentation des causes, signes et traitements [Internet]. Santé Science. [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.santescience.fr/symptomes/peritonite/>
30. Fistule anale <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr> [Internet]. Service de chirurgie générale et digestive Hôpital Saint-Antoine. [cité 4 mars 2020]. Disponible sur: <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr/pathologies/proctologie/fistule-anale/>
31. COMPLICATIONS ABDOMINALES DE LA MALADIE DE CROHN : ASPECTS TDM. /data/revues/02210363/00810001/11/ [Internet]. 20 mars 2008 [cité 4 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/122805>
32. Flejou J-F. Lésions précancéreuses et MICI aspects anatomopathologiques. *Gastroentérologie Clin Biol.* 1 mai 2004;28(5, Supplement 1):140-8.
33. MICI et cancers de l'intestin [Internet]. FMC-HGE. 2011 [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/mici-et-cancers-de-lintestin/>
34. La dénutrition dans les maladies inflammatoires intestinales [Internet]. [cité 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/article/nutrition-1/denutrition-prevention-et-carences/la-denutrition-dans-les-maladies-inflammatoires-intestinales.html>
35. Hébuterne X. Conséquences nutritionnelles des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) - Nutritional consequences of inflammatory bowel diseases. 2003;6.
36. Anamorphik S. MICI – Anémies, carences ferriprives et vitaminiques [Internet]. CREGG. 2019 [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/anemies-carences-ferriprives-et-vitaminiques/>
37. Nutrition et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : recommandations ESPEN [Internet]. FMC-HGE. [cité 15 mars 2020]. Disponible sur:

- <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/nutrition-et-mici-reco-espen-fer-vit-d/>
38. Campus CERIMES [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_118/site/html/4.html
 39. Hugot J-P. Rôle du gène NOD2 dans la maladie de Crohn. /data/revues/03998320/00260001/13/ [Internet]. 29 févr 2008 [cité 21 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/98901>
 40. Peyrin-Biroulet L, Parmentier-Decrucq E, Branche J, Desreumaux P. L' *IL-23R* , un nouveau gène de susceptibilité dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. médecine/sciences. mars 2007;23(3):250-2.
 41. Cours [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_118/site/html/4.html
 42. (2005/09) Facteurs d'environnement et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2005-1/200509-facteurs-denvironnement-et-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin.html>
 43. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien [Internet]. FMC-HGE. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien/
 44. Russel MG, Dorant E, Brummer RJ, van de Kruijs MA, Muris JW, Bergers JM, et al. Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study. South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. Gastroenterology. août 1997;113(2):377-82.
 45. Quand une dysbiose bactérienne signe les MICI [Internet]. [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/services/publications/maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales-mici/quand-une-dysbiose>
 46. Examens lors de la Rectocolite Hemorragique (RCH) [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-examens.php>
 47. Maladie de Crohn : Examens [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Crohn-examens.php>
 48. contact P du contact N du. Crohn's Disease Endoscopic Index score (CDEIS) [Internet]. CREGG. 2012 [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/scores-de-la-maladie-de-crohn/indices-endoscopiques/crohn-s-disease-endoscopic-index-of-severity-cdeis/>

49. Scores endoscopiques des MICI [Internet]. FMC-HGE. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/scores-endoscopiques-des-mici/>
50. Recueil CDAI (Short) [Internet]. GETAID. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/scores/recueil-cdai-short>
51. CDAI - (Crohn Disease Activity Index) (score de Best) » SNFCP [Internet]. SNFCP. 2017 [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.snfcpc.org/questionnaires-outils/maladies-inflammatoires/cdai-crohn-disease-activity-index-score-de-best/>
52. contact P du contact N du. Indice de Harvey-Bradshaw [Internet]. CREGG. 2012 [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/scores-de-la-maladie-de-crohn/indice-de-harvey-bradshaw/>
53. RCH, score de Mayo score UC-DAI (Ulcerative Colitis Activity Index) » SNFCP [Internet]. SNFCP. 2017 [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.snfcpc.org/questionnaires-outils/maladies-inflammatoires/rch-score-de-mayo-score-uc-dai-ulcerative-colitis-activity-index/>
54. contact P du contact N du. Score de Baron [Internet]. CREGG. 2012 [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/scores-de-la-rch/score-de-baron/>
55. Marteau P. Prise en charge des MICI. John Libbey Eurotext; 2003. 120 p.
56. Les dérivés aminosalicylés : ROWASA®, FIVASA®, PENTASA®, DIPENTUM®, SALAZOPYRINE®, QUADRASA® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-derives-aminosalicyles-rowasa-fivasa-pentasa-dipentum-salazopyrine-quadrassa>
57. CP023 - Bilan initial et suivi des dérivés salicylés | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cp023-bilan-initial-et-suivi-des-derives-salicyles>
58. CP027 - Indications et suivi des corticoïdes | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cp027-indications-et-suivi-des-corticoides>
59. La ciclosporine : NEORAL®, SANDIMMUN® [Internet]. GETAID. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/la-ciclosporine-neoral-sandimmun>
60. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) : Quelle place pour les traitements conventionnels? [Internet]. FMC-HGE. 2008 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2008-paris/maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales-mici-quelle-place-pour-les-traitements-conventionnels/>

61. Les thiopurines dans les MICI : quoi de neuf ? [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/les-thiopurines-dans-les-mici-quoi-de-neuf>
62. Antimétabolites immunosuppresseurs [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antimetabolites-immunosuppresseurs>
63. AZATHIOPRINE (IMUREL®) 6-MERCAPTOPURINE (PURINETHOL®) [Internet]. GETAID. 2019 [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lazathioprine-imurel-la-6-mercaptopurine-purinethol>
64. contact P du contact N du. Méthotrexate [Internet]. CREGG. 2012 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/comment-prescrire-les-traitements-des-mici/methotrexate/>
65. Le méthotrexate : Ledertrexate®, Méthotrexate®, Metoject®, Nordimet®, Novatrex® [Internet]. GETAID. [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-methotrexate-ledertrexate-methotrexate-metoject-nordimet-novatrex>
66. THALIDOMIDE CELGENE [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_923682/fr/thalidomide-celgene
67. Anti-TNF alpha [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
68. REMICADE [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983949/fr/remicade
69. L'adalimumab : HUMIRA® AMEGVITA®, IMRALDI®, IDACIO®, HYRIMOZ® et HULIO® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/ladalimumab-humira>
70. Le golimumab : SIMPONI® [Internet]. GETAID. [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-golimumab-simoni>
71. SIMPONI - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5295-SIMPONI.html>
72. Girard A, Rochereau N, Roblin X, Genin C, Paul S. Rôle et ciblage de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ dans la physiopathologie des MICI et de l'infection par le VIH. *médecine/sciences*. 1 oct 2015;31(10):895-903.
73. Un effet "VISIBLE" du védolizumab sous-cutané dans la maladie de Crohn [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/ecco/2020/ej/effet-visible-vedolizumab-sous-cutane-maladie-crohn>

74. ENTYVIO®- Copyright VIDAL 2014 [Internet]. [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: http://news.vidal.fr/annexes/45_14/id13830.htm
75. Bourse Z. Roche revendique un potentiel clinique pour l'étrolizumab en gastroentérologie | Zone bourse [Internet]. [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.zonebourse.com/ROCHE-HOLDING-68997/actualite/Roche-revendique-un-potentiel-clinique-pour-l-etrolizumab-en-gastroenterologie-25403208/>
76. Journées de gastro-entérologie 2018 : l'étrolizumab, nouvel espoir thérapeutique dans la maladie de Crohn [Internet]. egora.fr. 2018 [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.egora.fr/actus-medicales/hepato-gastro-enterologie/38927-journees-de-gastro-enterologie-2018-l-etrolizumab>
77. CRI-net :: Fiches pratiques & eSessions SCRIPT:: Fiches pratiques du CRI : Prise en charge pratique des patients sous... :: Ustékinumab [Fév. 2017] [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-eSessions/dernieres-mises-a-jour/prise-encharge-ustekinumab>
78. STELARA (ustékinumab), immunosuppresseur inhibiteur des interleukines [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2751848/fr/stelara-ustekinumab-immunosuppresseur-inhibiteur-des-interleukines
79. STELARA (ustékinumab), immunosuppresseur inhibiteur des interleukines [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2751848/fr/stelara-ustekinumab-immunosuppresseur-inhibiteur-des-interleukines
80. Ustekinumab (Stelara®) : risque d'érythrodermie et de desquamation cutanée - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ustekinumab-Stelara-R-risque-d-erythrodermie-et-de-desquamation-cutanee-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
81. VIDAL - XELJANZ 5 mg cp pellic - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/xeljanz-180073-pharmacodynamie.htm>
82. Les nouvelles molécules orales dans les MICI [Internet]. FMC-HGE. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/mici-les-nouvelles-molecules-orales/>
83. Mohamed M-EF, Klünder B, Lacerda AP, Othman AA. Exposure-Response Analyses for Upadacitinib Efficacy and Safety in the Crohn's Disease CELEST Study and Bridging to the Extended-Release Formulation. Clin Pharmacol Ther. mars 2020;107(3):639-49.

84. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/effet-de-la-duree-de-la-maladie-et-de-sa-localisation-sur-la-remission-clinique-chez-des>
85. Résultats de phase II positifs concernant OTEZLA® (aprémilast) chez les patients atteints de rectocolite hémorragique active [Internet]. 2018 [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://www.businesswire.com/news/home/20180228006302/fr/>
86. OTEZLA - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 27 août 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp6097-OTEZLA.html>
87. Les récepteurs de la sphingosine 1-phosphate [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/7971/MS_2012_11_951.html?sequence=13&isAllowed=y
88. Ozanimod en maintenance dans la RCH modérée à sévère: efficacité d'un nouveau traitement oral [Internet]. FMC-HGE. 2015 [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/breves-de-congres/uegw/uegw-2015/ozanimod-en-maintenance-dans-la-rch-moderee-a-severe-efficacite-dun-nouveau-traitement-oral/>
89. Results from Phase 2 Studies of Oral Ozanimod in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis to Be Presented at World Congress of Gastroenterology at ACG2017 [Internet]. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://ir.celgene.com/press-releases-archive/press-release-details/2017/Results-from-Phase-2-Studies-of-Oral-Ozanimod-in-Crohns-Disease-and-Ulcerative-Colitis-to-Be-Presented-at-World-Congress-of-Gastroenterology-at-ACG2017/default.aspx>
90. Etrasimod [Internet]. Arena Pharmaceuticals. [cité 30 août 2020]. Disponible sur: <https://www.arenapharm.com/pipeline/etrasimod/>
91. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JHA, Duflou A, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. juill 2015;149(1):110-118.e4.
92. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. juill 2015;149(1):102-109.e6.
93. Progrès dans les techniques opératoires des mici [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/progres-dans-les-techniques-operatoires-des-mici/>
94. Article : Traitement chirurgical de la rectocolite hémorragique | Proktos [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.proktos.com/professionnels-de->

sant% c3% a9/pathologies/maladie-de-Crohn-et-RCH/traitement-chirurgical-de-la-rectocolite-h% c3% a9morragique

95. Chirurgie - Parcours de a MII - Traitement et médicaments [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://crohnetcolite.ca/A-propos-de-ces-maladies/Parcours-de-la-MII/Traitement-et-medicaments/Chirurgie>
96. Cours/Thèmes : Uro-Viscérale [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: http://www.college-chirped.fr/College_National_Hospitalier_et_Universitaire_de_Chirurgie_Pediatrique/Cours_Themes__Uro-Viscerale.html
97. Coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anaale (IAA) [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://belgianfapa.be/fr/coloproctectomie/>
98. Iléostomie | CHU de Québec-Université Laval [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.chudequebec.ca/patient/maladies,-soins-et-services/traitements-et-examens/traitements/entretien-et-soins-d-une-ileostomie.aspx>
99. Traitement chirurgical de la maladie de Crohn [Internet]. FMC-HGE. 2011 [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/traitement-chirurgical-de-la-maladie-de-crohn/>
100. Chirurgische behandelingen [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.uzgent.be/nl/zorgaanbod/mdteams/ibdcentrum/Behandelingen/Paginas/Chirurgische-behandelingen.aspx>
101. Résection de l'intestin - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/bowel-resection/?region=on>
102. Espace chirurgie - Cancer digestif - IRFC [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.oncotablette.com/mon-traitement/espace-chirurgie-cancer-digestif/>
103. Peyrin-Biroulet L, Roblin X. Algorithmes de prise en charge de la maladie de Crohn en 2016 : Consensus National Français. 2016;23:15.
104. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne X. Algorithmes de prise en charge de la rectocolite hémorragique en 2015 : Consensus National Français. Hépatogastro Oncol Dig. 1 janv 2016;23(1):32-42.
105. Maladie de Crohn : prise en charge thérapeutique et enquête qualitative menée auprès de spécialistes [Internet]. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-8073>
106. Maladie de Crohn : restons CALM [Internet]. FMC-HGE. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/breves-congres/uegw-2017/maladie-de-crohn-restons-calm/>

107. afa Crohn RCH : Fiche Manger avec une MICI en poussée et en rémission [Internet]. AFA. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: https://www.afa.asso.fr/fiche_thematique/manger-avec-une-mici-en-periode-de-poussee-et-de-remission/
108. Diarrhées avec selles grasses (stéatorrhées) [Internet]. AFA. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/alimentation/adapter-son-alimentation/en-poussee/diarrhees-avec-selles-grasses-steatorrhees/>
109. Constipation [Internet]. AFA. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/alimentation/adapter-son-alimentation/en-poussee/constipation/>
110. Fiches de recommandations : Prise en charge nutritionnelle et diététique dans les MICI [Internet]. CREGG. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/prise-en-charge-nutritionnelle-et-dietetique-dans-les-mici/>
111. Maladie de Crohn, RCH : Faciliter l'accès aux toilettes [Internet]. AFA. [cité 5 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/vivre-avec/gerer-son-quotidien/les-toilettes/>
112. Maladie de Crohn et homéopathie [Internet]. Homeophyto. 2005 [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.homeophyto.com/maladie-de-crohn-et-homeopathie>
113. L'arbre à encens : puissant anti-inflammatoire [Internet]. Binette & Jardin. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <https://jardinage.lemonde.fr/dossier-3273-arbre-encens-puissant-anti-inflammatoire.html>
114. Colite, rectocolite et maladie de Crohn : s'en débarrasser avec les huiles essentielles [Internet]. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.compagnie-des-sens.fr/colite-rectocolite-maladie-crohn-huiles-essentielles/>
115. Maladie de Crohn et RCH : Cures thermales et MICI [Internet]. AFA. [cité 8 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/vivre-avec/prendre-soin-de-soi/cures-thermales/>
116. Etude ECIPE : l'éducation thérapeutique améliore la qualité de vie du patient [Internet]. 2015 [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=UnIYxIddeCw>
117. Bonnes pratiques de dispensation des médicaments - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Publications-ordinales/Bonnes-pratiques-de-dispensation-des-medicaments>

ANNEXE 1

Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn ano-périnéale avec fistule unique

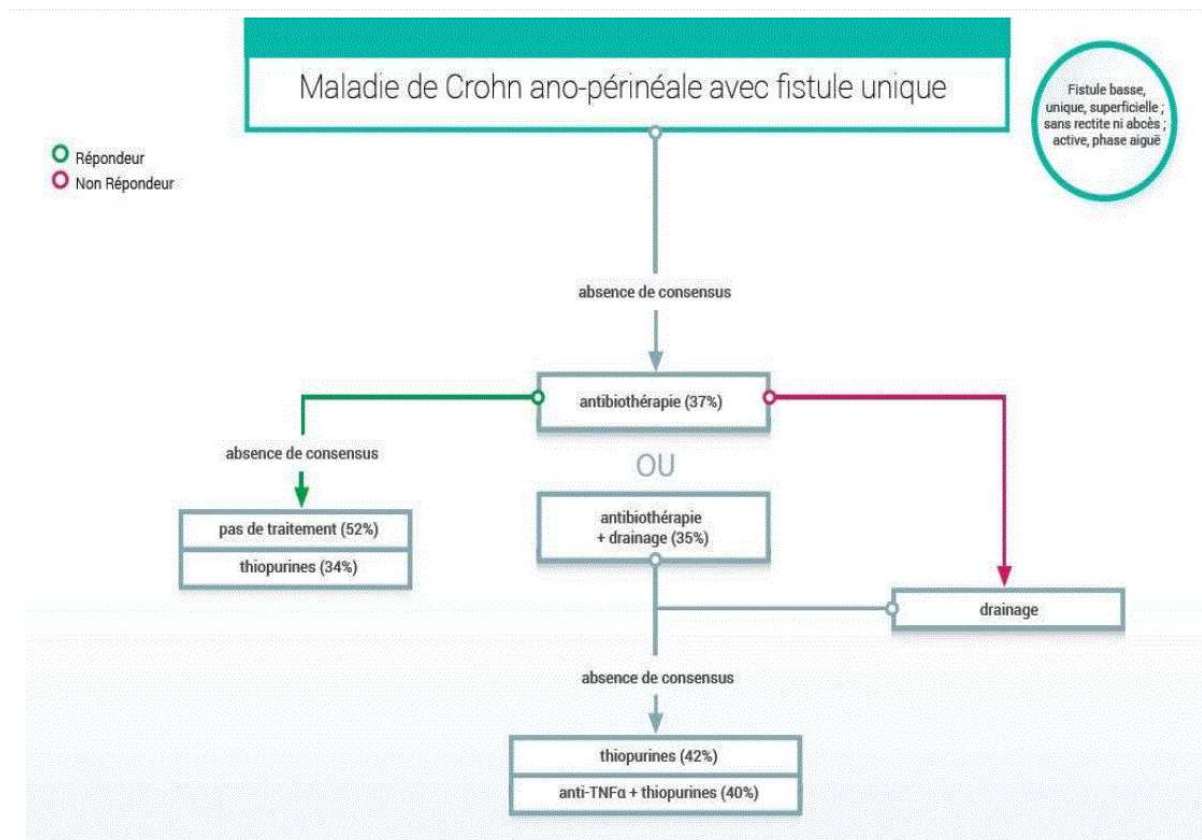


Figure 34 - Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn avec présence d'une fistule basse, unique, superficielle (103)

En cas d'apparition d'une fistule basse, superficielle au cours d'une maladie de Crohn, aucun consensus n'a pu être voté pour la prise en charge. Deux recours sont envisageable : une antibiothérapie, suivi d'un drainage en cas de non-réponse à l'antibiotique seul ; ou une association d'emblée d'un antibiotique avec un drainage.

En cas de réponse à l'antibiotique, le patient pourra soit continuer sans traitement d'entretien, soit poursuivre un traitement par des thiopurines.

Après le drainage, un traitement par des thiopurines ou par une association anti-TNF α et thiopurines peut être instauré.

ANNEXE 2

Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn ano-périnéale avec fistule complexe

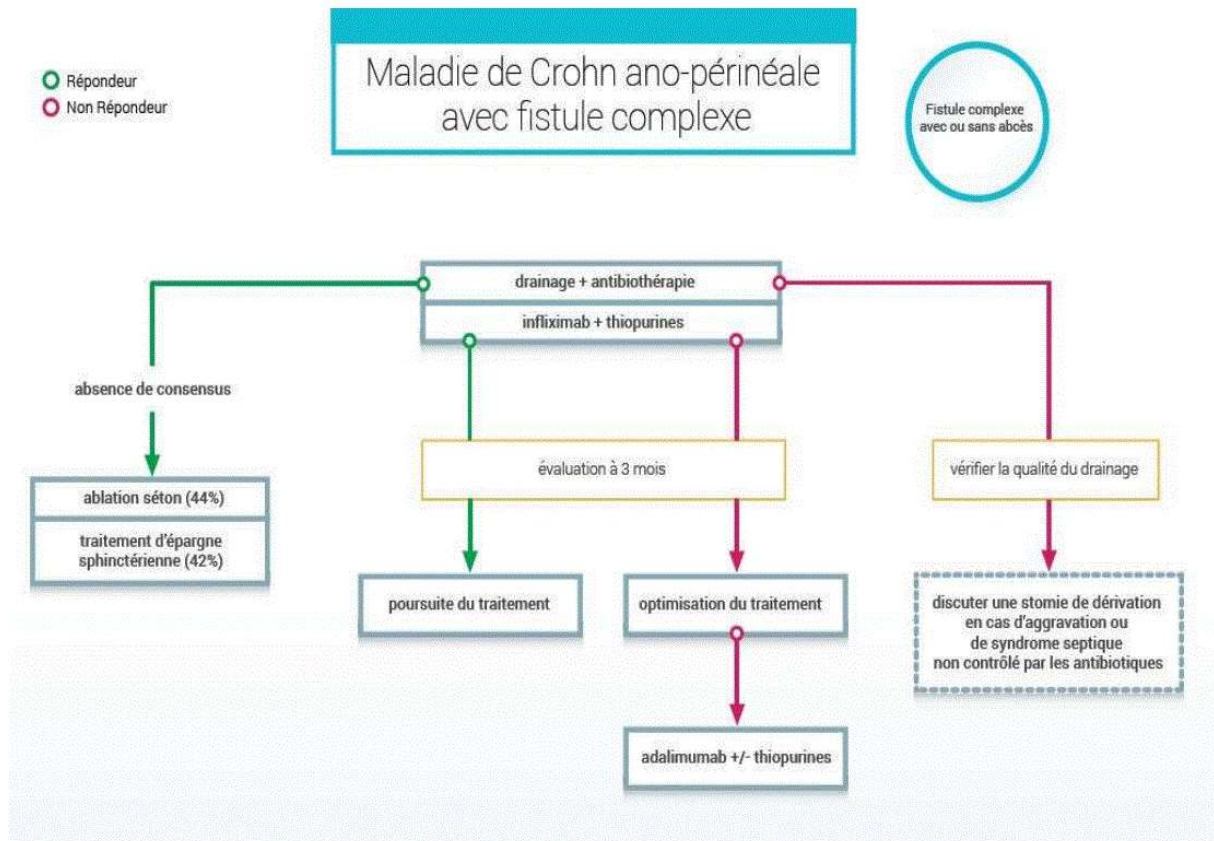


Figure 35 - Algorithme de prise en charge d'une fistule complexe au cours d'une maladie de Crohn ano-périnéale (103)

Une fistule anale peut être dite complexe lorsque son trajet n'est pas direct mais haut ou hélicoïdal, lorsqu'il existe des prolongements dans des espaces de diffusion anatomique, ou lorsqu'elle est accompagnée de diverticules.

Dans ce cas-là, avec ou sans abcès, la prise en charge consiste en la réalisation d'un drainage associé à une antibiothérapie sur une durée de deux semaines, également associé à une combithérapie composé de l'infliximab, REMICADE® associé aux thiopurines.

En cas de réponse au traitement après une réévaluation à 3 mois, une poursuite du traitement est préconisée. Si le traitement à 3 mois est un échec persistant malgré son optimisation, le patient sera mis sous Adalimumab, HUMIRA® associé ou non aux thiopurines.

ANNEXE 3

Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn compliquée avec abcès

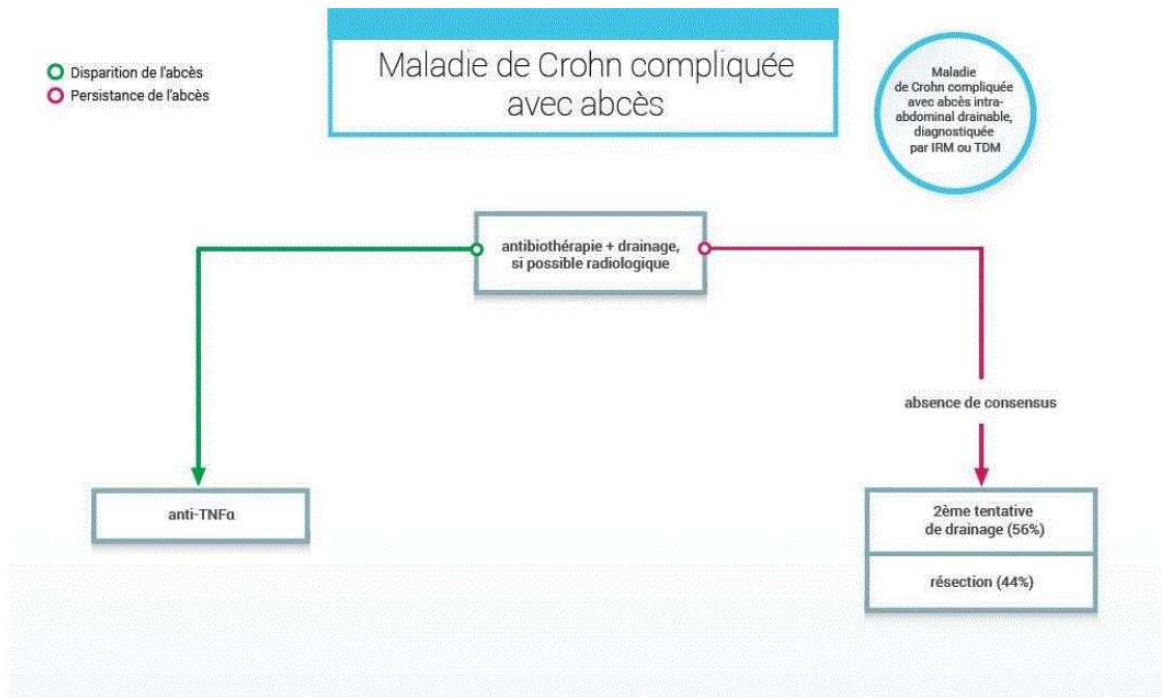


Figure 36 - Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn compliquée avec abcès (103)

Dans le cas d'une maladie de Crohn compliquée avec un abcès intra-abdominal drainable, diagnostiqué par IRM ou TDM, une antibiothérapie associée à un drainage de l'abcès va également être mise en place.

La disparition de l'abcès associée à une réalimentation du patient devra être suivie par l'instauration d'un traitement par anti-TNF α .

En cas de non-réponse au traitement, défini par une persistance de l'abcès, une deuxième tentative de drainage pourra être envisagée selon les cas. Sinon, une résection chirurgicale devra être réalisée.

ANNEXE 4

Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn avec sténose intestinale

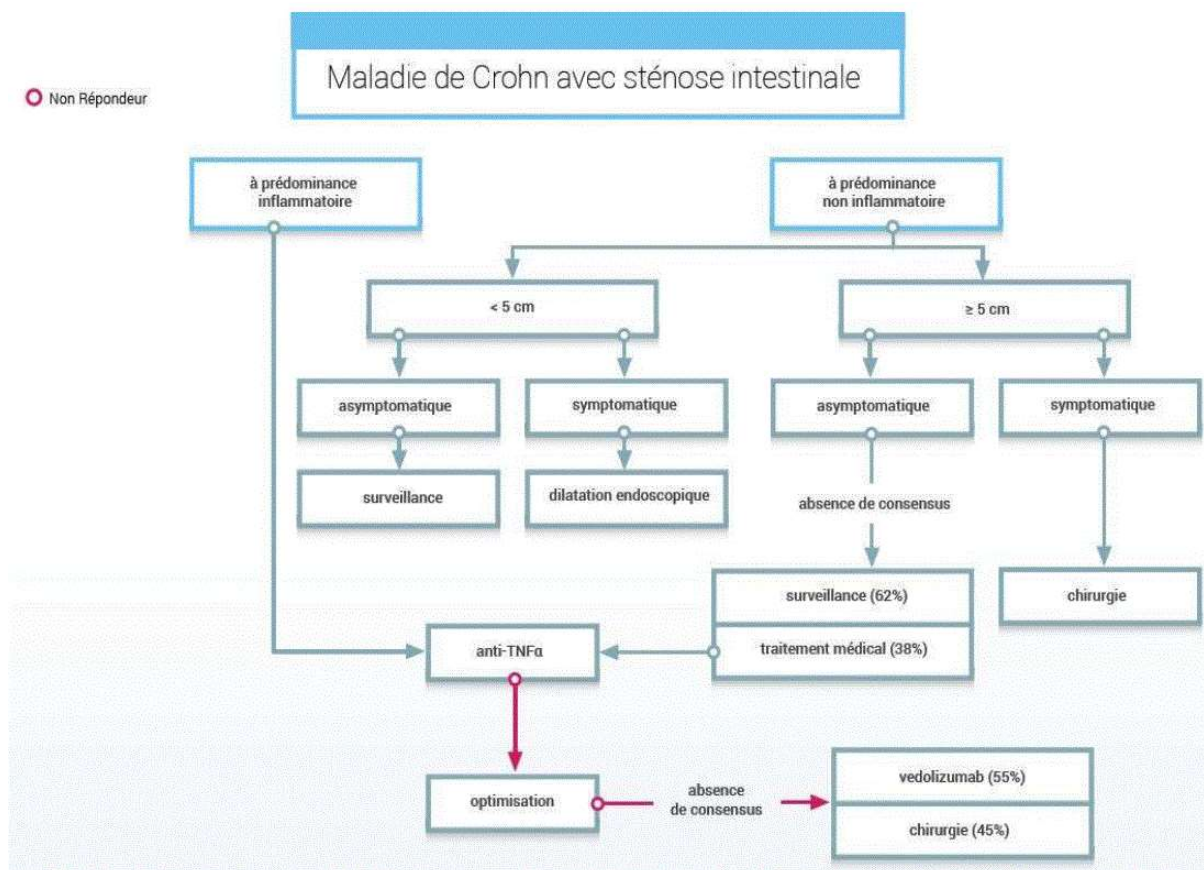


Figure 37 - Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn accompagnée d'une sténose intestinale (103)

Les sténoses intestinales ont été classées en deux catégories selon qu'elles soient à prédominance inflammatoire ou non. En pratique, la distinction entre les deux cas est difficile et il est compliqué de classer les patients dans l'une ou l'autre de ces catégories. Cependant, en cas de sténose à prédominance inflammatoire décrite, un traitement direct par anti-TNF α sera instauré. En cas d'échec de ce traitement malgré son optimisation, un traitement par Vedolizumab, ENTYVIO[®] ou un traitement chirurgical de la sténose devront être envisagés.

Une sténose apparemment pas à prédominance inflammatoire et mesurant moins de 5cm devra être simplement surveillée si elle reste asymptomatique, ou devra être endoscopiquement dilatée si elle se révèle symptomatique. En ce qui concerne les sténoses de plus de 5cm apparemment

pas à prédominance inflammatoire et symptomatique, la chirurgie sera préconisée. Si elle reste asymptomatique, une surveillance seule peut être envisagée, mais un traitement par anti-TNF α pourra également être mis en place.

ANNEXE 5

Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn au suite d'une chirurgie

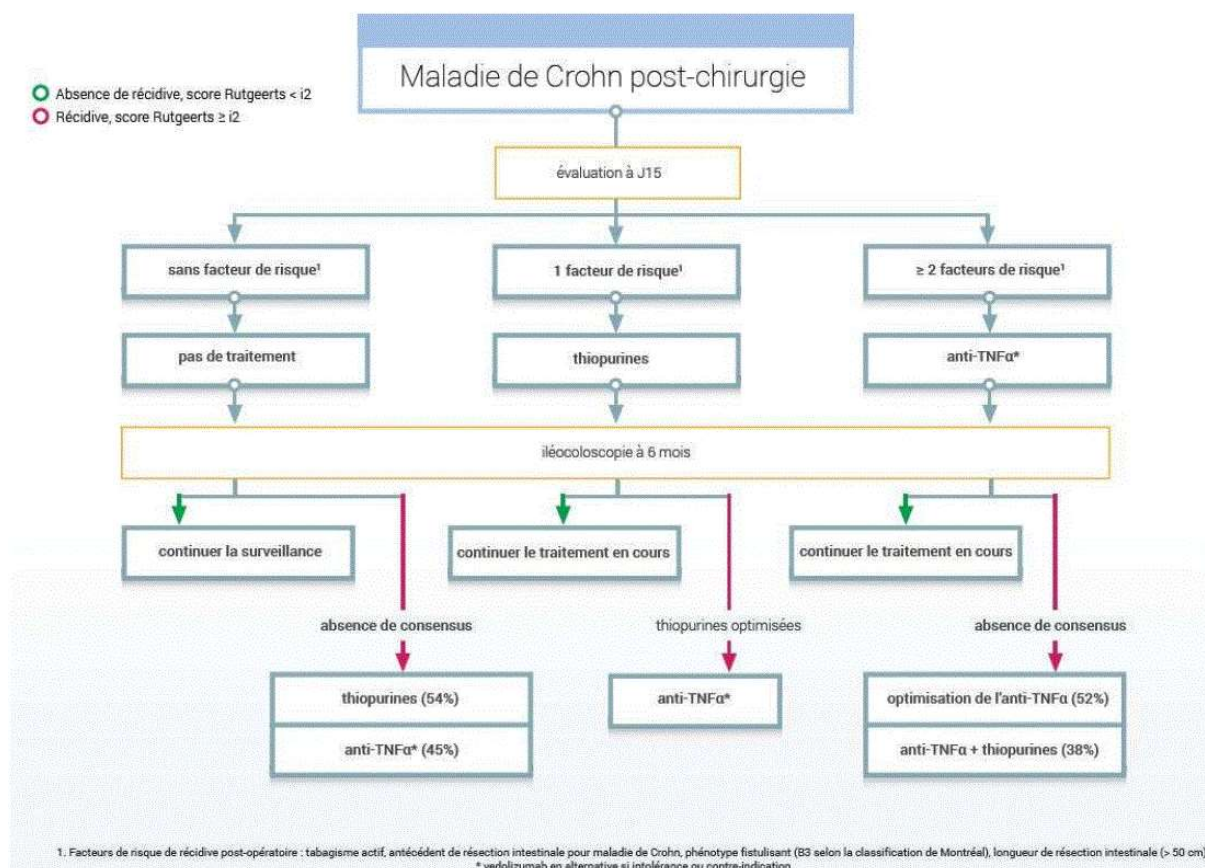


Figure 38 - Algorithme de prise en charge d'une maladie de Crohn à la suite d'une chirurgie (103)

Chez un patient atteint de la maladie de Crohn, la prise en charge des suites de chirurgie devra être décidée 15 jours après la réalisation du geste chirurgical. Cette prise en charge dépendra ici de la présence, ou non, de facteur de risque de récurrence. Ces facteurs sont un tabagisme actif, des antécédents de résection intestinale pour la maladie de Crohn, un phénotype fistulisant, ou une longueur de résection intestinale supérieure à 50cm. En l'absence de facteurs de risque, aucun traitement n'est préconisé.

Dans tous les cas, une iléocoloscopie de contrôle à 6mois sera réalisée. En l'absence de récurrence, le traitement en cours sera poursuivi. Si une récurrence est observée, trois cas seront distingués selon, ici encore, la présence de facteurs de risque de récurrence.

Ainsi, en l'absence de ces facteurs, un traitement à base de thiopurines ou d'anti-TNF α sera instauré. Avec un seul facteur de risque, le traitement par thiopurines sera remplacé par un anti-TNF α . Avec 2 ou plus de 2 de ces facteurs, le traitement par l'anti-TNF α pourra être optimisé ou associé avec des thiopurines.

ANNEXE 6

Algorithme de prise en charge d'une rectocolite hémorragique sévère aiguë hospitalisée

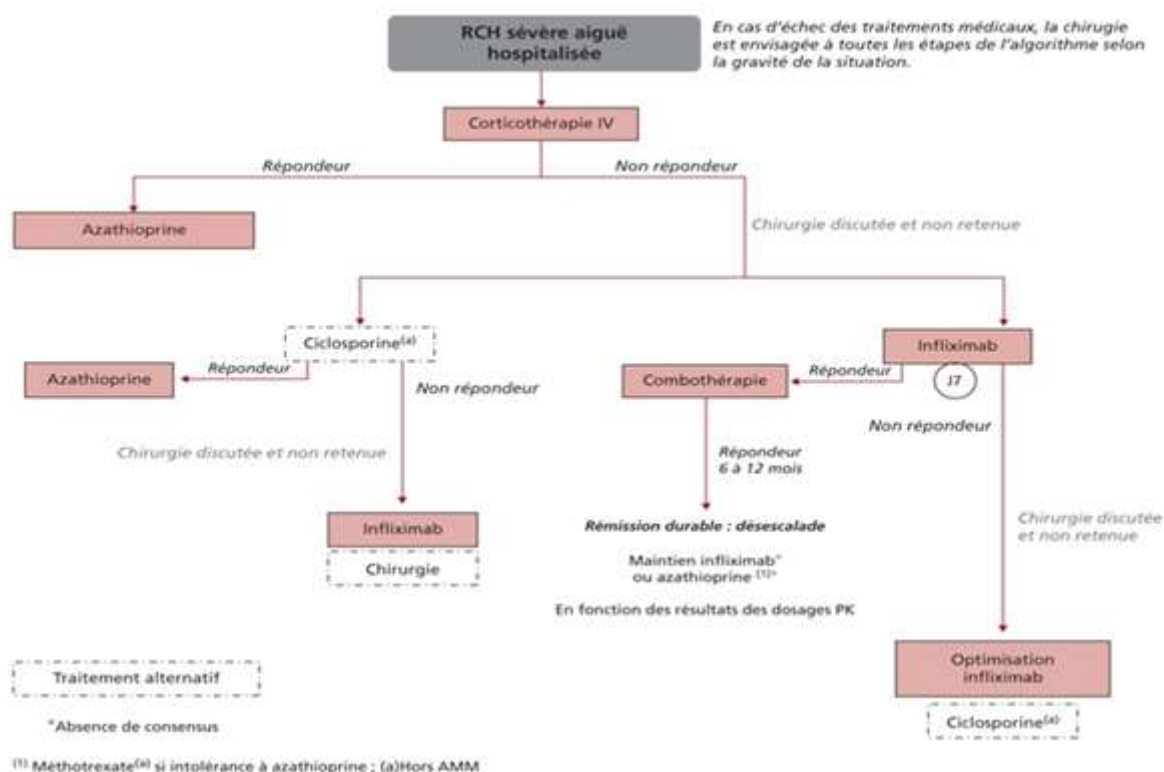


Figure 39 - Algorithme de prise en charge d'une rectocolite hémorragique sévère aiguë hospitalisée (104)

Lors d'une poussée de rectocolite hémorragique sévère aiguë, une hospitalisation est préconisée. Une corticothérapie systémique est mise en place pour traiter le crise, suivie d'un traitement d'entretien par azathioprine, IMUREL[®], en cas de réponse à cette corticothérapie.

En cas d'échec de la corticothérapie après 7 jours maximum de traitement, plusieurs alternatives sont envisageables dont l'instauration d'un traitement par ciclosporine, NEORAL[®], ou l'instauration d'un traitement par infliximab, REMICADE[®].

Si le patient est répondeur sous Ciclosporine, un traitement d'entretien par azathioprine sera ensuite instauré. S'il ne l'est pas, l'option du traitement par infliximab sera adoptée.

Si le patient est répondeur sous infliximab, sous 7 jours, le patients sera mis sous une combinaison infliximab-thiopurine pendant 6 à 12 mois selon les cas, après lesquels, le traitement d'entretien maintenu sera soit l'infliximab seul, soit l'azathioprine seul. En cas de non-réponse à l'infliximab sous 7 jours, une optimisation du traitement est préconisée.

ANNEXE 7

Flyer de présentation du programme d'ETP du centre hospitalier de Sainte-Musse à Toulon

MALADES DE CROHN ET DE RCH EDUCATION THERAPEUTIQUE

vie affective

santé physique

vie sociale

équilibre psychologique

vie sexuelle

Mieux comprendre sa MCI, mieux vivre avec sa MCI

CH de Ste Musse
2ème étage, ascenseur C (bleu)
Pour tous renseignements,
Contactez le 04.94.14.58.03

afa

LES ENTRETIENS D'EDUCATION THERAPEUTIQUE

Vous êtes atteints de maladie de Crohn ou de Recto Colite Hémorragique (RCH)

- Vous ne comprenez pas votre MCI ?
- Vous ne savez plus quoi manger ?
- Vous avez des soucis dans la prise de votre traitement ?
- Vous rencontrez des difficultés au niveau social à cause de votre MCI ?
- Vous n'arrivez pas à en parler avec votre famille ?

L'éducation thérapeutique peut vous aider ! Les entretiens se déroulent en individuel et en atelier de groupe. Ils sont menés par des personnes ayant suivi une formation spécifique. Lors de ces entretiens, vous pourrez exposer les soucis que vous rencontrez à cause de votre MCI et avec l'équipe d'éducation thérapeutique, vous pourrez réfléchir ensemble sur les différents à mettre en œuvre.

Comment vont se dérouler les séances ?

Une première consultation individuelle vous permettra avec le professionnel formé à l'éducation thérapeutique de déterminer les sujets les plus utiles à aborder en fonction de vos besoins (connaissances de la maladie, gestion des douleurs ou de la diarrhée, gestion des effets secondaires, prise des traitements, etc...).

Ensuite, des séances individuelles ou des ateliers de groupe vous seront proposés.

Vous pourrez

- Exprimer votre vécu de la maladie chronique
- Poser des questions
- Connaître vos droits (accès aux soins, à une contraception, bénéficier d'un programme d'échange...).

Vous avez le choix, à tout moment, d'interrompre ce programme

afa Association de malades Association François Arpent (contact : 0613 091 673 Site Internet : www.afa.stm.fr

ANNEXE 8

Questionnaire destiné au personnel officinal

Êtes vous? *

- Pharmacien
- Préparatrice (-teur)
- Etudiant

Depuis combien d'années exercez-vous en officine? *

- Moins d'un an
- Entre 1 et 5 ans
- Entre 5 et 10 ans
- Plus de 10 ans

Selon vous, combien d'ordonnances destinées à un patient atteint de MICI délivrez-vous par mois? *

- 1 ou 2
- 3 à 5
- 6 à 10
- Plus de 10

Avez-vous déjà reçu, en dehors de vos études, une formation spécifique en lien avec les MICI? *

- Oui, un DESU
- Oui, en conférence
- Non
- Autre...

Sur une échelle de 1 à 10, à combien estimez-vous votre degré de connaissance sur le traitement des MICI? *

- | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Lors d'une dispensation de Mesalazine PENTASA®, Azathioprine IMUREL®, Adalimumab HUMIRA®, *
Golimumab SIMPONI® ou Estekinumab STELARA®, apportez-vous des conseils aux patients?

- Oui, à chaque fois
- Oui, lors de la première délivrance
- Non, je ne sais pas vraiment quels conseils donner à ces patients
- Autre...

Si oui, quels sont les conseils que vous donnez en général à ces patients?

- Rappel de posologie
- Modalités de conservation
- Précautions autour du traitement (Si oui, préciser dans "Autres")
- Point sur l'alimentation
- Accompagnement au sevrage tabagique (si fumeur)
- Propositions de thérapies complémentaires (Aromathérapie, Homéopathie, Phytothérapie,...)
- Proposition d'une lutte contre le stress (Sophrologie, Acupuncture,...)
- Autre...

Seriez-vous intéressé par des fiches synthétiques de rappels sur la prise en charge des MICI?

- Oui
- Non

Seriez-vous intéressé pas des fiches synthétiques à donner aux patients lors de la dispensation?

Oui

Non

Si oui, quels sont les sujets qui vous semblent utiles?

Les biothérapies

Les immunosupresseurs

Traitement de crise et traitement de fond

MICI et alimentation

MICI et sport

MICI et voyage

Autre...