



**HAL**  
open science

# Bilan de la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à l'officine

Clémentine Durand

► **To cite this version:**

Clémentine Durand. Bilan de la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04412534

**HAL Id: dumas-04412534**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04412534v1>**

Submitted on 23 Jan 2024

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTÉ DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE JEUDI 14 DECEMBRE

PAR

**DURAND Clémentine**

Née le 25 mai 1998, à Manosque

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**BILAN DE LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES INFLAMMATOIRES  
CHRONIQUES DE L'INTESTIN A L'OFFICINE**

JURY :

Président :

Mme. Le Dr Aurélie LEROYER, Maitre de conférences en hématologie et immunologie

Membres :

Mme. Le Dr Estelle WOLFF, Maitre de conférences en chimie analytique, qualité et nutrition –  
Directeur de thèse

Mme. Le Dr Marjorie LEGRAND - Pharmacien d'officine

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean- Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<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 M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

**MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER 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. Pierre REBOUILLON 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 Mme Muriel MASI

**ENSEIGNANT CDI**

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

**A.H.U.**

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

**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 M. Romaric LACROIX
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. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	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 BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

**A.H.U.**

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

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

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG
---------------------	---

**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 THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE Mme Sok Siya BUN

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE  
CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
M. Quentin ALBERT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET  
NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD  
Mme Camille DESGROUAS  
M. Charles DESMARCHELIER  
M. Mathieu CERINO

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES  
RISQUES ETNUISANCES  
TECHNOLOGIQUES

M. Dujé BURIC  
M. Pascal PRINDERRE

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE  
MINERALE ETSTRUCTURALE

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

Mme Valérie MAHIOU-LEDDÉ  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN  
M. Elnur GARAYEV

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET  
NUTRITION

Mme Haïfa LAYACHI RAHABI

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES  
RISQUES ETNUISANCES  
TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE,  
PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE  
PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET  
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A  
L'OFFICINE ET  
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEUR**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

<b>CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE</b>
--

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie  
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint  
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant  
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier  
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant  
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

## Remerciements

Merci à toutes les personnes qui m'ont aidées et accompagnées dans la rédaction de ce travail et pendant mes études.

### **A mon jury,**

A Mme Estelle Wolff, qui a accepté d'être ma directrice de thèse. Merci pour votre temps lors de nos rendez-vous et en dehors. Merci pour votre aide du début à la fin. J'espère avoir fourni un travail qui correspond à vos attentes.

A Mme Aurélie Leroyer, de me faire l'honneur de présider la soutenance de cette thèse, merci pour votre temps.

A Marjorie, d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de juger mon travail. Merci pour ta bienveillance, ton humour et ta bonne humeur.

### **A ma famille,**

Merci à mes parents, d'avoir toujours fait au mieux pour moi et d'avoir toujours cru en moi. Merci pour votre temps et votre patience. Je vous dois tout. Je vous aime pour toujours.

Merci à mes frères d'être les hommes que vous êtes, vous serez toujours mes bébés frères. Je vous aime plus que tout.

Merci à Romain, pour tous les souvenirs, merci d'être la belle et drôle personne que tu es.

Merci à mes grands-parents, ma marraine, mon parrain, tonton Paul.

Merci à mes beaux-parents pour votre présence, votre soutien et le temps passé à la relecture de ce travail.

Merci à mon meilleur ami, mon pilier, mon amour, pour ton soutien, ton aide, ta patience. Je t'aime de tout mon cœur.

**A mes amis,**

Merci à Carla, Julie, Eléa, Camille pour toutes ces années passées à vous connaître. Vous êtes les meilleures amies que je pouvais avoir.

Merci à Chloé, Joséphine, Mathilde et Nora pour l'externat passé ensemble. C'était génial grâce à vous.

Merci à Noémie et Laurence pour les mois de révisions.

Merci à Marjorie et Perrine, quelle chance de vous avoir rencontrées.

**Aux équipes que j'ai croisées,**

Merci à la pharmacie du Soleil d'être l'équipe incroyable que vous êtes, vous m'avez tout de suite intégrée.

Merci à la pharmacie de la Croix, merci à toute l'équipe, merci Elma, merci Pierre, merci Marielle.

Merci à la pharmacie Paul Cézanne pour le stage de rêve que j'ai passé avec vous. Gilles, Nicolas, Perrine, Marjorie, Sophie, Nathan, merci vraiment.

Merci à la pharmacie Viarengo-Leblond, merci à Franck, Dominique et Christiane.

Merci à la pharmacie du village, où tout a commencé.

Merci pour les connaissances et les moments partagés.

Merci à Hugo, pour tout depuis mes premiers jours en PACES. Je te dois beaucoup.

Merci à toutes les personnes que j'ai croisées.

Merci à ceux qui ont répondu aux questionnaires, merci pour votre temps.

Merci au Docteur Nassereddine.

***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.***

## Partie 1: Table des matières

Remerciements .....	8
LISTE DES FIGURES.....	14
LISTE DES TABLEAUX .....	16
LISTE DES ABREVIATIONS .....	17
Introduction.....	19
Partie 1: Prises en charge des patients atteints de MICI en pharmacie d'officine : Place et point de vue des patients .....	21
1. Physiopathologie et présentations des maladies.....	21
1.1 Généralités .....	21
1.2 Épidémiologie.....	22
1.3 La maladie de Crohn .....	28
1.4 La rectocolite hémorragique .....	29
1.5 Principales différences entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique .....	31
1.6 Corrélation clinique et biologique des symptômes.....	33
2. Les symptômes digestifs.....	35
3. Les manifestations extra-intestinales.....	35
3.1 L'anémie .....	36
3.2 Manifestations neurologiques.....	38
3.3 Atteinte de l'état général .....	39
3.4 Impact psychologique.....	40
3.5 Atteinte articulaire et osseuse .....	40
3.6 Atteinte cutanéomuqueuse .....	43
3.7 Atteinte oculaire.....	48
3.8 Atteinte hépatique .....	49
4. Maladies inflammatoires de l'intestin et grossesse .....	50
4.1 La fertilité et la fécondité .....	51
4.2 Le risque de complications .....	52
4.3 Le traitement de l'homme.....	53
4.4 L'hérédité.....	53
4.5 Grossesses sous anti-TNF $\alpha$ .....	54
4.6 Médicaments tératogènes .....	54
5. Les complications .....	54
5.1 Complications possibles de la rectocolite hémorragique .....	54
5.2 Complications possibles de la maladie de Crohn .....	55
6. Les régimes pratiqués par les patients et l'impact de l'alimentation .....	57
7. La place du tabac .....	62
8. La place de l'appendice, l'appendicite et l'appendicectomie. ....	63

9. La place de la contraception.....	65
9.1 Contraceptif oral.....	66
9.2 Les DIU.....	66
9.3 Contraceptifs mécaniques.....	67
10. Retour d'expérience : questionnaire.....	67
Partie 2: Prises en charge des patients atteints de MICI à l'officine : place et point de vue des pharmaciens.....	86
1. Les traitements médicamenteux.....	86
1.1 Les corticoïdes.....	90
1.2 Les aminosalicylés.....	94
1.3 Les immunosuppresseurs.....	98
1.4 Les biothérapies.....	105
1.5 Les anti-JAK.....	123
1.6 Les antibiotiques.....	127
2. Montant des dépenses publiques.....	127
3. Les molécules porteuses d'espoirs.....	128
3.1 Les modulateurs des récepteurs des sphingosines -1-phosphate (S1P) :.....	128
3.2 L'Etrolizumab.....	128
3.3 Les anticorps anti-interleukines 6.....	129
4. Les traitements médicamenteux des MICI et leur compatibilité avec la grossesse et l'allaitement.....	129
5. Les vaccinations.....	131
6. Supplémentation des carences (Vitamine B12, acide folique, fer, ...).....	133
6.1 Prise en charge de l'anémie ferriprive.....	134
6.2 Prise en charge d'une carence en Vitamine D.....	139
6.3 Prise en charge d'une carence en Vitamine B12.....	141
6.4 Prise en charge d'une carence en vitamine B9.....	141
6.5 Prise en charge d'une carence en Zinc.....	143
6.6 Prise en charge d'une carence en calcium.....	144
7. Les préparations aux investigations coliques.....	145
7.1 Le citrafleet®.....	148
7.2 Klean prep®.....	148
7.3 Moviprep®.....	149
7.4 Colopeg®.....	149
7.5 Colokit®.....	150
7.6 Izinova®.....	150
7.7 Eductyl®.....	151
7.8 Fortrans®.....	151

7.9 Norgalax® .....	152
7.10 Normacol® lavement .....	152
7.11 Ximepeg® .....	153
8. Différents types d'investigations coliques .....	154
9. Traitements symptomatiques allopathiques non listés .....	155
9.1 Antispasmodiques .....	155
9.2 Antidiarrhéiques .....	156
9.3 Les laxatifs .....	159
9.4 Anti nauséeux .....	162
9.5 Traitement du météorisme .....	164
9.6 Les anti acides .....	167
10. Traitement des troubles digestifs par la phytothérapie et l'aromathérapie .....	169
10.1 Le météorisme .....	169
10.2 La perte d'appétit .....	171
10.3 Le mal de ventre .....	174
11. La place de la micronutrition .....	175
12. Retour d'expérience : le questionnaire .....	182
Partie 3: Conclusion .....	191
ANNEXES : .....	192
1. Annexe 1 : Questionnaire à destination des patients atteints d'une MICI .....	192
2. Annexe 2 : Questionnaire à destination de l'équipe officinale. ....	198
3. Annexe 3 [298] : .....	201
Bibliographie : .....	202
Serment de Galien .....	220

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution de l'incidence des MICI entre 1988 et 2011 chez les enfants de moins de 10 ans et les adolescents de 10 à 16 ans dans le nord-ouest de la France [11].	23
Figure 2 : Prévalence estimée des MICI aux États-Unis en 2017 par état [14].	25
Figure 3 : Prévalence des MICI dans le monde.	26
Figure 4 : Prévalences standardisées des personnes prises en charge pour une MICI par département en 2021 [17].	27
Figure 5 : Localisations des atteintes possibles de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique [18].	28
Figure 6 : Etendues correspondant à la classification de Montréal [26].	30
Figure 7 : Mutations associées à la maladie de Crohn [29].	32
Figure 8 : Sévérité des symptômes cliniques et biologiques et lésions [27].	33
Figure 9 : Exemples de chirurgies pouvant être pratiquées dans le cadre d'une RCH [100].	57
Figure 10 : Sexe des patients répondants.	68
Figure 11 : Tranches d'âge des patients répondants.	68
Figure 12 : Répartition entre les MICI des répondants.	69
Figure 13 : Réponses à la question « Depuis combien d'années avez-vous été diagnostiqué ? ».	69
Figure 14 : Réponses à la question « Quel a été le délai estimé entre les premiers symptômes et la pose de diagnostic ? ».	70
Figure 15 : Répartition des répondants au questionnaire en France métropolitaine.	71
Figure 16 : Réponses à la question "Parmi les symptômes suivants, du (des) quel(s) souffrez-vous ?".	71
Figure 17 : Symptômes non digestifs vécus par les patients répondants au questionnaire.	72
Figure 18 : Réponses à la question « Estimez-vous que grâce aux traitements (médicamenteux et/ou médecine complémentaire), vous menez une vie proche d'une vie normale ? ». 1 étant : impact majeur de la maladie sur votre quotidien ; 5 étant : vie complètement normale.	72
Figure 19 : Réponses à la question "Pensez-vous que l'aspect psychologique / le stress a un impact sur votre maladie ? sur vos crises ?". 1 étant : pas d'impact ; 5 étant : impact majeur	73
Figure 20 : Réponses à la question : quelle classe de médicament est déconseillée avec les MICI ?..	73
Figure 21 : Réponses à la question "Avez-vous déjà consulté un professionnel de santé spécialisé en nutrition ?".	74
Figure 22 : Réponses à la question "Suivez-vous un régime alimentaire particulier en période de crise ?".	74
Figure 23 : Réponses à la question "quel(s) type(s) de régime pratiquez-vous en période de crise ?".	75
Figure 24 : Réponses à la question "Pratiquez-vous un régime alimentaire particulier en dehors des crises ?".	75
Figure 25 : Les régimes pratiqués par les patients qui suivent un régime en période de rémission.	76
Figure 26 : Réponses à la question "Avez-vous banni certains aliments de votre alimentation ?".	76
Figure 27 : Réponses à la question "A quelle fréquence prenez-vous des compléments alimentaires ?". 1 étant : jamais, 10 étant : tous les jours.	77
Figure 28 : Répartitions entre les patients fumeurs et les patients non-fumeurs selon la MICI.	78
Figure 29 : Pourcentage des patients répondants chez qui la MICI s'est déclenchée après l'arrêt du tabac.	78
Figure 30 : Réponses à la question "Allez-vous toujours dans la même pharmacie pour récupérer vos traitements ?".	79
Figure 31 : Réponses à la question "Sur une échelle de 1 à 10, osez-vous poser vos questions ouvertement à votre pharmacien ?". 1 étant : je n'ose pas ; 10 étant : j'ose sans problème.	79

Figure 32 : Réponses à la question "Sur une échelle allant de 1 à 10, évaluez votre ressenti général face à votre pharmacien (vous sentez-vous aidé ? Compris ? ...)". 1 étant : mauvais ressenti ; 10 étant : très bon ressenti .....	80
Figure 33 : Réponses à la question "Avec quel(s) professionnel(s) de santé vous sentez-vous le plus à l'aise pour parler ou poser vos questions ?" .....	80
Figure 34 : Réponses à la question "Pensez-vous avoir plus de facilité à parler de votre pathologie avec un patient souffrant de la même pathologie que vous, plutôt qu'avec un professionnel de santé ?" .....	81
Figure 35 : Réponses à la question "Utilisez-vous des médecines complémentaires ? Si oui, la(les)quelle(s) ? .....	82
Figure 36 : Réponses à la question "Aimeriez-vous avoir plus d'informations sur vos traitements ? (les conditions de conservations, que faire en cas d'oubli de prise, leurs effets indésirables possibles)" ..	83
Figure 37 : Réponses à la question "Quelle est la place de l'automédication dans votre quotidien ?". 1 étant : jamais ; 10 étant : fréquente .....	83
Figure 38 : Réponses à la question « Avez-vous déjà eu recours à des probiotiques et/ou prébiotiques ? » .....	84
Figure 39 : Réponses à la question "Si vous avez pris des pro/prébiotiques, ils vous ont été :". .....	84
Figure 40 : Réponses à la question "Connaissez-vous l'association François Aupetit (AFA) ?". .....	85
Figure 41 : Arbre décisionnel de la prise en charge médicamenteuse de la maladie de Crohn [68]....	88
Figure 42 : Arbre décisionnel de la prise en charge médicamenteuse de la rectocolite hémorragique [25]. .....	89
Figure 43 : Schéma illustrant le mécanisme d'action des anti-TNF $\alpha$ [166]. .....	106
Figure 44 : Mécanisme d'action du vedolizumab [175]. .....	118
Figure 45 : Mécanisme d'action du Stelara <sup>®</sup> [177]. .....	121
Figure 46 : Site de fixation des anti-JAK [179]. .....	124
Figure 47 : Mécanisme d'action des JAK, et mécanisme d'action des anti-JAK [180]. .....	125
Figure 48 : Frise chronologique des vaccinations en 2023 [194]. .....	131
Figure 49 : Sexe des répondants. ....	183
Figure 50 : Tranches d'âges des répondants. ....	183
Figure 51 : Profession des répondants. ....	183
Figure 52 : Taille de la ville d'exercice des répondants. ....	184
Figure 53 : Réponses à la question « Combien de patients atteints d'une MICI estimez-vous voir dans votre pharmacie par mois ? » .....	184
Figure 54 : Réponses à la question "De 1 à 10, arrivez-vous à répondre aux besoins de ces patients ?". 1 étant : je n'en suis pas capable ; 10 étant : je n'ai jamais eu de problème. ....	185
Figure 55 : Réponses à la question « Quelles sont les problématiques les plus fréquemment rencontrées au comptoir concernant ces patients ? » .....	185
Figure 56 : Réponses à la question "Parmi les outils qui pourraient simplifier votre regard à ces pathologies, le(s)quel(s) préféreriez-vous avoir ?" .....	186
Figure 57 : Réponses à la question "Etes-vous à l'aise pour conseiller des compléments alimentaires à cette population ?" .....	186
Figure 58 : Réponses à la question "Savez-vous quelle classe de médicaments est fortement déconseillée, voire contre indiquée chez ces patients ?". .....	187
Figure 59 : Réponses à la question "Conseillez-vous des probiotiques et/ou prébiotiques à ces patients pour prendre en charge leurs symptômes digestifs ?". 1 étant : jamais ; 5 étant : toujours	187
Figure 60 : Réponses à la question "Quel niveau de maîtrise générale pensez-vous avoir de ces pathologies ?". 1 étant : aucune maîtrise ; 10 étant : maîtrise parfaite .....	188
Figure 61 : Réponses à la question "Comment estimez-vous la formation (via l'école ou la faculté) que vous avez reçu sur ces pathologies ?". 1 étant : incomplète ; 10 étant : complète .....	188
Figure 62 : Réponses à la question "Quelle est l'origine majeure de vos connaissances sur le sujet ?". .....	189
Figure 63 : Réponses à la question "Connaissez-vous l'association François Aupetit (AFA) ?". .....	189

Figure 64 : Réponses à la question "Si vous connaissez l'AFA, pensez-vous à en parler avec vos patients MICI ?" ..... 189

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des patients atteints de maladie de Crohn en fonction de l'âge au diagnostic [10].	23
Tableau 2 : Caractéristiques des patients atteints de rectocolite hémorragique en fonction de l'âge au diagnostic [11].	24
Tableau 3 : Indice de Truelove et Witts [24].	30
Tableau 4 : Classification de Montréal [25].	30
Tableau 5 : Principales caractéristiques différentielles des lésions intestinales de rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn [27].	31
Tableau 6: Les étiologies possibles d'une anémie dans les MICI [31].	37
Tableau 7 : Proposition d'un schéma d'arrêt d'une corticothérapie selon la durée du traitement [138] :	90
Tableau 8 : Proposition de schéma d'arrêt dégressif d'une corticothérapie selon la posologie [138] :	90
Tableau 9 : Equivalence prednisolone [137].	91
Tableau 10 : Grossesse et allaitement et prise de corticoïdes per os [86].	92
Tableau 11 : Les aminosalicylés disponibles sur le marché français.	95
Tableau 12 : Indications des aminosalicylés en France selon la forme galénique.	96
Tableau 13 : Aspects des solutions injectables des anti-TNF $\alpha$ selon leurs RCP :	107
Tableau 14 : Conservation des anti-TNF $\alpha$ à température ambiante en cas de rupture de la chaîne du froid.	108
Tableau 15 : Voies d'administration commercialisées en France selon le princeps.	111
Tableau 16 : Humira <sup>®</sup> et ses biosimilaires commercialisés en France.	114
Tableau 17 : Protocole d'initiation recommandé pour l'adalimumab [174].	114
Tableau 18 : Formes et dosages disponibles pour le Simponi <sup>®</sup> en France.	115
Tableau 19 : Protocole d'initiation du traitement Simponi <sup>®</sup> dans la rectocolite hémorragique en fonction du poids du patient [165].	117
Tableau 20 : Forme et dosages disponibles à l'officine pour le Stelara <sup>®</sup> en France.	121
Tableau 21 : AMM des anti-JAK dans les MICI.	123
Tableau 22 : Tableau indicatif non exhaustif des principales molécules utilisées dans le traitement des MICI et leur compatibilité avec la grossesse et l'allaitement.	130
Tableau 23 : L'anémie et son étiologie selon le dosage de la ferritine, le coefficient de saturation de la transferrine et la présence de marqueurs de l'inflammation dans les MICI [31].	135
Tableau 24 : Les sels de fer présents dans les médicaments ferreux les plus prescrits en France.	137
Tableau 25 : Exemple d'aliments autorisés et interdits pendant le régime sans résidu.	146
Tableau 26 : Posologies des spasmolytiques chez les patients > 15 ans, d'après le Vidal.	156
Tableau 27 : Régime alimentaire conseillé en cas de diarrhée.	159
Tableau 28 : Aliments susceptibles de provoquer la production de gaz (à adapter selon la tolérance individuelle) [276].	169
Tableau 29 : Proposition de traitement symptomatique du météorisme par la phytothérapie.	170
Tableau 30 : Proposition de prise en charge des ballonnements par l'aromathérapie [277].	171
Tableau 31 : Proposition de prise en charge la perte d'appétit par phytothérapie [277]–[281].	173
Tableau 32 : Proposition de prise en charge les maux de ventre par phytothérapie [283]–[285].	174

## LISTE DES ABREVIATIONS

AET : apports énergétiques totaux  
AFA : association François Aupetit  
AIA : anastomose iléo-anale  
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien  
AMH : hormone antimüllérienne  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé  
Anti-JAK : inhibiteurs de Janus kinase  
Anti-TNF $\alpha$  : antagoniste du tumor necrosis factor  $\alpha$   
AVC : accident vasculaire cérébral  
CRAT : centre de référence sur les agents tératogènes  
CRP : protéine C réactive  
CSP : cholangite sclérosante primitive  
CSS : cholangite sclérosante secondaire  
DASRI : déchets d'activités de soins à risques infectieux  
DFG : débit de filtration glomérulaire  
DIU : dispositif intra utérin  
EN : érythème noueux  
EP : équivalent prednisolone  
FODMAP : fermentable oligo, di, monosaccharides and polyols  
HAS : haute autorité de santé  
Hb : hémoglobine  
G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase  
HE : huile essentielle  
IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion  
IFN- $\gamma$  : interféron-gamma  
IL : interleukine  
IM : intramusculaire  
IMC : indice de masse corporelle  
IPP : inhibiteurs de la pompe à protons  
IV : intraveineux  
LP : libération prolongée  
MC : maladie de Crohn  
MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin  
NFS : numération formule sanguine  
OMS : organisation mondiale de la santé  
PNNS : programme national nutrition santé  
PO : *per os*, prise orale  
RCH : rectocolite hémorragique  
RCP : résumé des caractéristiques du produit  
RGO : reflux gastro-œsophagien  
SA : spondylarthrite ankylosante  
SAM : syndrome d'activation macrophagique  
SEP : sclérose en plaque  
SRO : soluté de réhydratation orale  
S<sub>0</sub> : semaine 0  
TC : traitement de crise

TF : traitement de fond  
TPMT : thiopurine-S-méthyltransférase  
5-ASA : Acide 5-aminosalicylique, mésalazine

## Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des pathologies en pleine expansion.

En effet, elles sont de plus en plus fréquentes dans la population, mais restent malgré cela, assez peu connues du grand public. En comparaison, à prévalences égales, environ 300 000 patients en France, la maladie de Parkinson est mieux connue que la rectocolite hémorragique (RCH) ou la maladie de Crohn (MC). Les MICI représentaient, en 2021, 1 169 millions d'euros de dépenses totales pour l'assurance maladie, alors qu'en 2015, c'était près de 796 millions d'euros [1] soit une augmentation des coûts de près de 150 % en 6 ans. 47 % de ce coût est dédié aux médicaments, soit 552 millions d'euros par an.

Ces pathologies sont chroniques, de ce fait les patients doivent apprendre à vivre avec, et sont au cœur de la prise en charge thérapeutique. Par conséquent, leur implication est primordiale.

Le rôle du pharmacien et de l'équipe officinale sera multiple. Premièrement les officines sont des lieux où la population se rend régulièrement et où l'équipe officinale est à disposition pour répondre aux questions éventuelles. Ainsi au début de la maladie, si elle est de sévérité croissante, l'équipe pourra orienter les patients vers des spécialistes. De même, ils ont un rôle de repérage en cas d'automédication, et, si elle est fréquente, le pharmacien se doit de poser les bonnes questions (diarrhées chroniques, sanglantes, douleurs digestives...). Deuxièmement, l'équipe officinale intervient dans la prise en charge post-diagnostic, car la plupart des traitements sont délivrés en pharmacie d'officine. De cette manière, le pharmacien a un rôle essentiel au moment de la dispensation et du suivi du patient.

Comme nous allons le voir, ces pathologies font intervenir une équipe pluridisciplinaire autour du patient, comprenant le médecin généraliste, le médecin spécialiste, le pharmacien, le kinésithérapeute, l'infirmier, le dermatologue...

Le pharmacien étant un professionnel de santé facilement accessible, il pourra être sollicité régulièrement et, de cette façon il est important qu'il soit parfaitement formé à ces maladies afin de répondre au mieux aux patients.

L'objectif de ce travail est de faire un double état de lieux :

- La première partie sera centrée sur le patient, et s'appuiera sur un retour de questionnaire envoyé à des patients MICI.

Au début une partie bibliographique détaillera la physiopathologie, les symptômes digestifs et extradigestifs vécus par ces patients et les complications possibles de ces maladies. Aussi sera détaillée la compatibilité d'une grossesse avec les MICI et leurs traitements. Puis nous étudierons la place du tabac, du régime alimentaire, d'une appendicectomie et de la contraception, au sein de ces patients.

Pour finir l'enquête évaluera, entre autres, leur ressenti face à leur pharmacien, sur leur alimentation, sur leur vie avec la pathologie, et des axes d'amélioration pourront être développés.

- La deuxième partie sera centrée sur la place et le rôle du pharmacien face à ces pathologies, les traitements seront détaillés, qu'ils concernent la pathologie ou bien ses complications. Aussi des propositions seront faites pour la prise en charge des symptômes digestifs par la phytothérapie et l'aromathérapie. Une partie sera également dédiée à la place de la micronutrition.

L'analyse d'une enquête menée auprès des professionnels de santé travaillant à l'officine complètera cette partie.

# Partie 1: Prises en charge des patients atteints de MICI en pharmacie d'officine :

## Place et point de vue des patients

### 1. Physiopathologie et présentations des maladies

#### 1.1 Généralités

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) résultent de l'inflammation chronique, épisodique ou continue, d'une partie du tube digestif. Elles sont composées de la maladie de Crohn (MC) et de la rectocolite hémorragique (RCH), et de formes frontières entre les deux, désignées sous le terme de « MICI inclassées » qui concernerait environ 10 % des cas, ce pourcentage tend à diminuer avec les progrès de la médecine [2]–[5]. Ces pathologies ne sont pas contagieuses. L'étiologie des MICI est multifactorielle : les causes seraient génétiques, environnementales et immunitaires.

Elles évoluent le plus souvent par poussées, plus ou moins fréquentes, de durées et sévérités variables, alternant avec des phases de rémission qui peuvent être incomplètes (également à durées variables), plus rarement ces crises peuvent aussi être continues. Il n'existe, à ce jour, pas de traitement curatif.

On pourra ainsi agir à deux niveaux : le traitement de crise (TC) et le traitement de fond (TF).

Le traitement de crise a pour but de réduire son intensité, sa durée et les symptômes au minimum, et ainsi permettre une rémission la plus rapide possible. Une rechute est définie par une réapparition de symptômes succédant une période de rémission.

L'objectif du traitement de fond est de limiter l'apparition et la gravité des crises, allonger la période de rémission dans le but de permettre la cicatrisation de la muqueuse digestive. L'inflammation du tube digestif serait due à un système immunitaire suractivé, expliquant que les traitements actuels ne permettent pas de guérison, mais seulement des rémissions, et expliquant aussi la chronicité de la maladie [6].

Un autre objectif de ces traitements est la préservation d'une qualité de vie la plus normale possible. En effet, les troubles digestifs provoqués par ces pathologies entraînent trop souvent un isolement des patients [7].

Il existe plusieurs classes médicamenteuses ayant comme indication au moins une MICI, et l'arsenal thérapeutique continue de s'étendre.

L'espérance de vie étant voisine de la population générale, les traitements doivent avoir la meilleure tolérance possible [4].

## 1.2 Épidémiologie

Ces pathologies sont de plus en plus fréquentes. En effet une étude réalisée au Royaume-Uni montre que la prévalence de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique ont augmentées respectivement de 55 % et 83 % entre 2000 et 2017 [8].

En France, on comptait 199 400 personnes prises en charge pour une MICI en 2013. En 2019, on en comptait 272 600, soit une augmentation de la prévalence de 36,7 % en 6 ans [9].

Elles toucheraient à elles seules plus de 3,4 millions de personnes rien qu'en Europe [10].

Également, une étude épidémiologique portant sur les MICI dans le nord-ouest de la France réalisée sur 23 ans, entre 1988 et 2011 dévoile que, depuis 2003 il existe une explosion de l'incidence chez les adolescents (10- 17 ans), bondissant de + 126 % pour la maladie de Crohn et + 156 % pour la rectocolite hémorragique (voir figure 1) [11] [12].

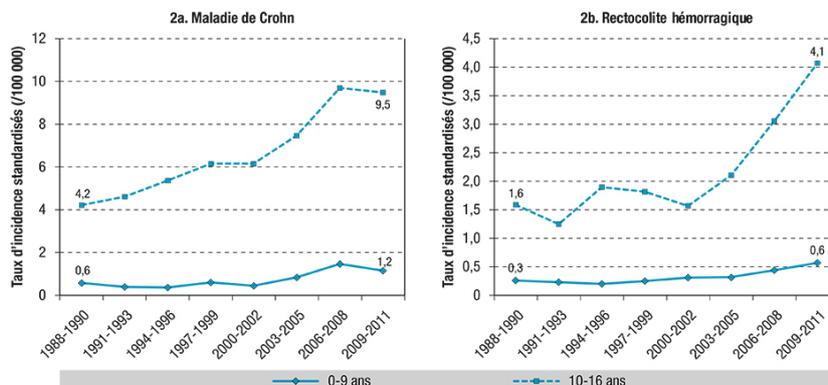


Figure 1 : Evolution de l'incidence des MICI entre 1988 et 2011 chez les enfants de moins de 10 ans et les adolescents de 10 à 16 ans dans le nord-ouest de la France [11].

Toujours dans la même étude [11], qui concernait 4 régions du nord-ouest de la France (anciennement le Nord, Pas-de-Calais, Somme et Seine-Maritime), les chercheurs ont mis en évidence 4 clusters, poussant à la réflexion concernant l'impact écologique et environnemental sur les MICI.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients atteints de maladie de Crohn en fonction de l'âge au diagnostic [10].

	<17 ans n=1 284	17-39 ans n=7 647	40-60 ans n=2 020	>60 ans n=648	p
Âge médian au diagnostic [Q1-Q3]	14 [12-16]	25 [21-30]	46 [43-51]	70 [65-76]	-
Incidence (/10 <sup>5</sup> ) [IC95%]	3,2 [2,9-3,5]	16,7 [16,2-17,2]	5,0 [4,7-5,3]	2,6 [2,3-2,8]	<10 <sup>-4</sup>
Femmes (%)	47%	58%	51%	62%	<10 <sup>-4</sup>
Délai diagnostique (mois) [Q1-Q3]	3 [1-6]	3 [1-8]	3 [1-8]	2 [1-6]	0,0005
Antécédents familiaux de MICI (%)	16%	14%	10%	7%	<10 <sup>-4</sup>
<b>Présentation clinique au diagnostic (%)</b>					
Diarrhée	70%	79%	69%	60%	<10 <sup>-4</sup>
Rectorragies	30%	32%	34%	44%	<10 <sup>-4</sup>
Douleurs abdominales	83%	82%	73%	59%	<10 <sup>-4</sup>
Fistule anale	5%	3%	4%	7%	0,0006
Amalgrissement	64%	59%	42%	45%	<10 <sup>-4</sup>
Manifestations extra-digestives	20%	12%	13%	7%	<10 <sup>-4</sup>

Tableau 2 : Caractéristiques des patients atteints de rectocolite hémorragique en fonction de l'âge au diagnostic [11].

	<17 ans N=438	17-39 ans N=4 025	40-60 ans N=2 078	>60 ans N=821	p
Âge médian au diagnostic [Q1-Q3]	14 [11-16]	29 [24-34]	47 [43-52]	68 [64-73]	–
Incidence (/10 <sup>3</sup> ) [IC95%]	1,1 [1,0-1,3]	7,5 [7,2-7,8]	4,7 [4,4-4,9]	3,1 [2,9-3,4]	<10 <sup>-4</sup>
Hommes (%)	44%	50%	66%	62%	<10 <sup>-4</sup>
Ratio RCH/MC	0,34	0,52	1,02	1,27	<10 <sup>-4</sup>
Délai diagnostique (mois)	2 [1-4]	2 [1-6]	2 [1-5]	2 [1-4]	0,28
Antécédents familiaux de MICI (%)	13%	7%	5%	3%	<10 <sup>-4</sup>
Fumeurs au diagnostic (%)	2%	16%	11%	6%	<10 <sup>-4</sup>
<b>Présentation clinique au diagnostic (%)</b>					
Rectorragies	94%	94%	91%	88%	<10 <sup>-4</sup>
Douleurs abdominales	57%	54%	46%	44%	<10 <sup>-4</sup>
Manifestations extra-digestives <sup>1</sup>	5%	3%	3%	3%	<0,05

Comme on peut le lire dans les tableaux 1 et 2 issus du bulletin épidémiologique de Santé Publique France [11] l'âge au moment du diagnostic a une influence sur la maladie. En effet, les symptômes digestifs et extradiigestifs seraient moins fréquents chez les patients diagnostiqués après leurs 60 ans. De même l'impact génétique serait surtout important pour les cas diagnostiqués jeunes, et diminuerait avec l'augmentation de l'âge au moment du diagnostic : pour la RCH 13 % des sujets de moins de 17 ans présentent des antécédents de MICI dans leur famille contre seulement 6 % pour les plus de 60 ans, et l'écart est encore plus grand pour la MC. Ainsi dans la majeure partie des cas, aucun lien génétique ne pourra être établi.

Au sein même de la France il existe un gradient Nord/Sud : la fréquence des MICI est plus importante dans le Nord de la France que dans le Sud. Ce même gradient serait également retrouvé aux Etats unis [13] (figure 2).

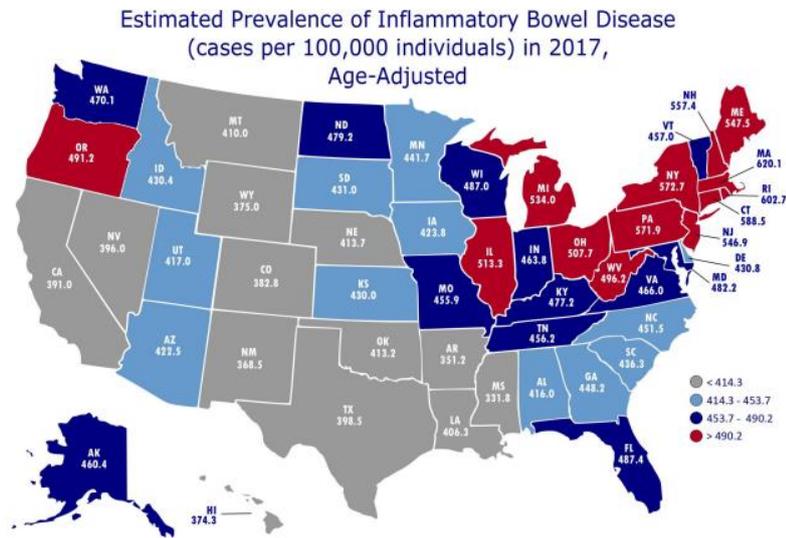


Figure 2 : Prévalence estimée des MICI aux États-Unis en 2017 par état [14].

Parmi les constats que l'on peut faire pour expliquer la situation, on peut citer que les populations plus exposées au soleil, et par conséquent ayant un taux de vitamine D plus important, seraient moins susceptibles de déclarer une MICI. En effet la vitamine D aurait, entre autres, des propriétés anti-inflammatoires [15]. Ce sujet est évoqué plus tard dans ce travail (voir paragraphe 5.2)

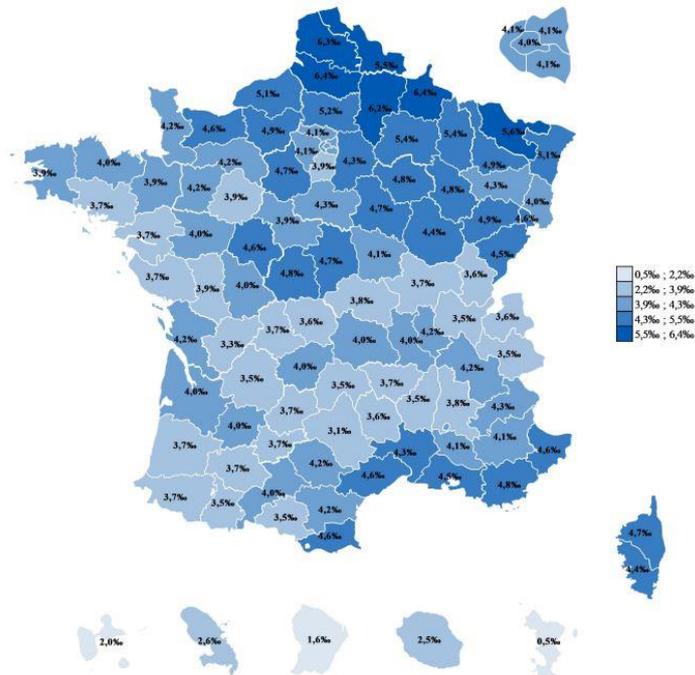


Figure 3 : Prévalence des MICI dans le monde.

De plus, comme on peut le voir sur la figure 3 tirée du site de l'AFA (Association Française Aupetit) [16], ces maladies ne seraient pas réparties de manière uniforme sur l'ensemble du globe et seraient plus fréquemment retrouvées dans les pays développés, touchant alors majoritairement l'Europe, les Etats-Unis et le Canada.

L'accès aux soins et donc, à un diagnostic, est plus facile dans les pays développés. Ceci a forcément un impact sur le recensement des cas, et cet impact explique, au moins en partie la figure 3.

Cependant, l'impact de l'environnement est aussi une piste privilégiée. La pollution, les aliments ultra-transformés et le stress, sont autant de raisons qui pourraient expliquer cette répartition inégale des cas de MICI.



**Champ :** tous régimes, dépenses remboursées - France entière  
**Source :** Cnam (cartographie version de juillet 2023)  
**Méthode :** standardisation sur la structure d'âge et de sexe de la population Insee

Figure 4 : Prévalences standardisées des personnes prises en charge pour une MI par département en 2021 [17].

La figure 4 représente les prévalences standardisées (%) des personnes prises en charge pour une MI en France en 2021, elle concorde de manière générale avec l'exposition du soleil. L'argument expliquerait en partie la présence de ce gradient Nord-Sud. Cependant les régions d'extrême sud-est semblent faire exception à ce constat. Leurs prévalences sont sensiblement égales à celle du Calvados.

### 1.3 La maladie de Crohn

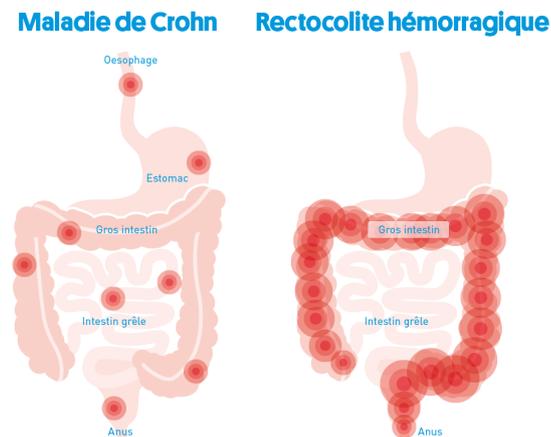


Figure 5 : Localisations des atteintes possibles de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique [18].

Comme illustré par la figure 5, à la différence de la RCH, la maladie de Crohn peut atteindre tous les segments du tube digestif, de la bouche à l'anus, avec comme zones les plus souvent atteintes : l'iléon terminal, le côlon et l'anus. Elle touchait environ 130 000 personnes en France en 2015. Elle peut débuter à tout âge, avec un pic de fréquence entre 20 et 30 ans, mais les formes pédiatriques concernent malgré tout 15 % des patients [18] [19].

Les femmes sont plus touchées que les hommes (environ 13 femmes pour 10 hommes) [21].

La physiopathologie de la maladie de Crohn est complexe, en effet elle mettrait en jeu des facteurs génétiques prédisposants inconstamment retrouvés, des facteurs environnementaux tels que le tabagisme actif, un dysfonctionnement du système immunitaire, probablement une modification de la composition du microbiote intestinal (dysbiose), et vraisemblablement d'autres facteurs encore non-identifiés à ce jour [20]. La somme de tous ces facteurs induirait une réponse auto-immune, s'attaquant aux cellules de la muqueuse du tube digestif, définissant ainsi la maladie comme étant « auto-immune ». Cette hypothèse justifie également d'autres symptômes non digestifs fréquemment retrouvés chez ces patients (tels que des rhumatismes, pertes de mémoire, uvéites, etc.) voir paragraphe 3. Les manifestations

extra-intestinales) [20]. L'efficacité des traitements immunosuppresseurs fréquemment utilisés dans cette pathologie renforce l'idée d'une maladie auto-immune.

#### 1.4 La rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique, aussi appelée colite ulcéreuse, et aussi une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Cependant, elle se limite à l'atteinte du rectum et du colon. L'inflammation sera diffuse et continue, avec comme point de départ le rectum [22].

Comme la maladie de Crohn, elle évolue par poussées, entrecoupées de phases de rémission. Les périodes de poussées, comme les périodes de rémission sont d'intensité, de durée et de fréquence variables, entre les patients et même au cours de leur vie [23].

Elle concernait environ 100 000 personnes en France en 2015, peut survenir à tout âge, mais se déclare le plus souvent chez l'adulte jeune, entre 15 et 35 ans, avec une répartition égale entre les hommes et les femmes [4] [21].

A ce jour il n'y a pas une cause précisément définie, mais la physiopathologie mettrait en jeu plusieurs facteurs tels que la génétique, l'environnement ainsi qu'un déséquilibre immunitaire. On pense actuellement que ces facteurs sont confondus [22].

Une classification ancienne, l'indice de Truelove et Witts (tableau 3) permet de déterminer, pour l'équipe médicale, si la poussée de colite aiguë est de grade sévère ou pas. Elle avait été mise en place en 1955 lorsque la rectocolite hémorragique était mortelle pour environ 30 % des poussées sévères.

L'indice de Truelove et Witts est parfois encore utilisé de nos jours, surtout dans le but d'orienter la prise en charge [24].

Tableau 3 : Indice de Truelove et Witts [24].

	Poussée sévère <sup>1</sup>	Poussée légère
Nombre de selles par jour	≥ 6 sanglantes	≤ 4 peu sanglantes
Température vespérale	≥ 37,5°C sur 4 jours ou ≥ 37,8°C 2 jours/4	Absence de fièvre
Rythme cardiaque	≥ 90 bpm	Absence de tachycardie
Hémoglobine (g.dl <sup>-1</sup> )	≤ 10,5	Absence d'anémie
Vitesse de sédimentation (mm.h <sup>-1</sup> )	≥ 30	< 30

Cet indice permet également d'apprécier l'efficacité d'un traitement de manière objective et quantitative.

Une autre classification existe pour la RCH et permet de classer l'atteinte endoscopique et d'uniformiser les compte rendus des gastro-entérologues, il s'agit de la classification de Montréal (tableau 4 et figure 6) :

Tableau 4 : Classification de Montréal [25].

Étendue	Topographie
E1 : rectite	Atteinte limitée au rectum
E2 : colite gauche	Atteinte en dessous de l'angle gauche
E3 : pancolite	Atteinte dépassant l'angle gauche

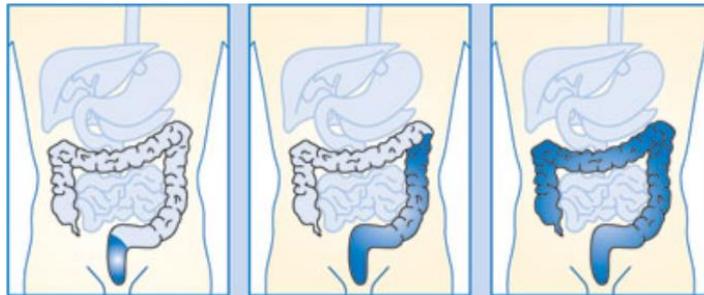


Figure 6 : Etendues correspondant à la classification de Montréal [26].

<sup>1</sup> La poussée est dite moyenne dans les situations intermédiaires.

## 1.5 Principales différences entre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique

Tableau 5 : Principales caractéristiques différentielles des lésions intestinales de rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn [27].

	Rectocolite hémorragique	Maladie de Crohn
<b>Physiopathologie</b>		
Génétique		Mutation CARD15/NOD2
Prévalence du tabagisme actif (%)	< 10	30-50
Effet du tabac	Protecteur	Aggravant
<b>Lésions macroscopiques</b>		
Atteinte continue	Toujours	Possible
Intervalles de muqueuse saine	Jamais	Fréquents
Atteinte rectale	Constante	25 % des cas
Ulcérations iléales	Jamais	60 % des cas
Lésions anopérinéales	Jamais	50 % des cas
Sténoses et fistules	Jamais	Fréquentes
<b>Lésions microscopiques</b>		
Inflammation	Superficielle	Transmurale
Mucosécrétion	Très altérée	Peu altérée
Granulomes épithélioïdes	Jamais	30 % des cas
<b>Sérologie</b>		
ASCA <sup>2</sup>	Négatifs	Souvent positifs
pANCA <sup>3</sup>	Souvent positifs	Négatifs

Ce tableau, tiré du livre « collège hépato-gastro-entérologie », résume les principales différences entre les deux pathologies. Bien que parfois le diagnostic reste flou entre une maladie de Crohn et une RCH (environ 5 à 10 % des cas), ces différences permettent généralement d'orienter le diagnostic.

Rarement des patients se verront diagnostiquer une RCH en premier lieu.

Quelques années plus tard, suite à une poussée ultérieure, ils seront finalement diagnostiqués atteints de la maladie de Crohn. Il ne s'agit pas d'une « cumulation » des deux pathologies,

<sup>2</sup> Anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae

<sup>3</sup> Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

mais seulement qu'au moment du premier diagnostic l'atteinte était limitée à l'anus, au rectum et/ou au colon, orientant vers une RCH. Or plus tard, lors de poussées suivantes, il sera possible, d'avoir une atteinte plus haut dans le tube digestif, orientant alors vers une maladie de Crohn.

Ainsi il s'agit d'une erreur lors du premier diagnostic, mais parfois la distinction entre les deux pathologies est difficile [28].

Cependant la nomination précise du type de MICI n'a pas de conséquence majeure pour la stratégie thérapeutique, car elle est souvent semblable aux deux.

Comme on peut le voir dans le tableau 5, il existe des mutations fréquentes (CARD15/NOD2) dans la maladie de Crohn, qui ne sont pas retrouvées dans les cas de RCH. En réalité, elles peuvent être présentes chez les patients ayant une RCH mais à la même fréquence que dans la population générale.

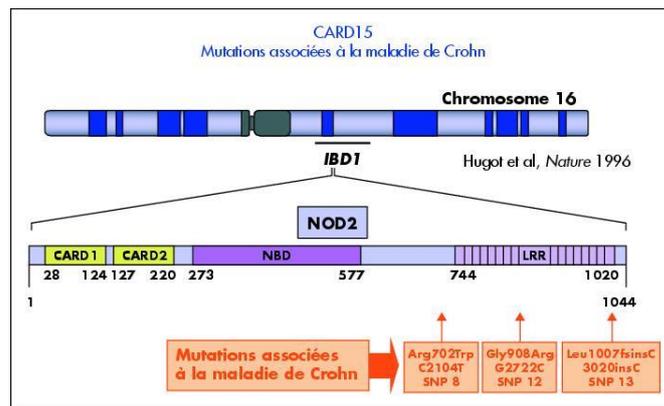


Figure 7 : Mutations associées à la maladie de Crohn [29]

Ces mutations concernent le gène NOD2 (auss appelé CARD15) et sont fréquemment retrouvées chez les patients atteints d'une maladie de Crohn (figure 7). Certaines de ces mutations sont plus fréquentes telles que les variants R702W, G908R et L1007fs. A contrario d'autres sont très rarement retrouvées, et nommées mutations privées [30].

Le simple fait d'être porteur d'une de ces mutations ne signifie pas être malade, en effet 7 % des sujets sont porteurs sains (fréquence cumulée des 3 mutations R702W, G908R et L1007fs). Chez les patients atteints d'une rectocolite hémorragique la même fréquence cumulée de ces mutations est retrouvée.

Cependant, pour la maladie de Crohn, on atteint les 29 % de patients porteurs en fréquence cumulée.

En additionnant les trois mutations les plus fréquentes aux mutations privées, on obtient 50 % des patients souffrant d'une maladie de Crohn atteint d'une mutation (contre 20 % chez les porteurs sains) [30].

Ces mutations ne sont ni indispensables ni suffisantes pour développer une maladie de Crohn mais elles peuvent être un facteur de risque.

Ceci ne justifie pas de dépistage pour la descendance d'un sujet atteint, car aucune mesure préventive n'existe pour réduire le risque de développer une maladie de Crohn [30].

La tabac aussi a une place différente dans les deux pathologies : il aurait un effet protecteur dans la rectocolite hémorragique mais un effet aggravant dans la maladie de Crohn. Ce point est détaillé au « paragraphe 7. La place du tabac ».

### 1.6 Corrélation clinique et biologique des symptômes

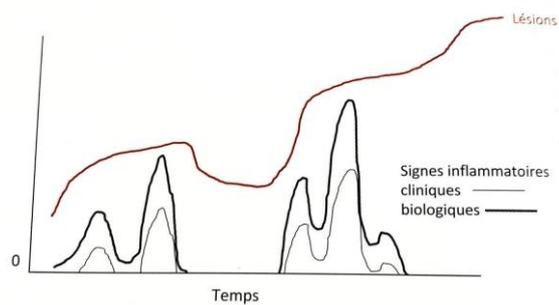


Figure 8 : Sévérité des symptômes cliniques et biologiques et lésions [27]

La figure 8, extraite du livre « collège hépato-gastro-entérologie », permet de comprendre l'écart possible entre les signes cliniques (symptômes), les signes biologiques (dosages protéine C réactive (CRP), calprotectine fécale, etc..) et les lésions visibles par l'imagerie.

En abscisse l'unité est le temps, en ordonnée la sévérité des signes.

Il illustre que la clinique n'est pas forcément en adéquation avec les résultats biologiques. En effet on peut constater que parfois les signes cliniques et biologiques sont absents malgré la présence des lésions.

Cette figure montre aussi l'importance de rémissions longues, car si les lésions n'ont pas le temps de cicatriser correctement entre chaque crise, alors chaque crise devient plus importante que la précédente.

Aussi, d'après la figure 8, les signes inflammatoires biologiques sont plus sensibles que les signes cliniques.

Cependant une nuance est nécessaire car ces dosages ne sont pas fiables à 100 %. Parfois les signes cliniques sont très marqués, mais les résultats biologiques du patient sont dans les normes et, inversement, parfois la clinique est calme malgré des marqueurs biologiques très élevés [31].

De plus chacun ayant une sensibilité à la douleur différente, dès lors deux patients avec la même atteinte ne ressentiront pas les mêmes signes cliniques, qui seront de ce fait subjectifs, de même que deux patients avec une atteinte clinique comparable n'auront pas la même atteinte à l'imagerie.

En partant de ce postulat il est important de ne pas se baser uniquement sur l'imagerie et la biologie, et de ne pas sous-estimer l'importance des ressentis de chaque patient, pour traiter les symptômes et améliorer le confort des patients.

## **2. Les symptômes digestifs**

Les symptômes de ces deux maladies sont très proches, ils sont majoritairement d'ordres digestifs tels que [22] [31] :

- Diarrhées impérieuses parfois sanglantes et/ou glaireuses (jusqu'à 20 selles par jour), ou constipation ;
- Douleurs abdominales, météorisme ;
- Nausées, vomissements ;
- Atteinte de la région anale (fissure, abcès) ;
- Perte d'appétit ;
- Rectorragies ;
- Épreintes (fausses envies impérieuses d'aller à la selle).

La maladie de Crohn pouvant atteindre l'intégralité du tube digestif, elle peut être responsable d'autres types de symptômes. Par exemple, en cas d'atteinte de la partie haute du tube digestif, elle pourra être responsable de remontées acides et brûlures d'estomac [33].

Ces symptômes peuvent durer plusieurs semaines, entraînant une fatigue chronique pouvant être responsable d'un isolement social progressif.

Certains patients vivent parfois des moments traumatisants, car une diarrhée impérieuse et l'accès à des toilettes impossible dans l'immédiat, peut entraîner des accidents. Ce genre d'expérience marque les patients et entraîne un stress. Cela est majoré par le fait que ce sujet est tabou [34].

En effet suite à ce type de traumatisme, les patients seront souvent dans l'organisation pour chaque sortie du domicile, savoir à l'avance où trouver des toilettes lors d'évènement tels que sorties au théâtre, concert, ou même pour aller faire des courses.

## **3. Les manifestations extra-intestinales**

Les manifestations extra-intestinales sont des symptômes non digestifs qui peuvent être retrouvés chez environ 20 % des patients atteints de MICI d'après l'INSERM [34], et jusqu'à

50% d'entre eux d'après une étude consensuelle de l'Organisation européenne de Crohn et de la RCH [35]. De plus d'après un article issu du journal « European journal of neurology », qui recense une étude menée sur 3 hôpitaux Espagnols, pendant 8 ans, 20 à 40 % des patients souffriraient de manifestations extra-intestinales [36].

Ces effets sont variés, allant de l'anémie à l'atteinte hépatique, en passant par quasiment tous les organes. Cela ajoute alors au handicap de la maladie d'autres symptômes pouvant avoir un retentissement important sur la vie de ces patients.

Parfois les symptomatologies extra-digestives concordent avec les périodes de poussées, d'autres fois non et ont une évolution indépendante de l'inflammation digestive [32]. Ainsi il est important que le pharmacien en soit informé afin de pouvoir faire le lien, orienter et prendre en charge au mieux le patient.

### 3.1 L'anémie

L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à la normale. Ce taux dépend de l'âge, du sexe, de l'altitude, du tabagisme, de l'origine ethnique et de l'état physiologique du patient [37]. C'est la complication extra-intestinale la plus fréquemment rencontrée chez les patients MICI [38].

Dans les MICI la cause de l'anémie peut être multiple comme le montre le tableau 6. En effet les saignements digestifs sont la première cause possible, mais l'inflammation chronique peut, elle aussi, être responsable d'une anémie, car l'inflammation engendre une consommation majorée en énergie, pouvant être aggravée par une baisse de l'absorption due à la MICI [38]. Un régime trop restrictif, pratiqué par certains patients, peut entraîner des carences qui pourront être elles aussi responsables d'une anémie.

Ainsi, l'origine de l'anémie peut être différente d'une personne à l'autre. Souvent l'anémie est la conséquence d'une carence en fer, en vitamine B12 ou vitamine B9. La cause peut aussi être pathologique, consécutive à une thalassémie, au trait drépanocytaire ou au paludisme [37], Toutefois cela ne concerne pas une grande partie des patients MICI.

Tableau 6: Les étiologies possibles d'une anémie dans les MICI [31].

Commune	Carence en fer
	Anémie consécutive à la MICI
Occasionnelle	Carence en vitamine B12
	Carence en acide folique +/- induite par les médicaments (sulfasalazine, thiopurines)
Rare	Hémolyse
	Syndrome myélodysplasique
	Aplasie (iatrogénique)
	Hémoglobinopathie innées ou troubles de l'érythropoïèse

Même si c'est un trouble répandu, il n'est pas pour autant sans conséquence pour les patients [37].

En effet une anémie peut être à l'origine de nombreux symptômes divers et variés tels que [37] :

- Une asthénie,
- Des céphalées,
- Une diminution des capacités physiques et cognitives,
- Des vertiges,
- Un essoufflement,
- Une chute de cheveux,
- Des troubles du sommeil.

Le diagnostic repose sur un bilan sanguin, qui devrait être réalisé tous les 6 à 12 mois en cas de rémission, et tous les 3 mois en cas de maladie active [30] [36].

Une fois par an, au minimum, une mesure des taux sériques des vitamines B9 et B12 est recommandée [31].

La prise en charge détaillée de l'anémie est précisée dans la partie 6. Supplémentation des carences.

L'anémie est un problème mondial, cela ne concerne pas que les patients souffrant d'une MICI. Cependant, pour toutes les raisons citées précédemment, les patients MICI ont plus de risques d'être anémié. Il sera donc important de dépister régulièrement cette anémie, et de la prendre en charge afin d'en limiter les conséquences.

### 3.2 Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques ne sont pas les manifestations extra intestinales les plus fréquentes, cependant il est important de ne pas sous-estimer ces atteintes car elles sont d'une gravité majeure.

Les plus fréquemment rencontrées chez les patients MICI sont [36] :

- Une maladie démyélinisante (sclérose en plaque (SEP), épilepsie, ...)
- Une maladie cérébrovasculaire (thrombose veineuse, dysphasie, AVC) ;
- Une neuropathie périphérique ;
- Une atteinte du système nerveux central (névrite optique, ophtalmoplégie, perte auditive, ...).

Certaines fois, les signes neurologiques surviennent avant les signes digestifs, mais la plupart du temps ils surviennent après la pose de diagnostic d'une MICI. Ces signes neurologiques peuvent se déclencher jusqu'à des dizaines d'années après, et la majorité des patients n'en souffrira jamais [36].

Cependant, d'après un article issu du journal « European journal of neurology », les liens entre troubles neurologiques et les MICI ne sont pas fréquemment fait. Ceci peut être expliqué par l'ignorance de certains neurologues et/ou gastro-entérologues sur la possibilité d'une double atteinte (neurologique et digestive), par le fait que ces troubles neurologiques survenant chez ces patients pourraient être une conséquence de la malabsorption intestinale, de l'inflammation systémique, ou encore parce qu'il peut s'agir de complications iatrogènes de la prise en charge médicamenteuse et chirurgicale de ces pathologies [36]. Le manque d'études sur le sujet conduit également au manque d'information.

Fort heureusement les atteintes neurologiques restent rares, mais leur fréquence serait majorée chez les patients atteints d'une MICI.

Dans le cas d'une atteinte neurologique iatrogène, il sera nécessaire d'éviter l'exposition au médicament impliqué, de trouver une nouvelle thérapie et surveiller de la disparition des symptômes neurologiques [36].

### 3.3 Atteinte de l'état général

Ces pathologies sont responsables d'handicaps invisibles. En effet les patients ont souvent une atteinte de la qualité de vie, un impact au quotidien, sans que cela ne soit généralement visible par une tierce personne si le patient n'en parle pas.

Il peut exister une atteinte de l'état général avec une fatigue chronique, un amaigrissement, de la fièvre, une pâleur [32].

La malnutrition est un phénomène majeur dans les MICI, elle peut toucher jusqu'à 70 % des patients [39], et est responsable de plusieurs complications.

Cette malnutrition est consécutive à de multiples causes [39] :

- L'inflammation qui est responsable d'une forte consommation d'énergie ;
- La malabsorption consécutive à l'atteinte inflammatoire intestinale, ou aux opérations de résections intestinales ;
- Les médicaments ;
- Les troubles digestifs (fuite de nutriments due à la diarrhée fréquente) ;
- Perte d'appétit ou réduction volontaire de l'apport alimentaire.

Ainsi les bilans biologiques sont d'importance majeure afin de prévenir et prendre en charge la moindre carence. De plus, un suivi par un spécialiste en nutrition peut aider les patients à limiter cette malnutrition.

### 3.4 Impact psychologique

Depuis 2020, à cause de la COVID-19, d'après l'OMS, la prévalence mondiale de l'anxiété et de la dépression aurait fait un bond de 25 % [40].

Dans la population générale, les confinements et l'isolement des humains entre eux ont entraîné des conséquences psychologiques majeures.

Les patients souffrant d'une MICI, en cas de maladie active surtout, ont tendance à s'isoler, rester seuls et à avoir une mauvaise image d'eux-mêmes [7]. Le développement de l'anxiété et des dépressions entraîne une diminution de la qualité de vie.

De nombreuses études ont cherché à mettre en évidence le lien entre MICI et augmentation de l'anxiété et de la dépression, mais il est difficile à prouver [41].

En revanche, des études récentes permettent d'évaluer leur prévalence :

- Jusqu'à un tiers des patients souffrent de symptômes d'anxiété,
- Jusqu'à un quart des patients souffrent de symptômes de dépression.

En cas de maladie active cela peut représenter :

- Jusqu'à 50 % des patients qui souffrent de symptômes d'anxiété,
- Jusqu'à un tiers des patients qui souffrent de symptômes de dépression [42].

Dans tous les cas, et quels que soient les chiffres exacts, l'anxiété et la dépression prennent une place de plus en plus importante dans le quotidien des Français en 2023.

Dans ces circonstances il est nécessaire d'aider les patients à dépister les signes, à se faire suivre par un psychologue et d'ouvrir la conversation auprès du personnel médical qui les entourent ; dans le but d'améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients.

### 3.5 Atteinte articulaire et osseuse

La spondylarthrite ankylosante (SA) est une pathologie assez fréquemment retrouvée (aux alentours des 10 %) associée à une MICI, avec comme symptômes principaux des douleurs

dorsales ou lombaires. Elle peut toucher toutes les articulations, entraînant des douleurs intenses, souvent accompagnées de fatigue, perte de poids, fièvre [34] [42].

« La spondylarthrite ankylosante est la forme classique, complète et évoluée de la spondylarthrite » [44].

Cependant toute douleur articulaire ne définissant pas une SA, et comme il n'existe pas de signe pathognomonique à la spondylarthrite ankylosante, elle peut parfois être difficile à diagnostiquer. La fréquence des douleurs articulaires chez les patients MICI est supérieure à la population moyenne [35].

La prise en charge de la SA repose à la fois sur un traitement médicamenteux et un traitement non médicamenteux (kinésithérapie, exercices physiques...) [45]. Le traitement médicamenteux de 1<sup>ère</sup> intention (traitement de crise) consiste à administrer des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Cependant ces médicaments sont, à ce jour, souvent déconseillés, voire contre-indiqués, chez les patients atteints d'une MICI car, au long terme, ils augmenteraient le risque de poussée de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique. Associés à ces AINS, on peut retrouver le paracétamol et des dérivés de l'opium.

Ainsi en cas de polyopathie MICI + SA, il est nécessaire d'avoir l'avis d'un gastroentérologue avant l'initiation de traitement aux AINS.

Si le traitement de crise ne suffit pas, un traitement de fond pourra être mis en place. Il pourra être composé du méthotrexate (hors AMM), d'infiltration de corticoïdes, de la sulfasalazine (hors AMM) ou de biothérapies (anti-TNF $\alpha$ , inhibiteurs d'interleukines...) [44] [45].

Le méthotrexate et la sulfasalazine sont parfois utilisés hors AMM dans les formes avec atteintes articulaires périphériques, mais sont inefficaces dans les formes axiales [44].

La prise en charge thérapeutique des patients souffrant d'une MICI et également d'une SA doit prendre en compte la sévérité des deux pathologies, et le traitement mis en place sera ainsi adapté à chaque patient [47].

D'autres atteintes articulaires, telles que l'arthrite et l'arthralgie, voient leurs fréquences majorées chez ses patients [48]. A la différence de l'arthralgie, une inflammation est présente dans l'arthrite.

Plusieurs études ont mis en évidence la fréquence majorée de l'ostéoporose et l'ostéopénie chez les patients souffrant de la maladie de Crohn [48] [49]. Aucune différence de risque entre les sexes n'a été mise en évidence. Les deux facteurs de risques principaux sont l'âge et un faible indice de masse corporelle (IMC).

Même si l'on peut penser que la prise importante de corticoïdes pourrait être responsable de cette faible densité osseuse, ces études montrent que même les patients naïfs de traitement à base de corticoïdes souffraient d'ostéopénie. Ce risque est cependant majoré en cas de prise de corticoïdes au long court.

Ceci indique alors que d'autres mécanismes sont impliqués dans cette perte de densité osseuse.

L'inflammation systémique, les facteurs hormonaux et génétiques sont alors jugés possibles responsables de ce phénomène [51].

Les conseils de première intention pour la prise en charge d'une douleur articulaire sont [48], [52] :

- Appliquer du froid sur l'articulation douloureuse,
- Gélules d'extrait de racine d'harpagophyton, traitement limité à un mois[53], contre-indiqué en cas d'ulcère gastro-duodéal,
- En prévention : pratique d'un sport adapté, sans impact tel que la natation, le vélo ou le yoga,
- Etirement doux,
- Consultation chez médecin,
- Suivi par un kinésithérapeute.

### L'ostéopénie et l'ostéoporose

Pour plusieurs raisons, les patients souffrant d'une MICI ont un risque majoré de développer de l'ostéopénie voire de l'ostéoporose [54].

Les corticoïdes au long court, l'inflammation systémique et les carences font partie des raisons de la majoration de ce risque.

Il est donc important pour ces patients, surtout à partir de la ménopause chez les femmes et à partir de 55 ans environ chez les hommes, de réaliser des dépistages réguliers, effectués par un spécialiste [55]. En effet, la France compte environ 170 000 hospitalisations chaque année à cause d'une fracture ostéoporotique [55].

### **3.6 Atteinte cutanéomuqueuse**

Ces atteintes sont assez fréquentes chez les patients souffrant d'une MICI (aux alentours des 10 % [56]) et peuvent être secondaires à la maladie, à une carence (en vitamines, folates, fer...) ou bien secondaires aux traitements immunomodulateurs (azathioprine, anti-TNF $\alpha$ ...).

Il existe différents types de dermatoses pouvant être retrouvées chez ces patients tels que : un érythème noueux, une aphtose buccale, une dermatose inflammatoire chronique (vitiligo, pelade, psoriasis, maladie de Verneuil...), des atteintes granulomateuses, etc...[56]

Les atteintes cutanées ne sont pas forcément synchrones avec les symptômes digestifs, parfois même, elles surviennent avant le diagnostic de la MICI.

Les patients porteurs de stomie peuvent être confrontés à une atteinte de la peau au niveau péristomial. En effet si la poche de stomie n'est pas bien positionnée, la peau se retrouve en contact avec des sécrétions acides (pour les iléostomies surtout), qui, si elles ne sont pas prises en charge, vont agresser et brûler la peau. Ainsi si le patient se rend compte qu'il y a une fuite, il doit en informer son stomathérapeute au plus vite [57].

Il existe plusieurs associations de stomisés, dont les associations régionales de stomisés (plus d'information sur le site [www.fsk.fr](http://www.fsk.fr)).

Cependant, même pour les patients non stomisés, il est nécessaire de mener des investigations en cas d'atteintes cutanées importantes (des biopsies peuvent être réalisées), ainsi les dermatologues ont aussi un rôle important à jouer dans la prise en charge des MICI.

#### Cancers cutanés :

Chez ces patients, le risque de cancer cutané peut être significativement augmenté (augmentation de 20 à 50 %) [58]. Il sera donc important qu'ils soient informés des règles de prévention et de dépistage.

Les règles de prévention contre les cancers cutanés sont [59] :

- Éviter le soleil entre midi et 16 heures
- Rechercher l'ombre le plus souvent possible
- Porter chapeau, lunettes de soleil, t-shirt et protection solaire en la renouvelant fréquemment, même les jours nuageux
- Éviter les cabines de bronzage.

Les règles de dépistage des cancers cutanés sont [59] :

Il est important de consulter un dermatologue pour réaliser un dépistage régulier. A cette surveillance médicale s'ajoute l'autosurveillance, elle est fortement recommandée : la règle ABCDE permet d'analyser les grains de beauté selon 5 caractéristiques :

- Asymétrie (symétrique ou asymétrique)
- Bordure (régulière ou irrégulière)
- Couleur (une ou plusieurs)
- Diamètre (< ou > à 6 mm)
- Évolution (forme, couleur, extension, saignements, démangeaison, etc ...)

De plus la couleur noire d'un grain de beauté doit alerter, surtout sur les peaux claires, ou si un grain de beauté ancien a noirci.

#### L'érythème noueux (EN) :

L'érythème noueux est défini par des nodules surélevés sous cutanés, rouges, douloureux, de 1 à 5 cm de diamètre, souvent retrouvés sur les tibias, mais peuvent atteindre d'autres zones. Ils peuvent être accompagnés de symptômes tels que : de la fièvre, une sensation de malaise et/ou une arthralgie. Il n'est cependant pas spécifique aux maladies inflammatoires digestives. Il fait partie des atteintes cutanées les plus fréquentes, pouvant toucher 4 à 6 % des patients MICI [56].

Il n'existe pas de traitement spécifique, l'EN disparaît la majorité du temps spontanément.

Les conseils suivants peuvent être donnés :

- Repos au lit,
- Surélévation des jambes,
- Compresses froides.

Souvent des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être conseillés, on rappelle alors que chez les patients souffrants d'une MICI, la prise des AINS est fortement déconseillée [60].

De plus l'EN peut-être dû à une infection (bactérienne, virale, mycosique), dans ces cas-là les AINS sont déconseillés car ils peuvent entraîner des complications infectieuses graves [61].

#### Aphthose buccale :

Il s'agit d'une ulcération bénigne, située dans la bouche, souvent douloureuse, mesurant généralement 2 à 10 mm, arrondie ou ovale [62].

Ces ulcérations peuvent être présentes sur ou sous la langue, sur l'intérieur des lèvres ou sur les joues, soit toutes les zones muqueuses et mobiles de la bouche. Les gencives, le palais dur et le versant sec des lèvres ne sont pas atteints par les aphtes [62].

Les aphtes ne sont pas contagieux, et la guérison est spontanée et prend environ 10 à 15 jours. Ils sont ainsi à différencier de lésions contagieuses telles que le syndrome pieds-mains-bouche, une primo-infection herpétique, la varicelle, une primo infection par le VIH...

La cause des aphtes est généralement inconnue cependant des facteurs de risques ont été identifiés, parmi eux on retrouve le stress, certains aliments (gruyère, fraises, tomates, ...), certains médicaments (AINS, biphosphonates, ...) [62].

Parmi les causes des aphtoses buccales récidivantes, on retrouve la maladie de Crohn [62] : jusqu'à 10 % des patients en ont occasionnellement [63].

Les conseils en cas d'aphtose buccale sont [64] :

- Bains de bouche adaptés, sans alcool
- Anesthésiques topiques (spray ou gel)
- Dépistage de carences nutritionnelles éventuelles
- Eviter les aliments épicés, salés et acides.

En cas d'aphtes récidivants, très sévères et invalidants, un examen médical est indispensable. Un traitement médicamenteux pourra alors être prescrit, et le plus répandu est un traitement à base de colchicine [63] [64].

#### Le pyoderma gangrenosum :

Il s'agit d'une dermatose neutrophile, rare, se manifestant par des ulcères cutanés très algiques d'évolution pouvant être fulgurante [66]. Il peut apparaître de manière idiopathique, ou être associé à des maladies telles que les MICI, des troubles rhumatologiques, des hémopathie malignes, par exemple.

La cause n'est pas précisément identifiée, mais il est souvent considéré comme un trouble auto-inflammatoire. Il existe différents sous-types donc différentes apparences.

Le diagnostic est difficile car cliniquement proche à d'autres pathologies, il nécessite la consultation en urgence chez un dermatologue [67].

Il touche le plus souvent des patients âgés de 25 à 55 ans, et peut survenir après un traumatisme ou une lésion cutanée légère. D'après le Vidal, son traitement « repose sur la corticothérapie et/ou l'infliximab » [68].

#### Le syndrome de Sweet :

Il s'agit d'une dermatose plus rare encore que le pyoderma gangrenosum, mais est souvent associée à une MICI active (dans 70 à 80 % des cas) [56]. Sont retrouvés dans cette maladie des lésions cutanées papuleuses ou nodulaires érythémateuses, pouvant être pustuleuses, bulleuses voire nécrotique, associées à une fièvre d'apparition soudaine et une neutrophilie [56].

#### La pyostomatite pyodermite végétante :

Il s'agit ici d'une affection rare, bénigne, chronique et associée dans environ 75 % des cas à une MICI, pouvant être inactive. On retrouve dans cette dermatose des petits pustules blancs / jaunes dans la bouche, souvent alignés sur la gencive. Souvent, elle est révélatrice de la MICI [56].

#### Dermatoses inflammatoires chroniques auto-immunes :

Le vitiligo, le psoriasis, la maladie de Verneuil, entre autres, font partie des dermatoses pouvant être associées à une maladie inflammatoire intestinale [69].

Comme dit précédemment ces pathologies ne sont pas forcément synchrones avec l'apparition de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique.

#### Dermatoses carencielles :

Une hyperkératose folliculaire, des ecchymoses, ou encore une dermite séborrhéique font partie des manifestations dermiques pouvant être la conséquence d'une carence retrouvée chez ces patients [56].

En conclusion, face à une manifestation cutanée chez un patient MICI, le pharmacien pourra l'orienter vers son médecin traitant, voire un spécialiste afin qu'il soit pris en charge.

Parfois ces manifestations seront consécutives au traitement médicamenteux de la MICI (anti-TNF $\alpha$ , ...), ou bien consécutives à l'inflammation, d'autres fois d'origine carencielles, ou même idiopathiques.

### 3.7 Atteinte oculaire

Les atteintes oculaires peuvent être consécutives à la maladie ou bien iatrogènes.

Ces atteintes peuvent être de type : blépharite, épisclérite, sclérite, uvéite, sécheresse oculaire, etc...[70]

Ainsi pour ces patients il est recommandé d'avoir un suivi régulier chez l'ophtalmologue, surtout en cas de manifestations oculaires [23].

#### La blépharite :

La blépharite est une inflammation des paupières, pouvant être aiguë ou chronique.

En l'absence de surinfection les recommandations se limitent à l'hygiène des paupières avec un gant de toilette chaud (40°C) pendant 5 à 10 minutes 2 fois par jour sur les paupières, avec massages circulaires des glandes Meibomius puis instillation de larmes artificielles ou du sérum physiologique [71].

En cas d'échec ou bien en cas de surinfection, le généraliste pourra prescrire une antibiothérapie.

#### L'épisclérite :

L'épisclérite est définie par un œil rouge, douloureux, sans perte de vision. Le diagnostic doit être posé par un spécialiste.

#### La sclérite :

La sclérite est définie par un œil rouge, douloureux, pouvant induire une baisse de la vision. Il s'agit d'une urgence ophtalmologique.

#### L'uvéite :

Les uvéites sont définies par un œil rouge, irrité, avec photophobie, une vision trouble, pouvant être accompagnée de céphalées. Il s'agit d'une urgence ophtalmologique [71].

#### La sécheresse oculaire :

La sécheresse oculaire peut avoir plusieurs origines, il conviendra de procéder à l'éviction des facteurs favorisants tels que la fumée de cigarette, l'air conditionné, le vent, ...

Il faudra aussi vérifier que l'origine ne soit pas iatrogénique. Si malgré tout les irritations persistent, l'utilisation de larmes artificielles pourra permettre de soulager les symptômes, mais ne traitera pas la cause [72].

Si ces mesures sont insuffisantes, il est recommandé de consulter un ophtalmologue.

### **3.8 Atteinte hépatique**

Les atteintes hépatiques ne sont pas si rares chez les patients MICI. Elles pourraient concerner jusqu'à 30 % des patients. L'atteinte hépatique spécifique aux MICI la plus fréquente est la cholangite sclérosante primitive. D'autres atteintes peuvent exister telles que des lésions hépatiques d'origine médicamenteuses.

#### La cholangite sclérosante primitive (CSP)

C'est une maladie rare, environ 5 000 cas par an en France, elle touche plutôt le sujet jeune (< 40 ans) et 2/3 des cas sont des hommes. Cependant, il existe des formes pédiatriques [73].

De plus, pour 2/3 des patients à qui cette maladie est diagnostiquée, il existe une association avec une MICI, et cela concerne plus de 80 % des patients Scandinaves [73].

Elle se définit par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires, responsable d'une cholestase par sténoses des voies biliaires. La cholestase, si elle est prolongée pourra à son tour être responsable d'une fibrose voire d'une cirrhose dite biliaire.

La cholangite sclérosante peut être due à une lésion biliaire (ischémie des voies biliaires par exemple) elle sera alors secondaire (CSS), ou bien primitive (CSP).

C'est lorsqu'elle est primitive (le mécanisme est mal connu) qu'elle est souvent associée à une MICI, on suppose alors que l'origine est auto-immune [73].

La clinique est variée allant de démangeaisons à une jaunisse, une fièvre, des douleurs abdominales... Le diagnostic sera orienté grâce au bilan sanguin, mais sera posé par imagerie.

Chez un patient pour qui aucun diagnostic de MICI n'a été fait, une coloscopie sera pratiquée systématiquement car, lorsqu'elles sont associées, la MICI peut être très discrète sur le plan clinique.

Le traitement dépendra de chaque situation mais il peut être médicamenteux, chirurgical, et dans les cas graves une transplantation hépatique pourra être proposée.

Chez les patients qui ont la double pathologie (MICI + CSP) il sera recommandé, tous les ans, de contrôler par imagerie le foie et les voies biliaires ainsi que la réalisation d'une coloscopie avec biopsies. Cela afin de détecter des anomalies précancéreuses le plus tôt possible. En effet pour cette catégorie de patient, le risque de cancer colorectal est significativement plus élevé [72] [73].

Le plus souvent c'est une rectocolite hémorragique qui sera associée à une CSP, et les études montrent que des caractéristiques cliniques de cette association sont assez spécifiques. La gravité de la MICI sera souvent légère ou quiescente, sans que l'on sache expliquer pourquoi pour l'instant. D'autres études génétiques pourraient mettre en lumière un phénotype particulier, qui serait retrouvé chez les patients ayant le double diagnostic et pourrait entraîner la création d'une classification distincte pour ces MICI [74].

Pour conclure, il n'est pas si rare qu'un patient atteint d'une MICI souffre de symptômes extra-digestifs. Toutes ces atteintes s'ajoutent au handicap déjà consécutif à l'atteinte digestive, et expliquent que le gastro-entérologue n'est pas le seul spécialiste qui suit ces patients.

#### **4. Maladies inflammatoires de l'intestin et grossesse**

Pour la majeure partie des femmes souffrant d'une MICI, celle-ci sera diagnostiquée lorsqu'elles seront en âge de procréer. Ainsi certaines de ces femmes se poseront alors un jour, à raison, la question de mener à bien une grossesse avec la pathologie.

Mener une grossesse à terme pour les femmes ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique est possible.

#### 4.1 La fertilité et la fécondité

D'après l'assurance maladie, la fertilité est définie comme la capacité biologique à concevoir un enfant, la fécondité est le nombre d'enfant mis au monde [75].

Les MICI n'ont d'impact ni sur la fertilité, ni sur le bon déroulement de la grossesse. Elles ne sont pas responsables de l'augmentation du nombre d'anomalies congénitales [76].

Cependant les femmes atteintes d'une MICI ont un risque d'accouchement prématuré environ deux fois supérieur aux autres femmes [77] et le poids moyen de naissance est inférieur à la population moyenne [78], ce risque est surtout vrai en cas de MICI active.

Le risque d'accouchement par césarienne, qu'il soit prévu ou en urgence, est également majoré [79].

Les taux de fécondité sont comparables entre les femmes atteintes d'une MICI inactive et la population générale. Cependant une maladie active ou une chirurgie d'anastomose iléo-anale (AIA) sont responsables d'une baisse de la fécondité [80].

Toutefois, une enquête écossaise a mis en avant un taux de fécondité volontaire inférieur chez les femmes atteintes d'une MICI en comparaison avec la population générale, cela sans augmentation de la prévalence de l'infertilité involontaire [80].

Parmi les raisons pour lesquelles certaines femmes choisissent de ne pas avoir d'enfant, les études montrent que l'on retrouve la crainte de complications maternelles et fœtales, basée sur un manque de connaissance [81].

Les taux de réserve ovarienne ne sont pas différents en cas de maladie inactive en comparaison avec la population générale, mais les taux d'AMH (hormone antimüllérienne) sont significativement inférieurs en cas de maladie active, et sont inversement corrélés à cette activité. En cas de chirurgie avec AIA, les taux d'infertilité passent de 15 à 20 % avant la chirurgie à 48 et 63 % après [81] [82].

#### 4.2 Le risque de complications

D'après l'AFA, dans 75 % des cas, la grossesse chez ces patientes sera « classique », et aura les mêmes chances et les risques de complications seront alors les mêmes qu'une femme en pleine santé [76].

Néanmoins, lorsque cela est possible, il reste préférable de débiter une grossesse en dehors des périodes de poussées. En effet, on sait maintenant que l'état pré-conceptionnel a une influence sur l'activité pendant la gestation, et ne pas être en crise avant la conception limite le risque de développer une crise pendant la grossesse. Dans tous les cas, il sera important de rappeler à la patiente gestante, une fois qu'elle a informé son gastro-entérologue de sa grossesse, qu'une bonne observance est indispensable afin de limiter le risque d'apparition de crise et ainsi limiter les risques de complications. D'autant plus qu'une étude de 2020 menée au Canada a mis en évidence que près d'un quart des femmes qui étaient observantes avant leur grossesse, ne l'ont pas été pendant [84].

Le risque de diabète gestationnel est 4,5 fois supérieur chez les femmes gestantes traitées par corticothérapie par rapport à la population générale [85].

De manière générale, et comme pour toute grossesse les recommandations suivantes s'appliquent :

- Arrêt du tabac et de l'alcool,
- Supplémentation en acide folique, de manière générale la dose recommandée est de 400 µg/jour à débiter au moins 1 mois avant la grossesse. Dans le cas des patientes traitées par sulfasalazine, cette molécule ayant des propriétés antifolates, il peut être recommandé d'augmenter la dose d'acide folique à 5 mg/jour, [86]
- Déclaration de la grossesse au médecin traitant ainsi qu'à tous les professionnels de santé qui suivent la patiente,
- Réalisation des examens obligatoires,
- Interdiction de viande crue, poisson cru, fromage cru...

Dans le cas des patients/patientes MICI, un rendez-vous pré-conceptionnel avec le gastro-entérologue est fortement recommandé, afin de potentiellement réévaluer le traitement et que les futurs parents puissent poser leurs éventuelles questions.

#### 4.3 Le traitement de l'homme

Chez les hommes, la sulfasalazine, traitement de première ligne en cas de MICI légère à modérée, est suspectée d'être responsable d'un trouble de la spermatogénèse, ce trouble serait cependant réversible. En effet, 3 mois après arrêt du traitement, la spermatogénèse revient à la normale. En cas de désir de grossesse, si l'homme est traité par sulfasalazine, et que le couple n'arrive pas à concevoir, il pourra alors être nécessaire de réévaluer le traitement [87].

#### 4.4 L'hérédité

Le point de l'hérédité est souvent une question que se posent les futurs parents. En effet de nombreux gènes sont identifiés comme facteurs de risque d'une MICI et, les gènes étant transmis aux enfants, il est logique de penser que la maladie puisse l'être aussi.

Plusieurs études, dont certaines récentes, mettent en avant cette susceptibilité. Les risques qu'un enfant soit atteint d'une MICI environnent 10 % si l'un des parents est atteint [88], et avoisinent les 33 % si les deux parents sont atteints [89].

Des nuances sont à apporter : les deux pathologies n'auraient pas une hérédité équivalente. L'hérédité serait plus importante pour la maladie de Crohn que pour la rectocolite hémorragique [90]. De plus, les parents auraient un risque majoré de transmettre la maladie à leur fille plutôt qu'à leur fils [91]. Également, l'allaitement pourrait être un facteur protecteur, avec jusqu'à 30 % de risque en moins de transmission si le nourrisson est allaité, cela peut varier selon la durée de l'allaitement [92].

#### 4.5 Grossesses sous anti-TNF $\alpha$

L'une des rares particularités des traitements pouvant être pris par les patientes gestantes atteintes d'une MICI concerne le nouveau-né : pour les nourrissons qui ont été exposés in utero à un anti-TNF $\alpha$ , il sera recommandé de retarder les vaccinations vivantes de 6 à 12 mois, ou après vérification que les taux sériques de l'anti-TNF $\alpha$  soient indétectables chez le nouveau-né [92] [93].

#### 4.6 Médicaments tératogènes

Certains traitements rencontrés dans ces pathologies sont tératogènes (exemple : méthotrexate [95]), ils devront donc être arrêtés et remplacés par une autre thérapie en cas de désir de grossesse. Les médicaments pour lesquels on ne dispose pas d'information quant à leur tératogénicité devront également, par mesure de précautions, être arrêtés ou remplacés par d'autres dont on connaît leur innocuité. Tout changement de traitement doit être réalisé par le spécialiste qui suit la patiente.

Dans tous les cas, quel que soit le traitement il est important d'informer l'équipe médicale qui suit la grossesse de la pathologie et des traitements pris.

### 5. Les complications

Les complications de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique ne sont pas complètement les mêmes, en effet les zones concernées et la profondeur de l'atteinte ne sont pas identiques.

#### 5.1 Complications possibles de la rectocolite hémorragique

- Une colite aiguë grave : définie par plus de 6 selles sanglantes par jour, une anémie, un amaigrissement, cela accompagné d'une fièvre,
- Un cancer du côlon : risque multiplié par 2 à 2,5 chez les patients souffrant d'une RCH depuis plus de 10 ans, et par 5 après 30 ans d'évolution [34] d'où l'importance du dépistage du cancer colo-rectal systématique chez ces patients,

- Une cholangite sclérosante primitive,
- Des fissures anales,
- Chez l'enfant, un retard staturo-pondéral [96].

La colite aiguë grave peut entraîner :

- Une colectasie, qui est une dilatation importante du côlon, accompagnée également d'une fièvre, de maux de ventre et de ballonnements,
- Une perforation du gros intestin,
- Une péritonite,
- Une hémorragie (ceci est rare, moins de 2 % des patients),
- Le décès (mortalité estimée à 2 %) [95] [96].

## 5.2 Complications possibles de la maladie de Crohn

- Une colite aiguë grave, et ses aggravations,
- Une sténose intestinale (épaississement des parois de l'intestin) qui peuvent provoquer une obstruction ou une occlusion, responsables de symptômes digestifs intenses (ballonnement, constipation, vomissement),
- Une perforation intestinale, due à la fragilisation des parois intestinales, pouvant être responsable d'une péritonite ou d'un abcès dans la cavité abdominale,
- Une fistule, c'est-à-dire la communication anormale entre le tube digestif et un autre organe,
- Un cancer du côlon, un dépistage systématique du cancer colo-rectal est mis en place pour les patients souffrant de la maladie de Crohn depuis plus de 8 ans,
- Une cholangite sclérosante primitive,
- Chez l'enfant, un retard staturo-pondéral [98].

Ainsi, on observe des complications communes entre les deux pathologies, surtout lorsque ces complications se situent au niveau du colon, car il s'agit de la zone d'inflammation commune aux deux pathologies.

Ces complications justifient un traitement de fond et une prise en charge des symptômes de ces maladies, ainsi qu'une attention particulière des patients et des professionnels de santé car elles peuvent nécessiter une hospitalisation.

La chirurgie a de moins en moins sa place dans la prise en charge de ces patients. En effet pour la maladie de Crohn, la résection de segments atteints ne limite pas l'atteinte de nouveaux segments, et elle sera envisagée surtout en cas de complication mécanique majeure telle qu'une perforation, une sténose ou une fistule par exemple. La chirurgie ne protège alors pas des récurrences [98] [99].

Toutefois, dans la rectocolite hémorragique, la place de la chirurgie est différente. Elle concerne environ 20 à 30 % des patients sur toute la durée de la maladie, et survient dans les cas suivants [99] [100] :

- Echec du traitement médicamenteux surtout s'il s'agit d'une forme sévère, avec impact important de la maladie sur la qualité de vie et l'état général du patient
- Présence de complications\*,
- Des doses importantes de médicaments sont nécessaires mais sont responsables d'effets indésirables majeurs.

\*Les complications pouvant entraîner une chirurgie sont surtout :

- une colite grave associée à un échec médicamenteux, une hémorragie grave ou une colectasie : la chirurgie sera pratiquée en urgence
- un cancer colorectal [100].

La chirurgie permet dans le cas de la RCH de traiter une complication ou de supprimer une partie malade ou l'organe entier. En cas d'ablation complète de l'organe cible (coloproctectomie totale) on obtiendra une guérison. La coloproctectomie peut être temporaire (mise en place d'une stomie) ou définitive (anastomose iléo-anale).

La chirurgie peut, plus rarement, être quasi complète, il s'agit alors d'une colectomie avec conservation du rectum [100].

La continuité digestive sera alors rétablie en reliant la partie terminale de l'intestin grêle avec (figure 9) :

- Le rectum : anastomose iléo-rectale
- L'anus, avec création éventuelle d'un rectum artificiel : anastomose iléo-anale
- La peau : iléostomie.

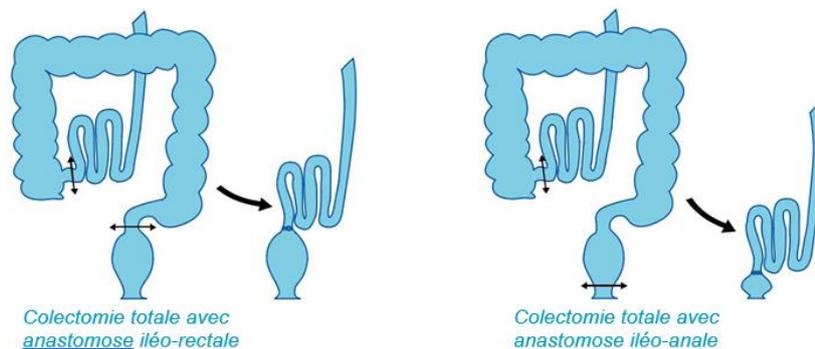


Figure 9 : Exemples de chirurgies pouvant être pratiquées dans le cadre d'une RCH [100].

Ces chirurgies peuvent être responsables de complications telles que :

- Une infection,
- Une pochite (inflammation du rectum artificiel),
- Une incontinence [102].

De plus, il existe pour les femmes opérées, un risque d'infertilité, cependant ce risque est moindre lorsque la chirurgie est réalisée sous coelioscopie [100].

## 6. Les régimes pratiqués par les patients et l'impact de l'alimentation

L'alimentation occupe une place centrale dans l'organisation de nos journées. Il est démontré qu'elle a un impact direct sur l'état de nos intestins. Selon la qualité du chile, il peut favoriser l'inflammation intestinale, modifier la perméabilité de la muqueuse digestive, ou entraîner une dysbiose [103]. En tenant compte de cela, on imagine bien que l'alimentation puisse être un des leviers sur lesquels on peut agir afin d'améliorer les symptômes digestifs.

Certaines études montrent qu'une grande partie des patients pratique des régimes, souvent de leur propre initiative, afin d'essayer de diminuer leurs symptômes [104].

L'aspect positif c'est que cela montre que les patients sont pro-actifs dans leur maladie et qu'ils essaient de la comprendre, et de la contrôler.

Cependant certains régimes ne sont pas recommandés. Parmi les régimes pratiqués on retrouve : le régime sans gluten, le régime sans résidu, le régime pauvre en FODMAP, entre autres.

L'aspect négatif vient du fait que s'ils sont mal conduits, ces régimes peuvent être à l'origine de carences, ou aggraver des carences préexistantes. Ces carences peuvent ensuite être responsables de complications.

Les carences rencontrées dans les MICI et plus particulièrement dans la maladie de Crohn (40 % de risque de développer une carence) concernent surtout : la cobalamine (vitamine B12), la biotine (vitamine B8), l'acide folique (vitamine B9), les vitamines A (dont le  $\beta$ -carotène), la thiamine (vitamine B1), la vitamine C, le fer, le calcium, la vitamine D, le zinc et le magnésium [105]. Un diagnostic précoce des carences, et une prise en charge de celles-ci permet d'en limiter les complications.

D'après une étude sur l'alimentation menée par l'AFA [104], 73 % des personnes interrogées éprouvent des craintes face à certains aliments, 78 % des patients ont modifié leur comportement alimentaire, et 70 % d'entre eux a opté pour un changement important :

- 57 % des patients consomment moins fréquemment des légumes\*
- 58 % des patients consomment moins fréquemment des fruits\*
- 64 % des patients consomment moins fréquemment des produits laitiers\*
- 52 % consomment davantage de féculents\*

\* depuis le diagnostic de la MICI.

Une grande partie a diminué sa consommation en gluten (25 %) et 10 % n'en consomme plus du tout [104].

Un article de 2021 [103] s'est concentré sur l'identification d'aliments à risque pour les patients atteints d'une MICI. En effet les patients peuvent être perdus et le risque majeur étant l'éviction d'aliments pour lesquels aucun effet néfaste n'a été prouvé scientifiquement. Alors il est évident que chacun est différent et que la sensibilité nous est propre, cependant le point important est d'éviter les généralités et les régimes trop stricts.

Ainsi, pour les patients souhaitant avoir un régime alimentaire excluant des aliments ceci doit être fait correctement. Ils doivent alors se faire accompagner par un médecin nutritionniste ou un professionnel de santé spécialisé en nutrition, qui mènera une investigation sur les aliments responsables de symptômes, et ces aliments devront être dans l'idéal réintroduits dans l'alimentation par la suite, toujours dans l'optique de limiter le risque de carence. Les recommandations diététiques dépendent de chaque patient, de l'évolution de la maladie, et des interventions chirurgicales notamment [102] [104].

Les études sont limitées, contradictoires, s'ajoute à cela la difficulté d'évaluer l'effet néfaste d'un ingrédient car il peut exister sous plusieurs formes, être préparé de différentes manières et avoir des origines opposées. En effet selon le lieu de culture, l'utilisation de pesticides, les conditions de transport et de conservation, deux produits identiques (par exemple : 2 tomates) peuvent être de qualités complètement différentes. Il sera alors difficile de prouver que c'est vraiment l'ingrédient qui est responsable de troubles digestifs, et pas la présence de pesticides par exemple.

Le manque d'information et d'études fiables sur ce sujet conduit inévitablement à une formation limitée des professionnels de santé, surtout concernant les MICI.

Cependant les études se regroupent en un point : la diversification de l'alimentation est le meilleur atout pour lutter contre les carences.

De plus, et pas seulement pour les maladies intestinales, le Programme National Nutrition Santé 2019-2023 (PNNS 4) recommande une alimentation équilibrée, riche en fibres, et les fruits et légumes sont fortement recommandés.

On sait que certains aliments induisent une inflammation ou augmentent la perméabilité intestinale dans la population générale, cependant, à ce jour, il est difficile de recommander un régime précis à ces patients.

Une étude de 2021 menée sur les souris a montré que le remplacement des protéines animales par des sources végétales réduisait la gravité de l'atteinte des MICI chez les souris [106]. D'autres études sont nécessaires afin de vérifier si cette information est transposable à l'Homme.

Le déficit en lactase responsable d'une mauvaise tolérance au lactose n'est pas plus élevé dans la population MICI que dans la population générale [107]. Ainsi, sauf si la prise alimentaire de produits laitiers aggrave significativement les symptômes, ces patients ne devraient pas limiter leur consommation lactée. En effet, les produits laitiers ont une importance majeure pour le métabolisme osseux. En cas d'intolérance avérée, ils peuvent cependant toujours consommer des produits tels que les fromages à pâte dure, qui contiennent du calcium sans contenir de lactose.

Aussi selon plusieurs études récentes, sauf en cas d'intolérance au lactose avérée, la consommation de certains produits laitiers pourrait être bénéfique chez les patients atteints d'une MICI [108].

La consommation de fruits aurait, elle aussi, un effet bénéfique et protecteur sur les patients atteints d'une MICI, et un lien inversement significatif entre la consommation de fruits et le risque de développer une maladie de Crohn a été décrit [109].

Concernant les légumes, les résultats des études disponibles actuellement sont plus mitigés et ne permettent pas de conclure sur un éventuel effet protecteur. Les études les plus récentes sont encourageantes et en faveur d'un effet protecteur, mais d'autres études seront nécessaires afin de pouvoir affirmer ce bénéfice [110].

Le blé, et par extension le gluten, fait partie des produits les plus évités par les patients souffrant d'une pathologie intestinale. Cependant aucune étude n'a démontré, à ce jour,

d'effet bénéfique de l'éviction du gluten de l'alimentation humaine, sauf chez les patients pour qui une intolérance est démontrée.

La viande rouge et le maïs feraient partie des aliments pour lesquels une diminution des apports serait associée à une amélioration des symptômes [110] [111].

L'analyse de neuf études n'a pas permis de mettre en évidence un effet néfaste de l'alcool sur les MICI. Mais d'autres études, ont elles, pu montrer que les sulfites présents dans le vin ou les bières étaient associés à une augmentation de l'activité de la MICI, en comparant cette prise avec des spiritueux qui n'en contiennent pas [113]. La fermentation des sucres pourrait elle aussi être responsable d'un accroissement des symptômes digestifs.

Concernant la majorité des autres aliments tels que le poisson ou les œufs par exemple, les études se contredisent. Les contradictions proviennent souvent de la sensibilité individuelle, de la difficulté de recueil des informations et de la faible taille des échantillons étudiés. Ainsi, des études plus étendues sont attendues.

Il y a très peu d'informations démontrées concernant l'efficacité des régimes pratiqués en cas de MICI, en revanche une idée est valable : **celle de supprimer les fibres de son alimentation pendant, et uniquement pendant, les phases de poussées de la maladie** [114].

Il est important de réintégrer les fibres à l'alimentation dès que la poussée se calme, en effet les fibres auraient entre autres, un effet protecteur contre le cancer du côlon et cette population est plus à risque de ce type de cancer [115].

La science a permis d'obtenir, depuis quelques années, plus de connaissances au niveau de l'alimentation : les produits transformés et ultra transformés contiennent, entre autres, des additifs, dont certains induiraient une inflammation intestinale. Ainsi, ils sont à éviter au maximum, de surcroit dans cette catégorie de patient, mais également idéalement au niveau de la population générale [116].

En plus de l'impact du E 171 (dioxyde de titane), le carraghénane (E407), malgré son origine naturelle, est un additif répandu qui induit chez l'animal des changements histologiques

typiques des MICI, modifie son microbiote intestinal, augmente la perméabilité intestinale et inhibe les protéines protégeant contre les cytokines pro-inflammatoires. Ces résultats ont été identiques sur des cellules épithéliales humaines, confirmés par des études in vitro. Le E407 pourrait donc déclencher ou amplifier une réponse inflammatoire intestinale chez l'Homme [117]. De nombreux additifs alimentaires sont suspectés d'induire un effet pro-inflammatoire chez l'Homme et par conséquent déconseillés chez les patients MICI et plus globalement dans la population générale soucieuse de son alimentation.

Toutefois il ne faut pas mettre de côté l'aspect social de l'alimentation, et ne pas tomber dans un excès de restriction qui entraînerait un isolement du patient. Il est important de rester modéré dans nos propos, la mauvaise alimentation peut être un facteur favorisant, mais n'est pas à elle seule la cause de ces maladies.

Il est de ce fait important d'orienter les patients vers des spécialistes en nutrition qui sauront apporter une information claire, précise, et sur-mesure au sujet de l'alimentation, à tout patient qui en exprimerait le besoin.

## **7. La place du tabac**

Le tabac et la fumée de tabac sont composés d'environ 9 500 composés chimiques, comprenant 250 composés chimiques dangereux pour l'Homme dont 79 sont scientifiquement reconnus comme cancérogènes [118].

D'après santé publique France et la ligue contre le cancer, le tabac était responsable de 75 000 décès par an en France en 2015, avec plus de 45 000 décès par cancer, ce qui en fait le premier facteur de risque des cancers. Le risque pour un fumeur de développer un cancer dépend de 3 facteurs [119] :

- La consommation moyenne de tabac ;
- La durée du tabagisme ;
- L'âge du début du tabagisme.

Toujours d'après la ligue contre le cancer, le tabac et sa fumée sont responsables d'un risque accru de cancer du poumon, de la vessie, de la sphère ORL, du système digestif, du foie, du pancréas, du col de l'utérus, du sein, de l'ovaire, du rein, de l'urètre et de la moelle osseuse [119].

Plusieurs études ont analysé l'impact du tabagisme sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, il en ressort [21] [119] [120] :

- Le tabac aurait un effet protecteur pour la RCH, et tendrait à ralentir l'évolution de la maladie,
- Le tabac favorise la maladie de Crohn et aggrave son évolution.

Les réponses au questionnaire élaboré dans le cadre de ce travail de thèse font ressortir ce constat (figures 28 et 29).

Néanmoins, l'origine précise de cette discordance n'a pas encore été expliquée.

### **8. La place de l'appendice, l'appendicite et l'appendicectomie.**

L'appendice, et l'appendicite exigeant son ablation, pourrait être l'une des causes d'un risque majoré de développer, en post-chirurgie, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. C'est en tout cas ce qui ressort de certaines études. Nous allons cependant voir que toutes les études ne s'accordent pas parfaitement sur leur conclusion [21] [121].

L'appendice, bien qu'il soit souvent considéré comme un organe vestige de notre évolution, est devenu récemment l'objet de nombreuses études qui cherchent à justifier sa présence. Il serait une réserve de flore bactérienne, et posséderait ainsi une influence sur le système immunitaire.

D'après une étude de 2016 menée sur des souris, l'appendice jouerait un rôle dans le développement de la RCH, et surtout sur l'évolution de la maladie vers un cancer du côlon.

Dans cette étude, des souris ont été soumises à une appendicectomie, le premier groupe en présence d'une inflammation de l'appendice, l'autre groupe possédait un appendice sain. L'étude montrerait que lorsque l'appendicectomie survient avant le déclenchement de la rectocolite hémorragique et que les souris souffrent d'une appendicite, alors cette intervention serait un facteur protecteur contre la RCH.

A contrario, lorsque cette opération n'est pas justifiée par une appendicite, les sujets ont un risque majeur de développer une RCH, et le risque de développer un cancer du côlon serait lui aussi considérablement augmenté [123].

Une étude plus récente, de 2022, réalisée sur plus de 400 000 sujets au Québec, démontrerait que l'appendicectomie augmenterait le risque de maladie de Crohn, majoritairement sur des adultes jeunes (18-29 ans), avec un risque majeur dans les 2 années suivants l'opération. Mais elle serait un facteur protecteur dans la RCH, surtout à partir de 5 ans après l'appendicectomie [21] [121].

La conclusion de cette étude laisse planer un doute quant à un potentiel biais de détection de la maladie de Crohn chez les sujets jeunes.

Mais une troisième étude, celle-ci datant de 2021, met, elle, en évidence que l'appendicectomie augmente le risque de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique indépendamment de la présence ou non d'une appendicite au moment de l'opération [124].

Cependant il ne serait pas si surprenant qu'une appendicectomie soit un facteur de risque pour la maladie de Crohn et un facteur protecteur pour la rectocolite hémorragique.

Malgré le fait que ces pathologies aient un socle en commun, il existe des réponses inflammatoires différentes entre elles, de plus, on est déjà confronté à cette contradiction dans le cadre du tabac.

Grace à ces résultats, malgré leur disparité et leur manque d'unité concernant leur conclusion, on comprend que l'appendice pourrait jouer un rôle dans les MICI, même si ce rôle n'est pas, à ce jour, défini.

Pour autant de futures études sur le sujet auront leur importance afin d'apporter clarté et précision, et afin de pouvoir établir un lien entre une opération fréquente en France, voire surréalisée [125], et l'incidence des MICI.

Dans tous les cas, les études récentes sur l'appendicectomie s'alignent sur un point : l'appendicectomie n'est justifiée que par une appendicite. Ainsi l'ablation de l'appendice n'est pas justifiée en l'absence d'inflammation, et ne peut être envisagée en prévention d'une quelconque pathologie.

Aussi, il est nécessaire de souligner que la maladie de Crohn peut être à l'origine d'une appendicite lors d'un épisode inflammatoire.

### **9. La place de la contraception**

D'après la HAS, les MICI sont des « pathologies médicales majorants le risque thrombotique » [126]. De ce fait, les femmes en âge de procréer atteintes d'une MICI sont considérées « à risque cardiovasculaire ».

Or, ces pathologies se déclarent majoritairement chez des adultes jeunes, qui sont de fait concernés par la contraception. Ainsi, il est important d'adopter une vigilance particulière pour ces patientes.

De plus, il est conseillé aux femmes qui souhaitent procréer de planifier une grossesse en dehors des périodes de poussées, donc lorsque la maladie est contrôlée. Ceci est justifié par l'augmentation du risque de complications obstétricales, surtout pendant le premier trimestre, en cas de grossesse pendant une phase active de la maladie. Cela souligne d'autant plus l'importance d'une contraception efficace, afin d'éviter les grossesses non désirées et ainsi pouvoir laisser une certaine liberté concernant le moment de la grossesse. Aussi, comme évoqué précédemment, certains traitements de ces pathologies ne sont pas compatibles avec une grossesse, il faudra alors que la patiente ait une contraception efficace.

Nous abordons ici seulement les moyens contraceptifs les plus répandus.

### 9.1 Contraceptif oral

En 2013 dans la population générale française, plus de 50 % des 15-24 ans étaient sous contraception orale et environ 13 % étaient sous contraception orale associée à une contraception mécanique. Donc au moins 63 % des 15-24 ans était exposés à un contraceptif oral [127]. La pilule reste aujourd'hui la méthode contraceptive la plus utilisée en France.

Un autre point important à ne pas négliger chez ces patientes qui sont sous contraceptifs oraux hormonaux est le risque de malabsorption, pouvant être à l'origine d'une diminution des concentrations de la contraception, majorant le risque d'inefficacité.

Ce risque est surtout présent en cas de résection d'une partie de l'intestin (grêle court), de maladie très active ou en cas de diarrhées et vomissements sévères de plus de 24h. La conduite à tenir dans cette dernière situation est la même qu'en cas d'oubli de prise.

En dehors de ces situations particulières aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence entre les femmes atteintes d'une MICI et la population générale [128].

Lors des investigations coliques, la prise de préparation dont l'objectif est la vidange gastrique peut entraîner une absorption moindre de la contraception orale. Cela peut alors nécessiter une prise adaptée de la contraception, voire de doubler cette contraception avec une contraception mécanique pendant minimum 7 jours suivants la prise de la préparation colique, afin de limiter le risque d'une grossesse non désirée.

### 9.2 Les DIU

L'efficacité des DIU au cuivre pourrait être réduite en cas d'administration prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [129].

Chez les patientes utilisant un DIU au cuivre, l'attention doit être renforcée car les immunosuppresseurs et les anti-inflammatoires au long court peuvent être responsable d'un risque infectieux majoré [130]. Ainsi, le seul fait d'être atteint d'une MICI n'est pas une contre-indication à la pose d'un stérilet [131].

### 9.3 Contraceptifs mécaniques

Ils sont à ce jour le moyen de contraception le plus compatible avec les traitements : aucun risque d'interaction, ni avec la MICI, ni avec les traitements.

## 10. Retour d'expérience : questionnaire

### Les objectifs de l'étude

Ce travail a pour but de réaliser une enquête auprès des patients atteints d'une MICI afin qu'ils puissent évaluer leur prise en charge globale à l'officine, et aussi recueillir d'autres informations sur leur vie avec la pathologie.

### Matériel et méthode

Un questionnaire a été réalisé et diffusé du 13 au 15 octobre 2023.

### *Population concernée*

Les patients atteints d'une MICI sont la cible de ce questionnaire. Plusieurs options étaient possibles quant à la diffusion de ce questionnaire. Cependant le but étant que les résultats soient le plus proches possible de la population française, le plus simple était alors de s'adresser aux patients via les réseaux sociaux.

Pour éviter qu'un patient y réponde plusieurs fois, il a fallu se limiter à un seul réseau social. Un groupe Facebook® était le moyen le plus simple pour récolter un maximum de réponses de cette population cible. Il a donc été diffusé sur un groupe composé d'environ 15 000 patients atteints d'une MICI.

### *Les critères d'inclusions et taille de l'échantillon*

Le seul critère d'inclusion était d'être atteint d'une MICI. L'échantillon de cette étude compte 98 patients. Il semble représentatif car il comporte des patients des deux sexes provenant de toute la France, de toutes catégories socio-professionnelles. Cependant le mode de diffusion exclut les patients absents des réseaux sociaux.

### Le questionnaire

Ce questionnaire compte 35 questions (annexe 1) :

- 6 questions concernent les informations personnelles : âge, sexe, lieu de vie, pathologie, la place du tabac et depuis combien d'années date le diagnostic ;
- 9 questions sur la pathologie ;
- 13 questions sur leur habitude de pharmacie et sur leur traitement ;
- 7 questions sur leurs habitudes alimentaires.

Il comporte des questions fermées, des questions à choix multiple et 6 questions ouvertes.

### Analyse des caractéristiques de l'échantillon

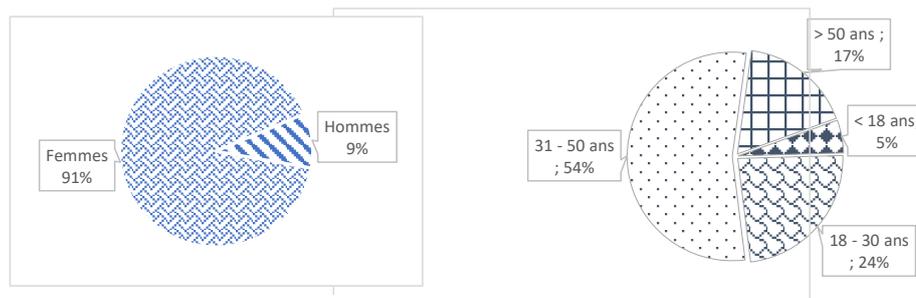


Figure 10 : Sexe des patients répondants.

Figure 11 : Tranches d'âge des patients répondants.

La majorité des répondants au questionnaire sont des femmes (91 %) (figure10). Même si effectivement plus de femmes sont touchées par ces pathologies que les hommes, le ratio obtenu s'éloigne de celui habituellement retrouvé dans la population française (60 % de femmes /40 % d'hommes). Peut-être que les femmes sont plus présentes que les hommes dans des groupes sur les réseaux sociaux.

Les résultats de la figure 11 peuvent être expliqués par le canal de diffusion, en effet ce questionnaire a été diffusé sur un groupe Facebook®, or d'après des études démographiques en 2022 plus de 60 % des utilisateurs de Facebook® avaient plus de 35 ans [132].

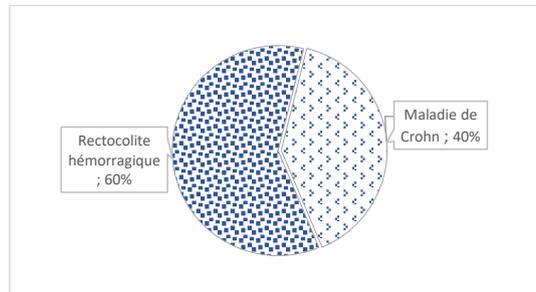


Figure 12 : Répartition entre les MICI des répondants.

D'après le Vidal il y avait en 2016 une répartition égale entre les cas de RCH et ceux de la maladie de Crohn (100 112 et 109 889 respectivement) [133], ce qui n'est pas tout à fait le cas dans mon échantillon, probablement justifié par un effectif 1000 fois plus petit (figure 12).

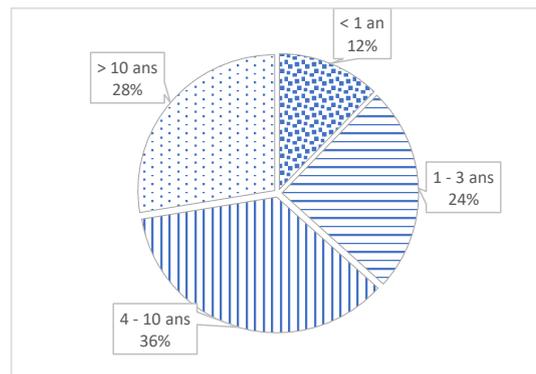


Figure 13 : Réponses à la question « Depuis combien d'années avez-vous été diagnostiqué ? ».

Le figure 13 nous indique aussi que plus de 60 % des patients ayant répondu au questionnaire vivent avec la maladie depuis au moins 4 ans, ils connaissent en théorie mieux leur maladie que des patients nouvellement diagnostiqués.

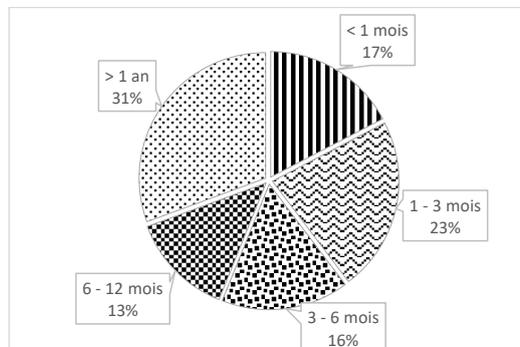


Figure 14 : Réponses à la question « Quel a été le délai estimé entre les premiers symptômes et la pose de diagnostic ? ».

D'après l'OMS, une maladie est chronique lorsqu'elle nécessite des soins pendant plus de 6 mois. La figure 14 nous montre que 43,9 % des patients interrogés ont souffert pendant plus de 6 mois avant que le diagnostic de la MICI soit posé, dont près de 30 % pendant plus d'un an.

Elle permet également de souligner l'importance du pharmacien d'officine. En effet, c'est un professionnel de santé disponible sans rendez-vous, dans la majorité des cas 6 jours sur 7, et parfois jusqu'à tard dans la journée.

De plus les symptômes dont souffrent ces patients peuvent être pris en charge, pour la majorité, par des médicaments disponibles sans ordonnance.

Ce délai pour établir le diagnostic d'une MICI peut être expliqué par plusieurs raisons, dont :

- La peur du diagnostic pour certains patients,
- La difficulté à obtenir un rendez-vous avec un spécialiste,
- L'absence d'élément caractéristique aux premiers examens.

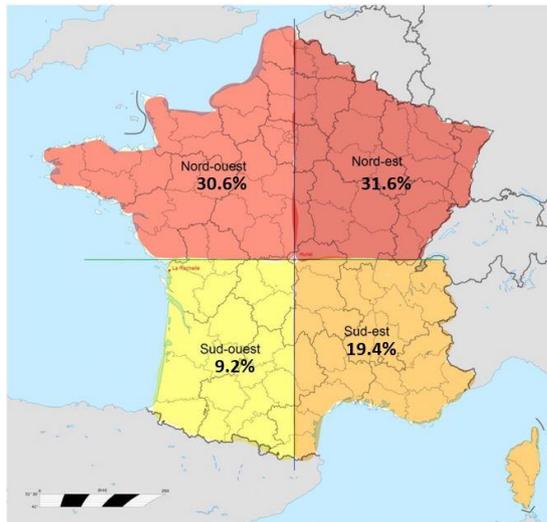


Figure 15 : Répartition des répondants au questionnaire en France métropolitaine.

La répartition des patients ayant répondu à ce questionnaire (figure 15) est cohérente avec les données des études précédemment citées (voir figure 3), qui montrent un taux plus important de MICI dans la partie nord de la France.

9,2 % des patients ayant répondu ne vivent pas en France métropolitaine (3 en Belgique, 2 en suisse, 2 dans les DOM-TOM, 2 n'ont pas précisé leur lieu de vie).

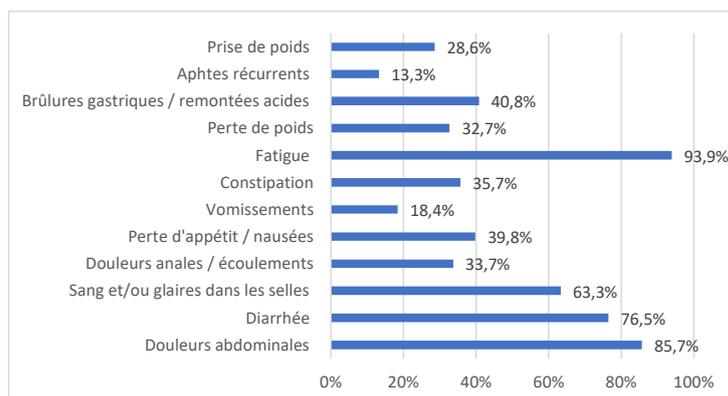


Figure 16 : Réponses à la question "Parmi les symptômes suivants, du (des) quel(s) souffrez-vous ?".

Plus de 75 % des patients souffrent d'une fatigue, de diarrhées et de douleurs abdominales. Cependant les autres symptômes digestifs ont une récurrence significative (figure 16).

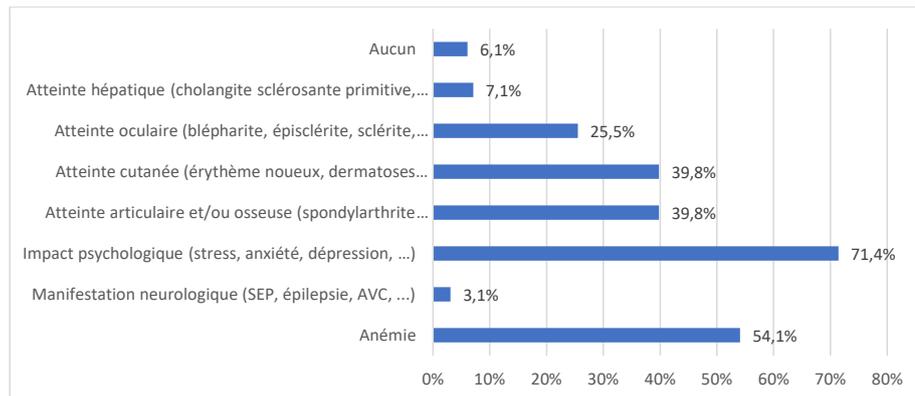


Figure 17 : Symptômes non digestifs vécus par les patients répondants au questionnaire.

La figure 17 permet de se rendre compte que les MICI n'entraînent pas seulement des symptômes digestifs. Ces pathologies ont un impact systémique, souvent méconnu des professionnels de santé (hors spécialistes), c'est pourquoi j'ai tenu à détailler autant cette partie dans ce travail (paragraphe 3. Manifestation extra intestinales).

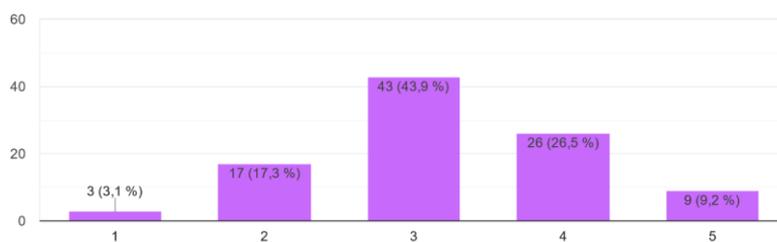


Figure 18 : Réponses à la question « Estimez-vous que grâce aux traitements (médicamenteux et/ou médecine complémentaire), vous menez une vie proche d'une vie normale ? ». 1 étant : impact majeur de la maladie sur votre quotidien ; 5 étant : vie complètement normale

La figure 18 met en avant que malgré les traitements existants, qui tentent de maintenir une bonne qualité de vie, seulement 9,2 % d'entre eux jugent que leur vie est complètement normale.

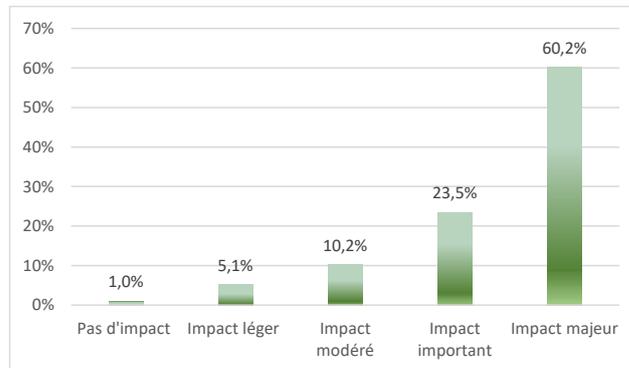


Figure 19 : Réponses à la question "Pensez-vous que l'aspect psychologique / le stress a un impact sur votre maladie ? sur vos crises ?". 1 étant : pas d'impact ; 5 étant : impact majeur

La quasi-totalité des patients (> 83 %) estime que le stress a un impact important et majeur sur la maladie (figure 19), alors que les études cherchent encore à le prouver.

La majorité des patients (>70 %) est consciente des recommandations concernant l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens avec leur pathologie (figure 20).

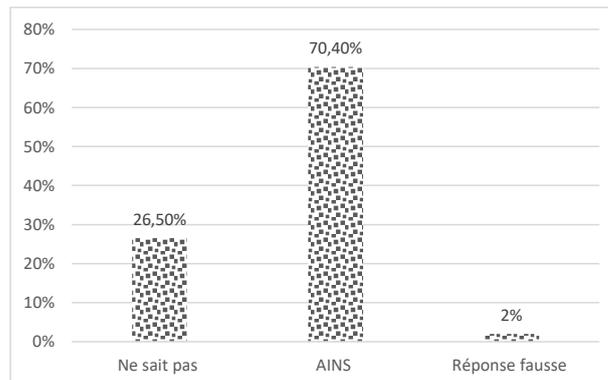


Figure 20 : Réponses à la question : quelle classe de médicament est déconseillée avec les MICI ?

Nous verrons en partie 2 les réponses des équipes officinales à cette question, et nous les comparerons.

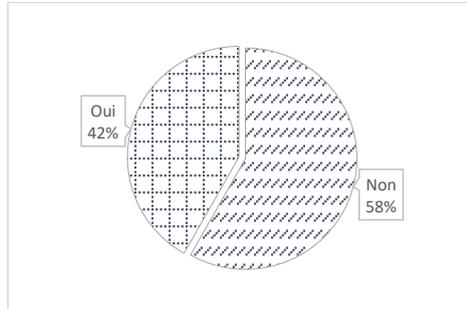


Figure 21 : Réponses à la question "Avez-vous déjà consulté un professionnel de santé spécialisé en nutrition ?".

D'après la figure 21 on observe que 42 % des patients répondants ont déjà consulté un professionnel de santé spécialisé en nutrition. Et la figure 22 nous indique que 71 % des répondants pratiquent un régime alimentaire particulier en période de crise.

Parmi les 8 % faisant partie de la catégorie « autres » on retrouve, entre autres :

- Quelques patients qui adaptent en fonction de la crise
- Deux patients qui n'ont pas eu de nouvelle crise depuis leur diagnostic
- Certains patients évitent seulement 1 ou 2 aliments pendant leurs crises

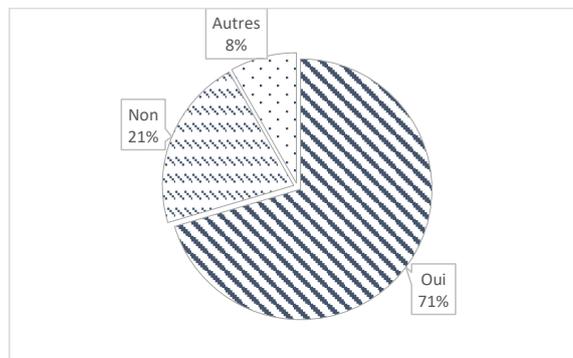


Figure 22 : Réponses à la question "Suivez-vous un régime alimentaire particulier en période de crise ?".

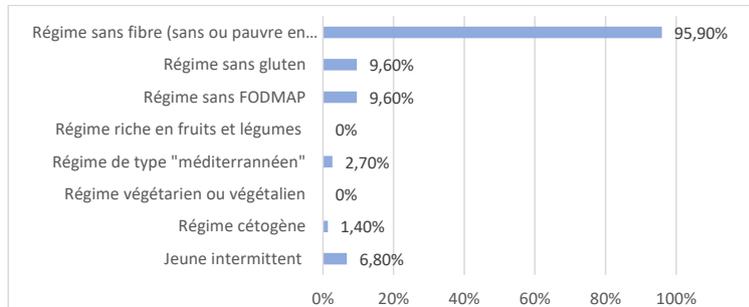


Figure 23 : Réponses à la question "quel(s) type(s) de régime pratiquez-vous en période de crise ?".

La figure 23 nous informe que 95,9 % des patients qui pratiquent un régime pendant leur crise, pratiquent un régime sans fibres. Ce régime correspond à la seule recommandation alimentaire validée à ce jour, pendant les périodes de crise.

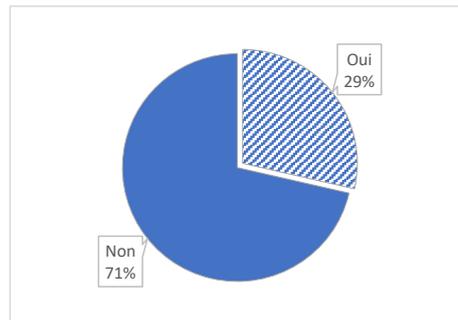


Figure 24 : Réponses à la question "Pratiquez-vous un régime alimentaire particulier en dehors des crises ?".

D'après la figure 24, environ 29 % des patients répondants pratiquent un régime alimentaire même en dehors des crises. Même si la très grande majorité des patients a une alimentation normale en période de rémission, presque 30 % se privent. Parmi eux environ 40 % pratiquent un régime sans résidu en permanence (voir figure 25). Ce type de pratique n'est, à ce jour, justifié par aucune étude et accroît le risque de carence.

Pour tous les autres régimes pratiqués aucune étude n'a prouvé leur intérêt et leur efficacité dans la prise en charge de ces pathologies.

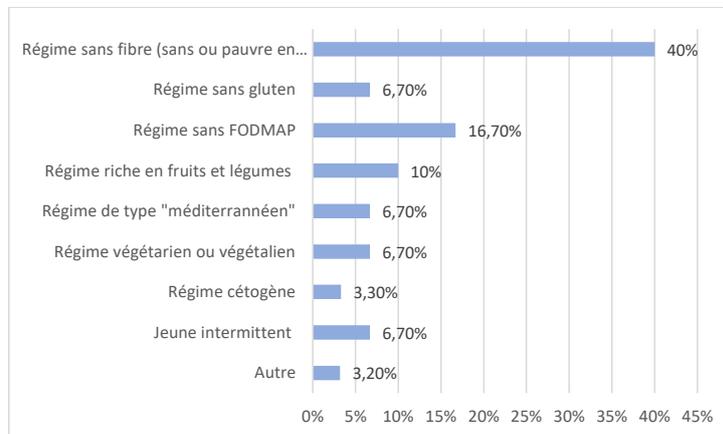


Figure 25 : Les régimes pratiqués par les patients qui suivent un régime en période de rémission.

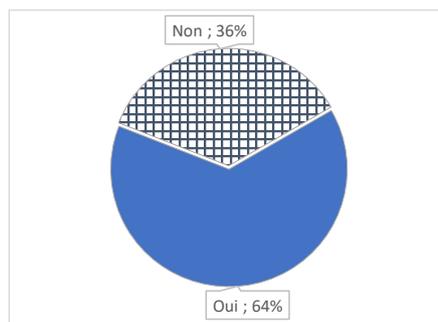


Figure 26 : Réponses à la question "Avez-vous banni certains aliments de votre alimentation ?".

Malgré l'absence d'étude en faveur d'un régime particulier en période de rémission, le fait qu'une bonne partie d'entre eux ait évincé un ou plusieurs aliments de leur alimentation (figure 26) pourrait montrer que, d'une manière ou d'une autre, l'alimentation joue un rôle dans ces pathologies.

En effet, si l'éviction d'un ou plusieurs aliments n'avait aucun impact sur les symptômes, les patients ne se priveraient pas d'une alimentation classique. Parmi eux certains se préparent des repas spéciaux, différent de leur famille, ou se privent de certaines sorties pour limiter ces troubles digestifs.

Parmi les aliments les plus évités on retrouve :

- Les fruits
- Les légumes, les crudités et le chou en particulier
- Les épices
- Les produits laitiers
- Les aliments transformés et ultra-transformés
- Les aliments gras et les aliments frits

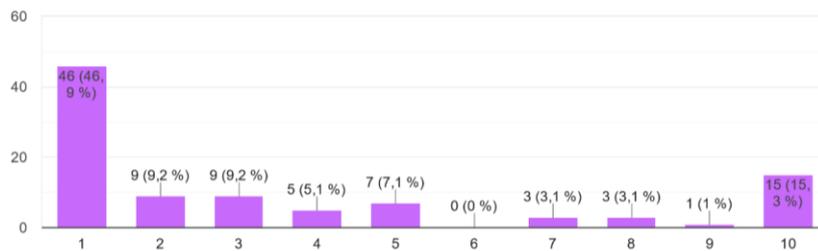


Figure 27 : Réponses à la question "A quelle fréquence prenez-vous des compléments alimentaires ?".  
1 étant : jamais, 10 étant : tous les jours

Les figures 26 et 27 nous indiquent alors que 64 % des patients ont banni certains aliments, et qu'environ 47 % des patients ne prennent jamais de complément alimentaire.

En supprimant 1 ou plusieurs aliments de l'alimentation, ils privent leur organisme de certains apports essentiels. Surtout lorsque ces patients ont supprimé les fruits et légumes de leur alimentation, ils s'exposent à de véritables carences, d'autant plus s'ils ne se complémentent pas.

Comme évoqué page 54, les résultats de ce questionnaire sont cohérents avec les données publiques, concernant le tabac (figures 28 et 29) :

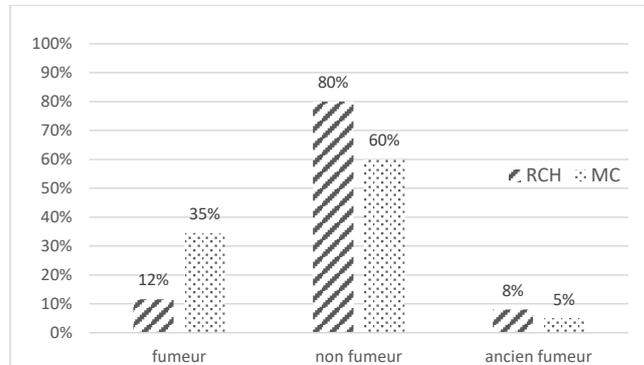


Figure 28 : Répartitions entre les patients fumeurs et les patients non-fumeurs selon la MICI.

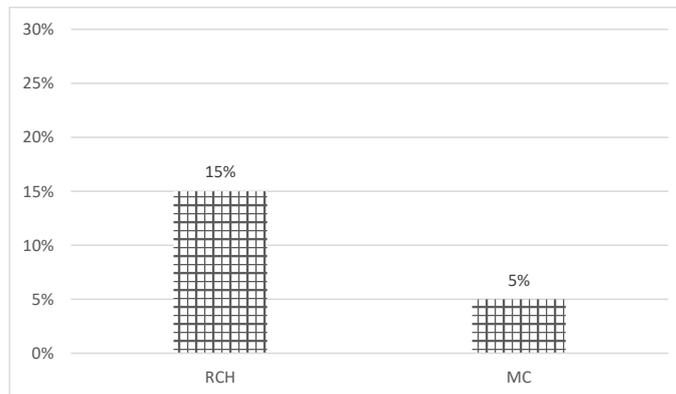


Figure 29 : Pourcentage des patients répondeurs chez qui la MICI s'est déclenchée après l'arrêt du tabac, en fonction de la maladie.

Il y a nettement plus de fumeur chez les patients souffrant d'une maladie de Crohn (figure 29). La RCH touche 3 fois plus de patients qui ont arrêtés de fumer par rapport la maladie de Crohn (15 % VS 5 %), coïncidant avec le fait que le tabac est protecteur dans la RCH.

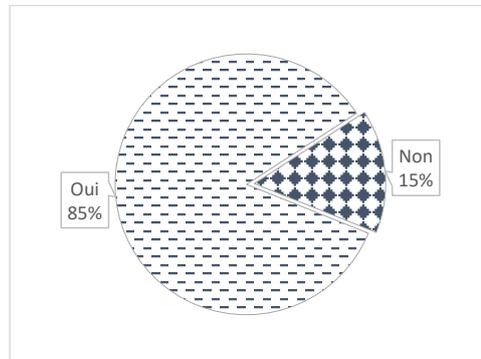


Figure 30 : Réponses à la question "Allez-vous toujours dans la même pharmacie pour récupérer vos traitements ?".

La très grande majorité des patients se rend toujours dans la même pharmacie pour aller chercher son traitement (figure 30). Par habitude, pour une question de proximité géographique, mais aussi parce qu'ils savent que l'équipe officinale les connaît. C'est aussi plus pratique pour commander leur traitement.

Parmi les raisons qui les poussent à changer de pharmacie on trouve :

- Traitement non disponible dans la pharmacie habituelle
- Un déménagement
- Ils vont dans 2 pharmacies : l'une proche du travail et l'autre proche du logement
- Une envie de changer

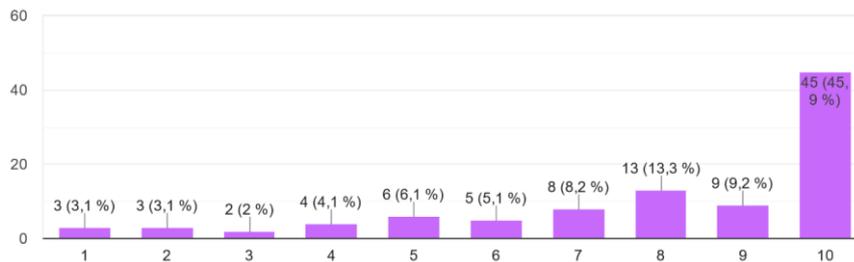


Figure 31 : Réponses à la question "Sur une échelle de 1 à 10, osez-vous poser vos questions ouvertement à votre pharmacien ?". 1 étant : je n'ose pas ; 10 étant : j'ose sans problème

La grande majorité des patients ose poser ses questions à l'équipe officinale. Mais il existe un petit pourcentage (environ 20 %) qui n'ose pas toujours, voire pas du tout (figure 31).

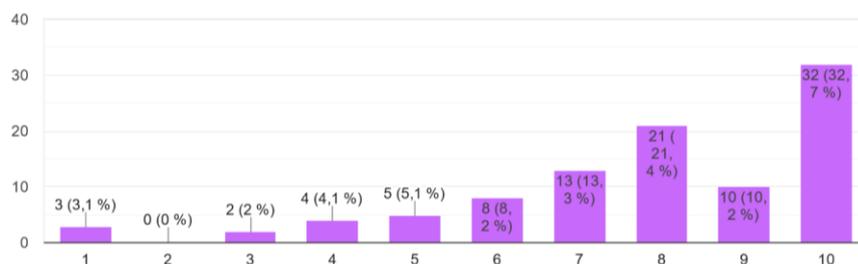


Figure 32 : Réponses à la question "Sur une échelle allant de 1 à 10, évaluez votre ressenti général face à votre pharmacien (vous sentez-vous aidé ? Compris ? ...)". 1 étant : mauvais ressenti ; 10 étant : très bon ressenti

De manière globale, l'image du pharmacien auprès des patients est bonne, hormis pour près de 10 % de l'échantillon (figure 32).

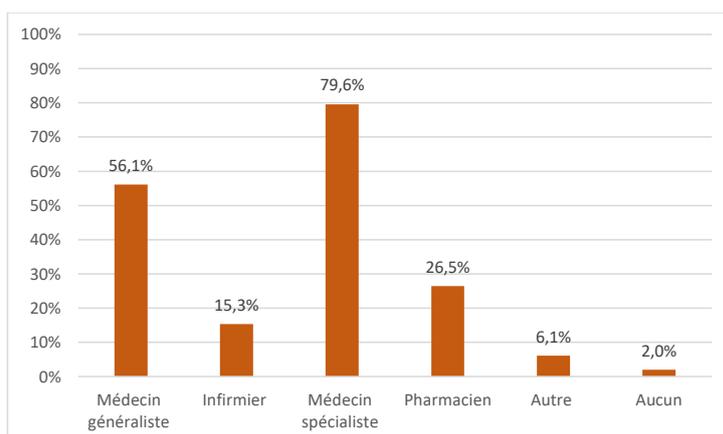


Figure 33 : Réponses à la question "Avec quel(s) professionnel(s) de santé vous sentez-vous le plus à l'aise pour parler ou poser vos questions ?".

La figure 33 indique que le pharmacien n'est pas le professionnel de santé avec lequel ces patients se sentent le plus à l'aise pour poser leurs questions. Cela peut venir d'un manque de confiance ou dû à la disposition des officines. En effet, en pharmacie d'officine il est assez rare de voir un espace confidentiel dans lequel le patient pourrait parler librement sans craindre d'être entendu des autres.

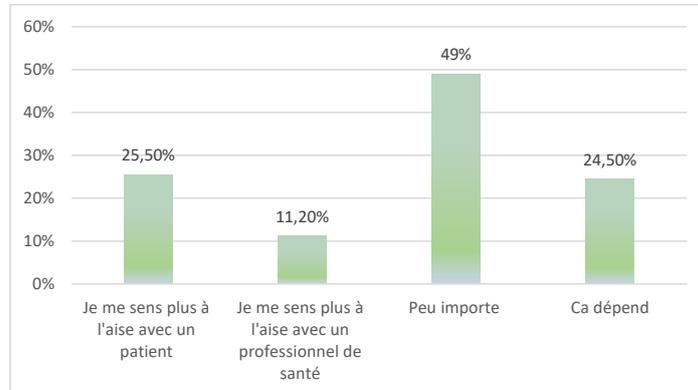


Figure 34 : Réponses à la question "Pensez-vous avoir plus de facilité à parler de votre pathologie avec un patient souffrant de la même pathologie que vous, plutôt qu'avec un professionnel de santé ?".

La figure 34 montre que près de la moitié des patients se sentent à l'aise pour parler de leur pathologie, que ce soit avec un professionnel de santé ou bien avec un autre patient. Mais une autre partie des patients est plus à l'aise avec un patient ayant la même pathologie plutôt qu'avec un professionnel de santé.

D'un côté c'est une bonne chose car ils peuvent s'entraider et se donner des conseils.

Entre patients ils ont le sentiment d'être compris car ils vivent globalement la même chose, et la gêne est moins présente. Mais ces autres patients ont rarement reçu une formation médicale, ce qui rend fragile les conseils pouvant être divulgués.

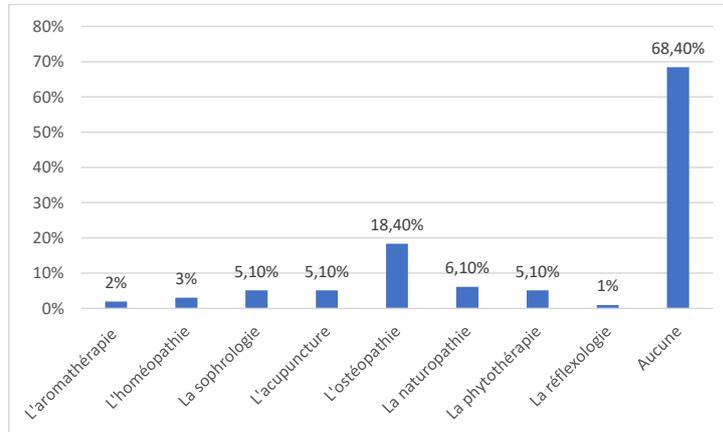


Figure 35 : Réponses à la question "Utilisez-vous des médecines complémentaires ? Si oui, la(les)quelle(s) ?

D'après la figure 35, l'ostéopathie est la médecine complémentaire la plus utilisée par les patients atteints d'une MICI. D'après une étude de 2012 menée sur un petit échantillon (30 patients), l'ostéopathie permettrait :

- De limiter les troubles fonctionnels intestinaux,
- D'améliorer la qualité de vie,
- D'améliorer l'état psychologique [134].

Cependant des études sur des plus grands échantillons de patients seront nécessaires pour pouvoir affirmer ces effets.

Toutefois, si cela soulage les patients qui ont essayé, et que les gestes réalisés ne les mettent pas en danger, cela pourrait améliorer leur qualité de vie.

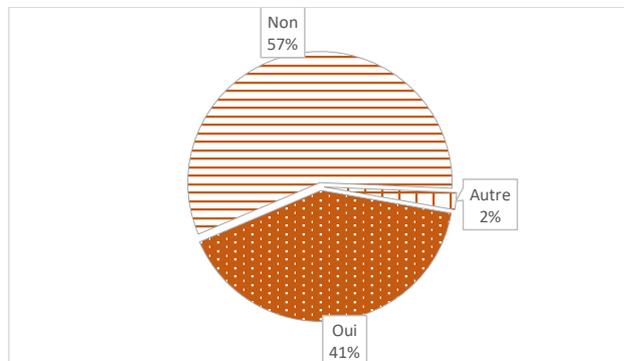


Figure 36 : Réponses à la question "Aimeriez-vous avoir plus d'informations sur vos traitements ? (les conditions de conservations, que faire en cas d'oubli de prise, leurs effets indésirables possibles)".

Une grande partie de ces patients a l'habitude de son traitement et le connaît bien. Malgré cela 41 % des patients souhaitent avoir plus d'informations (figure 36).

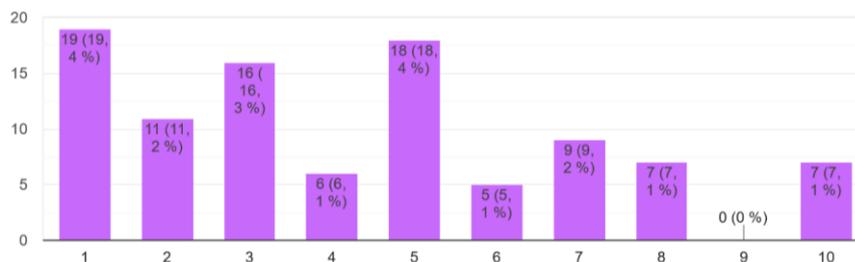


Figure 37 : Réponses à la question "Quelle est la place de l'automédication dans votre quotidien ?".  
1 étant : jamais ; 10 étant : fréquente

D'après la figure 37, environ 20 % des patients n'a jamais recours à l'automédication. Toutefois tous les autres en font parfois usage, et 7,1 % d'entre eux déclarent en faire usage de manière fréquente. Le rôle du pharmacien dans la prévention et l'éviction de l'automédication est primordial.

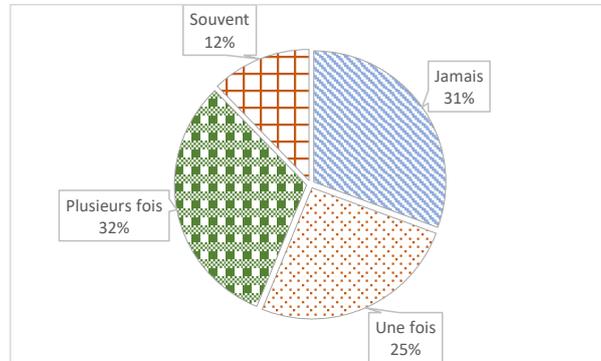


Figure 38 : Réponses à la question « Avez-vous déjà eu recours à des probiotiques et/ou prébiotiques ? ».

Malgré l'absence d'étude prouvant l'intérêt des probiotiques et des prébiotiques dans ces pathologies on constate qu'ils ont quand même une place dans la prise en charge. Au moins 68 % en ont déjà consommé (figure 38).

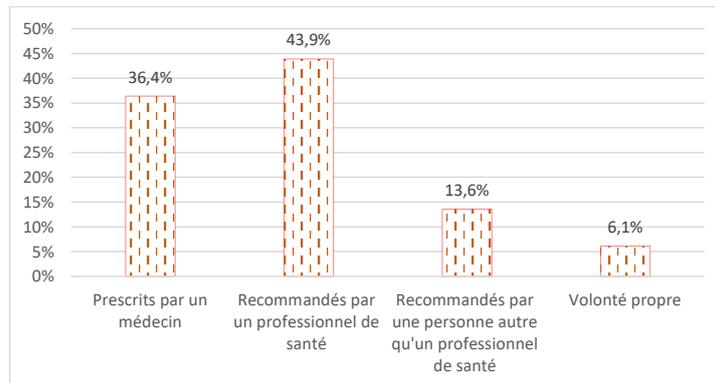


Figure 39 : Réponses à la question "Si vous avez pris des pro/prébiotiques, ils vous ont été :".

La figure 39 nous montre que dans la très grande majorité des cas, les patients qui ont pris des probiotiques et/ou des prébiotiques ont été conseillés par un professionnel de santé (> 80 % des cas).

La dernière question concerne l'association François Aupetit qui a été fondée en 1982 par les parents de François Aupetit, atteint de la maladie de Crohn et décédé en 1981. Cette association se consacre à l'information, à l'accompagnement des malades et leurs proches et au financement de la recherche contre les MICI notamment [135]. En 2021 cette association change de nom pour devenir « l'afa Crohn RCH France ».

Comme on peut le lire sur la figure 40, une grande partie des patients connaît cette association, mais près d'un tiers ignore encore son existence.

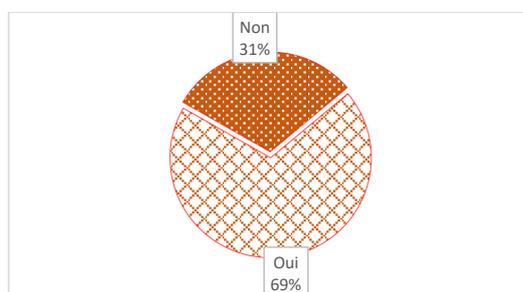


Figure 40 : Réponses à la question "Connaissez-vous l'association François Aupetit (AFA) ?".

## Partie 2: Prises en charge des patients atteints de MICI à l'officine : place et point de vue des pharmaciens

L'équipe officinale est surtout impliquée dans la dispensation de traitements et de conseils. Elle est amenée à délivrer des médicaments prescrits, mais peut aussi être sollicitée pour une prise en charge symptomatique ou des conseils sur les médecines complémentaires telles que la phytothérapie, l'aromathérapie ou encore la micronutrition par exemple.

### 1. Les traitements médicamenteux

L'arsenal thérapeutique pour la prise en charge des MICI est relativement vaste et s'étend de plus en plus chaque année au rythme de la recherche.

Comme dit précédemment ces pathologies sont chroniques et elles évoluent par poussées, il existe ainsi 2 niveaux de prise en charge : le traitement de la crise et le traitement de fond.

Pour rappel, l'espérance de vie étant voisine de la population générale, les traitements doivent avoir la meilleure tolérance possible [4].

Le traitement de la crise se compose souvent de corticoïdes *per os* (voie orale) sur quelques semaines, suivi d'une décroissance progressive. Généralement instauré au moment du diagnostic, il sera progressivement remplacé par le traitement de fond. Il pourra cependant être prescrit en renfort lorsque le traitement de fond n'est pas suffisant pour endiguer une crise [68].

Le choix du traitement de fond dépend de plusieurs paramètres tels que la sévérité de l'atteinte, la présence de complication, et le patient. Les préférences du patient pourront être prises en compte au moment de l'initiation du traitement, dans le but d'obtenir la meilleure observance possible, ainsi qu'une adhésion maximale au traitement [136].

Il existe différentes familles thérapeutiques utilisées dans la prise en charge des MICI.

Même si certains patients ont une maladie peu évolutive pour laquelle une prise en charge par des dérivés 5-aminosalicylés est suffisante, pour d'autres la maladie est trop handicapante

et le recours à des thérapies plus puissantes, telles que des immunosuppresseurs, est indispensable.

On peut classer l'arsenal thérapeutique en 4 grandes familles médicamenteuses :

- Les aminosalicylés (mésalazine, sulfasalazine ...)
- Les corticoïdes (budésonide, prednisolone ...)
- Les immunosuppresseurs (ciclosporine, anti-JAK, azathioprine)
- Les biothérapies (anti-TNF $\alpha$ , anti-intégrines, anti-interleukines)

Les figures 41 et 42 représentent les arbres décisionnels pour la prise en charge de ces maladies d'après le Vidal.

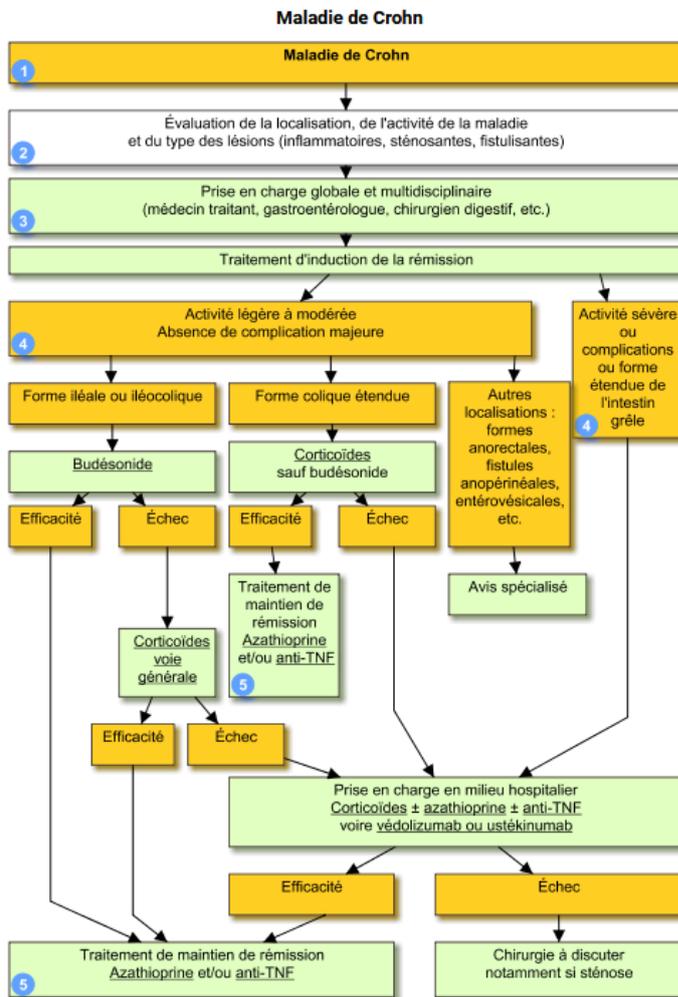


Figure 41 : Arbre décisionnel de la prise en charge médicamenteuse de la maladie de Crohn [68].

### Rectocolite hémorragique

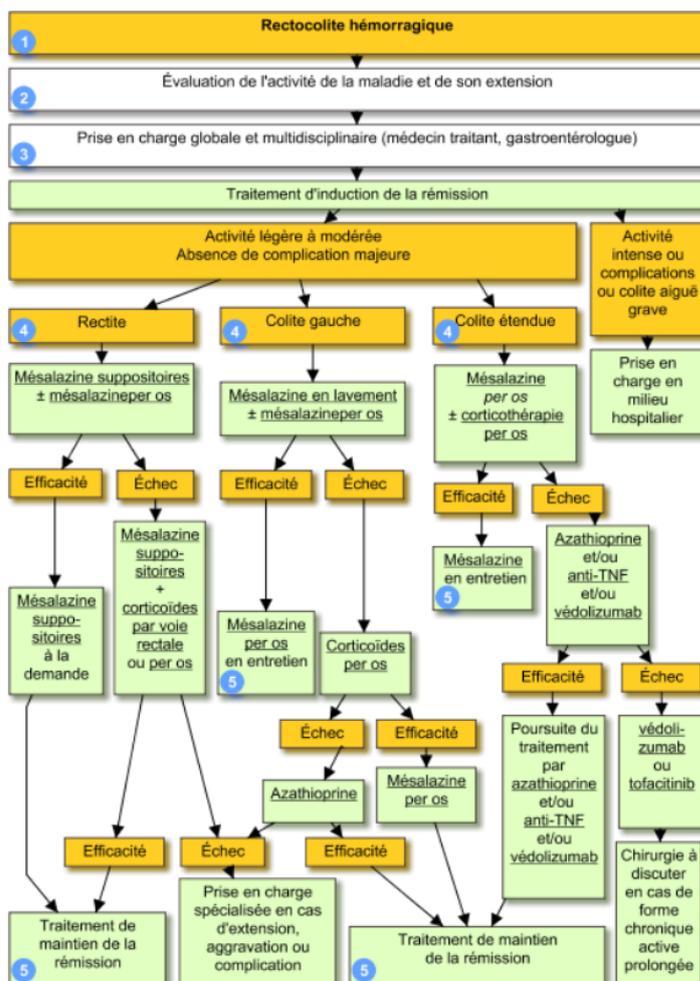


Figure 42 : Arbre décisionnel de la prise en charge médicamenteuse de la rectocolite hémorragique [25].

### 1.1 Les corticoïdes

Les corticoïdes sont des hormones, dérivées du cortisol naturellement sécrété par les glandes surrénales. Ces hormones ont un mécanisme d'action complexe, et parmi leurs nombreux effets on retrouve [137] :

1. Une action au niveau métabolique (glucidique, protidique et lipidique) ;
2. Une action au niveau osseux ;
3. Une action sur les réactions immunitaires et inflammatoires.

Les deux premiers aspects sont surtout responsables de leurs effets indésirables, le troisième aspect justifie leur utilisation dans ces pathologies inflammatoires.

Les corticoïdes diminuent la synthèse de nombreuses cytokines et chémokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, ...) d'une part, et d'autre part ils sont aussi capables d'augmenter la synthèse de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF $\beta$ , ...) expliquant leur puissant effet anti-inflammatoire [137].

Ils sont utilisés surtout pour le traitement de la crise, dans un premier temps à forte dose (de 0,5 à 1 mg/kg/j)[68], puis les doses diminuent progressivement, par palier. Il n'existe pas de rythme de sevrage standard, en effet il dépend de la durée du traitement (tableau 7), de la posologie (tableau 8), de la maladie et du prescripteur.

Tableau 7 : Proposition d'un schéma d'arrêt d'une corticothérapie selon la durée du traitement [138] :

Durée de traitement	Schéma d'arrêt
< 7 jours	Arrêt immédiat possible
> 7 jours	Décroissance par paliers hebdomadaires Voir « Selon la posologie »

Tableau 8 : Proposition de schéma d'arrêt dégressif d'une corticothérapie selon la posologie [138] :

Dose initiale (mg/j EP)	Palier de réduction de la dose (mg)	Durée de chaque palier
> 20	5 à 10	1 à 2 semaine(s)
< 20	2,5 à 5	

(EP) = équivalent prednisolone

Un arrêt brutal de ces traitements entraîne un risque d'insuffisance surrénalienne, qui peut engager le pronostic vital et même si cette complication reste exceptionnelle, il est important d'impliquer le patient dans son traitement afin qu'il en comprenne l'enjeu [139].

Il existe plusieurs molécules, et chacune à des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques propres. La molécule servant de référence est souvent la prednisone et elles ont toutes une activité anti-inflammatoire différente (tableau 9).

Tableau 9 : Equivalence prednisolone [137].

Formes orales équivalentes à 1 comprimé de Prednisone 5 mg	
Cortisone	25 mg
Hydrocortisone	20 mg
Prednisolone	5 mg
Méthylprednisolone	4 mg

Le budésônide n'a pas d'équivalence stricte avec la prednisone car son effet systémique est faible. Il sera ainsi préféré à la prednisone ou la prednisolone dans certains cas, car il existe en forme gastro-résistante (Entocort® ou Mikicort®), et son action sera donc ciblée au niveau du côlon. Il a l'indication uniquement dans la maladie de Crohn touchant l'iléon et le côlon, en traitement d'attaque ou d'entretien [137] [138]. Il présente une activité anti-inflammatoire élevée et une faible absorption systémique. Il entraîne ainsi deux fois moins d'effets secondaires typiques des corticoïdes systémiques, en comparaison avec la prednisone ou prednisolone [140]. Le budésônide est ainsi classé en « corticoïde à usage local », malgré sa prise PO. En dehors de cette indication, ce seront les corticoïdes dits « systémiques » qui seront utilisés (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, bétaméthasone, ...).

Ils sont, le plus souvent, utilisés par voie orale, ainsi les conseils suivants pourront être donnés aux patients :

- Administrer de préférence le matin vers 8h
- Administrer pendant un repas

- Bien se rincer la bouche après la prise, voire se brosser les dents, surtout pour la forme orodispersible
- Signaler toute apparition de symptômes d'infection (toux, fièvre...) à son médecin
- Ne pas arrêter le traitement sans l'avis d'un médecin [142].

Cependant ils sont commercialisés aussi sous d'autres formes galéniques telles que :

- Mousse rectale (Colofoam®) ;
- Lavements ;
- Suppositoires ;
- Injectables.

Ces formes sont bien moins prescrites que la forme orale.

Tableau 10 : Grossesse et allaitement et prise de corticoïdes per os [86].

	Grossesse	Allaitement
Prednisolone	☺	Précaution <sup>4</sup>
Prednisone	☺	Précaution <sup>4</sup>
Budésonide	☺	☺
Méthylprednisolone	☺	Précaution <sup>5</sup>
Bétaméthasone	Précaution <sup>6</sup>	Déconseillé à forte dose <sup>7</sup>

<sup>4</sup> Dépend de la dose et de la durée :

- < 60 mg/j : allaitement possible
- > 60 mg/j pendant > 1 semaine : allaitement possible
- > 60 mg/j pendant > 1 semaine : allaitement possible mais il est préférable de respecter un délai 4 heures entre la prise du traitement et la tétée.

<sup>5</sup> Dépend de la dose et de la voie d'administration :

- IM et IV : allaitement possible mais préférable de respecter un délai de 4 heures entre l'injection et la tétée
- PO :
  - o < 60 mg/j : allaitement possible
  - o > 60 mg/j : allaitement possible mais préférable de respecter un délai de 4 heures entre la prise du traitement et la tétée.

<sup>6</sup> Possible mais un léger retard de croissance intra-utérin est possible, une insuffisance surrénale néonatale a été observée de manière exceptionnelle après des doses élevées. En conséquence, l'utilisation de prednisolone ou prednisone, voire méthylprednisolone sera préférée.

<sup>7</sup> L'utilisation de prednisone, prednisolone et méthylprednisolone sera alors préférée.

D'après le CRAT : il n'existe que peu de données concernant « l'utilisation de corticoïdes pendant la grossesse ou l'allaitement, cependant ces thérapies sont répandues et aucun évènement particulier n'est signalé à ce jour chez des enfants allaités de mères sous prednisone/prednisolone » ainsi l'utilisation est possible pour ces femmes, mais une surveillance est nécessaire [86] (tableau 10).

Les effets indésirables des corticoïdes :

Comme dit précédemment, ils ont une action sur le métabolisme et au niveau osseux. Ces actions sont responsables de la plupart des effets secondaires rencontrés par les patients.

Voici les plus fréquents [140], [143]–[145] :

- Atrophie musculaire, ostéoporose, fractures, retard de croissance chez l'enfant
- Augmentation de la sensibilité aux infections
- Crampes musculaires
- Diabète, hypertension, chez les sujets prédisposés
- Dyspepsie, ulcères digestifs
- Effet « cushing »
- Hypokaliémie, rétention hydrosodée
- Hypertension artérielle
- Insuffisance surrénalienne
- Palpitations
- Prise de poids
- Trouble de la vision
- Troubles du comportement de type nervosité, insomnie, changement de l'humeur
- Troubles menstruels

Ces effets sont surtout à craindre lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.

## 1.2 Les aminosalicylés

Ces traitements sont utilisés en première ligne en cas de MICI légère à modéré et sont peu efficaces en cas de maladie sévère. Ils exercent une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses de l'intestin grêle et du côlon des patients. Ils sont surtout efficaces dans la RCH et le sont de manière plus modeste dans la MC. Ils peuvent être prescrits en traitement de fond et/ou de crise [146].

Ce sont des traitements généralement très bien tolérés, mis à part la sulfasalazine qui l'est moins et est de ce fait moins prescrite. Ceci est dû au fait qu'elle contient une autre molécule (un sulfamide : la sulphapyridine) en plus de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA). La sulfasalazine est contre indiquée en cas d'allergie aux sulfamides et en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

Il est recommandé que la mésalazine soit poursuivie sur le long terme, en effet, selon des données récentes, elle réduirait le risque de cancer colorectal. Même si la mise en place d'une étude entre l'absence de traitement complet et un traitement par 5-ASA est jugée impossible à mettre en œuvre, les recommandations actuelles se basent sur la méta-analyse d'études de cohorte et cas témoins. A ce jour, cette méta-analyse indiquerait une réduction du risque de développer un cancer colorectal d'environ 50 % pour les patients traités par 5-ASA au long cours [143] [144].

Cet effet serait dû de manière intrinsèque, à son mécanisme d'action. L'effet anti-inflammatoire joue évidemment un rôle dans cette protection. Mais les 5-ASA possèdent également des propriétés antitumorales propres, justifiant ainsi pourquoi les autres traitements n'ont à ce jour pas mis en évidence un effet protecteur, malgré leur action anti inflammatoire [146]. Aucune posologie n'est à ce jour déterminée pour assurer cet effet protecteur.

Chez l'adulte la posologie habituelle est comprise entre 2 et 4 g, définie par le gastro-entérologue, généralement répartie sur plusieurs prises (2 ou 3) par jour. Le traitement doit être prit au cours d'un repas.

Dans la maladie de Crohn la posologie est souvent de 4 g par jour.

Tableau 11 : Les aminosalicylés disponibles sur le marché français.

DCI	Principes	Forme galénique
<b>Sulfasalazine</b>	Salazopyrine®	Comprimés, 500 mg
<b>Mésalazine</b>	Fivasa®	Comprimés, 400 mg – 800 mg – 1600 mg Suppositoires, 500 mg – 1 g
<b>Mésalazine</b>	Pentasa®	Comprimés 500 mg – 1 g Granulés à libération prolongée (LP), 1 g – 2 g Suppositoire, 1 g Solution pour lavement, 1 g
<b>Mésalazine</b>	Rowasa®	Comprimés, 250 mg – 500 mg Suppositoires, 500 mg
<b>Olsalazine</b>	Dipentum®	Gélules, 250 mg Comprimés, 500 mg
<b>Acide para-aminosalicylé</b>	Quadrasa®	Solution pour lavement, 2 g

Comme on peut le voir dans le tableau 11, il existe différentes molécules faisant partie des aminosalicylés et, pour chacune, une ou plusieurs formes galéniques sont disponibles sur le marché français.

Cependant, toutes ces spécialités ont leurs indications propres et le tableau 12 permet de synthétiser les AMM (autorisation de mise sur le marché) pour chacune d'entre elles. Et comme on peut le constater, l'indication varie selon la dose et selon la forme du produit.

Tableau 12 : Indications des aminosalicylés en France selon la forme galénique.

Dénomination commune internationale	Princeps	Formes galéniques	Dosage (mg)	RCH		MC	
				TC	TF	TC	TF
<b>Sulfasalazine</b>	Salazopyrine®	Comprimé	500	X	X	X	X
<b>Mesalazine</b>	Fivasa®	Comprimé	400	X	X		X
			800	X	X		X
			1600	X	X		
		Suppositoires	500	X			
			1000	X			
		Pentasa®	Comprimé	500	X	X	X
	1000			X	X	X	X
	Granulé à libération prolongée		1000	X	X	X	X
			2000	X	X	X	X
	Suppositoire		1000	X			
	Suspension rectale		1000	X			
	Rowasa®	Comprimé	250	X	X		X
			500	X	X	X	X
Suppositoire		500	X				
<b>Olsalazine</b>	Dipentum®	Gélule	250	X	X		
		Comprimé	500	X	X		
<b>Acide para-aminosalicylé</b>	Quadrassa®	Solution rectale	2000	X			

- Cas particulier des aminosalicylés pendant la grossesse et l'allaitement :

Développons pour chaque aminosalicylé sa compatibilité avec la grossesse et l'allaitement qui est basée sur les connaissances actuelles, et qui peuvent ainsi être amenées à évoluer.

Elles sont issues des données fournies par le CRAT.

#### Mesalazine et grossesse :

« En l'état actuel des connaissances, nous savons que la Mesalazine peut être administrée chez une femme enceinte quel que soit son terme. Cependant il a été rapporté, en 1994, une atteinte rénale fœtale avec insuffisance rénale à la naissance suite à l'administration de la dose maximale recommandée (4g/j). Depuis ce cas aucun autre effet malformatif n'a été signalé. Ainsi d'après le CRAT, si la posologie de 4g/j est nécessaire, alors une surveillance échographique des reins du fœtus devra être prévue, par précaution » [86].

#### Mesalazine et allaitement :

L'allaitement sous Mesalazine est possible. Ceci vaut pour toutes les formes galéniques.

#### Sulfasalazine et grossesse :

La prise de sulfasalazine quel que soit le terme de la grossesse. Cependant une supplémentation en acide folique pourra être proposée car elle interfère avec l'absorption intestinale et le métabolisme des folates, et le CRAT recommande une posologie de 5 mg/jour d'acide folique (voir « 6.4 Prise en charge d'une carence en vitamine B9 »).

#### Sulfasalazine et allaitement :

« Mis à part un cas particulier où la mère possédait un profil génétique particulier (acétyleur lent de la sulfapyridine qui est associée à la sulfasalazine) qui a entraîné une diarrhée sanglante pendant 1 mois chez le nourrisson, diarrhée qui s'est stoppé 72h après arrêt de l'allaitement, aucun autre cas n'a été signalé.

Ainsi hors situation particulière (déficit en G6PD, prématurité, hyperbilirubinémie néonatale), il est possible d'administrer de la sulfasalazine chez une femme allaitante » [86].

#### Olsalazine et grossesse :

L'olsalazine est constituée de 2 molécules de Mesalazine, qui seront scindées au niveau du colon. Les recommandations sont identiques à celles de la Mesalazine.

#### Olsalazine et allaitement :

De même que pour l'exposition chez les femmes enceintes, ici les recommandations sont identiques à celles de la Mesalazine.

#### P-aminosalicylate de sodium et grossesse :

Utilisé uniquement par voie rectale, dans les poussées de RCH basses, et peu prescrit, il existe trop peu de données concernant son utilisation chez les femmes enceintes. Cependant cette molécule est aussi utilisée *per os* dans le traitement de la tuberculose résistante, et même si les données sont également peu nombreuses, elles restent rassurantes concernant leur administration pendant la grossesse. Ainsi, il est possible, en l'état actuel des connaissances, d'administrer du p-aminosalicylate de sodium chez les femmes enceintes.

Cependant sur le site du CRAT aucune information n'a été publiée concernant l'allaitement. Ainsi par mesure de précaution, en l'absence de données suffisantes, l'allaitement n'est pas conseillé chez ses patientes.

#### Interactions médicamenteuses :

Les aminosalicylés peuvent être associés à d'autres traitements car ils n'interagissent pas avec eux, à l'exception de la sulfasalazine qui interagit avec les antivitamines K, les sulfamides hypoglycémisants (risque de potentialisation) et la digoxine [148].

Aucun lien d'allergie croisée n'a été mis en évidence à ce jour, entre les aminosalicylés et l'aspirine.

### **1.3 Les immunosuppresseurs**

Les traitements immunosuppresseurs ont une place importante dans la prise en charge médicamenteuse des MICI et seraient utilisés chez environ  $\frac{3}{4}$  des patients atteints d'une MC au cours de leur vie, ce chiffre serait moins important dans la RCH [149].

Les immunosuppresseurs les plus prescrits dans les MICI sont l'azathioprine, le méthotrexate et la ciclosporine. Ce sont des traitements de seconde intention, après échec des aminosalicylés ou en cas de maladie modérée à sévère. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association. Ces traitements, en comparaison aux aminosalicylés, seront responsables de plus d'effets indésirables. Ils contre-indiquent tous l'administration d'un vaccin vivant.

- **Azathioprine (Imurel®)**

L'Imurel® agit comme un antimétabolite dans le métabolisme des bases purines (adénine et guanine) « bloquant ainsi la prolifération de cellules et participant à la détermination puis à l'amplification de la réponse immune » [150].

Il s'agit d'une prodrogue de la 6-mercaptopurine (Purinethol®) et il possède une double action : immunosuppressive et anticancéreuse.

Il a l'indication dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, pour les formes modérées à sévères.

La posologie dépend du poids du patient (en général 1 à 3 mg/kg/j sans dépasser 150mg/j [150]) de l'état clinique, de la tolérance hématologique et de la réponse clinique du patient. Cet immunosuppresseur est indiqué dans bon nombre de maladies auto-immunes et dans la prévention du rejet de greffe, donnant ainsi un bon recul quant à ces potentiels effets indésirables, et précautions d'emploi.

Il s'agit d'un traitement de fond, en effet le délai d'action moyen est de 3 mois. En traitement d'entretien, la posologie sera la posologie minimale efficace. En cas d'absence de réponse au traitement dans un délai de 6 mois, il sera nécessaire d'envisager son arrêt [149].

Ce médicament existe sous forme de comprimés et sous forme injectable, une meilleure tolérance digestive a été constatée en cas de prise pendant un repas.

Dans tous les cas, il est important que le patient soit régulier, la prise se fera toujours au même moment.

La prise doit se faire à distance de produits laitiers : une heure avant ou trois heures après l'ingestion de lait ou produit laitier [150].

Ses contre-indications sont [150] :

- Inhibiteurs de la xanthine oxydase : allopurinol
- Vaccins vivants atténués : pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt
- Hypersensibilité
- Allaitement<sup>8</sup>

En dehors des contre-indications, des associations sont déconseillées (avec entre autres l'olaparib et la phénytoïne), et des précautions d'emploi sont nécessaires avec les antivitamines K notamment.

L'azathioprine est génotoxique, mutagène, et tératogène chez l'animal, ainsi lors d'un désir de grossesse, si l'un des partenaires est traité par Imurel®, il sera nécessaire d'évaluer les risques avec le médecin prescripteur, avant la conception si possible. « Des retards de croissance intra-utérine, des accouchements prématurés et des faibles poids de naissance sont rapportés en cas d'exposition in utero à l'azathioprine, particulièrement en association avec des corticostéroïdes » [151] et il entraîne un « risque accru d'infection materno-fœtale », selon l'ANSM en 2023.

En cas de désir d'allaiter, la décision sera prise au cas par cas par le médecin prescripteur. Toujours d'après l'ANSM, « si la décision d'allaiter est prise, une numération formule sanguine à la recherche d'une leuconéutropénie sera réalisée chez le nouveau-né après deux semaines d'allaitement, et systématiquement en cas de signes d'infection ».

Un contrôle de l'hémogramme devra être réalisé avant l'initiation du traitement, suivi d'un contrôle hebdomadaire pendant les 2 premiers mois. Ensuite le contrôle devra être régulier, au minimum tous les 3 mois [151].

Cas particulier des patients avec déficit en thiopurine-S-méthyltransférase (TPMT) :

Ce trouble enzymatique entraîne des conséquences sur le métabolisme du médicament, une adaptation de posologie sera nécessaire, ainsi qu'un contrôle hématologique majoré.

---

<sup>8</sup> L'allaitement est contre-indiqué d'après le Vidal, cependant d'après le CRAT l'allaitement est possible.

Ce déficit est partiel chez environ 10 % des caucasiens et 0,6 % des caucasiens ont une activité indétectable, le risque hématologique est majoré, la myélosuppression pouvant être fatale [152].

De plus, ce risque peut être amplifié par la co-administration de molécule inhibant la TMPT telles que la mésalazine, sulfasalazine et l'olsalazine qui sont les traitements de première intention chez les patients MICI.

Cas particulier du syndrome d'activation macrophagique (SAM) :

C'est une pathologie rare mais grave. Il s'agit d'une stimulation exagérée des macrophages au niveau de la moelle et du système lymphoïde, entraînant une pancytopenie fébrile, pouvant être fatale. Les MICI seraient un facteur de risque, d'après le Vidal.

De plus le risque de développer un SAM pourrait aussi être majoré suite à l'utilisation d'Imurel® [152].

C'est pourquoi, tout symptôme fébrile ou signe infectieux chez un patient sous Azathioprine doit amener le patient à consulter.

- **Le méthotrexate (Imeth®, Novatrex®)**

Cet immunosuppresseur a démontré son efficacité dans la maladie de Crohn mais pas dans la rectocolite hémorragique, à ce jour [150] [151].

A l'origine créé pour être un antagoniste de la voie des folates par inhibition de la dihydrofolate réductase, on suppose à ce jour que son mécanisme d'action ne se limite pas à cela. En effet la coprescription d'acide folique est systématique car on a observé que cela permettait de réduire les effets indésirables. Cependant si le mécanisme se limitait à une inhibition des folates, leur administration conjointe aurait dû entraîner une diminution de l'efficacité thérapeutique. Or, ce n'est pas le cas [155].

Sa toxicité entraîne sa prise particulière : il ne doit être administré qu'une seule fois par semaine, que l'administration se fasse *per os* ou bien en injection (intramusculaire ou sous

cutanée). Sa prescription est complétée par la supplémentation en acide folique qui doit être réalisée entre les prises de méthotrexate.

La grossesse, l'allaitement, les insuffisances rénales et hépatiques sévères contre-indiquent son administration. Aussi, sa prise contre-indique l'administration de tous les vaccins vivants.

Ce médicament peut être responsable d'une toxicité hématologique majeure ainsi que d'une toxicité hépatique importante, cela justifie une surveillance sanguine. En effet une numération de la formule sanguine (NFS) et un bilan hépatique devront être réalisés de manière hebdomadaire les deux premiers mois du traitement, puis tous les mois pendant six mois, tous les trois mois ensuite [153].

Parmi les molécules fréquemment délivrées à l'officine, le Bactrim®, l'acide acétylsalicylique (aux doses antalgiques et antiinflammatoires) et le probénécide (qui majorent la toxicité hématologique du méthotrexate) sont contre-indiquées avec le méthotrexate [151] [153]. Les AINS, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), la ciprofloxacine, les pénicillines, phénytoïne et fosphénytoïne et le tétrizolide sont déconseillés en association au méthotrexate [156].

Les modalités d'administrations sont particulières et au moment de la dispensation à l'officine de méthotrexate, il est nécessaire de s'assurer que le patient les ait bien comprises.

Elles doivent être rappelées même en cas de renouvellement [156] :

- Administrer une seule fois par semaine, le même jour ;
- En cas de signes infectieux, consulter un médecin ;
- Pas d'automédication avec des AINS, de l'aspirine, des IPP ;
- Pas de consommation d'alcool ;
- Arrêt du tabac fortement recommandé ;
- Utilisation d'une contraception efficace quel que soit le sexe du patient ;
- Prises de sang de contrôle régulières.

- **La ciclosporine (Neoral®)**

La ciclosporine est un immunosuppresseur utilisé dans les MICI, majoritairement dans la rectocolite hémorragique, elle est rarement utilisée dans la maladie de Crohn. Cependant, lorsqu'elle est utilisée dans une MICI, elle l'est hors AMM. C'est un traitement de seconde intention, en cas de RCH grave et résistante aux corticoïdes [157].

C'est un inhibiteur de la calcineurine, indispensable à la transcription de l'interleukine 2, entraînant alors un blocage de la synthèse d'IL-2. Cet effet sera responsable d'une inhibition de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T et de la synthèse de cytokines pro inflammatoires [158]. Parmi les cytokines pro-inflammatoires on peut citer : le tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine 1 (IL-1) et l'interleukine 6 (IL-6) qui sont les principales cytokines de l'inflammation, de ce fait, on obtiendra une diminution de l'inflammation, ainsi qu'une diminution des symptômes.

La ciclosporine est un immunosuppresseur puissant, non spécifique des maladies inflammatoires de l'intestin, elle présente également des effets secondaires potentiels tels que des troubles rénaux, troubles neurologiques ou encore un risque infectieux important [133][155].

En amont de l'initiation du traitement, une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) est indispensable, afin de contrôler la fonction rénale du patient. Cette mesure sera réalisée fréquemment car la ciclosporine est néphrotoxique. En cas d'une diminution du DFG, une adaptation posologique devra être effectuée, et ce même si les valeurs du patient restent dans l'intervalle des valeurs normales [159].

Lorsqu'elle est utilisée, elle l'est généralement sur une courte période (quelques mois maximum), en effet son efficacité au long cours n'a pas été étudiée. C'est ainsi un traitement de la crise, mais pas un traitement de fond.

Généralement le traitement est initié en perfusion intraveineuse à l'hôpital, pendant quelques jours, il sera ensuite poursuivi *per os*.

Elle possède, elle aussi, des modalités de prise qui doivent être impérativement respectées et rappelées aux patients, à chaque dispensation et même en cas de renouvellement :

- Les gélules doivent être avalées intactes avec de l'eau : elles ne doivent pas être ouvertes, coupées ou machées ;
- La prise doit être répartie en deux prises par jour, à 12 heures d'intervalle ;
- Utilisation d'une protection solaire efficace.

Les contre-indications médicamenteuses sont nombreuses :

- Bosentan (Tracleer®)
- Dabigatran (Pradaxa®)
- Elbasvir/grazoprévir (Zepatier®)
- Les statines (Crestor®, Zocor®, ...)
- Millepertuis
- Stripentol (Diacomit®)
- Les vaccins vivants

Bon nombre de médicaments fréquemment prescrits sont déconseillés en association avec la ciclosporine, parmi eux on retrouve :

- L'amiodarone (Cordarone®)
- La colchicine
- Diurétiques hyperkaliémiants
- ...

Pour résumer, la ciclosporine est un traitement efficace en dernier recours avant la chirurgie [157], afin d'obtenir rapidement une diminution des symptômes, voire une rémission, cependant aux vues de ses effets indésirables potentiellement graves elle doit être utilisée avec prudence.

#### 1.4 Les biothérapies

D'après l'assurance maladie, « les biothérapies sont des traitements utilisant des médicaments biologiques ou biotechnologiques. Ces médicaments sont produits à partir de cellules ou de micro-organismes, et ils ont en général une action plus ciblée que les médicaments conventionnels » [160].

Les biothérapies sont généralement proposées après échec des thérapies conventionnelles ou lorsque la maladie est trop développée au moment du diagnostic.

En cas de poussées sévères, d'emblée les anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab et golimumab) et le vedolizumab peuvent être des traitements de première intention [161]. Dans le but de maximiser l'observance, le choix du patient peut influencer sur le traitement mis en place.

Cependant, en cas de manifestations extra-intestinales, les anti-TNF $\alpha$  seront préférés au vedolizumab car l'action de ce dernier est limitée au niveau intestinal [162].

##### - **Les anti-TNF $\alpha$ :**

Cette classe comporte trois molécules ayant l'indication dans les MICI, à ce jour : l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab.

##### Prescription des anti-TNF $\alpha$

Il s'agit de médicaments d'exception avec prescription initiale hospitalière (annuelle pour le Remsima® uniquement) et à prescription réservée à certains spécialistes [163].

Comme pour tous les médicaments d'exception, devront figurés sur l'ordonnance :

- Timbre de l'officine sur les 4 volets
- Numéro d'enregistrement à l'ordonnancier
- Date d'exécution
- Quantité délivrée

La conservation du 4<sup>e</sup> volet est conseillée pendant 3 ans.

### Précaution commune aux anti-TNF $\alpha$

L'administration de vaccin vivant chez un patient traité par un anti-TNF $\alpha$  est contre-indiquée. Si ces vaccins sont nécessaires, ils devront être fait au moins 3 semaines avant l'initiation du traitement [164].

Ils ont les mêmes contre-indications [165] :

- Hypersensibilité à l'un des composants ;
- Infections sévères (tuberculose, sepsis, infection opportuniste, ...) ;
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère.

Les patients traités par un anti-TNF $\alpha$  encourent un risque majoré de développer une infection grave.

### Mécanisme d'action des anti-TNF $\alpha$

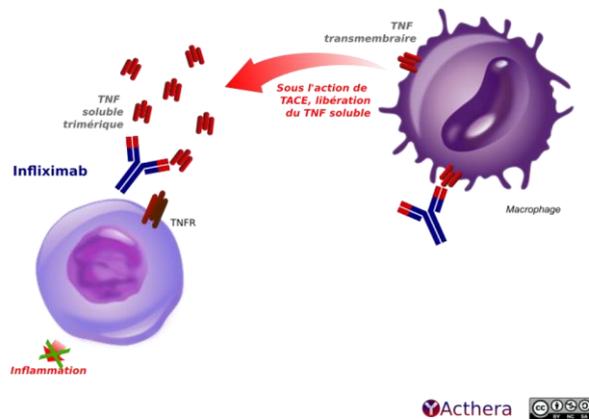


Figure 43 : Schéma illustrant le mécanisme d'action des anti-TNF $\alpha$  [166].

Comme illustré dans la figure 43, les anti-TNF se lient aux TNF transmembranaires (à la surface de macrophages) et aux TNF solubles, bloquant ainsi la cascade de l'inflammation.

### Grossesse et allaitement

Il est préférable pour toutes les biothérapies de prévoir un entretien pré-conceptuel avec le professionnel de santé prescripteur. Les données actuelles concernant l'utilisation d'anti TNF $\alpha$  pendant la grossesse sont rassurantes.

Le passage dans le lait est très faible voire indétectable, il est aussi indétectable dans le sang d'enfants allaités [86].

Seule l'administration de vaccin vivant chez les enfants de mères traitées par une biothérapie doit être adaptée et possiblement décalée dans le temps.

### Précautions de conservation

Ils doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8°C, dans la boîte d'origine et idéalement au centre du frigo afin d'éviter les fluctuations de températures, et pas contre les parois afin d'éviter le gel.

### Aspect des solutions

Avant l'injection, le patient doit vérifier l'état de la solution dans la seringue ou le stylo, si l'aspect de la solution ne correspond pas au résumé des caractéristiques du produit (RCP), il ne faut pas administrer la dose. Le tableau 13 synthétise l'aspect normal des anti-TNF $\alpha$  disponible à l'officine.

Tableau 13 : Aspects des solutions injectables des anti-TNF $\alpha$  selon leurs RCP :

Molécule	Médicament	Aspect de la solution
Infliximab	Remsima®	Limpide à opalescente, incolore à marron pâle
Adalimumab	Humira®	Limpide, incolore
	Amgevita®	Limpide, incolore ou légèrement jaune
	Amsparity®	Limpide, incolore à brun très clair
	Hukyndra®	Limpide, incolore
	Hulio®	Claire ou opalescente, incolore à jaune brunâtre pâle.
	Hyrimoz®	Limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune
	Idacio®	Limpide, incolore
	Imraldi®	Limpide, incolore
	Yuflyma®	Claire à légèrement opalescente, incolore à brun pâle
Golimumab	Simponi®	Limpide, incolore à légèrement jaune

**Rupture de la chaîne du froid, ne jetez pas tout de suite le médicament !**

En cas de rupture de la chaîne du froid, une conservation à température ambiante est possible. La durée de conservation du produit à température ambiante (25°C) varie selon les produits, c'est ce que récapitule le tableau 14. En cas de rupture de la chaîne de froid, il ne faudra jamais remettre le produit au frais. En cas de dépassement de la nouvelle date de péremption, le médicament devra être jeté. Le produit doit toujours être conservé dans la boîte d'origine.

*Tableau 14 : Conservation des anti-TNFα à température ambiante en cas de rupture de la chaîne du froid.*

	Nombre de jours maximum à 25°C
Remsima®	28 jours
Humira®	14 jours
Amgevita®	14 jours
Amsparity®	30 jours
Hukyndra®	14 jours
Hulio®	8 semaines
Hyrimoz®	21 jours
Idacio®	28 jours
Imraldi®	31 jours
Yuflyma®	31 jours
Simponi®	30 jours

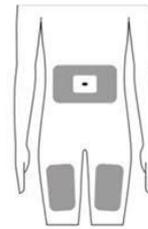
**Conseils d'injection des biothérapies**

L'auto-injection ne peut se faire qu'après formation avec un professionnel de santé formé.

Les seringues et stylos ne doivent pas être agités.

Avant l'injection :

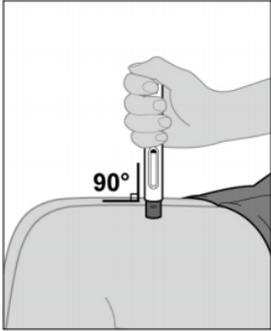
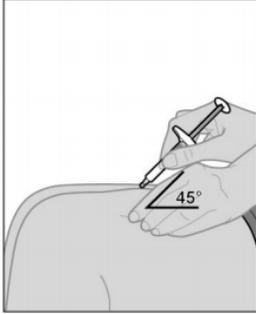
- Conservation au réfrigérateur (entre 2 et 8°C). Ces médicaments peuvent exceptionnellement être conservés, dans l'emballage d'origine, jusqu'à 25°C sur plusieurs jours (voir tableau 14). En cas de rupture de la chaîne du froid ils ne doivent surtout pas être remis au réfrigérateur.
- Vérifier la date de péremption et sortir le stylo ou la seringue de la boîte 30 minutes avant l'injection, et vérifier son état : elle ne doit pas être fissurée ou endommagée et l'aspect de la solution doit correspondre au tableau 13. Aucune particule ne doit être visible. La présence de bulle n'est pas dérangeante.
- Choisir le site d'injection. En cas d'auto-injection les sites possibles sont sur l'avant des cuisses ou sur l'abdomen sauf dans les 5 cm autour du nombril. La zone de peau choisie ne doit pas être sensible, lésée, ou cicatricielle. Il est nécessaire de changer de site à chaque injection et de réaliser la nouvelle injection à au moins 3 cm de la précédente.
- Préparer l'équipement nécessaire à l'injection : compresse, alcool, pansement si besoin, et le collecteur à DASRI.
- Se laver les mains rigoureusement à l'eau claire et au savon, suivi d'un séchage soigné.
- Nettoyer la zone choisie pour l'injection avec une compresse imbibée d'alcool puis laisser sécher la peau, sans y toucher.



Abdomen ou cuisses

Pendant l'injection :

- Retirer le capuchon en tirant bien droit dessus. Ne pas toucher l'aiguille ni chercher à recapuchonner.

Stylo	Seringue
<p>- Tenir le stylo de façon à voir la fenêtre, et sans pincer ni tirer la peau, positionner le stylo à <b>90 degrés</b>.</p>  <p>- Presser fermement le stylo contre la peau. Au début de l'injection un premier clic se fait entendre. Pour certains médicaments il faut continuer à maintenir le stylo en place jusqu'au 2<sup>e</sup> clic, d'autres ne sont pas équipés d'un 2<sup>e</sup> clic (Humira par exemple), dans ce cas compter jusqu'à 15 avant de retirer l'aiguille.</p> <p>- Après le 2<sup>e</sup> clic ou les 15 secondes, vérifier que la fenêtre colorée soit descendue et compter jusqu'à 5 lentement puis retirer le stylo, le système automatique de protection va recouvrir l'aiguille.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Appliquer une boule de coton ou une compresse sur le site d'injection en maintenant la pression 10 secondes. Ne pas frotter la zone d'injection.</li><li>- Jeter le stylo ou la seringue dans le collecteur à DASRI prévu à cet effet, sans chercher à recapuchonner.</li></ul>	<p>- Tenir la seringue par le corps, d'une seule main, entre le pouce et l'index.</p> <p>- Avec l'autre main pincer doucement la peau, et d'un mouvement rapide, insérez complètement l'aiguille avec un angle de <b>45 degrés</b>.</p>  <p>- Une fois l'aiguille insérée, relâcher la peau et pousser lentement sur le piston jusqu'à ce qu'il soit vide.</p> <p>- Retirer alors le pouce du piston, un dispositif de protection va recouvrir l'aiguille de manière automatique.</p>

*En cas de symptômes faisant penser à une réaction allergique, le patient doit consulter un médecin au plus vite. Une réaction au site d'injection peut survenir immédiatement à l'injection et jusqu'à 24 heures après. Elle disparaîtra spontanément.*

**Cas particulier du Cimzia® (Certolizumab)**

Il s'agit d'un anti-TNF $\alpha$  ayant l'AMM pour la maladie de Crohn aux Etats unis, au Canada et en Suisse. En France il n'a pas, à ce jour, d'AMM dans les MICI. Il peut être prescrit en France sous certaines conditions, mais la prescription hors AMM ne permet pas le remboursement par l'assurance maladie, et une injection coûte 637,03€ [167].

**L'infliximab (Remicade®, Inflectra®, Remsima®, Flixabi®)**

Il fait partie des anti-TNF $\alpha$ , anticorps monoclonaux produits par biotechnologie, ciblant le TNF $\alpha$  (protéine pro-inflammatoire retrouvée en excès dans les MICI) [136].

Il possède entre autres, l'indication dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique d'activités modérées à sévères chez l'adulte et l'enfant dès 6 ans, en cas d'absence de réponse à un traitement conventionnel [168]. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique (75 % humain, 25 % souris).

*Tableau 15 : Voies d'administration commercialisées en France selon le princeps.*

Voie intraveineuse		Remicade®
		Inflectra®
		Flixabi®
		Remsima®
Voie sous-cutanée	Seringue	Remsima®
	Stylo	

Ainsi, comme le montre le tableau 15, seul le Remsima est commercialisé sous forme injectable en sous-cutanés. Donc seul celui-ci peut être délivré à l'officine, et il existe en format seringue ou stylo préremplis de 120 mg. Cependant, l'administration en sous cutanée est réservée à l'adulte [169].

#### Protocole d'initiation :

Pour le Remsima® délivré en officine : la première injection peut se faire par voie intraveineuse ou sous-cutanée sous surveillance de médecins qualifiés expérimentés.

Si la première injection se fait par voie sous-cutanée le schéma d'administration sera alors :

- Une injection sous-cutanée de 120mg par semaine pendant les 4 premières semaines (soit 5 injections),
- Puis une injection en sous-cutanée toutes les 2 semaines.

Si la première injection se fait par voie intraveineuse, le schéma d'administration sera alors :

- La deuxième injection sera aussi par voie IV (5mg/kg), 2 semaines après la première,
- Puis une injection en sous-cutanée toutes les 2 semaines

En cas d'absence de réponse au traitement après 6 injections (quelle que soit la voie d'administration), le traitement doit être réévalué [170].

#### En cas d'oubli :

En cas d'oubli d'injection ne dépassant pas 7 jours : réaliser l'injection oubliée, puis la suivante à la date initialement prévue.

En cas d'oubli d'injection supérieur à 7 jours : ne pas réaliser la dose oubliée et prendre la dose suivante à la date initialement prévue.

#### Précautions d'emploi :

La précaution particulière d'un traitement par infliximab concerne l'état infectieux. Ce traitement ne doit pas être administré lorsqu'une infection est suspectée. D'après le Vidal « les infections opportunistes les plus fréquemment rapportées avec un taux de mortalité > 5 % comprennent la pneumocystose, la candidose, la listériose et l'aspergillose. »[169] Ainsi avant l'initiation de traitement, le prescripteur doit s'assurer de l'absence d'infection latente chez le patient (tuberculose, hépatite B..).

En cas de nouvelle infection se développant au cours d'un traitement par infliximab, les patients doivent être surveillés et bénéficier d'un diagnostic complet.

De même il est fortement recommandé que les vaccinations du patient soient à jour avant l'initiation du traitement [169].

L'administration de vaccins vivants est déconseillée chez les patients traités par infliximab, et comme dit précédemment, il est recommandé de ne pas administrer de vaccin vivant chez les nourrissons exposés à l'infliximab in utero, et ce pendant 12 mois, ainsi qu'aux nourrissons allaités par une mère sous infliximab, sauf si les taux sériques d'infliximab sont indétectables. En effet la demi-vie d'élimination chez les enfants est plus longue (environ 1 mois) soit une élimination théorique complète en 6 à 7 demi-vies soit 6 à 7 mois [171].

**L'adalimumab (Humira®, Imraldi®, Hulio®, Amgevita®, Idacio®, Hyrimoz®, Yuflyma®, Amsparity®, Hunkyndra®)**

Il fait lui aussi partie des anti-TNF $\alpha$ , et l'Humira® est le premier à avoir été commercialisé. Ce sont des anticorps monoclonaux humains.

L'adalimumab a l'AMM dans la maladie de Crohn depuis 2007 et dans la rectocolite hémorragique depuis 2012. On a ainsi un bon recul concernant son efficacité et sa toxicité.

Comme l'infliximab, l'adalimumab fait partie des médicaments d'exceptions. Cependant à la différence de l'infliximab qui nécessite une prescription hospitalière annuelle, pour l'adalimumab, le renouvellement peut être effectué par un spécialiste exerçant en ville, sur présentation de la prescription initiale hospitalière [172].

Il existe différents biosimilaires et tous ne sont pas commercialisés avec les mêmes dosages. Pour rappel l'article L.5125-23-2 du Code de la Santé Publique autorise le pharmacien d'officine à substituer par un biosimilaire uniquement deux molécules : filgastrim et pegfilgastrim, en l'absence de mention contraire par le prescripteur.

Tableau 16 : Humira® et ses biosimilaires commercialisés en France.

	Laboratoire	Seringue préremplie			Stylo prérempli	
		20 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
Humira®	Abbvie	20 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
Amgevita®	Amgen	20 mg	40 mg		40 mg	
Amsparity®	Pfizer	40 mg			40 mg	
Hukyndra®	EG	40 mg	80 mg		40 mg	
Hulio®	Viartis	20 mg	40 mg		40 mg	
Hyrimoz®	Sandoz	40 mg			40 mg	
Idacio®	Fresenius	40 mg			40 mg	
Imraldi®	Biogen	40 mg			40 mg	
Yuflyma®	Celltrion	40 mg	80 mg		40 mg	80 mg

Trois biosimilaires en plus existent : Solymbic®, Libmyris® et Kromeya®, mais n'apparaissent pas sur le Vidal [173].

Cependant, à la différence de l'infliximab, l'injection de l'adalimumab se fera uniquement en sous-cutanée.

Protocole d'initiation :

Tableau 17 : Protocole d'initiation recommandé pour l'adalimumab [174]

	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
Adultes et enfants de ≥ 40 kg	<p>S<sub>0</sub> : 80 mg (160 mg si une réponse rapide est nécessaire)</p> <p>S<sub>2</sub> : 40 mg (80 mg si une réponse rapide est nécessaire)</p> <p>Puis 40 mg toutes les 2 semaines (80mg toutes les 2 semaines en cas de diminution de la réponse au traitement)</p>	<p>S<sub>0</sub> : 160 mg</p> <p>S<sub>2</sub> : 80 mg</p> <p>Puis 40 mg toutes les 2 semaines (80mg toutes les 2 semaines en cas de diminution de la réponse au traitement)</p>
Enfants de plus de 6 ans < 40 kg	<p>S<sub>0</sub> : 40 mg (80 mg si une réponse rapide est nécessaire)</p> <p>S<sub>2</sub> : 20 mg (40 mg si une réponse rapide est nécessaire)</p> <p>Puis 20 mg toutes les 2 semaines</p>	<p>S<sub>0</sub> : 80 mg</p> <p>S<sub>2</sub> : 40 mg</p> <p>Puis 40 mg toutes les 2 semaines</p>

*En cas d'absence de réponse au traitement en 8 à 12 semaines, la poursuite du traitement doit être reconsidérée. Si une réponse rapide au traitement est nécessaire et que le prescripteur choisi de doubler la dose, le patient doit être dûment informé que le risque d'effets indésirables peut être majoré.*

Comme on peut le voir dans le tableau 16, la dose 20 mg n'est disponible qu'en seringue avec l'Humira®, l'Amgevita® et l'Hulio®. Donc, seul ces trois médicaments sont adaptés aux enfants traités pour une maladie de Crohn ou lorsqu'une injection de 20 mg doit être faite, comme indiqué dans le tableau 17.

Ces traitements doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8°C avant l'utilisation, ils peuvent rester plusieurs jours à 25°C maximum en cas de rupture de la chaîne du froid (voir tableau 14). Dans ce cas, ils ne doivent pas être remis au réfrigérateur par la suite. En l'absence d'injection dans les jours conseillés, la dose est considérée comme périmée.

En cas d'oubli :

En cas d'oubli d'injection ne dépassant pas 7 jours : réaliser l'injection oubliée puis la suivante à la date initialement prévue.

En cas d'oubli d'injection supérieur à 7 jours : ne pas réaliser la dose oubliée et prendre la dose suivante à la date initialement prévue.

**Le golimumab (Simponi®)**

Il fait lui aussi partie des anti-TNF $\alpha$ , et le Simponi® n'a pas, à ce jour, de biosimilaires commercialisés en France. Il a l'AMM chez l'adulte, dans la RCH depuis 2014, en 2<sup>de</sup> intention, après échec des thérapies conventionnelles. Il s'agit là aussi d'anticorps monoclonaux humains, comme l'adalimumab.

*Tableau 18 : Formes et dosages disponibles pour le Simponi® en France.*

Simponi®	Seringue préremplie		Stylo prérempli	
	50 mg	100 mg	50 mg	100 mg

Le laboratoire commercialisant le Simponi® a créé une carte de rappel à destination des patients, elle est présente dans les boîtes et permet au patient de noter des informations concernant ses injections, et montrer aux professionnels de santé qui le suivent le traitement qu'il prend :

<p><b>Autres informations</b></p> <p>Nom du patient : <input type="text"/></p> <p>Nom du médecin : <input type="text"/></p> <p>Numéro de téléphone du médecin : <input type="text"/></p>	<p>Cette carte de rappel patient contient des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant et pendant votre traitement par Simponi.</p> <p><b>Montrez cette carte à tout médecin impliqué dans votre traitement.</b></p>	 <p><b>Carte de rappel patient pour Simponi</b></p>
--	---	---

**3. Dates du traitement par Simponi :**

1<sup>re</sup> administration :  /  /

Administrations suivantes :  /  /  /  /  /

Il est important que vous et votre médecin notiez le nom de marque et le numéro de lot de votre médicament.

**4. Autres informations**

- Veuillez vous assurer lors de chaque visite chez un professionnel de santé que vous avez également sur vous une liste des autres médicaments que vous prenez.
- Conservez cette carte sur vous pendant 6 mois après la dernière dose de Simponi, car des effets indésirables pourraient se manifester longtemps après la dernière dose.
- Veuillez lire attentivement cette notice de Simponi avant de commencer à prendre ce médicament.

**SIDE 1/2**  
FRONT

<p><b>1. Infections</b></p> <p>Lorsque vous êtes traité(e) par Simponi, il se peut que vous développiez plus facilement des infections. Les infections peuvent évoluer plus rapidement et être éventuellement plus graves. De plus, certaines infections antérieures peuvent réapparaître.</p> <p><b>1.1 Avant de commencer le traitement par Simponi :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informez votre médecin si vous présentez une infection. Vous ne devez pas être traité par Simponi si vous avez la tuberculose (TB) ou toute autre infection grave.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vous devez faire des tests de dépistage de la TB. Il est très important d'indiquer à votre médecin si vous avez déjà eu la TB ou si vous avez été en contact étroit avec quelqu'un qui l'a eue.</li> </ul> <p><b>Demandez à votre médecin d'inscrire ci-dessous le type et la date du/des derniers tests de dépistage de la TB :</b></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Test</td> <td>Date</td> <td>/</td> <td>/</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Résultat</td> </tr> <tr> <td>Test</td> <td>Date</td> <td>/</td> <td>/</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Résultat</td> </tr> </table>	Test	Date	/	/	Résultat				Test	Date	/	/	Résultat				<p><b>2. Grossesse et vaccinations</b></p> <p>Si vous avez reçu Simponi pendant votre grossesse, il est important d'en informer votre pédiatre avant que votre bébé ne soit vacciné. Votre bébé ne doit pas recevoir de « vaccin vivant », comme le BCG (utilisé pour prévenir de la tuberculose) dans les 6 mois suivant la dernière injection de Simponi reçue au cours de votre grossesse.</p>
Test	Date	/	/															
Résultat																		
Test	Date	/	/															
Résultat																		

**SIDE 2/2**  
(horizontal flipped)  
BACK

- Informez votre médecin si vous êtes porteur ou pensez être porteur du virus de l'hépatite B.

**1.2 Au cours et après le traitement par Simponi :**

- Consultez immédiatement un médecin si vous développez des symptômes d'infection tels que fièvre, fatigue, toux (persistante), essoufflement ou symptômes grippaux, perte de poids, sueurs nocturnes, diarrhée, plaies, problèmes dentaires et une sensation de brûlure à la miction.

### Protocole d'initiation du traitement :

Tableau 19 : Protocole d'initiation du traitement Simponi® dans la rectocolite hémorragique en fonction du poids du patient [165]

	Rectocolite hémorragique
Adulte < 80 kg	S <sub>0</sub> : 200 mg S <sub>2</sub> : 100 mg <i>Si bonne réponse au traitement :</i> S <sub>6</sub> : 50 mg puis 50 mg toutes les 4 semaines <i>En l'absence de réponse au traitement :</i> S <sub>6</sub> : 100 mg puis 100 mg toutes les 4 semaines
Adulte ≥ 80 mg	S <sub>0</sub> : 200 mg S <sub>2</sub> : 100 mg S <sub>6</sub> : 100 mg puis 100 mg toutes les 4 semaines

Une réponse clinique doit être obtenue dans les 12 à 14 semaines. En l'absence d'amélioration clinique, la poursuite du traitement doit être réévaluée.

#### En cas d'oubli :

En cas d'oubli d'injection ne dépassant pas 14 jours : réaliser l'injection oubliée puis la suivante à la date initialement prévue.

En cas d'oubli d'injection supérieur à 14 jours : réaliser la dose oubliée et mettre en place un nouveau calendrier d'injection à partir de cette nouvelle date.

#### - Les anti-intégrines : le vedolizumab (Entyvio®)

Entyvio® est un immunosuppresseur sélectif de l'intestin en se liant à une intégrine ( $\alpha 4\beta 7$ ) exprimée sur un sous-groupe de lymphocytes T migrant préférentiellement dans l'intestin, responsables de l'inflammation retrouvée dans les MICI. C'est un anticorps monoclonal humanisé. Il s'agit de la seule biothérapie, ayant l'AMM dans les MICI, qui n'agit pas sur le TNF $\alpha$ .

### Mécanisme d'action

La figure 44 permet de visualiser le mécanisme d'action du vedolizumab : en se liant à l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$ , il empêche le recrutement des leucocytes sur le site inflammatoire intestinal.

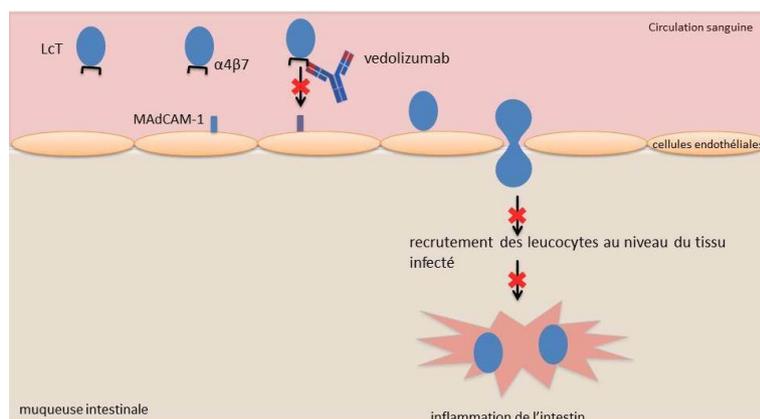


Figure 44 : Mécanisme d'action du vedolizumab [175].

Il possède l'AMM pour la prise en charge de la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, modérées à sévères, chez l'adulte, en 2<sup>de</sup> intention.

### Protocole d'initiation

L'administration peut se faire par voie sous cutanée, à raison d'une injection tous les 15 jours, ou bien en intraveineux ( $S_0$ ,  $S_2$ ,  $S_6$  puis toutes les 8 semaines) en ambulatoire. A l'officine Entyvio® 108 mg peut être commandé en seringue ou en stylo selon la préférence du patient.

### Précautions de conservation

Ils doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8°C, dans la boîte d'origine et idéalement au centre du frigo afin d'éviter les fluctuations des températures, et pas contre les parois afin d'éviter le gel.

### Aspect de la solution

Selon les RCP de l'Entyvio® la solution est incolore à jaune et elle peut être exceptionnellement conservée à température ambiante (25°C) pendant 7 jours maximum.

### Contre-indications

Les contre-indications à ce traitement sont, à quelques exceptions près, les mêmes que pour tous les traitements immunosuppresseurs :

- Hypersensibilité à l'un des composants ;
- Hypersensibilité aux protéines de hamster<sup>9</sup> ;
- Infection à cytomégalovirus ;
- Infection opportuniste ;
- Infection sévère ;
- Septicémie ;
- Tuberculose ;
- ...

Cependant on peut lire dans les RCP qu'Entyvio® ne présente aucune activité immunosuppressive systémique identifiée.

### Grossesse et allaitement

Peu de données publiques existent quant à la nocivité d'Entyvio® pendant la grossesse. Par mesure de précaution il sera préférable d'obtenir l'avis du spécialiste en cas de planification de grossesse.

Si possible, il sera préférable d'utiliser un anti-TNF $\alpha$  pendant la grossesse car les données sont plus nombreuses et rassurantes.

Concernant l'allaitement, on sait son passage dans le lait maternel extrêmement faible, et au vue de sa structure on suppose qu'il est détruit dans le tube digestif de l'enfant, rendant l'exposition systémique de l'enfant peu probable.

Ainsi l'allaitement est envisageable pour une femme sous Entyvio® [86].

---

<sup>9</sup> Entyvio est un anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois par technologie de l'ADN recombinant.

#### Protocole d'initiation

L'administration en sous-cutanée fait généralement suite à une initiation du traitement par 2 perfusions en intraveineuse, à deux semaines d'intervalle (S<sub>0</sub> et S<sub>2</sub>). Ensuite la posologie sera d'une injection de 108 mg toutes les deux semaines [176].

#### En cas d'oubli

En cas d'oubli d'une dose, elle doit être administrée dès que possible et un nouveau calendrier d'injection devra être mis en place, et ce quel que soit le nombre de jours de retard [176].

#### - Les anti-interleukines : le Stelara®

L'ustekinumab (Stelara®) est un anticorps monoclonal humain bivalent se liant à deux cytokines : les interleukines 12 et 23.

#### Mécanisme d'action

En bloquant l'interleukine 12, qui stimule la production d'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) et du TNF- $\alpha$  par les cellules Natural Killer (NK), et l'interleukine 23 qui active la sécrétion d'interleukine 17 ayant un rôle dans les MICI, l'ustekinumab réduit l'inflammation intestinale, l'activité du système immunitaire et ainsi les symptômes de la maladie [136] (figure 45).

L'ustekinumab cible l'unité P40 commune aux interleukines 12 et 23.

A ce jour, il s'agit du seul anti-interleukine ayant comme indication une MICI.

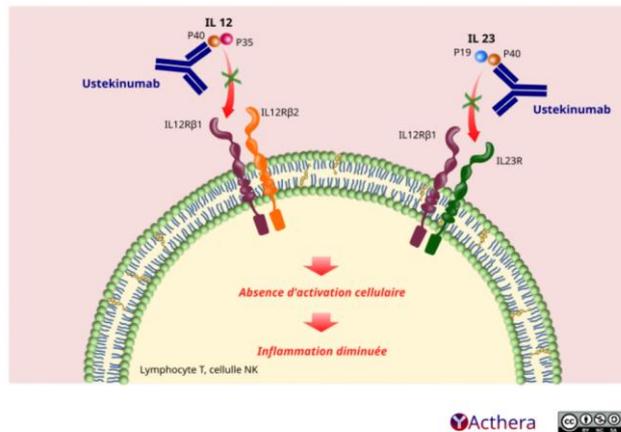


Figure 45 : Mécanisme d'action du Stelara® [177]

Le Stelara a l'indication dans la prise en charge de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique chez l'adulte, en seconde intention après échec des thérapeutiques conventionnelles. Il existe uniquement en seringues pré remplies de 45 ou 90 mg.

Tableau 20 : Forme et dosages disponibles à l'officine pour le Stelara® en France.

Stelara®	Seringues pré remplies	
	45 mg	90 mg

#### Précautions de conservation

Ils doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8°C, dans la boîte d'origine et idéalement au centre du frigo afin d'éviter les fluctuations de températures, et pas contre les parois afin d'éviter le gel.

#### Aspect de la solution

Selon les RCP du Stelara® la solution est limpide, incolore à jaune clair et elle peut être exceptionnellement conservée à température ambiante pendant 30 jours maximum, dans la boîte d'origine.

### Protocole d'initiation

Ce traitement doit être initié par perfusion IV, la dose dépend du poids du patient. La perfusion dure au moins 1 heure.

Ensuite un relai en sous cutanée peut être envisagé, si le patient le souhaite, que le médecin prescripteur le juge adapté et que le patient est formé. L'administration en sous cutanée se fait 8 semaines après la perfusion, à raison de 90 mg. Ensuite la posologie recommandée est de 90 mg toutes les 12 semaines.

En cas d'échappement thérapeutique, la posologie pourra être augmentée à 90 mg toutes les 8 semaines.

### Contre-indications

Comme les biothérapies vues précédemment, le Stelara® est contre indiqué en cas d'infection sévère évolutive et de tuberculose. De plus il l'est en cas d'hypersensibilité aux protéines murines, cela est dû à son mode de production.

Également comme les biothérapies, l'injection de vaccins vivants est contre-indiquée pour les patients sous Stelara, et jusqu'à 15 semaines après la dernière injection (délai estimé pour l'élimination complète du médicament). Le traitement ne devra pas être repris ou initié dans les 2 semaines suivants l'injection d'un vaccin vivant.

La contre-indication pendant la grossesse du Stelara® est relative, lorsque cela est possible il est recommandé de ne pas administrer le Stelara® pendant une grossesse. Lorsque cela n'est pas possible, il est recommandé de réaliser la dernière injection au début du troisième trimestre, afin de limiter l'exposition du nouveau-né [86].

Il sera alors nécessaire de considérer le nouveau-né comme immunodéprimé pendant les 15 semaines suivants la dernière injection (vie fœtale comprise). La prise en charge de l'accouchement sera alors adaptée [86].

### Prescription du Stelara®

Il s'agit d'un médicament d'exception avec prescription initiale hospitalière annuelle et à prescription réservée à certains spécialistes.

Comme tous les médicaments d'exception, devront figurés sur l'ordonnance :

- Timbre de l'officine sur les 4 volets
- Numéro d'enregistrement à l'ordonnancier
- Date d'exécution
- Quantité délivrée

La conservation du 4<sup>e</sup> volet est conseillée pendant 3 ans [178].

### En cas d'oubli

Aucune information n'est disponible dans les RCP, après appel à l'information médicale de Janssen : le patient doit contacter le médecin prescripteur.

## 1.5 Les anti-JAK

Les inhibiteurs de l'enzyme Janus kinase, aussi appelés anti-JAK, sont des molécules récemment arrivées sur le marché. Elles représentent une nouvelle possibilité de traitement pour les patients en échec thérapeutique. La révolution de ces traitements réside aussi dans leur voie d'administration : 1 à 2 prises orales par jour.

Pour l'heure 3 molécules ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France : Rinvoq®(upadacitinib), Xeljanz® (tofacitinib), Jyseleca® (filgotinib).

Tableau 21 : AMM des anti-JAK dans les MICI.

	RCH	MC
Rinvoq® 15 mg LP et 30 mg LP	X	X
Xeljanz® 5 mg et 10 mg	X	
Jyseleca® 100 mg et 200 mg	X	

### Mécanismes d'action

Xeljanz® possède un mécanisme d'action plus large que les 2 autres anti-JAK : c'est un anti-JAK non sélectif : il bloque JAK1, JAK2 et JAK3.

Il bloque la voie de signalisation JAK-STAT, inhibant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires dont font partie le TNF $\alpha$  et l'interleukine-6 (IL-6). Cela permettrait aussi de moduler l'immunité innée et adaptative. En bloquant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, les cibles de l'inflammation sont multiples contrairement aux biothérapies qui ont une cible unique (TNF $\alpha$  ou  $\alpha$ 4 $\beta$ 7).

Le Rinvoq® aussi surnommé ABT-494, et le Jyseleca® sont des inhibiteurs sélectifs du JAK1, retrouvés sur les récepteurs cytokiniques de l'IL-2, l'IL-7, l'IL-15, l'IL-21, l'IL-6, l'IL-13, l'IL-22 et l'IFN- $\gamma$  (figures 46 et 47).

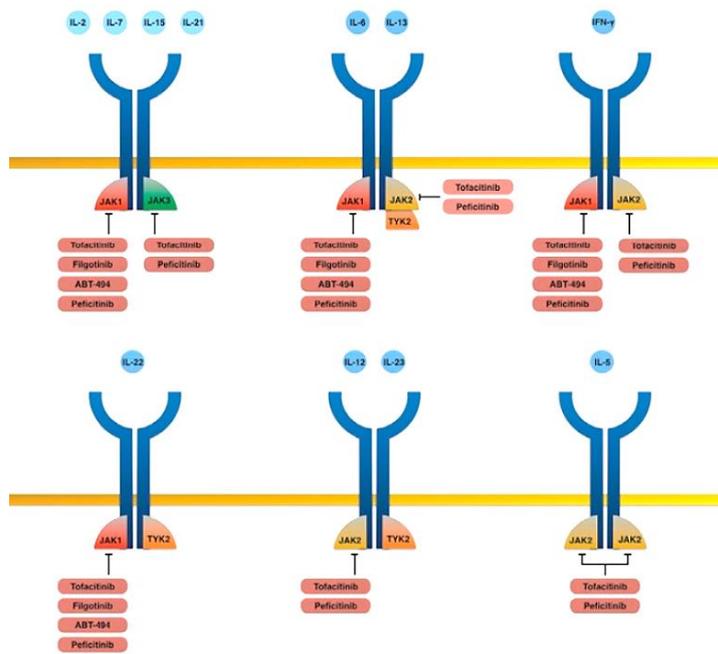


Figure 46 : Site de fixation des anti-JAK [179].

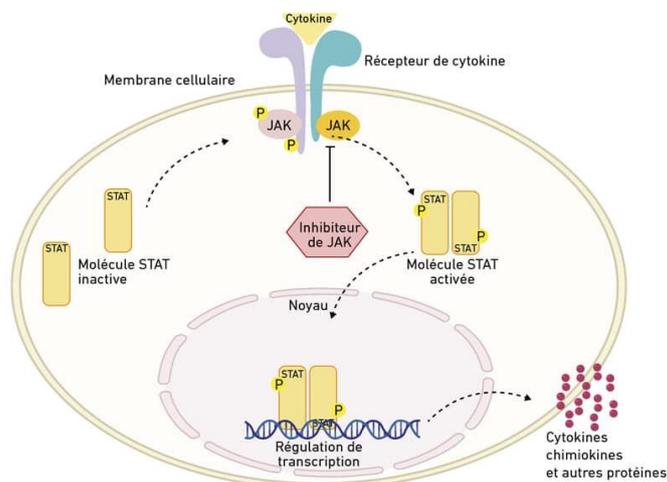


Figure 47 : Mécanisme d'action des JAK, et mécanisme d'action des anti-JAK [180].

### Indications

Comme on peut le voir dans le tableau 21, le Xeljanz® et le Jyseleca® n'ont l'AMM que dans la rectocolite hémorragique, pour l'instant.

A ce jour, les anti-JAK ne sont indiqués qu'après échec des thérapeutiques conventionnelles, dans les MICI modérées à sévères chez l'adulte.

Depuis l'arrêté du 5 mai 2023 [181], le Jyseleca® est pris en charge chez l'homme dans la rectocolite hémorragique, comme pour la femme. C'est une nouveauté, en effet avant cette date, le Jyseleca® ne pouvait être prescrit chez l'homme en raison de l'absence de conclusion sur sa toxicité sur la spermatogénèse. L'avis favorable a été émis par la commission de la transparence du 1<sup>er</sup> février 2023 [179] [180].

### Prescription des anti-JAK

Ce sont des médicaments d'exception à prescription initiale hospitalière annuelle réservée à certains spécialistes.

Comme tous les médicaments d'exception, devront figurés sur l'ordonnance :

- Timbre de l'officine sur les 4 volets
- Numéro d'enregistrement à l'ordonnancier
- Date d'exécution
- Quantité délivrée

La conservation du 4<sup>e</sup> volet est conseillée pendant 3 ans [184].

#### Restrictions d'utilisation

L'effet anti inflammatoire semble prometteur, cependant les effets indésirables dont ils sont responsables limitent fortement leur utilisation à ce jour. En effet en mars 2023 une lettre a été adressée aux professionnels de santé. Elle les informe que :

- « Une augmentation de l'incidence de tumeurs malignes, d'effets indésirables cardiovasculaires majeurs, d'infections graves, d'évènements thromboemboliques veineux et de mortalité a été observée avec le traitement par inhibiteurs de JAK par rapport aux anti-TNF $\alpha$  chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentant certains facteurs de risques.
- Ces risques sont considérés comme des effets de classe et sont applicables à l'ensemble des indications approuvées des inhibiteurs de JAK dans les maladies inflammatoires et dermatologiques.
- Ces inhibiteurs de JAK ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients :
  - o Agés de 65 ans et plus ;
  - o Fumeurs ou ayant fumé pendant une longue durée ;
  - o Présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaires ou de tumeur maligne.
- Les inhibiteurs de JAK doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risques thromboemboliques veineux autres que ceux énumérés ci-dessus.
- Les recommandations posologiques sont réajustées pour certains groupes de patients présentant des facteurs de risque.
- Un examen cutané régulier est recommandé pour tous les patients.
- Les prescripteurs doivent discuter avec les patients des risques associés à l'utilisation des inhibiteurs de JAK. » [185].

En résumé, cette classe d'émergence récente peut être une solution pour les patients chez lesquels les traitements de première et seconde intentions ont échoué. Cependant, leur utilisation est à ce jour limitée et sous surveillance clinique. En effet malgré leur efficacité sur les symptômes et l'inflammation, ces thérapeutiques sont responsables d'effets indésirables majeurs.

### **1.6 Les antibiotiques**

Ils sont rarement prescrits en lien direct avec la MICI, sauf 2 molécules.

La ciprofloxacine et le métronidazole sont parfois prescrits dans la prise en charge des lésions anorectales de la maladie de Crohn en complément de la chirurgie [186].

Ces deux antibiotiques peuvent aussi être prescrits dans le traitement de la pochite [133][184].

## **2. Montant des dépenses publiques**

En 2021, la France comptait environ 294 500 patients pris en charge pour une MICI. Les dépenses totales représentaient alors 1 169 millions d'euros. 58,7 % de ce montant concernait les soins de ville parmi lesquels les médicaments représentaient une très grande partie (80 %) [1]. En comparaison, la maladie de Parkinson touchait en 2021, 271 000 patients, pour un coût total de 1 140 millions d'euros. Cependant ici, les médicaments représentaient seulement 162 millions d'euros [188].

Ainsi on comprend que les laboratoires de recherche puissent avoir de l'intérêt à développer de nouvelles molécules pour le traitement MICI. Surtout que ces pathologies touchent de jeunes adultes, ayant une espérance de vie identiques à la population normale, qui seront par définition des patients traités sur de très longues durées.

### 3. Les molécules porteuses d'espoirs

Ces pathologies étant en constant développement dans les pays industrialisés, elles intéressent les laboratoires. De plus leur étiologie étant proche d'autres pathologies telles que le psoriasis ou la spondylarthrite par exemple, cela leur permet de bénéficier des recherches menées pour ces affections, et inversement. Ainsi le développement de nouvelles molécules est avantagé.

#### 3.1 Les modulateurs des récepteurs des sphingosines -1-phosphate (S1P) :

L'Etrasimod, un des modulateurs des récepteurs des sphingosines, est un nouveau médicament prometteur pour la prise en charge de la rectocolite hémorragique modérée à sévère. Il s'agit d'un médicament à prise orale, à raison d'une fois par jour.

En effet la sphingosine-1-phosphate (S1P) est impliquée dans la pathogénèse de plusieurs troubles inflammatoires d'origine immunitaire, dont les MICI.

Les études de phase 2 sont fortement encourageantes, et si les études prochaines ont le même succès, on devrait voir cette molécule en circulation d'ici quelques années [186] [187].

Le Laquinimod est lui aussi un modulateur des récepteurs des sphingosines, avancé au stade de traitement expérimental dans la sclérose en plaque ; il est aussi étudié pour son efficacité sur les MICI et en particulier sur la maladie de Crohn. Les essais de phase 2 sont également porteurs d'espoirs [191].

#### 3.2 L'Etrolizumab

L'etrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti- $\beta$ 7, qui s'administre en sous-cutané. C'est une nouvelle molécule prometteuse pour le traitement de la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. En 2018, les essais de phase 3 ont donné des résultats en faveur d'une efficacité tout en étant bien toléré avec une fréquence d'effet indésirable comparable au placebo [192]. Une étude de phase 3, publiée en 2021 a comparé l'efficacité de l'etrolizumab à celle de l'infliximab. Il en ressort qu'il est aussi efficace pour induire une rémission, avec une tolérance proche. Cela semble prometteur.

### **3.3 Les anticorps anti-interleukines 6**

L'interleukine 6 serait retrouvée en excès dans diverses pathologies dont les MICI.

Elle a un rôle immunorégulateur essentiel et régule la synthèse de la protéine C réactive, entre autres.

Le tocilizumab et le PF-04236921 sont des anticorps en phase de développement. Le tocilizumab n'aurait pas obtenu de résultats suffisants et le PF-04236921 a terminé une étude de phase 2, dont on attendait les résultats en 2017 [193].

### **4. Les traitements médicamenteux des MICI et leur compatibilité avec la grossesse et l'allaitement**

Afin de pouvoir visualiser clairement la compatibilité de la prise en charge médicamenteuse pendant une grossesse ou un allaitement pour les patientes traitées pour une MICI, j'ai réalisé un tableau récapitulatif (tableau 22). Il regroupe les médicaments les plus prescrits dans le cadre de ces pathologies. Il est non exhaustif.

**Tableau 22 :** Tableau indicatif non exhaustif des principales molécules utilisées dans le traitement des MICI et leur compatibilité avec la grossesse et l'allaitement.

Médicament / Classe médicamenteuse	Grossesse	Allaitement
Corticoïdes	☺	Précaution <sup>10</sup>
5 – ASA	Précaution	Précaution
<b>Immunosuppresseurs</b>		
Azathioprine	Précaution	⊘ <sup>11</sup>
Méthotrexate	⊘ <sup>12</sup>	⊘ <sup>13</sup>
Ciclosporine	Déconseillé	Déconseillé
<b>Biothérapies</b>		
Infliximab	Possible <sup>14</sup>	☺
Adalimumab	Possible <sup>15</sup>	☺
Golimumab	Déconseillé	Déconseillé <sup>15</sup>
Védolizumab	Déconseillé	Déconseillé <sup>15</sup>
Ustekinumab		Déconseillé <sup>15</sup>
<b>Anti-JAK</b>		
Tofacitinib		
Upadacitinib		
Filgotinib		
<b>Antibiotiques</b>		
Métronidazole	☺	Précaution
Ciprofloxacine	☺	Précaution

⊘ = Contre-indication

☺ = Aucune interaction recensée

<sup>10</sup> Per os : dépend de la dose et de la durée du traitement, en local : si utilisation sur les seins, un nettoyage avant les tétées est recommandé.

<sup>11</sup> D'après le Vidal l'Imurel® est contre indiqué pendant l'allaitement et ne l'est pas d'après le CRAT, par mesure de précaution on déconseillera l'allaitement en cas de traitement par Imurel. De plus l'Imurel est mutagène et génotoxique chez l'animal, par précaution on déconseillera la prise pendant la grossesse.

<sup>12</sup> Contre-indication absolue, le méthotrexate étant tératogène.

<sup>13</sup> Si pas d'alternative possible à l'allaitement, il est recommandé d'attendre au minimum 7 demi-vies d'élimination plasmatique (24 heures) après la prise du méthotrexate pour allaiter.

<sup>14</sup> Etude au cas par cas par le prescripteur mais les données actuelles sont rassurantes

<sup>15</sup> Absence de données suffisantes

## 5. Les vaccinations

Au moment du diagnostic, l'historique des vaccinations devra être recherché.

Si le tableau vaccinal n'est pas à jour, et en fonction de l'âge du patient et de sa profession, il faudra réaliser les rappels prévus par le calendrier vaccinal (figure 48).

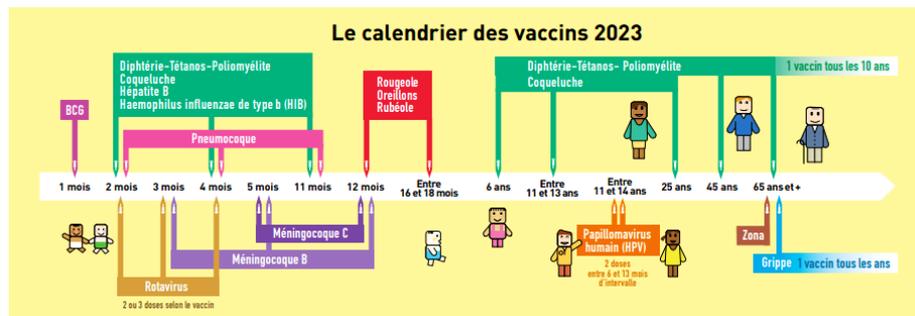


Figure 48 : Frise chronologique des vaccinations en 2023 [194].

Un contrôle du statut sérologique du virus de l'hépatite B est recommandé, de même pour le virus de la varicelle et du zona.

Pour rappel l'injection de vaccin vivant est contre-indiquée pour les patients traités par un immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie > 20 mg d'EP par jour depuis plus de 2 semaines [195]. Les patients traités par un anti-JAK doivent respecter aussi un délai entre le traitement et l'injection d'un vaccin vivant.

Les patients traités par :

- Corticothérapie > 20 mg d'EP par jour depuis plus de 2 semaines ;
- Azathioprine, mercaptopurine, 6-thioguanine ;
- Méthotrexate ;
- Ciclosporine, mycophénolate mofétil, tacrolimus ;
- Anti-TNF $\alpha$  ;
- Autres traitement biologiques (vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib, ...),

sont considérés comme immunodéprimés, ainsi il leur sera recommandé de se vacciner contre la grippe tous les ans.

De plus d'après le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), la vaccination anti-pneumococcique est « recommandée chez les patients suivis pour une maladie auto-immune ou inflammatoire, selon les schémas suivants :

- Pour les nourrissons avant l'âge de 2 ans : vaccination par le vaccin polysidique conjugué 13-valent (schéma 3+1 :M2, M3, M4 et rappel à 11 mois). Une dose de vaccin polysidique non conjugué 23-valent sera administrée après l'âge de 2 ans,
- Pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés préalablement : vaccination par deux doses de vaccin conjugué 13-valent, administrées avec un intervalle de huit semaines, suivies d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.
- Pour les enfants âgés de plus de 5 ans et pour les adultes : étant donné la démonstration d'une meilleure immunogénicité du vaccin conjugué et du risque d'hyporéactivité induit par le vaccin non conjugué, la recommandation actuelle est d'administrer une dose de vaccin conjugué 13-valent, suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins deux mois après.
  - o L'administration du vaccin conjugué 13-valent chez les personnes âgées de 18 à 50 ans se fait actuellement hors AMM.
  - o A ce jour, des données complémentaires sont nécessaires avant de recommander des injections supplémentaires. »[196]

Si l'injection d'un vaccin vivant est prévue, il sera recommandé [195] :

- De respecter un délai de 3 semaines entre la fin de la vaccination et l'initiation du traitement immunosuppresseur ;
- De respecter un délai de 3 mois entre l'arrêt du traitement immunosuppresseur et la vaccination par un vaccin vivant.

Ainsi si cela est nécessaire, au moins 3 semaines avant l'initiation du traitement, il pourra être proposé au patient :

- De mettre à jour la vaccination contre la rougeole-oreillons-rubéole ;
- D'envisager la vaccination contre la fièvre jaune, chez les patients susceptibles de voyager en zone d'endémie.

Les vaccins vivants contre-indiqués chez ses patients sont :

- Le BCG ;
- ROR ;
- VZV ;
- Rotavirus ;
- Le vaccin nasal de la grippe saisonnière ;
- Fièvre jaune.

#### **6. Supplémentation des carences (Vitamine B12, acide folique, fer, ...)**

Comme vu précédemment, ces patients sont à risques de développer des carences, de par la pathologie elle-même, mais également par leurs comportements alimentaires.

Les causes possibles de carences sont multiples et les plus fréquentes sont :

- Une dénutrition et/ou malnutrition
- Une carence martiale fonctionnelle ou absolue
- Une malabsorption

La dénutrition est définie, par la HAS et la fédération française de nutrition, chez l'adulte de moins de 70 ans par la présence d'au moins 1 critères phénotypique et 1 critère étiologique [197].

Les critères phénotypiques sont :

- Une perte de poids > 5 % en 1 mois ou ≥ 10 % en 6 mois ou ≥ par rapport au poids habituel
- Un IMC < 18,5kg/m<sup>2</sup>
- Une réduction quantifiée de la masse et/ou de la fonction musculaire\*\*

Les critères étiologiques sont :

- Une diminution de la prise alimentaire ≥ 50 % pendant plus d'une semaine, ou toute diminution des apports alimentaires pendant plus de deux semaines par rapport :
  - o A la consommation alimentaire habituelle
  - o Ou aux besoins protéino-énergétiques estimés
- Une absorption réduite
- Une situation d'hypercatabolisme protéique avec ou sans syndrome inflammatoire.

Développons maintenant la prise en charge des carences en micronutriments les plus fréquemment trouvées chez ces patients.

### 6.1 Prise en charge de l'anémie ferriprive

L'anémie, définie par une baisse du taux d'hémoglobine dans le sang, est l'une des complications les plus fréquemment rencontrées chez ces patients.

Selon l'OMS, elle se définit par :

- Une hémoglobinémie (Hb) < 13 g/dL chez l'homme ;
- Une hémoglobinémie < 12 g/dL chez la femme ;
- L'anémie est dite sévère si l'hémoglobinémie est < 8 g/dL.

Mais un rapport d'évaluation de la Haute Autorité de Santé regroupe des textes de recommandations internationales, classés en fonction de la population concernée par l'anémie. [198] Les critères de diagnostic d'une anémie dépendent aussi de l'état clinique du

patient. Ce rapport nous dit « qu’une anémie devrait être recherchée chez tout patient avec une MICI et que l’exploration minimale doit comporter : Hb, ferritine, saturation de la transferrine, CRP. Les critères diagnostics de la carence martiale dépendent du niveau d’inflammation, »[31] en effet, en cas de maladie active, l’inflammation peut être responsable d’une altération du métabolisme du fer, de l’érythropoïèse et de la durée de vie des érythrocytes. Dans ce cas, l’anémie est consécutive à la maladie et non ferriprive.

L’anémie dans ces pathologies peut avoir comme origines une restriction alimentaire, une malabsorption ou un saignement intestinal (tableau 23). Pour ces raisons la prise en charge de l’anémie chez ces patients ne peut être identique à celle de la population générale. La HAS a émis dans un rapport d’évaluation de mars 2011 que l’origine de l’anémie chez ces patients peut être définie par un bilan sanguin :

*Tableau 23 : L’anémie et son étiologie selon le dosage de la ferritine, le coefficient de saturation de la transferrine et la présence de marqueurs de l’inflammation dans les MICI [31].*

		Ferritinémie	Coefficient de saturation de la transferrine
Anémie ferriprive	Pas de marqueurs d’inflammation	< 30 µg/L	Ou < 16 %
	Marqueurs d’inflammation	< 100 µg/L	Et < 16 %
Anémie liée à la maladie		> 100 µg/L	Et < 16 %
Valeurs normales recommandées pour les patients atteints d’une MICI		> 100 µg/L	16 % - 50 %

Le seuil de 100 µg/L est supérieur aux recommandations habituelles car en cas d’inflammation ce taux peut être élevé, et ce malgré des réserves en fer basses [30] [197] [198].

En cas de ferritinémie comprise entre 30 et 100 µg/L, il existe probablement une double cause à cette anémie : une carence en fer et une anémie due à la MICI.

Pour rappel, il s’agit de lignes directives issues d’un regroupement de spécialistes et non de protocoles stricts.

Une supplémentation en fer doit être mise en place en cas d’anémie ferriprive.

Lors d'une carence en fer le traitement dépendra de la sévérité de cette carence, lorsqu'elle est modérée le traitement reposera sur la prise *per os* de fer. Lorsqu'elle est trop importante le traitement reposera sur l'administration de fer en intraveineux, mieux toléré et d'efficacité majorée [38].

Si l'anémie est profonde (Hb < 7 g/dL) les transfusions sanguines pourront être un recours, et seront généralement accompagnées d'une perfusion de fer en intraveineux [38].

Il est autant, voire plus, important de traiter la cause de l'anémie que l'anémie elle-même.

En revanche si l'anémie est consécutive, comme c'est le cas chez les patients MICI, à des saignements, en attendant que la maladie soit stabilisée, il reste important de la prendre en charge.

Cependant la prise de fer *per os* est généralement mal tolérée, à l'origine de troubles digestifs tels que des douleurs abdominales, nausées, diarrhées, constipations, colorations des selles en noir pour les symptômes les plus fréquents, mais ils peuvent également entraîner des ulcérations buccales et de l'œsophage [37] [199].

On comprend que chez les patients atteints d'une MICI, et souffrant déjà d'un certain nombre de troubles digestifs, l'observance pour ces traitements ne sera pas optimale. De plus ces traitements doivent généralement être pris pendant plusieurs mois.

Il est important de rappeler que le fer est mieux absorbé à jeun car certains aliments limitent l'absorption. Cependant cela sera à adapter selon la tolérance digestive de chaque patient.

Ainsi si la prise à jeun est responsable d'un inconfort trop important, il sera conseillé une prise pendant un repas [202].

L'absorption du fer provenant des produits d'origine animale est 5 fois supérieure à celle des produits d'origine végétale [203].

La vitamine C favorise l'absorption du fer, ainsi il est recommandé de prendre 250 à 500 mg de vitamine C conjointement à la prise de fer orale [200] [201].

De plus, le fer limite l'absorption de certains médicaments tels que : les antibiotiques de la famille des cyclines et des quinolones, les traitements de l'ostéoporose ou les hormones thyroïdiennes. Un délai de 2 heures minimum devra être respecté entre les prises du fer et de ces autres médicaments [203].

Aussi, certains médicaments diminuent l'absorption du fer, le même délai entre les prises de fer et de calcium, d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), de thyroxine, etc., sera recommandé [202].

Les patients doivent respecter la prescription de leur médecin, cependant les sels de fer les plus délivrés à l'officine, car remboursés par la sécurité sociale, ne sont pas les mieux tolérés, ni les mieux absorbés [204].

En effet les médicaments à base de fer les plus prescrits sont : le Tardyferon®, Timoférol®, Féro-grad®. Ils sont composés de sulfate ferreux.

Tableau 24 : Les sels de fer présents dans les médicaments ferreux les plus prescrits en France.

Médicament	Sel de fer
Tardyferon®	Sulfate ferreux
Timoférol®	
Féro-grad®	
Fumafer®	Fumarate ferreux

La forme sulfate ferreux est la moins chère à produire, expliquant que ce soit la plus répandue sur le marché [205].

La forme bisglycinate (une des formes chélatées) serait la forme la mieux tolérée, avec en plus une absorption environ 2 fois supérieure [204].

Un autre problème majeur de ces formes remboursées est l'un des excipients, en effet l'enrobage du Tardyferon®[201], du Timoférol®[206], et du Féro-grad®[207] comporte du dioxyde de titane (E171) pour qui l'utilisation n'est plus autorisée, dans l'alimentaire depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2020 [208].

Mais le E 171 n'est pas, à ce jour, interdit ni dans la cosmétique ni dans les médicaments [209].

La forme Fumarate est mieux tolérée que la forme Sulfate, ainsi il serait intéressant de privilégier le Fumafer® plutôt que les autres. De plus il ne contient pas d'E 171 [210].

En 2017 l'ANSES a conduit une étude cherchant à évaluer la toxicité du E 171, sur des rats l'exposition chronique par voie orale. Il en ressort que cet additif pourrait entraîner des lésions colorectales précancéreuses [209].

Même si des études complémentaires restent à ce jour nécessaires afin d'être certains de leur toxicité chez l'Homme, le principe de précaution s'applique, et si possible éviter l'ingestion de E 171, d'autant plus chez des patients pour qui le risque de cancer colorectal est déjà majoré [211].

 Attention, une surcharge en fer expose à une intoxication grave pouvant être mortelle[212]. Ainsi toute supplémentation devrait être précédée d'un bilan sanguin.

La voie d'administration *per os* paraît être la plus simple à mettre en place, cependant le fer *per os* est très mal supporté (90 % n'est pas absorbé), entraînant des effets indésirables d'ordres digestifs importants. En outre, le fer non absorbé pourrait aggraver l'inflammation intestinale et les symptômes digestifs de la MICI, et ce par la réaction de Fenton [30] [211] [212]. Cela n'aidant pas à l'observance de ces traitements.

La voie intraveineuse est responsable de bien moins d'effets indésirables, et possède un taux de réponse élevé (70 à 80 %). Cependant plus contraignante, l'administration se fait en ambulatoire, la durée minimale de la perfusion est de 30 minutes suivie d'une surveillance de 30 minutes.

Deux spécialités ont l'AMM en France : Ferinject® et Veinofer®. Elles ne contiennent pas le même sel de fer et ne sont donc pas substituables entre elles [215]. De même chacune de ces spécialités possède son protocole d'administration. La posologie sera adaptée selon poids patient et gravité de l'anémie.

Ainsi, la voie intraveineuse est la voie privilégiée dans le traitement de l'anémie ferriprive chez les patients MICI, elle est plus efficace, mieux tolérée et améliore, in fine, la qualité de vie des patients [31].

Dans tous les cas, un traitement adapté de la MICI est le meilleur moyen de prévention de l'anémie.

## 6.2 Prise en charge d'une carence en Vitamine D

La vitamine D, vitamine liposoluble, est une hormone synthétisée par l'organisme humain via les rayonnements du soleil (UV-B) et pouvant aussi être apportée par l'alimentation. Elle est au cœur de recherches étudiant son rôle dans de multiples mécanismes. Plusieurs études tentent, notamment, de mettre en évidence son effet anti-inflammatoire.

Une étude de 2014 a cherché à évaluer l'impact d'un déficit voire d'une carence en vitamine D sur la qualité de vie des patients. Pour réaliser cette étude ils ont mesuré les taux de concentration sérique en vitamine D des patients, ainsi que leur qualité de vie. Pour se faire, ils ont fait remplir aux patients un questionnaire leur permettant d'évaluer leur qualité de vie liée à leur santé [216].

Le résultat de cette étude est concordant avec d'autres études antérieures : l'impact de la maladie sur les patients est inversement proportionnel à leur taux sérique en vitamine D [217].

Cependant il est difficile de conclure que c'est grâce à la vitamine D que la qualité de vie est améliorée, en effet une autre des explications possibles est que lorsque les patients sont en période de rémission, l'absorption intestinale est supérieure augmentant donc les taux de vitamine D sérique.

Ceci pourrait aussi s'expliquer par l'influence positive de la vitamine D sur la maladie. De fait les effets immunomodulateurs de la vitamine D chez l'animal sont prouvés dans de nombreuses études. Des recherches sont portées sur le sujet, car la carence est retrouvée dans de nombreuses pathologies immunitaires et inflammatoires telles que le diabète, l'asthme ou la polyarthrite rhumatoïde[15]. Cet aspect pourrait ainsi expliquer que ce n'est

pas à cause d'une absorption intestinale diminuée que les taux de vitamine D sont plus bas chez les patients souffrant d'une MICI.

On sait déjà que le récepteur de la vitamine D est retrouvé sur la majorité des cellules de l'immunité. La vitamine D aurait ainsi un effet immunosuppresseur et anti-inflammatoire.

D'autres études sont ainsi nécessaires pour pouvoir évaluer avec certitude la causalité entre le taux sérique en vitamine D et les poussées de MICI.

Malgré ça, une supplémentation quotidienne en vitamine D adaptée aux concentrations sériques de chacun, et permettant ainsi aux patients d'être dans les valeurs de vitamine D sériques recommandées, est un traitement simple et peu coûteux, qui reste sûr pour les patients et qui, si les recherches futures le prouvent, permettrait de diminuer l'inflammation.

Il existe un lien entre la prévalence des MICI et l'emplacement géographique.

Certaines zones telles que le nord de l'Europe et le nord des états unis ont une prévalence de MICI supérieure au Sud de ces mêmes pays.

A l'échelle même de la France ce gradient ressort dans les études (voir figures 2,3,4 et 15).

▲ Un surdosage en vitamine D est possible et peut entraîner une hypercalcémie pouvant avoir des conséquences sur les reins notamment.

#### Apports recommandés en vitamine D en fonction de l'âge [218] :

Catégorie d'âge	Apport quotidien (UI)
Nourrisson (0-1 an)	300
Enfant (1-10 ans)	400
Adolescent (11-18 ans)	400
Adulte	200
Femme enceinte ou allaitante	400
Sujet âgé (> 70 ans)	400

*(La biodisponibilité orale étant d'environ 50 %, ces apports recommandés en vitamine D doivent être doublés pour choisir la dose)*

### 6.3 Prise en charge d'une carence en Vitamine B12

La vitamine B12, aussi appelée cobalamine, est essentielle au bon fonctionnement du système nerveux, du cerveau et de l'hématopoïèse.

Ce type d'anémie est plus rare, il survient surtout chez les patients végétaliens stricts qui ne se supplémentent pas en vitamine B12. Elle peut aussi être due à la maladie de Biermer. L'organisme possède une réserve de vitamine B12 de 3 à 5 ans, ainsi la carence survient surtout chez les végétaliens stricts de longue durée [219].

Le traitement repose sur la supplémentation en vitamine B12. Majoritairement délivrées sous forme d'ampoule, elles sont buvables ou injectables. Dans le cadre d'une administration *per os*, elles doivent être dilués dans un peu d'eau [220].

L'administration se fera *per os* en cas de carence en apport alimentaire, et par voie intramusculaire en cas de défaut d'absorption.

*Per os*, la posologie habituelle est d'une ampoule par jour pendant 2 à 4 semaines puis une ampoule tous les 10 jours.

Par voie intramusculaire la posologie habituelle sera d'une ampoule par jour pendant 10 jours ou 3 fois par semaine pendant 3 semaines, puis une ampoule par mois [220].

La prise de ce traitement peut être responsable d'une coloration des urines en rouge, ceci n'est pas pathologique. Aussi, une prudence est de mise pour les ampoules en verre, il est indispensable d'être prudent afin de ne pas ingérer malencontreusement du verre.

### 6.4 Prise en charge d'une carence en vitamine B9

La vitamine B9, aussi appelée folate ou acide folique, est présente dans l'alimentation, surtout dans les légumineuses cuites, les épinards, les asperges, le foie et les abats de volaille [221].

Les folates sont surtout importants au bon développement du fœtus, ils sont systématiquement prescrits en début de grossesse. Il est recommandé de débiter la prise de folates dès le désir de grossesse [221].

Si l'alimentation est diversifiée, il n'y a normalement pas de carence en folates. Néanmoins en cas de régime strict sans légumes verts, une carence devient probable.

Ce problème est d'une envergure telle, que dans certains pays tels que le Canada et les Etats-Unis, les farines sont obligatoirement enrichies en acide folique [222].

Au Canada les farines blanches sont, de surcroit, obligatoirement enrichie en thiamine, riboflavine, niacine et fer [222]. Les normes pour 100g de farine sont :

- 0,64 mg de thiamine (vitamine B1)
- 0,4 mg de riboflavine (vitamine B2)
- 5,3 mg de niacine ou niacinamide (vitamine B3)
- 0,15 mg d'acide folique (vitamine B9)
- 4,4 mg de fer

Cela concerne les farines blanches disponibles telles quelles pour les clients ainsi que les farines contenues dans les produits transformés (tels que les gâteaux).

Une étude de 2017 a montré que les patients atteints d'une maladie de Crohn ont des taux d'acide folique sérique significativement moindre par rapport à la population générale [223].

La prise en charge de cette carence repose sur la supplémentation *per os* en acide folique :

- 5 à 15 mg d'acide folique quotidien
- A prendre avant ou pendant le repas
- La prise est contre indiquée si l'anémie est due à une carence en vitamine b12 [224].

Ainsi la détection de cette carence sera encore plus importante chez les patientes ayant une maladie de Crohn avec un désir de grossesse. La supplémentation sera systématiquement prescrite d'autant plus si ces patientes sont traitées par sulfasalazine (voir « Mesalazine et grossesse » page 75) [85] [222].

## 6.5 Prise en charge d'une carence en Zinc

C'est un oligo-élément indispensable à l'homme, cependant le diagnostic de sa carence n'est pas aussi simple que celui du fer. Des analyses de sang et d'urine peuvent être effectués mais sont imprécises et ne permettent pas de déterminer le statut en zinc du patient [226].

Une carence sera surtout suspectée à l'aide d'un examen clinique des patients. Les symptômes extrêmes pouvant faire évoquer une carence en zinc sont : perte d'appétit, chute impressionnante des cheveux, patient irritable, ou une dépression du système immunitaire par exemple [227]. Elle est le plus souvent retrouvée chez les personnes très âgées, les personnes végétariennes et les patients alcooliques, ou ceux sous diurétiques[226]. Les patients souffrant d'une MICI, peuvent eux aussi souffrir d'une carence en zinc à cause d'apports insuffisants, d'une malabsorption ou d'une perte importante en nutriment consécutive aux diarrhées.

Il est indispensable à la croissance, à la maturation sexuelle, au fonctionnement du système immunitaire et au renouvellement de la peau et des cheveux. C'est également un traitement efficace dans certaines formes d'acné.

Il ne semble pas exister de forme de stockage dans l'organisme, cependant les rares intoxications résultent en général d'une consommation de boissons ou d'aliments contenus et conservés dans des récipients en zinc, ou d'inhalation de fumées d'oxyde de zinc [228].

Le diagnostic est orienté également selon la réponse à la supplémentation en zinc.

De manière générale, il n'est pas recommandé de se supplémenter en zinc sur une longue période, les risques étant une baisse de l'immunité et une carence en cuivre. La référence nutritionnelle pour la population (RNP) est d'environ 10 mg/jour [229].

La caféine et les phytates (présents dans les céréales et les légumineuses) limitent son absorption intestinale [229]. Le fer, le calcium les antibiotiques (cyclines et quinolones), les traitements contre l'ostéoporose et les médicaments neutralisant l'acidité de l'estomac doivent être pris à distance du zinc [226].

Idéalement, la prise de zinc doit se faire à distance d'un repas, avec une quantité d'eau suffisante et il est recommandé de ne pas s'allonger au cours des 30 minutes suivant la prise [230].

Il existe différentes formes de zinc, avec des biodisponibilités et tolérances différentes. Les formes chélatées sont en général mieux tolérées (picolinate de zinc, bisglycinate de zinc ou monométhionine de zinc).

#### 6.6 Prise en charge d'une carence en calcium

Le calcium est le minéral le plus abondant de l'organisme humain, et il a un rôle majeur dans la minéralisation et dans la structure du squelette. Il est aussi indispensable dans la coagulation sanguine, la contraction musculaire ou la libération hormonale par exemple. Une carence engendrera un risque d'ostéoporose, et ainsi de fracture [231].

Les besoins journaliers d'un adulte sont de 1 à 1,5 g de calcium-élément [232]. Il ne sert à rien d'en prendre plus, il sera directement excrété.

La malabsorption, la restriction alimentaire et la prise de corticoïdes au long cours sont autant de raisons pouvant être responsables d'un manque de calcium chez les patients atteints d'une MICI.

De plus, parmi les aliments les plus évités chez ces patients on retrouve les produits laitiers, les légumes, les fruits et les légumineuses (voir page 70), qui font partie des aliments les plus riches en calcium.

L'absorption du calcium est potentialisée par la vitamine D. Cependant attention, un surdosage est possible, et comme un surdosage en vitamine D il peut être responsable d'une hypercalcémie [231].

L'absorption intestinale du calcium dépend de sa forme (carbonate, citrate, ...) elle varie de 20 à 70 % de la dose ingérée. Mais elle dépend aussi de l'âge (absorption importante chez l'enfant), de la présence d'autres nutriments, de la présence de vitamine D, du pH gastrique, de l'état du patient (grossesse, allaitement, le bilan phospho-calcique global).

La prise de calcium chez l'insuffisant rénal devra être contrôlée par des mesures de calcémie et calciurie régulières [218].

Le calcium et la vitamine D interagissent avec l'absorption de beaucoup d'éléments et de médicaments. Ils doivent être pris à distance de tout autre médicament et idéalement à distance de tout repas. Cependant le calcium est parfois mal supporté et responsable de troubles digestifs (ballonnements, diarrhées, nausées, ...), dans ce cas il pourra être pris pendant un repas, tout en prenant en compte que les fibres végétales riches en acide uronique, en phytases et en oxalate (rhubarbe, thé, ...) inhibent son absorption [218].

Apports recommandés en calcium en fonction de l'âge [229] :

Groupes de population	Apport quotidien (mg)
Enfants de 1 à 3 ans (carences calciques en période de croissance)	450
Enfants de 4 à 10 ans (carences calciques en période de croissance)	800
Adolescents de 11 à 17 ans	1150
Adultes de 18 à 24 ans	1000
Adultes de plus de 24 ans	950
Femmes enceintes ou allaitantes	950

## 7. Les préparations aux investigations coliques

Une autre catégorie de médicament sera délivrée par les pharmaciens aux patients MICI : les préparations pour les examens d'explorations digestives tels que la coloscopie ou la fibroscopie.

Il existe de nombreuses spécialités et les protocoles pré opératoires sont aussi variés.

Nous allons ici parler des plus fréquemment délivrées en pharmacie d'officine.

Généralement un régime sans résidu de plusieurs jours précède la préparation (voir tableau 25), de plus, aucun aliment solide ne doit être ingéré à partir du début de la préparation. Le détail des horaires précis a normalement été remis au patient par l'hôpital ou son gastroentérologue.

Il est important de rappeler au patient qu'il devra être à jeun pour l'examen, c'est-à-dire ne pas boire, manger, ni fumer pendant plusieurs heures avant l'intervention, il est conseillé aux patients d'être à jeun strict au moins pendant les 3 heures précédant l'examen [233].

De plus, les médicaments pris simultanément à la préparation ou dans l'heure précédant la prise de la préparation, ont un risque de voir leur absorption diminuée. Les traitements habituels des patients doivent être maintenus, si possible aux mêmes heures, sauf avis contraire du gastroentérologue ou de l'anesthésiste. Chaque situation étant particulière, le patient devra dresser la liste complète de son traitement aux rendez-vous pré-opératoires.

La majeure partie des préparations peut induire des troubles hydroélectrolytiques, en effet ils sont composés de sodium et potassium en quantité suffisamment importantes pour entraîner ces troubles [234]. Ainsi une précaution d'emploi sera nécessaire chez les patients ayant déjà des troubles hydroélectrolytiques.

Quasiment tous sont contre-indiqués en cas de MICI active, d'après leur RCP.

Pour les préparations buvables, des conseils simples peuvent être donnés afin de rendre moins désagréable leur boisson :

- Boire les préparations fraîches, mais pas glaciales
- Boire progressivement, petit à petit
- Se boucher le nez pendant la boisson
- Boire avec une paille

Tableau 25 : Exemple d'aliments autorisés et interdits pendant le régime sans résidu.

Les aliments autorisés :

**Fromages cuits** : tous, gruyère, St Paulin, Ports Salut, tomme, emmental, comté, cantal

**Vian­des** : maigres, rôties, grillées, bouillies, bœuf et cheval, veau, côtes d'agneau dégraissées, jambon dégraissé, volaille sans la peau, foie, cervelle, langue selon préparation

**Poissons** : en filet, grillés, au four, au court-bouillon

**Coquillages et crustacés** : langouste, homard, moules, crevettes

**Œufs** : coque, pochés, cuits sans graisse, durs

<p><b>Matières grasses</b> : beurre, margarine au tournesol, huiles crues</p> <p><b>Pain, biscottes</b> : biscottes</p> <p><b>Céréales</b> : pâtes, riz, semoule</p> <p><b>Sucres et dérivés</b> : sucre, miel, gelée, pâtes de fruits, chocolat noir nature.</p> <p><b>Pâtisseries</b> : biscuits secs et pâtisseries sèches, pâtisserie maison sans crème</p> <p><b>Potages</b> : bouillon de légumes uniquement avec des petites pâtes (vermicelle, tapioca)</p> <p><b>Boissons</b> : eau, thé, café léger</p>
<p><u>Les aliments interdits :</u></p> <p><b>Lait et Laitages</b></p> <p><b>Pommes de terre</b> : frites et chips, en ragoût, en purée</p> <p><b>Fruits et légumes crus ou cuits</b></p> <p><b>Fromages</b> : Fromages fermentés, plus de 45 % matière grasse, Bleu d’Auvergne et de Bresse, Brie, carré de l’Est, Roquefort, pont l’Evêque, Munster, fromages frais : tous</p> <p><b>Viandes</b> : fumées, salées, faisandées, en conserve, grasses, en sauce, crues, charcuterie (sauf jambon), gibiers, abats, tripes, rognons</p> <p><b>Poissons</b> : en sauce, en friture, fumés, salés, séchés, en conserve à l’huile ou aux aromates ou au vin blanc</p> <p><b>Coquillages et crustacés</b> : en sauce, en friture, fumés, salés, séchés, en conserve à l’huile ou aux aromates ou au vin blanc, escargot</p> <p><b>Œufs</b> : cuits avec de la matière grasse (frits sur le plat, en omelette), mayonnaise</p> <p><b>Matières grasses</b> : toutes cuites, fritures, beurre noir, lard, saindoux, crème fraîche</p> <p><b>Pain, biscottes</b> : pain frais, chaud, complet, de seigle, de son, pain rassis, grillé</p> <p><b>Céréales</b> : complètes, non raffinées, flocons de céréales, purée de lentilles ou de pois</p> <p><b>Sucres et dérivés</b> : glaces et sorbets, confiture</p> <p><b>Pâtisseries</b> : à la crème, pâtes feuilletées</p> <p><b>Boissons</b> : gazeuses, jus de fruits, vin et boissons alcoolisées, thé et café fort, cacao, potages</p> <p><b>Divers</b> : sauces mayonnaise, hollandaise, épices, condiments, vinaigre ...</p>

### 7.1 Le citrafleet®

Ce médicament possède une combinaison de 2 laxatifs : le picosulfate de sodium qui est un laxatif stimulant, et l'oxyde de magnésium léger laxatif osmotique.

Il possède l'indication chez les adultes uniquement.

Le citrafleet® se prend comme suit :

- Diluer le sachet dans un verre d'eau (environ 150 mL), bien remuer et laisser reposer 3 minutes. En effet la réaction chimique va produire de la chaleur, il faut attendre que cela refroidisse un peu,
- Attendre 10 à 30 minutes avant de commencer à boire entre 1,5L et 2L de liquide clair après chaque sachet, à raison de 250 mL à 400 mL par heure [232] [233].

La préparation se compose de 2 sachets, la prise entre les 2 sachets doit être espacée d'au moins 5 heures.

Dans les RCP il est écrit que Citrafleet ne doit être pris au cours de la phase aiguë d'une MICI.

### 7.2 Klean prep®

Le laxatif utilisé dans ce médicament est le macrogol, laxatif osmotique.

Il possède l'indication chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans [237].

Le Klean prep® se prend comme suit :

- Dissoudre le contenu du sachet n°1 dans un litre d'eau, l'ajout du deuxième sachet est facultatif, son unique but étant d'aromatiser la préparation afin de la rendre moins désagréable,
- Agiter ou mélanger jusqu'à dissolution complète de la poudre,
- Boire la préparation à raison de 1L à 1,5L par heure, soit 250 mL toutes les 10 à 15 minutes : le débit d'ingestion devra être adapté à l'état clinique du patient,
- Au total, pour un adulte 3 à 4 litres de préparation devront être ingérés.

Les 4 litres de préparations pourront être répartis, cela dépendra de la volonté du gastroentérologue ou du chirurgien.

Pour les enfants la posologie est fonction de l'âge :

- 90 mL/kg avant 5 ans ;
- 80 mL/kg entre 5 et 10 ans ;
- 70 mL/kg au-delà de 10 ans.

La vitesse d'administration ne doit pas dépasser 30mL/kg/heure [237].

### 7.3 Moviprep®

Le laxatif utilisé dans ce médicament est aussi du macrogol, laxatif osmotique.

Il possède l'indication uniquement chez l'adulte.

Le moviprep® se prend comme suit :

- Ouvrir un sac transparent et retirer les sachets A et B,
- Dissoudre dans un litre d'eau le contenu du sachet A et du sachet B ensemble,
- Agiter ou mélanger jusqu'à dissolution complète de la poudre, cela peut prendre jusqu'à 5 minutes,
- Boire la préparation en 1 à 2 heures, à raison d'un verre toutes les 10 à 15 minutes.

2 litres de préparation seront nécessaires, de plus il est conseillé de boire 1 litre de boisson claire (eau, soupe claire, jus de fruit sans pulpe, boisson non alcoolisée, thé ou café sans lait).

Les modalités de prises seront communiquées par le médecin prescripteur, en effet plusieurs schéma de prise sont possibles [238].

### 7.4 Colopeg®

Le laxatif utilisé dans ce médicament est également du macrogol, laxatif osmotique.

Il possède l'indication uniquement chez l'adulte.

Le Colopeg® se prend comme suit :

- Dissoudre le contenu du sachet dans un litre d'eau (la boîte en plastique peut servir de récipient à la préparation),
- Agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre,
- Boire un litre de préparation en 1 heure environ, soit 250 mL toutes les 10 à 15 minutes.

Au total 3 à 4 litres de préparation en moyenne seront nécessaires, cela dépend majoritairement du poids du patient, la posologie sera adaptée par le médecin.

#### 7.5 Colokit®

Ce médicament, sous forme de comprimé est assez rarement prescrit. En effet il s'agit d'un laxatif osmotique, un sel de phosphate qui possède de nombreuses contre-indications et de précautions d'emploi chez un bon nombre de patients.

Cette préparation ne possède l'indication que chez les adultes de moins de 75 ans.

En raison de son bénéfice / risque rarement favorable il est très peu prescrit et donc très peu délivré.

Cependant, il est toujours commercialisé. La dose usuelle est de 32 comprimés répartis en 8 prises. A chaque prise devront donc être pris 4 comprimés avec 250 mL d'eau ou liquide clair. Chaque prise devra être espacée d'environ 15 minutes.

Généralement 20 comprimés (répartis en 5 prises) sont pris le soir précédent l'examen, puis 12 comprimés sont pris 5 à 6 heures avant l'examen [239].

#### 7.6 Izinova®

Ce médicament se présente sous forme de sachet à diluer. C'est un laxatif osmotique à base de sels minéraux en associations : le sulfate de sodium, sulfate de magnésium et sulfate de potassium.

Il possède l'indication uniquement chez l'adulte. La boîte comporte 2 flacons et un godet.

Izinova® se prend comme suit :

- Ouvrir le flacon verser son contenu dans le godet fourni,
- Diluer avec de l'eau jusqu'au trait de jauge sur le godet,
- Boire le contenu du godet en 30 minutes à 1 heure,
- Puis 2 godets d'eau remplis jusqu'au trait de jauge devront être bus en 30 minutes chacun,
- Cela sera réparti sur 2 heures environ au total.

La prise du deuxième flacon devra suivre la même procédure, et le délai entre les 2 prises sera précisé par le médecin prescripteur [240].

#### 7.7 Eductyl®

Eductyl® est un suppositoire effervescent pouvant être utilisé dans le traitement symptomatique de la constipation et également pour une préparation aux examens endoscopiques du rectum.

Le suppositoire devra être introduit, par la partie plate, et par voie rectale, quelques minutes avant le moment choisi pour l'exonération [241].

#### 7.8 Fortrans®

Ce médicament est un laxatif osmotique à base de macrogol. Il possède l'indication chez l'adulte uniquement.

Fortrans® doit être prit comme suit :

- Dissoudre le contenu d'un sachet dans un litre d'eau,
- Mélanger jusqu'à dissolution complète de la poudre,
- Boire 1 à 1,5 litres par heure, soit 250 mL toutes les 10 à 15 minutes.

Au total 3 à 4 litres devront être ingérés pour un adulte de poids moyen (1 litre pour 15 à 20 kg de poids corporel) [242].

Le schéma de prise sera précisé par le médecin prescripteur.

### **7.9 Norgalax®**

Ce médicament est un laxatif lubrifiant utilisé par voie rectale, indiqué dans le traitement de la constipation basse, et dans le cadre d'un examen endoscopique du rectum.

Ce laxatif est composé de docusate sodique qui stimule le réflexe de la défécation.

La posologie, pour tout patient âgé d'au moins 15 ans, est d'un tube canule par jour, à administrer 5 à 20 minutes avant le moment voulu pour l'exonération.

Ce médicament est hypokaliémiant, l'association avec un autre hypokaliémiant doit être prudente, ainsi qu'avec la digoxine et tous les médicaments torsadogènes [243].

D'après les RCP, l'administration se déroule comme suit :

- Retirer le capuchon,
- Appuyer légèrement sur le tube pour faire sortir une goutte de gel,
- Etaler la goutte sur la canule pour la lubrifier,
- Introduire entièrement la canule dans le rectum,
- Vider le tube,
- Retirer la canule sans relâcher la pression sur le tube [244].

### **7.10 Normacol® lavement**

Ce médicament est un lavement rectal, à base d'un laxatif osmotique, deux dosages existent : un enfant dès 3 ans, et un adulte dès 15 ans.

Il possède l'indication dans le traitement de la constipation basse, et dans le cadre d'un examen endoscopique et/ou radiologique du rectosigmoïde.

La posologie est d'un lavement 5 à 20 minutes avant le moment choisi pour l'exonération dans le cadre du traitement de la constipation.

Dans le cadre d'un examen endoscopique ou radiologique un lavement devra être effectué la veille au soir et un le jour de l'examen. Les heures d'administration seront précisées par le médecin prescripteur.

Le protocole d'administration est le suivant :

- Le patient doit s'allonger sur le côté gauche et plier les deux genoux vers le ventre,
- Retirer le bouchon bleu recouvrant la canule, introduire doucement la canule dans le rectum, et appuyer régulièrement sur le flacon jusqu'à expulsion du liquide,
- Le patient devra ensuite retirer la canule, et rester dans cette position jusqu'à ressentir le besoin d'aller à la selle, soit 2 à 5 minutes [245].

#### 7.11 Ximepeg®

Ce médicament est un laxatif, faisant partie de la famille des laxatifs osmotiques car la molécule active est du macrogol en association. Il est conditionné dans une boîte contenant 4 grands sachets A et 4 petits sachets B.

Il possède l'indication dans le cadre d'une préparation pour un examen endoscopique, chez l'adulte uniquement.

Plusieurs protocoles d'administration existent, le patient devra suivre le protocole prescrit par le médecin.

Ximepeg® doit être pris comme suit :

- Pour faire un litre de préparation il faudra mélanger 2 sachets A et 2 sachets B dans un litre d'eau,
- Il est nécessaire de bien mélanger jusqu'à dissolution complète de la poudre
- La solution peut être conservée à température ambiante (<25°C) ou bien être réfrigérée,
- Le débit d'ingestion doit être d'environ 250 mL toutes les 15 à 20 minutes. Soit 1L en 1h à 1h30.

Au total 2 litres de préparation devront être bus. De plus après chaque litre de préparation, (30 minutes à 1 heure après environ) il faudra boire 1 litre de liquide clair supplémentaire. Il n'est pas contre-indiqué chez les patients MICI [246].

## **8. Différents types d'investigations coliques**

Il existe différentes techniques d'imagerie endoscopiques, chacune a des avantages et des inconvénients [247] :

- L'iléo-coloscopie :

Aussi appelée coloscopie ou colonoscopie, elle permet l'observation de l'entièreté du colon ainsi que la partie terminale de l'iléon.

Cette méthode permet la réalisation de biopsie et/ou une intervention (exemple : dilatation), et peut permettre le diagnostic.

- La vidéocapsule endoscopique :

Technique récente, elle repose sur l'ingestion d'une micro-caméra, c'est donc une technique non invasive. Elle permet la visualisation de l'intégralité de l'intestin. Mais son intérêt se porte surtout sur l'exploration de l'intestin grêle, difficilement accessible par endoscopie. Les images sont disponibles en temps réel.

Cependant cette technique ne permet pas la réalisation de biopsie ni la réalisation d'une quelconque intervention.

- La sigmoïdoscopie :

Cet examen se limite à l'observation du rectum et du colon sigmoïde

- La fibroscopie :

Aussi appelée endoscopie, c'est l'examen de référence permettant l'exploration des voies digestives hautes comprenant l'œsophage, l'estomac et le duodénum.

- L'enteroscopie :

Elle permet l'exploration visuelle de l'intestin grêle, et permet également la réalisation de biopsie et/ou une intervention chirurgicale.

## 9. Traitements symptomatiques allopathiques non listés

Une partie des troubles digestifs vécus par les patients atteints d'une MICI peut être prise en charge de manière symptomatique directement par l'équipe officinale.

En cas de MICI, l'automédication est déconseillée, il est préférable de demander l'avis du généraliste qui suit le patient ou bien, si possible, son gastro-entérologue.

Cependant comme le montre l'étude menée auprès des patients environ 7 % pratiquent l'automédication de manière régulière (voir figure 37). Le pharmacien jouera alors un rôle majeur dans le conseil associé et les précautions d'emploi de ces médicaments non soumis à prescription médicale.

### 9.1 Antispasmodiques

Les maux de ventre de type spasmes ou les crampes abdominales sont des symptômes fréquemment ressentis par les patients atteints d'une MICI. Ceux-ci peuvent être soulagés par des antispasmodiques.

Parmi les antispasmodique musculotropes on retrouve les médicaments à base de phloroglucinol (Spasfon®, Meteoxane®), de trimébutine (Débridat®), d'alvérine (Meteospasmyl®), et de mébévérine (Duspatalin®). Les posologies sont synthétisées dans le tableau 26.

Le bromure de pinavérium (Dicetel®) est un spasmolytique agissant par antagonisme calcique au niveau intestinal spécifiquement.

Le Spasfon®, le Meteoxane® et le Meteospasmyl® ne sont pas listés, ainsi ils sont disponibles sans ordonnance. La trimébutine existe aussi en 100 mg, format conseil non listé.

Le Débridat® et le Duspatalin® sont en liste 2, ils nécessitent une prescription médicale.

La siméticone présente dans le Meteoxane® et le Meteospasmyl® est une silicone favorisant l'évacuation des gaz intestinaux, pouvant aussi être responsable d'une douleur.

Tableau 26 : Posologies des spasmolytiques chez les patients > 15 ans, d'après le Vidal.

Princeps	Posologie	Commentaire
Spasfon® comprimé	1 à 2 comprimés 3 fois par jour	Le format Lyoc peut être administré chez l'enfant de plus de 2 ans, 2 comprimés maximum par 24 heures.
Meteoxane®	2 gélules 3 fois par jour	
Débridat® 200 mg	1 comprimés 3 fois par jour	Le traitement doit être de courte durée.
Meteospasmyl®	1 capsule 2 à 3 fois par jour	
Duspatalin®	1 gélule 2 à 3 fois par jour	
Dicetel®	1 comprimé 2 fois par jour	Les comprimés doivent être avalés sans croquer ni sucer, avec un grand verre d'eau, au milieu du repas. Ne pas s'allonger pendant 30 minutes après la prise.

## 9.2 Antidiarrhéiques

Il s'agit de traitements symptomatiques de la diarrhée chez l'adulte, délivrés à l'officine, avec ou sans prescription.

### Diosmectite

Le Smecta® (diosmectite) peut être utilisé à partir de 2 ans, en traitement d'attaque à raison de 4 sachets maximum par jour sur une durée de 3 jours. Chez l'adulte le traitement d'attaque conseillé est de 1 à 2 sachets 3 fois par jour sur 3 jours maximum [248].

Le sachet doit être dilué dans un demi-verre d'eau de manière extemporanée. Chez l'enfant il peut être dilué dans un biberon d'eau de 50 mL, ou mélangé à un aliment semi solide (compote, purée, ect).

Considérant son mécanisme d'action, tout autre médicament devra être administré 2 heures avant ou après la prise de diosmectite. Le risque majeur étant une diminution de l'absorption du dit médicament.

La prise au long cours n'est pas recommandée.

En cas de diarrhée importante, il pourra être nécessaire de compléter le traitement par la prise de soluté de réhydratation, et chez l'enfant de moins de 2 ans la prise en charge de la diarrhée repose sur les solutés de réhydratation orale (SRO) [249].

#### Racécadotril

Le Tiorfan® (100 mg de racécadotril) est un antidiarrhéique qui peut être utilisé uniquement chez les patients d'âge supérieur à 15 ans. La durée maximale de traitement doit strictement se limiter à 7 jours. Cet antidiarrhéique ne ralentit pas le péristaltisme intestinal, c'est un antisécrétoire intestinal : il diminue l'hypersécrétion d'eau.

La posologie est de 3 gélules par jour, la première gélule est à prendre d'emblée, et le traitement est à poursuivre jusqu'à l'apparition de deux selles moulées consécutives. Idéalement la prise doit se faire avant les principaux repas.

Le Tiorfan est déconseillé en cas de diarrhée associée à une antibiothérapie à large spectre (Clamoxyl®, Augmentin®, ...), et en cas de dysenteries aiguës sanglantes ou fébriles.

Le racécadotril existe aussi sous le nom de Tiorfanor®, 175 mg, la posologie maximale sera alors de 2 comprimés par jour pendant 7 jours, il est réservé aux patients de plus de 18 ans [250].

Il existe aussi en formats pédiatriques avec pour posologie 1,5mg/kg/prise et 3 prises maximum par jour [251] :

- Sachet-dose :
  - o Nourrissons 10 mg (> 3 mois)
  - o Enfants 30 mg (≥13 kg)
- Suspension buvable (4mg/mL)
  - o Nourrissons 50 mL (112 doses-kg)
  - o Enfants 180 mL (440 doses-kg<sup>16</sup>)

---

<sup>16</sup> Une dose-kg correspond à 1,5 mg de racécadotril.

Les formes pédiatriques du Tiorfan® sont sur liste 1.

Le Tiorfan® est déconseillé en association avec les médicaments résultant de l'inhibition de la dégradation de la bradykinine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion : IEC) tels que le périndopril et dérivés et le ramipril par exemple, ainsi que les antagonistes de l'angiotensine 2 (sartans), les immunosuppresseurs mTORI (sirolimus par exemple), les antidiabétiques gliptines. En effet le risque d'angioœdème est majoré. Parfois il n'est pas nécessaire que la prise des 2 molécules soit rapprochée pour entraîner un angioœdème, d'où l'importance de contrôler l'historique de délivrances pour chaque patient [250].

La prudence est de mise d'autant plus qu'il existe des formats conseil de racécadotril, disponibles donc sans prescription [252].

#### Lopéramide

L'imodium® (2 mg de lopéramide) et ses dérivés sont des antidiarrhéiques qui eux, sont ralentisseurs de la motricité intestinale. Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique de la diarrhée, qu'elle soit aiguë ou chronique.

Dans le cadre d'une diarrhée aiguë, la prise doit se faire comme suit : 2 comprimés dès que possible, puis 1 comprimé après chaque selle non moulée, à raison de 8 comprimés maximum en 24 heures.

Dans le cadre d'une diarrhée chronique, 1 à 3 comprimés par 24 heures.

L'imodium possède les mêmes contre-indications que le Tiorfan, avec en plus, entre autres, une contre-indication en première intention en cas de rectocolite hémorragique aiguë (car risque de colectasie pouvant aboutir à un mégacôlon toxique).

Son mécanisme d'action le contraint à plus de précautions d'emploi : il est contre-indiqué chez les enfants de moins de 8 ans, en cas d'obstruction intestinale, d'infection intestinale

bactérienne ou virale, de constipation sévère, de prise de morphine, et de maladie de Parkinson par exemple.

Ainsi, malgré que le loperamide soit disponible en vente libre, l'équipe officinale a un rôle de conseil majeur ainsi qu'un devoir de vigilance important. Ces traitements ne sont pas sans risque.

Dans tous les cas, en cas de diarrhée, il sera important de rappeler la nécessité d'un apport hydrique suffisant pour compenser les pertes, ainsi que de préciser au patient les aliments à privilégier et ceux à éviter (tableau 27). Chez l'enfant, l'importance SRO est majeure et ne doit pas être sous-estimée.

Tableau 27 : Régime alimentaire conseillé en cas de diarrhée.

Aliments à privilégier	Aliments déconseillés
Riz, pâtes, semoule Viandes de volailles, de veau ou de bœuf, non fumées et non panées Tous les poissons non fumés et non panés Bananes, carottes cuites, pomme crue rapée	Crudités, fruits et légumes verts, les épices, les boissons glacées, les fruits secs et à coques, les aliments frits

### 9.3 Les laxatifs

La constipation est définie par une fréquence de selles inférieure à 3 par semaine [253].

Cependant il ne s'agit pas d'une règle précise, elle est à adapter à chaque patient et ses ressentis. On peut ainsi parler de constipation lorsque les selles sont dures, sèches et difficiles à évacuer, avec moins de 3 selles par semaines.

Il existe plusieurs dizaines de médicaments laxatifs en officine, ici nous traiterons les plus fréquemment délivrés en officine.

Le pharmacien doit avoir un conseil adapté, d'autant plus s'il s'agit d'une délivrance sans ordonnance. Le traitement médicamenteux de la constipation doit toujours être précédé puis accompagné de mesures hygiéno-diététiques à savoir :

Apport hydrique suffisant (1,5 litres/jour minimum), apport en fibres augmenté, activité physique régulière et adaptée dont la marche, adopter une routine pour aller à la selle, suivi d'une rééducation de l'exonération si besoin.

En cas de prise d'autres médicaments, un délai entre les 2 doit être respecté, idéalement 2 heures d'intervalle. En effet, les laxatifs peuvent entraîner une diminution de la durée du transit, ainsi l'absorption de médicament administré conjointement pourra se voir diminué. Une attention particulière sera nécessaire surtout pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, le risque majeur étant un sous dosage.

Dans le cas des MICI, même si la constipation n'est pas le symptôme le plus fréquent, elle est pour certain patient le seul symptôme ressenti [254]. Elle est principalement consécutive à une sténose. Cependant, la plupart des traitements disponibles en vente libre en pharmacie ne sont pas adaptés à ces patients.

Le Dulcolax®(bisacodyl) est un laxatif stimulant, utilisé dans le traitement symptomatique de la constipation occasionnelle.

Il est contre-indiqué en cas de MICI, en effet il existe un risque d'irritation supplémentaire de la muqueuse pouvant aller jusqu'à la perforation intestinale [255], [256].

Le Forlax® (macrogol 4000) est un laxatif osmotique. Il est contre indiqué en cas de MICI sévère, et l'administration chez un patient MICI doit toujours être encadrée par un médecin.

La posologie est de 1 à 2 sachets par jour, idéalement en une prise le matin.

Il faudra 24 à 48 heures avant de constater un effet, il ne s'agit pas d'un traitement d'urgence de la constipation [257].

Le Movicol® (macrogol 3350) possède les mêmes propriétés que le Forlax®. Ces laxatifs augmentent la quantité d'eau dans les selles et sont normalement non irritants.

Eductyl® (potassium tartate acide + bicarbonate de sodium) est un laxatif fonctionnant par libération de gaz carbonique au niveau du rectum, augmentant la pression intrarectale et reproduisant le mécanisme de déclenchement du réflexe exonérateur.

Il est contre indiqué en cas de MICI, surtout en cas d'atteinte basse [258].

Le Lansoyl® (paraffine) est un laxatif lubrifiant, utilisé dans le traitement symptomatique de la constipation occasionnelle, le délai d'action est de 6 à 8 heures.

La posologie est de 15 mL 1 à 3 fois par jour, pendant 10 jours maximum. Il est recommandé de le prendre à distance du repas, et au moins 2 heures avant l'heure du coucher afin de limiter le risque d'inhalation bronchique pouvant entraîner une pneumopathie lipidique.

En cas d'administration prolongée, Lansoyl est susceptible de diminuer l'absorption des vitamines A, D, E et K. Il est contre indiqué en cas de MICI [259].

Le Microlax® (laurilsulfoacétate de sodium) est un laxatif classé dans la catégorie des lavements. Il possède l'indication dans le traitement symptomatique de la constipation occasionnelle.

L'administration se fait par voie rectale, il faudra casser l'embout puis insérer la canule et y vider le contenu du tube. Le délai d'action est de 5 à 20 minutes.

Il est contre indiqué avec l'administration de Kayexalate® ainsi qu'avec le Resikali®, le risque majeur étant une nécrose colique pouvant être fatale, et en cas de MICI [260].

Les suppositoires à la glycérine sont, eux aussi, contre indiqués en cas de MICI d'après les RCP.

Ainsi la prise en charge de la constipation chez ses patients passera surtout par les mesures hygiéno-diététiques.

Il sera alors recommandé d'augmenter les apports hydriques, notamment via des eaux minérales riches en magnésium, qui possèdent naturellement un léger effet laxatif.

Les graines de psyllium peuvent être conseillées chez ses patients :

- Chez l'enfant entre 6 et 13 ans : 2 à 4 cuillères à soupes réparties en 3 prises par jour pendant 3 jours
- Chez l'enfant de plus de 13 ans et l'adulte : 4 à 7 cuillères à soupes réparties en 3 prises par jour pendant 3 jours

Le psyllium doit être administré avec une quantité suffisante d'eau, et ne doit pas être pris pendant les 30 minutes précédant le coucher [261].

Ces graines sont cependant contre-indiquées en cas d'occlusion intestinale, de mégacolon, ou de sténose par exemple.

#### 9.4 Anti nauséux

Les nausées et vomissements font eux aussi partis des symptômes digestifs dont souffre les patients atteints d'une MICI. Il existe différents niveaux dans la prise en charge des nausées, ici on se limitera aux premières intentions. Mais, en cas de nausées et/ou vomissements trop importants, il faudra consulter un médecin.

Le traitement de première intention repose sur des mesures hygiéno-diététiques :

- Fractionner les prises alimentaires,
- Boire régulièrement des boissons salées et sucrées en petites quantités,
- Éviter les aliments gras,
- Essayer de se détendre,
- Éviter les fortes odeurs,
- Eviter de s'allonger dans l'heure qui suit une prise alimentaire [262],
- Manger et boire ce qui fait envie, sans se forcer. L'eau pétillante peut diminuer les symptômes [263].

Si malgré ces conseils les symptômes persistent, il existe alors le Vogalène® (métopimazine), et des antihistaminiques H1 tels que Nausicalm® disponibles sans prescription en pharmacie.

#### Vogalène

Le Vogalène® est un anti nauséux et antiémétique agissant par antagonisme de la dopamine. Il existe listé sous forme de gélule, lyophilisat, solution buvable, ampoule et suppositoire. Il existe non listé sous forme de lyophilisat.

L'administration se fera de préférence 15 minutes avant le repas, et le traitement sera limité à 5 jours. Chaque prise doit être espacée de minimum 4 à 6 heures. En cas d'automédication

il est recommandé de limiter la durée de traitement à 2 jours maximum et de consulter le médecin traitant s'il n'y a pas d'amélioration dans les 2 jours [262].

La posologie dépend du poids et de l'âge du patient :

- Enfants > 1 mois de moins de 15 kg :

Forme solution buvable fortement recommandée, 1 mg/kg/j à répartir en 3 prises.  
Donc une graduation de la seringue par kg de poids et par prise, maximum 3 fois par jour.

- Enfants de plus de 15 kg :

15 mg/jour maximum, soit grâce à la forme solution buvable via une cuillère à café sachant qu'une cuillère à café correspond à 5 mg de métopimazine, soit 2 lyophilisats à répartir sur la journée, la forme gélule étant moins recommandée car elle ne permet qu'une seule prise par jour.

- Enfant de plus de 12 ans et adultes :

La dose recommandée est de 15 à 30 mg/ jour maximum. Cela correspond à 4 lyophilisats ou 2 gélules maximum. Les gélules ne doivent pas être ouvertes [264].

La forme injectable est réservée aux patients de plus de 12 ans, la posologie sera alors de 2 ampoules maximum par jour et doit être administré en IM.

La dose pourra être augmentée dans le cadre des chimiothérapies fortement émétisante jusqu'à 5 ampoules maximum par jour. Et dans ce cadre-là, elle pourra être injectée en IV.

La forme suppositoire n'est pas recommandée pour les nourrissons pesant moins de 7,5 kg. Chaque suppositoire contient 5 mg de métopimazine, et est sécable en 2.

Précautions d'emploi et contre-indications :

La métopimazine est contre indiqué en cas de glaucome à angle fermé ainsi qu'en cas de troubles urétrorostatiques.

Il est déconseillé pendant la grossesse, en l'absence de données suffisantes d'après le Vidal. D'après le CRAT la prise est possible quel que soit le terme de la grossesse.

Les patients doivent être prévenus du risque sédatif, de plus ils sont déconseillés si le patient prend déjà un traitement pouvant entraîner une somnolence.

Même si le métopimazine n'est pas contre indiquée chez le patient parkinsonien, la dompéridone devra être préférée aux autres antiémétiques.

#### Nausicalm® et Mercalm®

Il s'agit d'antiémétiques antihistaminiques H1 ayant l'indication dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements apyrétiques de l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans. Sans avis médical, le traitement ne doit pas dépasser 2 jours.

Pour Nausicalm® la posologie est de 1 à 2 gélules toutes les 6 à 8 heures soit 8 gélules au maximum par jour.

Mercalm® contient en plus de la caféine et n'est théoriquement indiqué que dans le cadre du mal des transports, la posologie sera de 6 comprimés maximum par jour

Comme le Vogalène®, ils sont contre-indiqués chez les patients souffrant d'un glaucome à angle fermé ou de troubles uréthro-prostatiques.

Ils sont déconseillés en cas de grossesse ou d'allaitement sans avis médical.

Le patient doit être informé du risque de somnolence pouvant être consécutif à la prise de ces médicaments.

### **9.5 Traitement du météorisme**

Le météorisme, aussi appelé ballonnement, est dû à une accumulation de gaz au niveau intestinal. Même si ce symptôme est souvent banal et sans conséquence, il entraîne une gêne lorsqu'il est important et/ou fréquent.

Cette manifestation est souvent ressentie par les patients souffrant d'une MICI.

La base du traitement sera d'abord des mesures hygiéno-diététiques, par exemple :

- Eviction de boissons gazeuses, et la mastication de chewing-gum,
- Eviter les produits riches en amidon ou bien les mâcher,
- En cas d'intolérance identifiée, éviction de la source,
- Eviter les aliments favorisant tels que le chou, les haricots, ...,
- Prise en charge d'une éventuelle constipation,
- Massage du ventre dans le sens des aiguilles d'une montre avec ou sans huile de massage,
- Ne pas retenir les gaz,
- Pratiquer une activité physique adaptée,
- Préférer des plus petits repas, moins gras et moins transformé : l'une des causes les plus courantes de météorisme est une mauvaise alimentation.

Lorsque ces mesures sont insuffisantes, des traitements peuvent être délivrés à l'officine. Cependant la persistance de ces symptômes doit amener à consulter un médecin car la cause peut être grave et nécessiter une prise en charge médicale.

Parmi les traitements existants, seront proposés le plus souvent :

- Médicaments à base de charbon végétal activé (charbon de Belloc®, Carbolevure®)
- Médicaments à base de silicone (diméticone, siméticone)
- Probiotiques et/ou prébiotiques (les fructo-oligosaccharides ou les inulines)

#### Médicaments à base de charbon activé

Le Carbolevure® est composé de charbon activé et d'une levure (*Saccharomyces cerevisiae*), il est indiqué en cas de diarrhée et de troubles intestinaux. Il peut être utilisé à partir de 15 ans, 1 gélule 3 fois par jour pendant 3 jours. Les gélules ne doivent pas être ouvertes [265].

Le charbon de Belloc® est composé de charbon activé, et est indiqué dans le traitement symptomatique du météorisme à partir de 15 ans. La posologie est de 2 capsules 2 à 3 fois par jour pendant 5 à 10 jours. Il est contre indiqué en cas d'hypomotilité intestinale [266].

Le charbon peut interagir avec un grand nombre de médicaments, ainsi il devra être administré à distance de tout autre médicament.

#### Médicaments à base de silicone

Les silicones sont des substances physiologiquement inertes, sans activité pharmacologique propre, qui agissent en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz induisant leur coalescence. Parmi elles, on retrouve : la diméticone et la siméticone [267].

Le diméticone est utilisé seul dans le Polysilane<sup>®</sup>, en association avec du gaïazulène dans le Pepsane<sup>®</sup> ou avec du calcium carbonate et magnésium carbonate dans le Rennie Deflatine<sup>®</sup>.

La siméticone est utilisée seule dans le Siligaz<sup>®</sup>, mais elle est souvent utilisée en association :

- Imodiumduo<sup>®</sup> (en association avec du lopéramide)
- Meteoxane<sup>®</sup> (en association avec du phloroglucinol)
- Meteospasmyl<sup>®</sup> (en association avec du citrate d'alvérine)
- Carbosylane<sup>®</sup> (en association avec du charbon activé)
- Carbosymag<sup>®</sup> (en association avec du charbon activé et de l'oxyde de magnésium)

Le Polysilane<sup>®</sup> possède l'indication dans le météorisme pour les patients de plus de 15 ans. La posologie sera de un sachet ou une cuillère à soupe 3 à 6 fois par jour, pendant le repas ou au moment de la gêne [268].

Pour le Carbosylane<sup>®</sup>, la posologie habituelle est de 3 unités de prises par jour (une gélule bleue et une rouge simultanément 3 fois par jour) avant ou après les principaux repas. La gélule rouge est gastrorésistante et agira au niveau intestinal, la bleue agira au niveau gastrique. Il est réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans [269].

Pour le Carbosymag<sup>®</sup>, la posologie habituelle est de 3 unités de prise par jour (une gélule orange gastrorésistante et une gélule verte simultanément 3 fois par jour) avant ou après les principaux repas. Ce médicament est réservé à l'adulte.

## 9.6 Les anti-acides

Les brûlures d'estomac et les reflux peuvent faire partie des symptômes ressentis par les patients atteints d'une MICI.

Le traitement de base sera des conseils hygiéno-diététiques [270] :

- Arrêt du tabac, de l'alcool,
- Eviter les aliments favorisants (agrumes, tomates, plats épicés, le café, le thé, ...),
- Manger lentement et fractionner les repas : plusieurs repas légers dans la journée,
- Eviter de s'allonger dans les 2 heures qui suivent un repas,
- Surélever la tête du lit d'environ 10 à 15 cm,
- En cas de surpoids, perdre du poids : la pression exercée par le surpoids sur l'estomac peut entraîner des brûlures,
- Pratiquer des exercices de relaxation et éviter les pantalons trop serrés,
- La prise d'AINS, si prise il y a, doit se faire au milieu d'un vrai repas.

Il existe de nombreux médicaments, non soumis à prescription médicale traitant l'acidité gastrique. Cependant l'acidité, lorsqu'elle n'est pas pathologique, est indispensable, entre autres, à la bonne assimilation des aliments. En cas de traitement anti acide prolongé (plusieurs années), les risques d'une absorption moindre sont majorés. Pour rappel les patients MICI sont déjà des sujets à risques d'une qualité moindre d'absorption des nutriments.

Parmi les médicaments anti acide on compte :

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP),
- Les pansements gastriques,
- Les antihistaminiques de type H2 (anti-H2),
- Les médicaments à base d'aluminium, de calcium et de magnésium.

### Les inhibiteurs de la pompe à protons

Ils agissent par inhibition irréversible des pompes à protons majoritairement gastriques. Leur inhibition entraîne une diminution de la sécrétion d'acide dans l'estomac. Le fait que cette

inhibition soit irréversible, et que le délai de resynthèse de nouvelles pompes nécessite environ 24 heures, justifie qu'une prise unique quotidienne soit suffisante. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les molécules de cette classe [271].

Ils sont très largement utilisés : en 2000 le Mopral® était le médicament le plus vendu au monde.[272] D'après la HAS, en 2020 près d'un quart des français étaient traités par un IPP.[273] Selon l'ANSM, jusqu'à 80 % des prescriptions relèvent d'un mésusage. Le traitement devrait être limité à 4 semaines maximum dans le traitement du reflux gastro-œsophagien.

De plus l'augmentation du pH de l'estomac a une conséquence sur l'absorption d'autres médicaments. Par précaution, il sera alors recommandé de prendre les IPP 2 heures après la prise des autres médicaments, lorsque cela est possible.

#### Les anti-acides d'action locale

Dans cette classe on retrouve le Gaviscon® et ses génériques, ils protègent l'œsophage en cas de reflux gastrique en se transformant en un gel mousseux flottant au-dessus du contenu gastrique (pendant 2 à 4 heures).

La posologie habituelle est de 10 mL 3 fois par jour. Ils doivent être pris après les repas et à distance d'au moins 2 heures de tout autre médicament.[274] Il peut être administré dès la naissance avec adaptation posologique.

#### Les antihistaminiques de type H2

Ils bloquent l'action de l'histamine, entraînant une diminution de la sécrétion de suc gastrique. Cette classe comprend la famotidine et la cimétidine.

Ils possèdent l'AMM dans le traitement symptomatique d'un reflux gastro-œsophagien (RGO), de l'ulcère duodénal et l'ulcère gastrique.

La famotidine est contre indiquée pendant l'allaitement. Ne peut être utilisée qu'à partir de 15 ans, mais est responsable de nombreuses interactions.

La cimétidine peut être utilisée chez l'enfant à partir de 1 an, à posologie adaptée au poids [275].

## 10. Traitement des troubles digestifs par la phytothérapie et l'aromathérapie

Certains troubles digestifs peuvent être pris en charge par la phytothérapie ou l'aromathérapie.

### 10.1 Le météorisme

Comme pour tous les symptômes digestifs, la base du traitement repose sur des conseils hygiéno-diététiques. Dans le cadre de météorismes, les conseils seront de manger dans le calme, doucement, en mâchant correctement et posant sa fourchette après chaque bouchée, d'éviter les boissons gazeuses, d'éviter de mâcher un chewing-gum, d'éviter le port de vêtements serrés et privilégier le confort, et de corriger une éventuelle constipation.

Il faudra aussi éliminer une éventuelle intolérance, ainsi qu'une affection à caractère d'urgence telle qu'une occlusion intestinale ou une infection digestive.

Chaque patient peut, avec habitude, réussir à identifier certains aliments mal tolérés. Le tableau 28 peut d'aider à l'identification de ces aliments.

Tableau 28 : Aliments susceptibles de provoquer la production de gaz (à adapter selon la tolérance individuelle) [276].

Groupes d'aliments	Aliments susceptibles de provoquer la production de gaz (tolérance individuelle)
Légumes	Légumes secs (haricots blancs, pois chiches, lentilles...) Légumes donnant des gaz : choux (toutes variétés), navets, salsifis, oignons, échalotes, artichauts, soja, asperges, champignons, petits pois, flageolets
Céréales et féculents	Céréales complètes (riz complet, pâtes complètes, pain complet ou au son, pain de mie...) Excès de pâtes, riz, pommes de terre, semoule, pain, biscottes, pain grillé et autres céréales et féculents
Fruits	Fruits secs (figues sèches, pruneaux, dattes, abricots secs) Fruits oléagineux (noix, amandes, noisettes...) Excès de fruits (base : 2 à 3 fruits par jour)
Lait, laitages	Lait en boisson (surtout écrémé)

	La vidange gastrique est plus rapide, donc le risque de malabsorption (et celui de gaz qui est lié) est plus important Les laitages à apports réduits en graisses (type 0 %) sont rendus plus onctueux grâce à l'incorporation d'inuline, une fibre issue de l'artichaut, capable d'induire des ballonnements Excès de laitages (crèmes dessert, fromage blanc...) en fonction de la tolérance
Sucre et produits sucrés	Confiserie « sans sucre » (type : bonbons aux polyols)
Boissons	Jus de fruits (en particulier jus de pommes, jus de pruneaux) Cidre, boissons à la chicorée

### Phytothérapie [277]

La prise en charge des ballonnements en phytothérapie est basée essentiellement sur les plantes dites carminatives qui s'opposent à la formation de gaz, et facilite leur expulsion. Grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires et antispasmodiques elles agissent aussi sur les douleurs abdominales. De plus elles facilitent la digestion en augmentant les sécrétions digestives. Le traitement sera de 2 semaines maximum, en absence d'amélioration, il faudra consulter un médecin.

Les plantes carminatives les plus fréquemment utilisées sont le carvi, l'anis, et le fenouil doux. Ces plantes sont contre-indiquées en cas d'allergie aux ombellifères (fenouil, anis, carvi, céleri, coriandre et aneth), et déconseillées chez les femmes enceintes, allaitantes et les enfants de moins de 12 ans.

Tableau 29 : Proposition de traitement symptomatique du météorisme par la phytothérapie.

Plante – partie de la plante	Posologie	Remarques
Le carvi - Graine	Infusion 10 minutes de 0,5 à 2 g de graine pour 150 mL, 1 à 3 fois par jour	A partir de 12 ans Contre indiquée en cas d'allergie au bouleau, à l'armoise Déconseillé en cas de maladie hépatique, d'achlorhydrie et de troubles biliaires A prendre après les repas
L'anis vert - Graine	Infusion de 10 minutes de 1 à 3,5 g pour 150 mL, 3 fois par jour	A partir de 12 ans Contre indiquée en cas d'allergie à l'anéthole Déconseillée chez les patients souffrant d'une pathologie hormono-dépendante

Le fenouil doux - Fruit	Infusion de 10 minutes de 1,5 à 2,5 g pour 250 mL, 3 fois par jour maximum	A partir de 12 ans Ne pas dépasser 7 g par jour Entre 4 et 12 ans : 3 à 5 g maximum par jour, pendant 7 jours maximum Contre indiquée en cas d'allergie à l'anéthole
L'anis étoilé (badiane de Chine) - Fruit	Infusion de 10 minutes de 0,5 à 1 g pour 150 mL, 1 à 3 fois par jour	A partir de 12 ans

### Aromathérapie

L'utilisation d'huiles essentielles est également possible pour prendre en charge les troubles digestifs :

Tableau 30 : Proposition de prise en charge des ballonnements par l'aromathérapie [277].

Huile essentielle (HE)	Posologie	Remarques
HE de carvi, Fruit <i>Carum Carvi</i>	<i>Per os</i> : 0,15 à 0,3 mL par jour en 1 à 3 prises (soit 3 à 7 gouttes de 40 mg par jour)	A partir de 18 ans Contre indiquée en cas d'allergie aux Apiceae
HE d'oranger amer, zeste <i>Citrus aurantium</i>	<i>Per os</i> : 3 à 5 gouttes par jour, soit 120 à 200 mg	A privilégier dans un contexte d'émotivité car elle possède des propriétés relaxantes
HE de basilic exotique, parties aériennes <i>Ocimum basilicum ssp basilicum</i>	3 gouttes dans 5 gouttes d'huile végétale, sur le ventre, plusieurs fois par jour	Indiquée en cas d'aérophagie et de colite spasmodique A utiliser ponctuellement diluée en usage externe en raison de sa richesse en méthylchavicol (estragol) hépatocarcinogène

### 10.2 La perte d'appétit

La perte d'appétit peut survenir dans le cadre des MICI, et peut être due à la maladie, à l'appréhension de symptômes digestifs, ou encore aux médicaments.

En plus de conseils tels que : manger au calme, fractionner les repas et éviter les aliments lourds à digérer, on peut se servir de la phytothérapie pour favoriser l'appétit.

#### Les indications des plantes toniques amères :

Dans le cadre d'une perte d'appétit consécutive à une pesanteur abdominale, une digestion lente, des flatulences ou des nausées, les plantes majoritairement conseillées seront les plantes toniques amères.

Elles stimuleront, grâce à leur goût amer, des récepteurs qui seront responsables alors d'une augmentation de la sécrétion salivaire, ainsi que toutes les sécrétions utiles à une bonne digestion : la digestion n'en sera que facilitée.

Afin de stimuler l'appétit, il est recommandé de les prendre 30 minutes environ avant les principaux repas. Si l'indication est la digestion difficile, la prise se fera préférentiellement en post-prandial [277].

Parmi les plantes toniques amères nous retrouvons :

- Les toniques amers strictes
- Les amères aromatiques
- Les amères astringentes (les moins conseillées car responsables d'un trop grand nombre d'effets indésirables et d'interactions)

La gentiane, le pissenlit et la chicorée sont les plantes toniques amères strictes les plus utilisées. Utilisées principalement en infusion, pour les adultes en ce qui concerne la gentiane, le pissenlit et la chicorée peuvent être utilisées à partir de 12 ans.

Attention cependant la gentiane et le pissenlit sont contre-indiqués en cas d'ulcère gastrique.

#### Les indications des plantes amères aromatiques :

Les plantes amères aromatiques, possèdent, à la différence des toniques amères strictes, une huile essentielle. Parmi elles, l'absinthe, le genévrier et la cannelle de Ceylan sont les plus utilisées. Elles sont recommandées uniquement chez l'adulte et principalement en infusion. L'absinthe est contre indiquée en cas d'obstruction des voies biliaires ou d'atteinte hépatique. Le genévrier, quant à lui, l'est en cas d'atteinte rénale sévère.

Toute plante est évidemment contre-indiquée en cas d'allergie.

Le fenugrec est également reconnu pour ses propriétés orexigènes. L'utilisation est réservée à l'adulte par manque de données, déconseillé en cas de grossesse et d'allaitement. En cas d'utilisation chez un patient diabétique, une précaution d'emploi devra être prise car il possède des propriétés hypoglycémiantes.

Chez certaines personnes il peut entraîner une diarrhée, des flatulences, des vertiges ou une allergie.

Il est commercialisé en officine sous la forme de comprimés (Fenugrene®), pour les patients à partir de 15 ans, à raison de 2 comprimés 2 fois par jour.

/!\ Il contient du dioxyde de titane.

Tableau 31 : Proposition de prise en charge la perte d'appétit par phytothérapie [277]–[281].

Plante – partie de la plante	Posologie	Remarques
Les plantes toniques amères strictes		
La gentiane jaune - Racine	Infusion 5 à 10 minutes de 0,6 à 2 g de racine pour 150 mL, 1 à 3 fois par jour	A partir de 18 ans Plante de choix en cas de perte d'appétit avec nausées Elle facilite la digestion Contre indiquée en cas d'ulcère gastrique
La petite centaurée - Fleur	Infusion de 10 minutes de 1 à 4 g par tasse, 4 fois par jour maximum	A partir de 18 ans Contre indiquée en cas d'ulcère gastrique Elle facilite la digestion
Le pissenlit - Racine et feuille	Infusion de 10 minutes de 3 à 4 g pour 150 mL, 3 fois par jour maximum	A partir de 12 ans Possède en plus une action dépurative et cholérétique Contre indiqué en cas d'ulcère gastrique, d'obstruction des voies biliaires, et d'allergie aux Asteraceae Déconseillé en cas d'insuffisance rénale, de diabète et de troubles cardiaques.
La chicorée - Racine	Décoction de 15 minutes de 2 à 4 g pour 250 mL 1 fois par jour	A partir de 12 ans
Les plantes amères aromatiques		
L'absinthe - Fleur	Infusion de 10 minutes de 1 à 1,5 g pour 150 mL 1 à 2 fois par jour	A partir de 18 ans, Contre indiquée en cas d'allergie aux Asteraceae, d'obstruction des voies biliaires, d'atteinte hépatique, d'ulcère gastro-duodéal, de RGO et chez les patients épileptiques L'apport journalier ne doit pas dépasser 3 mg de thuyone, et ce pendant moins de 2 semaines <i>! nombreuses interactions médicamenteuses !</i> Vigilance pour la conduite de véhicule et de machines

Le genévrier – Pseudo-fruit	Infusion de 10 minutes de 2 g pour 200 mL, 2 à 3 fois par jour	A partir de 18 ans Contre indiqué en cas d'atteinte rénale sévère
Les plantes amères astringentes		
Le quinquina – Ecorce	Infusion de 10 minutes de 1 g pour 150 mL, 1 à 3 fois par jour	Peu utilisée en raison de ses effets indésirables pouvant être sévères Contre indiqué en cas d'ulcère gastrique <i>! nombreuses interactions médicamenteuses !</i>
Les plantes aromatiques		
La sauge officinale - Feuille	Infusion de 10 minutes de 1 à 3 g dans une tasse, 3 fois maximum par jour	L'apport journalier ne doit pas dépasser 3 mg de thuyone, et ce pendant moins de 2 semaines Contre indiqué chez les patients épileptiques
Le fenugrec - Graine	Infusion de 10 minutes de 0, 5 à 1 g dans une tasse, 6 fois par jour maximum	A partir de 18 ans Contre indiqué chez les femmes enceintes (risques de fausse couche), les patients diabétiques, les patients sous anti-coagulants L'appétit semble augmenter peu de temps après la prise mais rapidement les graines forment un gel responsable d'une sensation de satiété

De manière générale et par précaution on évitera la phytothérapie chez les femmes enceintes et allaitantes.

Ces infusions sont à boire 30 minutes avant le repas en cas de perte d'appétit, ou juste après le repas en cas de digestion difficile.

### 10.3 Les douleurs abdominales

Les maux de ventre, surtout ceux causés par un stress ou une appréhension, peuvent être pris en charge par certaines plantes, dont les plantes apaisantes comme la mélisse et l'aubépine.

La menthe poivrée possède également des propriétés antispasmodiques [282].

Tableau 32 : Proposition de prise en charge les maux de ventre par phytothérapie [283]–[285].

Plante	Posologie	Remarques
La mélisse - Feuille	Infusion de 10 minutes de 1,5 à 4,5 g dans une tasse, 1 à 3 fois par jour	A partir de 12 ans Surtout efficace si le mal de ventre est consécutif à un stress, car elle a de bonne propriétés calmantes Déconseillé chez les patients ayant des troubles thyroïdiens <i>! nombreuses interactions médicamenteuses !</i> Durée de traitement maximal : 1 semaine
La menthe poivrée - Feuille	Infusion de 10 minutes de 3 à 6 g par jour, soit une	A partir de 4 ans Contre indiqué en cas d'obstruction des voies biliaires <i>! nombreuses interactions médicamenteuses !</i>

	cuillère à soupe pour 150 mL	
Le fenouil - Fruit	Infusion de 10 minutes de 1,5 à 2, 5 g dans 150 mL 1 à 2 fois par jour	A partir de 3 mois avec adaptation posologique Pendant maximum 2 semaines (1 semaine pour l'enfant) Contre indiqué chez les patientes ayant souffert d'un cancer hormonodépendant ! nombreuses interactions médicamenteuses !

## 11. La place de la nutrition et de la micronutrition

Hippocrate, dont tire le serment prononcé par tout médecin avant de commencer à exercer, défendait, 5 siècles avant J.-C., l'importance d'une alimentation équilibrée.

Ainsi, même si l'on peut penser que l'alimentation saine est à la mode, le sujet est mis en lumière depuis des siècles.

### La micronutrition et les compléments alimentaires en plein essor :

A l'heure où l'alimentation industrialisée, à base de produits transformés et ultra-transformés, prend une place de plus en plus importante dans nos assiettes, et alors que l'alimentation est la base d'une bonne santé, une pratique émerge depuis quelques années : la micronutrition.

Les aliments transformés sont des aliments apparemment sains, auxquels du sucre, de l'huile, du sel ou autres ingrédients traditionnellement retrouvés en cuisine ont été ajoutés.

Les aliments ultra-transformés sont des aliments qui contiennent des ingrédients non naturellement présents dans l'alimentation de base, tels que des additifs, colorants, etc. ou des substances industrielles.

Une étude 2021 a permis d'estimer qu'entre 30 et 35 % des apports caloriques des adultes français proviennent d'aliments ultra-transformés [286].

Plusieurs études mettent aujourd'hui en lumière l'impact de cette alimentation « bon marché » sur la santé. Ces études font ressortir un risque significatif d'augmentation de

surpoids et d'obésité, de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires, d'hypertension, de dépression et de mortalité toutes causes confondues [287].

D'autres études montrent également que les risques de cancer, et de maladies inflammatoires chroniques intestinales, sont majorés dans les pays où l'ultra-transformation des aliments est la plus développée [285] [286].

Même si ces études ne disent pas que seule une mauvaise alimentation est responsable de toutes ces maladies, l'accumulation d'études menées indépendamment et convergeant vers la même conclusion permet d'affirmer qu'une mauvaise alimentation a un impact sur notre santé à plus ou moins long terme.

Tout le monde a remarqué le développement des compléments alimentaires en officine, la place de plus en plus importante qu'ils prennent dans les rayons. Il m'est donc impensable de ne pas évoquer ce sujet dans ce travail.

L'alimentation peut être décomposée en :

- Macronutriments : lipides, glucides, protéines, directement transformés en énergie par l'organisme
- Micronutriments : vitamines, acides aminés essentiels, oligo-éléments, minéraux, etc. nécessaires au fonctionnement de l'organisme, mais n'apportent pas directement de l'énergie.

Le ratio optimal des macronutriments recommandé par l'ANSES est globalement bien connu du grand public [290] :

- 40 à 55 % de glucides des apports énergétiques totaux (AET)
- 35 à 40 % de lipides des AET
- 10 à 20 % de protéines des AET [291]
- 30 g de fibres par jour

Ces chiffres peuvent varier selon l'âge du patient et l'état général : en effet l'inflammation de l'organisme des patients atteints d'une MICI entraîne une consommation majorée en

protéines (et encore plus en période de crise). Ces patients devraient donc augmenter leurs apports en protéines par rapport à la population générale.

En cas de crise de MICI, il est recommandé de pratiquer un régime sans fibre le temps de la crise. Il est préférable que ces fibres soient réintégrées ensuite progressivement dans l'alimentation une fois la crise terminée.

Cependant, en suivant les recommandations de l'ANSES notamment le PNNS 4, 97,5 % de la population française couvre ses besoins en micronutriments [229].

Les micronutriments ont une importance capitale, et sont indispensables à la bonne utilisation des macronutriments par l'organisme.

Pour une grande majorité de micronutriments l'apport quotidien basé sur une alimentation équilibrée et diversifiée est suffisant et ne nécessite pas de supplémentation.

Cependant pour d'autres micronutriments, tels que la vitamine D, les besoins sont difficilement comblés par l'alimentation seule et par l'exposition au soleil.

En effet, en hiver 80 % de la population française souffre d'un déficit, au moins, modéré en vitamine D [292].

Même si les déficits sévères sont relativement rares, afin de limiter les conséquences sur le long terme entre autres, au niveau musculaire et osseux, il est important d'avoir un taux de vitamine D suffisant (vitamine D totale sanguine entre 30 et 70 ng/mL) [292].

Cependant ce n'est pas parce que la majorité de la population manque de vitamine D qu'il n'existe pas de surdosage en vitamine D. En effet une intoxication à la vitamine D est possible, et plusieurs cas par an en France existent, et ces intoxications ne sont pas sans conséquences [293]. Ces surdosages sont souvent dus à des erreurs de posologies ou d'administration chez des enfants.

Alors même si pour certains micronutriments les déficits sont quasiment généralisés à la population française, pour la majorité d'entre eux le diagnostic doit être personnalisé.

Le fer par exemple, est en déficit chez un bon nombre de français et surtout de françaises. Mais une surdose en fer peut être dangereuse au point d'engager le pronostic vital.

Ainsi la meilleure solution est de consulter un professionnel de santé formé à la nutrition et spécialisé en micronutrition.

L'avantage majeur de la micronutrition c'est qu'elle est 100 % personnalisable aux besoins et déficits de chacun. De plus, aujourd'hui la majorité des micronutriments existent, individuellement ou en associations, en compléments alimentaires.

En fonction de la biologie et des symptômes de chaque patient, le spécialiste pourra conseiller une supplémentation adaptée.

#### Compléments alimentaires : pour ou contre ?

Même si les avis généraux sont mitigés, il est important de ne pas tout rejeter en bloc et de s'y intéresser, car certains points sont importants.

En effet les compléments alimentaires ne font pas l'unanimité, étant en vente libre et disponibles sur internet la sécurité n'est pas maximale. De plus, la différence majeure avec les médicaments c'est qu'ils n'ont pas d'AMM. Les études indispensables à la commercialisation d'un médicament durent environ 15 ans, car il est important de s'assurer que le médicament n'est pas dangereux pour l'utilisateur et procure un réel bénéfice.

En ne passant pas ces étapes, les compléments alimentaires n'assurent pas une sécurité optimale.

Ce qui est important c'est le respect absolu des conseils du professionnel formé, le risque de surdosage existe pour les médicaments comme pour les compléments alimentaires.

Le problème majeur étant surtout le libre accès à des composants pouvant être dangereux s'ils sont mal utilisés.

Ces arguments sont tout à fait recevables, car les compléments alimentaires ne sont pas anodins. L'origine de la production doit être surveillée et encadrée, et les surdosages ne sont pas sans risque, et le danger est surtout présent en cas d'automédication, ou d'auto-supplémentation.

Malgré tout, il existe des compléments alimentaires de qualité, respectant les recommandations en vigueur, qui ont une composition très correcte, sont même souvent végans, et dénués de produits controversés.

Pour conclure, une supplémentation est intéressante si elle est encadrée par un professionnel de santé formé. Il est important de prendre en compte l'état de santé de chacun, les traitements chroniques et aigus, les besoins... Aussi une surveillance médicale telle que des prises de sang régulières est indispensable pour s'assurer de leur efficacité.

Le choix du bon complément et le respect des posologies est capital. C'est pour cela qu'il faut que le professionnel de santé soit formé.

#### La nutrivigilance

Comme la pharmacovigilance, la nutrivigilance a pour but de protéger la santé des patients. Mise en place par l'ANSES, elle permet d'apporter une vigilance sur ces nouveaux produits afin d'assurer au maximum leur bonne utilisation, et de prévenir les risques.

Ce dispositif repose sur la déclaration d'effets indésirables consécutifs à la prise de compléments alimentaires, d'aliments enrichis, ou de nouveaux aliments. La déclaration peut être effectuée par les professionnels de santé ou par les patients eux-mêmes [294].

#### Les compléments alimentaires dans les MICI : qu'en est-il ?

Dans les maladies inflammatoires intestinales, par définition, les inflammations digestives sont fréquentes. Parmi les conséquences directes on retrouve une perméabilité intestinale supérieure à la normale.

Cette perméabilité peut être à l'origine d'une malabsorption nutritionnelle, qui sur le long terme pourra être responsable d'un déficit en micronutriments, pouvant aller jusqu'à la carence.

On entend également de plus en plus parler du microbiote intestinal et de son rôle dans les pathologies digestives. Si on part du principe, probable, qu'un déséquilibre de cette flore peut jouer un rôle dans l'apparition de ces pathologies, on pourrait émettre le postulat qu'un microbiote équilibré tout au long de la vie protégerait contre la survenue de MICI.

Cependant qu'en est-il pour les patients chez qui l'on a déjà diagnostiqué une MICI ? Tout en gardant en tête que, pour l'instant, on ne peut pas en guérir, quelle pourrait être l'influence des probiotiques et prébiotiques ?

De nombreuses études récentes font état de la différence de composition du microbiote intestinal des patients chez qui l'on a diagnostiqué une MICI versus la population générale, suggérant ainsi l'impact de ce microbiote.

Une étude menée sur des souris montre que [295] :

- Le transfert de bactéries pro-inflammatoires ou le microbiote de souris malades à des souris saines peut induire une inflammation,
- Le transfert de microbiote de souris malades vers des souris malades exacerbe l'inflammation par, semblerait-il, altération des réponses immunitaires,
- Le transfert de lymphocytes CD4+ naïfs vers des souris saines dépourvues de lymphocytes T et B peut induire une inflammation intestinale, et la probabilité dépend de la composition de leur microbiote intestinal.

Ces données récoltées d'études menées sur des animaux sont en faveur d'un réel rôle du microbiote intestinal sur l'inflammation, elles fournissent des arguments convaincants et crédibles qui poussent les scientifiques à mener des études sur le microbiote humain.

Cependant, à ce jour et malgré de nombreuses études, aucune supplémentation en probiotique n'a démontré d'effet bénéfique sur l'évolution de ces pathologies [105].

### La place du microbiote fongique

L'importance d'un bon microbiote intestinal bactérien commence à rentrer dans les meurs et les études le concernant sont nombreuses et se multiplient. Cependant d'autres microorganismes que les bactéries existent, dont les champignons font partie.

Une étude de 2016 menée majoritairement par des Français a cherché à évaluer le microbiote fongique intestinal, et à le comparer entre des patients atteints d'une MICI vs des sujets sains [296].

Ils ont d'abord étudié la composition bactérienne, afin de voir si leurs résultats concordent avec ceux de la littérature. Ainsi ils ont confirmé la dysbiose bactérienne présente chez les patients atteints d'une MICI.

Puis ils ont étudié la composition fongique, l'ont séquencée et l'ont comparée entre les sujets en rémission, les sujets en crise et les sujets sains.

Les différences étaient moins flagrantes que lors de l'étude du microbiome bactérien, en effet les différences entre les sujets sains et les patients en rémissions sont trop faibles pour être significatives, ainsi que celles entre les patients Crohn et les patients RCH.

Malgré ça, ils ont observé une différence de composition du microbiote fongique entre les sujets en poussée de MICI vs les sujets sains et vs les sujets en rémission.

Comme pour le microbiote bactérien, le microbiote fongique était moins diversifié chez les patients en crise. Ceci est surtout vrai chez les patients ayant une RCH, plus que pour les patients ayant un Crohn.

En conclusion, cette étude a permis de mettre en évidence une différence de composition du microbiote fongique chez les patients MICI, de confirmer la différence de composition du microbiote bactérien, et ainsi, peut-être, ouvrir la piste à de nouvelles recherches, qui pourront à leur tour amener de nouveaux traitements [296].

## **12. Retour d'expérience : le questionnaire**

### Les objectifs de l'étude

Ce travail a pour but de réaliser une enquête auprès des équipes officinales (incluant : étudiants en pharmacie, pharmaciens et les préparateurs) concernant leurs connaissances générales sur les MICI et l'accompagnement qu'ils peuvent proposer au malade.

### Matériel et méthode

Un questionnaire a été réalisé et diffusé du 11 octobre au 11 novembre 2023.

### *Population concernée*

Les professionnels de santé travaillant en pharmacie d'officine sont la cible de ce questionnaire. Sa diffusion s'est limitée à mes connaissances personnelles.

### *Les critères d'inclusion et taille de l'échantillon*

Le seul critère d'inclusion était de travailler en officine. L'échantillon de cette étude est modeste, il compte 43 professionnels de santé.

### *Le questionnaire*

Ce questionnaire compte 16 questions (annexe 2) :

- 4 questions concernent les informations personnelles : âge, sexe, taille de la ville d'exercice, métier ;
- 12 questions sur les pathologies, les patients et les médicaments ;

Il comporte des questions fermées, des questions à choix multiples et 1 question ouverte.

### Analyse des caractéristiques de l'échantillon

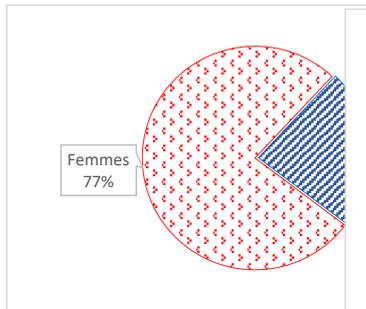


Figure 49 : Sexe des répondants.

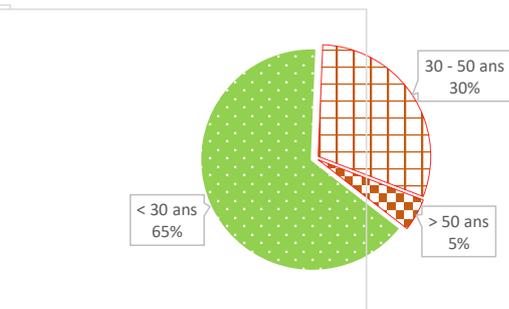


Figure 50 : Tranches d'âges des répondants.

Les professionnels qui ont répondu au questionnaire sont majoritairement des femmes, des pharmaciens et la tranche d'âge qui a le plus répondu est les moins de 30 ans (figures 49 et 50).

En 2018, 67 % des professionnels travaillant en officine étaient des femmes, indiquant une certaine cohérence de l'échantillon.

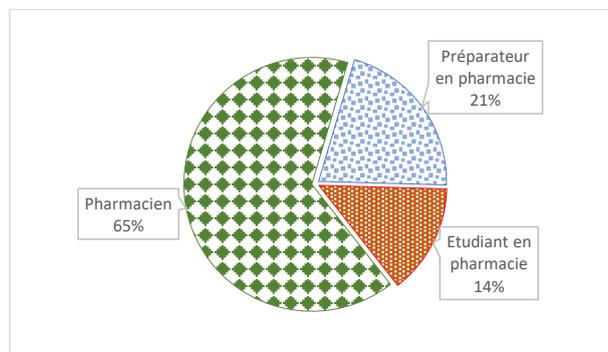


Figure 51 : Profession des répondants.

Le questionnaire a majoritairement été diffusé sur un groupe de pharmaciens et d'étudiants en pharmacie. La répartition est illustrée dans la figure 51.

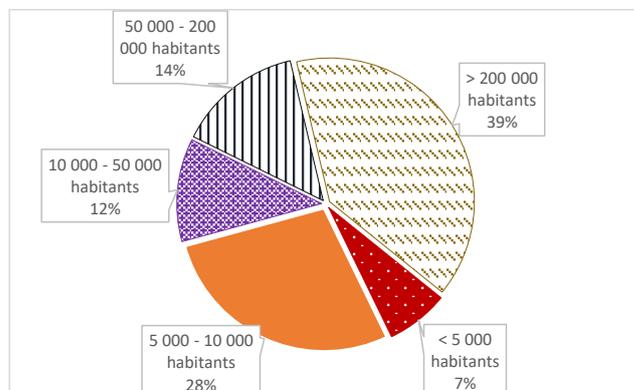


Figure 52 : Taille de la ville d'exercice des répondants.

La majorité des répondants habite dans une ville de taille moyenne à grande (53 % au-dessus de 50 000 habitants) et l'autre moitié se répartie sur des villes de taille plus petite (figure 52).

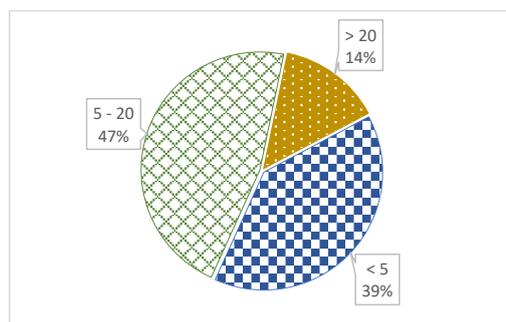


Figure 53 : Réponses à la question « Combien de patients atteints d'une MICI estimez-vous voir dans votre pharmacie par mois ? ».

La figure 53 nous montre que, d'après l'échantillon consulté, la majorité des pharmacies (> 61 %) voit au moins 5 patients atteints d'une MICI par mois. Ce ne sont pas des pathologies rares.

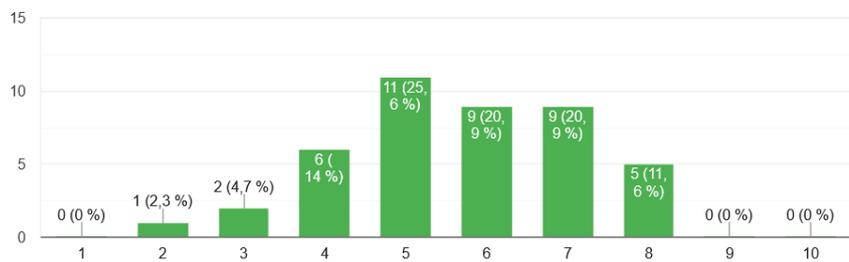


Figure 54 : Réponses à la question "De 1 à 10, arrivez-vous à répondre aux besoins de ces patients ?".  
1 étant : je n'en suis pas capable ; 10 étant : je n'ai jamais eu de problème.

Ces professionnels devraient être plus formés, c'est en tout cas ce que pense une grande majorité des professionnels consultés (figure 54). Si aucun ne se sent pas capable, aucun non plus n'a jamais eu de problème. Ceci fait ressortir les besoins d'informations et de formation de ces professionnels face à des pathologies de plus en plus présentes en officine.

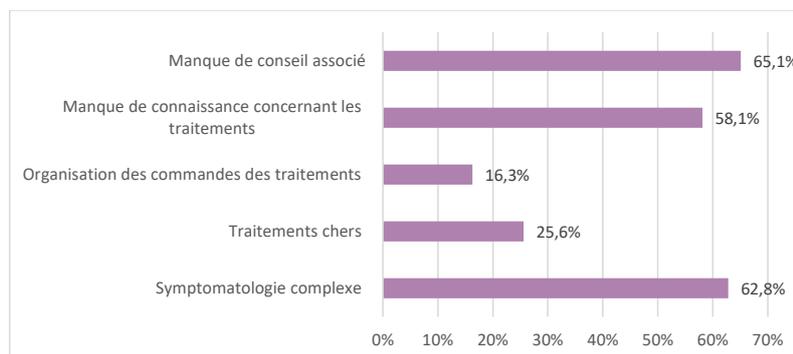


Figure 55 : Réponses à la question « Quelles sont les problématiques les plus fréquemment rencontrées au comptoir concernant ces patients ? ».

La figure 55 confirme le manque de connaissance de ces professionnels sur les MICI, illustré au travers des problématiques les plus fréquemment rencontrés qui sont un manque de conseil associé à la délivrance des traitements, l'organisation des commandes des traitements, le stockage de médicaments chers. La symptomatologie complexe est aussi vécue comme un frein au confort du professionnel face à ces patients, justifiée par un manque de connaissances.

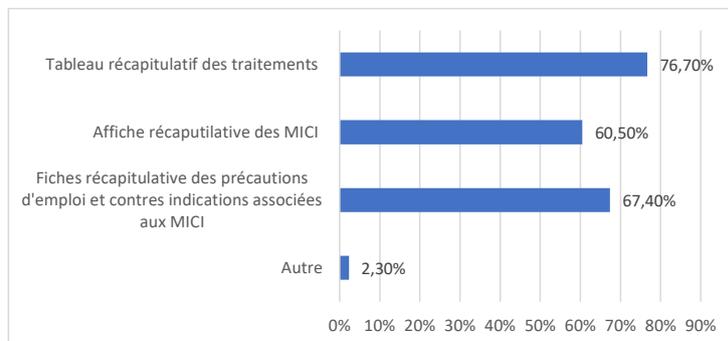


Figure 56 : Réponses à la question "Parmi les outils qui pourraient simplifier votre regard à ces pathologies, le(s)quel(s) préféreriez-vous avoir ?".

Parmi les outils susceptibles de simplifier l'accès à ces pathologies (figure 56) c'est le tableau récapitulatif des traitements qui arrive en tête. Toutefois, le niveau de réponse (> 60 %) atteint pour les autres propositions montre que le besoin d'information sur les MICI est très important. Vu l'engouement concernant les contre-indications associées aux MICI, une fusion de ces deux propositions semblent être la réponse idéale à cette demande.

En « autre » a été proposé : « A chaque traitement, une fiche rappel sur le logiciel ».

Cependant concernant les fiches récapitulatives des MICI, elles existent déjà et sont bien faites (voir annexe 3).

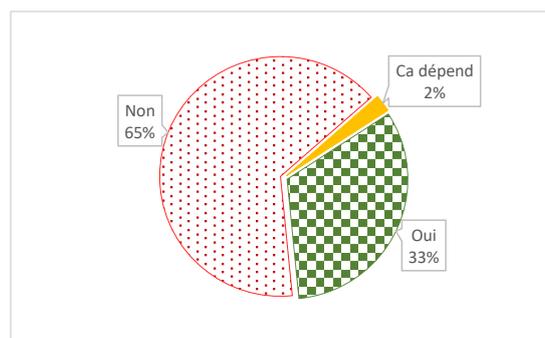


Figure 57 : Réponses à la question "Etes-vous à l'aise pour conseiller des compléments alimentaires à cette population?".

Les compléments alimentaires ont un intérêt dans ces pathologies, car comme on l'a vu précédemment, ce sont des patients fortement sujets aux carences. Cependant ce sont des patients qui sont normalement bien suivi par un ou plusieurs spécialistes, supposés prévenir

et dépister les éventuelles carences. Ainsi sauf en cas d'une demande du patient lui-même, il est normal que ces professionnels de santé interrogés ne soient pas à l'aise pour conseiller des compléments alimentaires (figure 57).

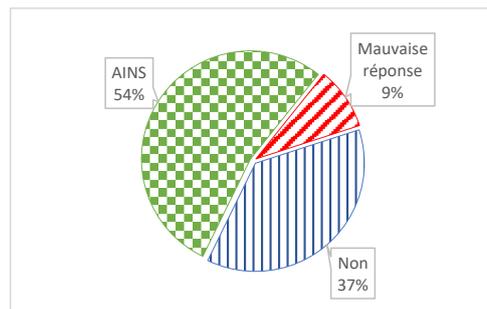


Figure 58 : Réponses à la question "Savez-vous quelle classe de médicaments est fortement déconseillée, voire contre-indiquée chez ces patients ?".

La question « Savez-vous quelle classe de médicaments est fortement déconseillée, voire contre-indiquée chez les patients atteints d'une MICI » a été posée aux patients et également aux professionnels de santé dans l'optique d'en comparer les réponses.

70 % des patients connaissent cette recommandation (figure 20), contre seulement 54 % des professionnels de santé interrogés (figure 58). Il est clair qu'une formation plus soutenue est nécessaire, afin de limiter les risques, surtout lorsque la classe médicamenteuse déconseillée est disponible sans ordonnance et que les AINS font partie, avec le paracétamol, des molécules les plus utilisées en automédication en France [297].

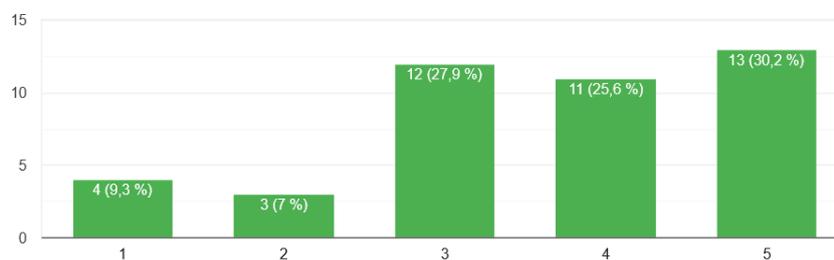


Figure 59 : Réponses à la question "Conseillez-vous des probiotiques et/ou prébiotiques à ces patients pour prendre en charge leurs symptômes digestifs ?". 1 étant : jamais ; 5 étant : toujours

Aujourd'hui aucune étude n'a prouvé l'intérêt des probiotiques et des prébiotiques dans les MICI. Malgré cela, 30,2 % des répondants déclarent toujours conseiller des probiotiques et/ou prébiotiques à ces patients pour prendre en charge leurs symptômes digestifs (figure 59).

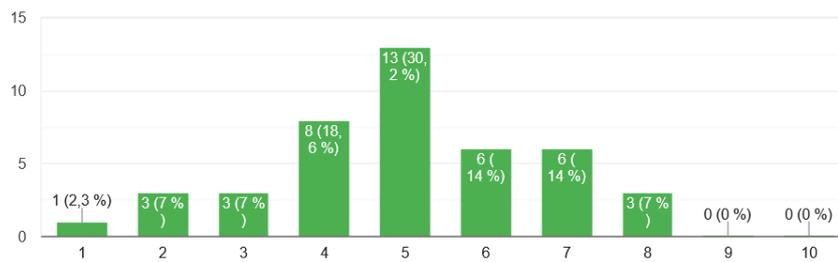


Figure 60 : Réponses à la question "Quel niveau de maîtrise générale pensez-vous avoir de ces pathologies ?". 1 étant : aucune maîtrise ; 10 étant : maîtrise parfaite

La majorité des répondants juge son niveau de maîtrise sur ces pathologies comme moyen (5/10) et 62,8 % évaluent leurs connaissances entre 4 et 6 sur 10 (figure 60).

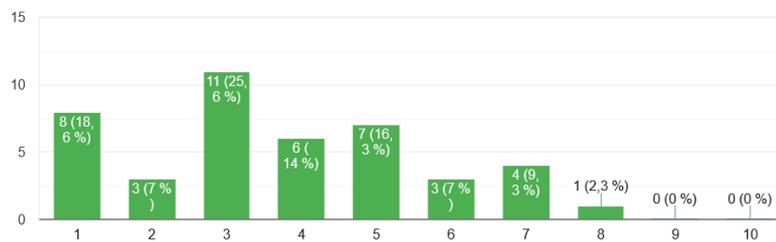


Figure 61 : Réponses à la question "Comment estimez-vous la formation (via l'école ou la faculté) que vous avez reçue sur ces pathologies ?". 1 étant : incomplète ; 10 étant : complète

Aucun des répondants n'a jugé leur formation reçue par l'école ou la faculté comme étant complète. Et 81,5 % d'entre eux ne donnent pas la moyenne à leur formation, la jugeant incomplète (figure 61).

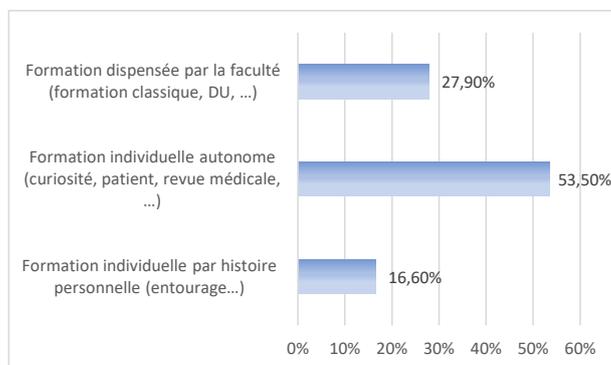


Figure 62 : Réponses à la question "Quelle est l'origine majeure de vos connaissances sur le sujet ?".

Pour la majeure partie des répondants, leurs connaissances sur les MICI ont été acquises de façon autodidacte (figure 62).

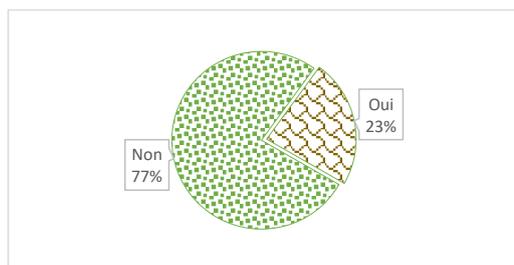


Figure 63 : Réponses à la question "Connaissez-vous l'association François Aupetit (AFA) ?".

L'AFA, a été reconnue d'utilité publique en 1996. Malgré cela elle est très peu connue des pharmaciens et préparateurs en pharmacie, seuls 23 % d'entre eux la connaissent (figure 63) et seuls 40 % de ces derniers pensent à en parler à leurs patients (figure 64).

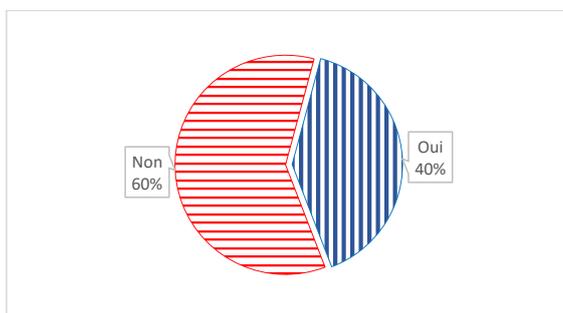


Figure 64 : Réponses à la question "Si vous connaissez l'AFA, pensez-vous à en parler avec vos patients MICI ?".

Pour répondre aux besoins de ces professionnels qui ressortent de cette étude, j'ai réalisé un livret, téléchargeable et imprimable pour tous ceux qui le souhaite.

### Partie 3: Conclusion

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont des pathologies de plus en plus fréquentes pour lesquelles, la plupart des traitements sont délivrés mensuellement à l'officine. L'équipe officinale se retrouve à délivrer des traitements pour lesquels elle n'a reçu qu'une mince formation pendant ses études. Les professionnels interrogés le disent eux-mêmes : la majeure partie de leur connaissance sur ces pathologies a été réalisée en autodidacte.

L'enjeu est important. De plus en plus de missions tendent à être déléguées aux pharmaciens d'officine, mais il ne faut pas délaissé le cœur du métier qui est la délivrance de médicaments et de conseils associés.

Le pharmacien a un rôle de conseil au moment de la délivrance de médicaments prescrits, de médicaments en vente libre et de compléments alimentaires. Ce conseil devra être adapté à l'état de connaissance du patient.

Il doit aussi et surtout s'assurer de la bonne compréhension de son traitement, des modalités d'administration, des précautions d'emploi et rappeler que l'automédication est déconseillée.

Les symptômes de ces maladies sont d'une part d'ordre digestifs mais également extra-digestifs. Une grande partie des patients répondants souffrent d'une atteinte oculaire, cutanée et psychologique (stress, anxiété ou dépression) : le rôle du pharmacien sera alors d'émettre l'hypothèse d'un lien avec la MICI et d'orienter le patient vers le spécialiste adapté. Des conseils hygiéno-diététiques pourront être délivrés dans le but de soulager le patient.

Le patient peut également trouver de l'aide auprès d'associations françaises telles que l'AFA Crohn RCH France, ou la FSK (associations régionales de stomisés), par exemple.

Ce travail avait également pour objectif de recueillir l'avis des patients concernant leur prise en charge en pharmacie d'officine. Il est ressorti notamment que le délai entre les premiers symptômes et la pose du diagnostic sont souvent longs de plusieurs mois, renforçant le rôle de conseil du pharmacien d'officine.

## ANNEXES :

### 1. Annexe 1 : Questionnaire à destination des patients atteints d'une MICI.

Questionnaire à destination des patients atteints d'une MICI
Sexe : <input type="radio"/> Homme <input type="radio"/> Femme <input type="radio"/> Je ne souhaite pas le préciser
Âge : <input type="radio"/> < 18 ans <input type="radio"/> 18 – 30 ans <input type="radio"/> 31 – 50 ans <input type="radio"/> > 50 ans <input type="radio"/> Je ne souhaite pas le préciser
Si on coupe une carte de la France en 4, où habitez-vous ? <input type="radio"/> Nord Est <input type="radio"/> Nord Ouest <input type="radio"/> Sud Est <input type="radio"/> Sud Ouest <input type="radio"/> Autre
De quelle maladie souffrez-vous ? <input type="radio"/> Maladie de Crohn <input type="radio"/> Rectocolite hémorragique <input type="radio"/> MICI non classée
Depuis combien d'années avez-vous été diagnostiqué ? <input type="radio"/> < 1 an <input type="radio"/> 1 – 3 ans <input type="radio"/> 4 – 10 ans <input type="radio"/> > 10 ans
Utilisez-vous des médecines complémentaires ? Si oui, la(les)quelle(s) ? <input type="radio"/> L'aromathérapie

- L'homéopathie
- La sophrologie
- L'acupuncture
- L'ostéopathie
- La naturopathie
- La phytothérapie
- Aucune

Quel a été le délai estimé entre les premiers symptômes et la pose de diagnostic ?

- < 1 mois
- Entre 1 et 3 mois
- Entre 3 et 6 mois
- Entre 6 mois et 1 an
- > 1 an

Dans quelle catégorie êtes-vous ?

- RCH et non fumeur
- RCH et fumeur
- Déclenchement de la RCH après un arrêt du tabac
- Augmentation des symptômes de la RCH depuis le début du tabac
- Diminution des symptômes de la RCH depuis le début du tabac
- Crohn et non fumeur
- Crohn et fumeur
- Déclenchement de la maladie de Crohn après un arrêt du tabac
- Augmentation des symptômes de la maladie de Crohn depuis le début du tabac
- Diminution des symptômes de la maladie de Crohn depuis le début du tabac
- Autre

Parmi les symptômes suivants (hors symptômes digestifs), du (des) quel(s) souffrez-vous ou avez-vous souffert au moins une fois ?

- Anémie
- Manifestation neurologique (SEP, épilepsie, AVC, ...)
- Impact psychologique (stress, anxiété, dépression, ...)
- Atteinte articulaire et/ou osseuse (spondylarthrite ankylosante, arthrite, ...)

<input type="radio"/> Atteinte cutanée (érythème noueux, aphtes récurrents, dermatoses inflammatoire chronique : vitiligo, pelade, psoriasis, maladie de Verneuil, ...) <input type="radio"/> Atteinte oculaire (blépharite, épisclérite, sclérite, uvéite, sècheresse oculaire, ...) <input type="radio"/> Atteinte hépatique (cholangite sclérosante primitive, hépatites, ...) <input type="radio"/> Aucune <input type="radio"/> Autre
<p>Allez-vous toujours dans la même pharmacie pour récupérer vos traitements ?</p> <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
<p>Pourquoi ?</p>
<p>Estimez-vous que grâce aux traitements (médicamenteux et/ou médecine complémentaire), vous menez une vie proche d'une vie normale ?</p> <p style="text-align: center;">1    2    3    4    5</p> <p>Impact majeur de la maladie sur votre quotidien    <input type="radio"/>   <input type="radio"/>   <input type="radio"/>   <input type="radio"/>   <input type="radio"/>    Vie complètement normale</p>
<p>Sur une échelle allant de 1 à 10, osez-vous poser vos questions ouvertement à votre pharmacien ?</p> <p style="text-align: center;">1    2    3    4    5    6    7    8    9    10</p> <p>Je n'ose pas    <input type="radio"/>   <input type="radio"/>    J'ose sans problème</p>
<p>Sur une échelle allant de 1 à 10, évaluez votre ressenti général face à votre pharmacien (vous sentez-vous aidé ? compris ? ...)</p> <p style="text-align: center;">1    2    3    4    5    6    7    8    9    10</p> <p>Mauvais ressenti    <input type="radio"/>   <input type="radio"/>    Très bon ressenti</p>
<p>Aimeriez-vous avoir plus d'information sur vos traitements, les conditions de conservations, que faire en cas d'oubli de prise, leurs effets indésirables possibles ?</p> <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non, j'estime avoir assez de connaissance à ce sujet

Savez-vous quelle classe de médicaments est déconseillée avec les MICI (Si oui, merci de préciser laquelle) ?
Avez-vous déjà consulté un professionnel de santé spécialisé en nutrition ? <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Suivez-vous un régime alimentaire particulier <b>en période de crise</b> ? <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Si vous avez répondu oui à la question précédente, quel type de régime pratiquez-vous <b>en période de crise</b> ? <input type="radio"/> Régime sans fibre (sans ou pauvre en résidu) <input type="radio"/> Régime sans gluten <input type="radio"/> Régime sans FOODMAP <input type="radio"/> Régime riche en fruits et légumes <input type="radio"/> Régime de type « méditerranéen » <input type="radio"/> Régime végétarien / végétalien <input type="radio"/> Régime cétogène <input type="radio"/> Jeune intermittent <input type="radio"/> Autre
Suivez-vous un régime alimentaire particulier <b>en dehors des crises</b> ? <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Si vous avez répondu oui à la question précédente, quel type de régime pratiquez-vous <b>en dehors des crises</b> ? <input type="radio"/> Régime sans fibre (sans ou pauvre en résidu) <input type="radio"/> Régime sans gluten <input type="radio"/> Régime sans FOODMAP <input type="radio"/> Régime riche en fruits et légumes <input type="radio"/> Régime de type « méditerranéen » <input type="radio"/> Régime végétarien / végétalien <input type="radio"/> Régime cétogène

<input type="radio"/> Jeune intermittent <input type="radio"/> Autre
Avez-vous banni certains aliments de votre alimentation ? <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Si oui, le(s)quel(s) ?
A quelle fréquence prenez-vous des compléments alimentaires ? (Cures de vitamines, gummies, plantes, ...)  1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Jamais <input type="radio"/> Tous les jours
Quelle est la place de l'automédication dans votre quotidien ?  1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Jamais <input type="radio"/> Fréquente
Pensez-vous que l'aspect psychologique / le stress a un impact sur votre maladie ? sur vos crises ?  1 2 3 4 5 Pas d'impact <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Impact important
Avez-vous déjà eu recours à des probiotiques et/ou prébiotiques ? <input type="radio"/> Jamais <input type="radio"/> 1 fois <input type="radio"/> Plusieurs fois <input type="radio"/> Souvent
Si oui, vous ont-ils été : <input type="radio"/> Prescrits par un médecin <input type="radio"/> Recommandés par un professionnel de santé <input type="radio"/> Recommandés par une personne autre qu'un professionnel de santé
Parmi les symptômes suivants, du(des)quel(s) souffrez-vous ? <input type="radio"/> Douleurs abdominales

- Diarrhée
- Sang et/ou glaire dans les selles
- Douleurs anales / écoulement
- Perte d'appétit / nausées
- Vomissements
- Constipation
- Fatigue
- Perte de poids
- Aphtes récurrents
- Prise de poids
- Brûlures gastrique / remontées acides
- Autre

Sur une échelle allant de 1 à 10, à quel point évaluez-vous l'impact de la maladie sur votre quotidien ?

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Aucun impact	<input type="radio"/>	Handicapante									

Avec quel(s) professionnel(s) de santé vous sentez-vous le plus à l'aise pour parler ou poser vos questions ?

- Médecin généraliste
- Infirmier
- Médecin spécialiste
- Pharmacien
- Autre
- Aucun

Pensez-vous avoir plus de facilité à parler de votre pathologie avec un patient souffrant de la même pathologie que vous, plutôt qu'avec un professionnel de santé ?

- Je me sens plus à l'aise avec un patient
- Je me sens plus à l'aise avec un professionnel de santé
- Peu importe
- Ça dépend

Pourquoi ?
Pensez-vous que votre pharmacien pourrait vous rendre un service supplémentaire par rapport à votre pathologie ? Si oui, lequel ?
Connaissez-vous l'association François Aupetit (AFA) ?
Avez-vous une remarque ?

## 2. Annexe 2 : Questionnaire à destination de l'équipe officinale.

Questionnaire à destination de l'équipe officinale
<p>Sexe :</p> <p><input type="radio"/> Homme</p> <p><input type="radio"/> Femme</p> <p><input type="radio"/> Je ne souhaite pas le préciser</p>
<p>Âge :</p> <p><input type="radio"/> &lt; 30 ans</p> <p><input type="radio"/> 30 - 50 ans</p> <p><input type="radio"/> &gt; 50 ans</p> <p><input type="radio"/> Je ne souhaite pas le préciser</p>
<p>Quelle est la taille de la ville dans laquelle vous exercez ?</p> <p><input type="radio"/> &lt; 5 000 habitants</p> <p><input type="radio"/> 5 000 – 10 000 habitants</p> <p><input type="radio"/> 10 000 – 50 000 habitants</p> <p><input type="radio"/> 50 000 – 200 000 habitants</p> <p><input type="radio"/> &gt; 200 000 habitants</p>
<p>Combien de patients atteints de MICI estimez-vous voir dans votre pharmacie par mois ?</p> <p><input type="radio"/> 0</p> <p><input type="radio"/> &lt; 5</p> <p><input type="radio"/> 5 – 20</p> <p><input type="radio"/> &gt; 20</p>
<p>Vous êtes :</p> <p><input type="radio"/> Pharmacien</p>

<input type="radio"/> Préparateur en pharmacie <input type="radio"/> Etudiant en pharmacie
De 1 à 10, arrivez-vous à répondre aux besoins de ces patients ?  1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Je n'en suis pas capable <input type="radio"/> Je n'ai jamais eu de problème
Quelles sont les problématiques les plus fréquemment rencontrées au comptoir concernant ces patients ? <input type="radio"/> Symptomatologie complexe <input type="radio"/> Traitements chers <input type="radio"/> Organisation des commandes des traitements <input type="radio"/> Manque de connaissance concernant les traitements <input type="radio"/> Manque de conseil associé <input type="radio"/> Aucune <input type="radio"/> Autre
Parmi les outils qui pourraient simplifier votre regard à ces pathologies, le(s)quel(s) préféreriez-vous avoir ? <input type="radio"/> Tableau récapitulatif des traitements <input type="radio"/> Affiche récapitulative des MICI <input type="radio"/> Fiche récapitulative des précautions d'emploi et contre-indications associées aux MICI <input type="radio"/> Autre
Êtes-vous à l'aise pour conseiller des compléments alimentaires à cette population ? <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
Savez-vous quelle classe de médicament est fortement déconseillée, voire contre-indiquée chez ces patients ? (si oui, merci de préciser laquelle)
Conseillez-vous des probiotiques et/ou prébiotiques à ces patients pour prendre en charge leurs symptômes digestifs ?

	1	2	3	4	5						
Jamais	<input type="radio"/>	Toujours									
<b>Quel niveau de maîtrise générale pensez-vous avoir de ces pathologies ?</b>											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Aucune maîtrise	<input type="radio"/>	Maîtrise parfaite									
<b>Comment estimez-vous la formation (via l'école ou la faculté) que vous avez reçu sur ces pathologies ?</b>											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Incomplète	<input type="radio"/>	Complète									
<b>Quelle est l'origine majeure de vos connaissances sur le sujet ?</b>											
<input type="radio"/> Formation dispensée par la faculté (formation classique, DU, ...)											
<input type="radio"/> Formation individuelle autonome (curiosité, patients, revues médicale, ...)											
<input type="radio"/> Formation individuelle par histoire personnelle (entourage, ...)											
<input type="radio"/> Autre											
<b>Connaissez-vous l'association François Aupetit (AFA) ?</b>											
<input type="radio"/> Oui											
<input type="radio"/> Non											
<b>Si oui, pensez-vous à en parler avec vos patients MICI ?</b>											
<input type="radio"/> Oui											
<input type="radio"/> Non											

3. Annexe 3 [298] :

**EN RÉSUMÉ :**

**MICI : MALADIE DE CROHN ET RCH**

\* MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin. RCH : Rectocolite hémorragique

NOMBRE DE MALADES :  
**10 MILLIONS DANS LE MONDE**  
**3 MILLIONS EN EUROPE**  
**250 000 EN FRANCE**

■ HAUTE  
■ INTERMÉDIAIRE  
■ BASSE



**8000 NOUVEAUX CAS CHAQUE ANNÉE**



**1 CAS DIAGNOSTIQUÉ TOUTES LES HEURES**  
**20 % SONT DES ENFANTS**

**QUEL ÂGE ?**

**▶ PIC DE DIAGNOSTIC ENTRE 15 ET 35 ANS**



**Des maladies qui ont doublé chez les 13-19 ans**  
(www.sciencedirect.com)

**Une MICI chez l'enfant ou l'adolescent est souvent responsable d'un ralentissement de la croissance**



**CAUSES DE CES MALADIES : Aucune cause identifiée**

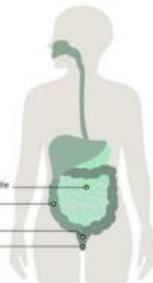
Plusieurs gènes de susceptibilité mais aussi des facteurs environnementaux sont suspectés ainsi que des modifications de la flore intestinale (sources : presse.inra.fr). De nombreuses études sont en cours, sur le rôle de l'environnement notamment : la pollution, les additifs alimentaires, les effets des antibiotiques durant l'enfance, l'hygiène de vie dans les pays industrialisés.

**PARTIES DU CORPS TOUCHÉES**

**CROHN :**  
Sur les différents segments du tube digestif de la bouche jusqu'à l'anus

**RCH :**  
Rectum  
Côlon

Intestin grêle  
Côlon  
Rectum  
Anus



**SYMPTÔMES**

**Inflammation du tube digestif provoquant :**

- Douleurs abdominales
- Diarrhées (Entre 4 et 20 selles par jour)
- Impériosité des selles
- Perte d'appétit et amaigrissement
- Grande fatigue
- Fièvre



Alternance entre phase de poussée (**crise**) et de rémission



**SYMPTÔMES EXTRA DIGESTIFS**

L'inflammation peut se localiser en dehors de l'intestin et provoquer des manifestations rhumatismales, oculaires et/ou cutanées

**2 MALADIES QUI NE SE GUÉRISSENT PAS**

**Objectif des médicaments existants :**  
Agir sur la poussée de la maladie selon la sévérité des lésions

Aminosalicylés, corticoïdes, immunomodulateurs, biothérapies



**Chirurgie :**

Elle n'est pas curative mais peut soulager les malades

**CROHN :** 1 Malade sur 2 est opéré dans les 10 ans suivant le diagnostic

**RCH :** 1 Malade sur 3 dans les 20 années suivant le diagnostic (source : www.proktos.com)



## Bibliographie :

- [1] « Pathologie - Data pathologies — Data ameli ». Consulté le: 16 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho\\_niv1=Maladies%20inflammatoires%20ou%20rares%20ou%20VIH%20ou%20SIDA&refine.patho\\_niv2=Maladies%20inflammatoires%20chroniques&refine.patho\\_niv3=Maladies%20inflammatoires%20chroniques%20intestinales](https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho_niv1=Maladies%20inflammatoires%20ou%20rares%20ou%20VIH%20ou%20SIDA&refine.patho_niv2=Maladies%20inflammatoires%20chroniques&refine.patho_niv3=Maladies%20inflammatoires%20chroniques%20intestinales)
- [2] « Conseils de pratique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.snfge.org/conseils-de-pratique?field\\_reco\\_annee\\_value%5Bvalue%5D%5Byear%5D=&field\\_reco\\_themes\\_tid=2&field\\_reco\\_auteurs\\_tid=All&title=](https://www.snfge.org/conseils-de-pratique?field_reco_annee_value%5Bvalue%5D%5Byear%5D=&field_reco_themes_tid=2&field_reco_auteurs_tid=All&title=)
- [3] « JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». Consulté le: 11 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/baisse-de-lincidence-des-colites-inclassees-au-sein-du-registre-epimad-sur-la-periode-1988>
- [4] « Rectocolite hémorragique - CNPHGE ». Consulté le: 11 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cnp-hge.fr/rectocolite-hemorragique/>
- [5] « Maladie de Crohn | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». Consulté le: 11 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/maladie-de-crohn-0>
- [6] O. Rahmouni, L. Dubuquoy, P. Desreumaux, et C. Neut, « Microbiote intestinal et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin », *médecine/sciences*, vol. 32, n° 11, p. 968-973, nov. 2016, doi: 10.1051/medsci/20163211012.
- [7] « Maladie de Crohn, RCH : MICI Connect, votre partenaire au quotidien », AFA. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/vivre-avec-une-mici/apprendre-a-vivre-avec-la-maladie/mici-connect-votre-partenaire-au-quotidien/>
- [8] « MICI : prévalence trois fois plus élevée que dans les dernières estimations ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.esanum.fr/today/posts/mici-prevalence-trois-fois-plus-elevee-quauparavant>
- [9] « Les MICI dans l'ALD 24 : les données 2013 ». Consulté le: 15 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr>
- [10] « What is IBD? | efcca.org ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://efcca.org/content/what-ibd>
- [11] Gower-Rousseau C, Leroyer A, Génin M, Savoye G, Sarter H, Pariente B, et al., « Épidémiologie descriptive et évolution dans le temps et l'espace de l'incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le nord-ouest de la France (1988-2014). », *Bull Epidémiol Hebd* 201913228-36, oct. 2018, Consulté le: 20 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/13/2019\\_13\\_2.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/13/2019_13_2.html)
- [12] « Épidémiologie – Observatoire National des MICI ». Consulté le: 6 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/bibliotheque-de-donnees/epidemiologie/>
- [13] Hamed Khalili *et al.*, « Geographical variation and incidence of inflammatory bowel disease among US women », *Gut*, vol. 61, n° 12, p. 1686, déc. 2012, doi: 10.1136/gutjnl-2011-301574.
- [14] « GBD Compare », Institute for Health Metrics and Evaluation. Consulté le: 16 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
- [15] F. Sassi, C. Tamone, et P. D'Amelio, « Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator », *Nutrients*, vol. 10, n° 11, p. 1656, nov. 2018, doi: 10.3390/nu10111656.
- [16] « Quelle est la fréquence de la maladie de Crohn (MICI) ? », AFA. Consulté le: 2 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/comprendre-la-maladie/maladie-de-crohn/frequence-maladie-crohn/>

- [17] « Carte de prévalence de la prise en charge pour des maladies inflammatoires chroniques intestinales | L'Assurance Maladie ». Consulté le: 1 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/cartographie-prevalence-mici>
- [18] « MICI – maladie inflammatoire chronique de l'intestin | ma vie avec la MICI... » Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ma-vie-avec-mici.ch/aperçu-de-la-mici/mici#gref>
- [19] « Le diagnostic de la maladie de Crohn - VIDAL ». Consulté le: 6 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/diagnostic.html>
- [20] « Comprendre la maladie de Crohn | ameli.fr | Assuré ». Consulté le: 8 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/definition-facteurs-favorisants>
- [21] « Maladie de Crohn du grêle », FMC-HGE. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/maladie-de-crohn-du-grele/>
- [22] « Rectocolite hémorragique : définition et facteurs favorisants ». Consulté le: 2 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/definition-facteurs-favorisants>
- [23] « Rectocolite hémorragique : symptômes, diagnostic et évolution ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/symptomes-diagnostic-evolution>
- [24] P. du contact N. du contact, « Indice de Truelove et Witts », CREGG. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/score-de-colite-aigue-grave/indice-de-truelove-et-witts/>
- [25] « Recommandations Rectocolite hémorragique », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rectocolite-hemorragique-4021.html>
- [26] « Traitement de la colite ulcéreuse ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.gastro.medline.ch/Traitements/IBD\\_Crohn\\_colite/Colite\\_ulcereuse/Traitement\\_de\\_la\\_colite\\_ulcereuse.php](https://www.gastro.medline.ch/Traitements/IBD_Crohn_colite/Colite_ulcereuse/Traitement_de_la_colite_ulcereuse.php)
- [27] M. Collégiale des universitaires en Hépatogastro-Entérologie (CDU-HGE) Philippe et Louvet, Alexandre, *Collège Hépatogastro-entérologie - Chirurgie digestive PAGE 241 et 242*. Elsevier / Masson, 2018.
- [28] S. Anamorphik, « MICI – Les signes de la maladie », CREGG. Consulté le: 11 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-signes-de-la-maladie/>
- [29] Christian Felley, « Les apports de NOD2/CARD15 dans la prise en charge de la maladie de Crohn », *Hépatogastro Oncol. Dig.*, vol. 13, n° 6, p. 429-432, nov. 2006, doi: 10.1684/hpg.2006.0007.
- [30] « Mutations du gène CARD15 et maladie de Crohn », FMC-HGE. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2003-paris/mutations-du-gene-card15-et-maladie-de-crohn/>
- [31] C. Gasche *et al.*, « Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases# », *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 13, n° 12, p. 1545-1553, déc. 2007, doi: 10.1002/ibd.20285.
- [32] « Symptômes, diagnostic et évolution de la maladie de Crohn ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution>
- [33] « Les symptômes des poussées de la maladie de Crohn », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/symptomes.html>
- [34] « Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé », Inserm. Consulté le: 2 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>

- [35] M. Harbord *et al.*, « The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease », *J. Crohns Colitis*, vol. 10, n° 3, p. 239-254, mars 2016, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
- [36] « Neurologic disorders associated with inflammatory bowel disease - Benavente - 2011 - European Journal of Neurology - Wiley Online Library ». Consulté le: 22 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1468-1331.2010.03095.x>
- [37] « Anémie ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>
- [38] P. Faure et J. Moreau, « Carence martiale et anémies dans les MICI », Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/carence-martiale-et-anemies-dans-les-mici/>
- [39] « Malnutrition and Weight Loss - IBD Journey - Complications of IBD Malnutrition and Weight Loss ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://crohnsandcolitis.ca/About-Crohn-s-Colitis/IBD-Journey/Complications-and-Extraintestinal-Manifestations/Malnutrition-and-Weight-Loss>
- [40] « Les cas d'anxiété et de dépression sont en hausse de 25 % dans le monde en raison de la pandémie de COVID-19 ». Consulté le: 31 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>
- [41] T. H. Bisgaard, K. H. Allin, L. Keefer, A. N. Ananthkrishnan, et T. Jess, « Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment », *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 19, n° 11, p. 717-726, nov. 2022, doi: 10.1038/s41575-022-00634-6.
- [42] B. Barberio, M. Zamani, C. J. Black, E. V. Savarino, et A. C. Ford, « Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis », *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 6, n° 5, p. 359-370, mai 2021, doi: 10.1016/S2468-1253(21)00014-5.
- [43] « Quels sont les symptômes de la spondylarthrite ? », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/spondylarthrite/symptomes.html>
- [44] « Recommandations Spondylarthrite ankylosante », VIDAL. Consulté le: 5 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/spondylarthrite-ankylosante-1777.html>
- [45] « Comment soigne-t-on la spondylarthrite ? », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/spondylarthrite/traitement-suivi.html>
- [46] « Les médicaments prescrits contre la spondylarthrite », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/spondylarthrite/medicaments.html>
- [47] « Maladies inflammatoires articulaires et MICI : quelles thérapeutiques ? », FMC-HGE. Consulté le: 8 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/maladies-inflammatoires-articulaires-et-mici-quelles-therapeutiques/>
- [48] « Joint Inflammation and Arthritis - IBD Journey - Complications of IBD - Joint Inflammation ». Consulté le: 31 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://crohnsandcolitis.ca/About-Crohn-s-Colitis/IBD-Journey/Complications-and-Extraintestinal-Manifestations/Joint-Inflammation-and-Arthritis>
- [49] A. B. Slama *et al.*, « La baisse de la densité osseuse au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : prévalence et facteurs de risque », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 15, 2013, doi: 10.11604/pamj.2013.15.70.2859.
- [50] S. Anamorphik, « MICI – La déminéralisation osseuse au cours des MICI », CREGG. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/la-demineralisation-osseuse-au-cours-des-mici/>

- [51] A. Habtezion, M. S. Silverberg, R. Parkes, S. Mikolainis, et A. H. Steinhart, « Risk Factors for Low Bone Density in Crohn's Disease: », *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 8, n° 2, p. 87-92, mars 2002, doi: 10.1097/00054725-200203000-00003.
- [52] « Prévenir les douleurs articulaires », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/douleurs-articulaires/douleurs-matinales.html>
- [53] « Harpagophyton [H] : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 5 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/harpagophyton-h-6946.html>
- [54] « Osteoporosis - IBD Journey - Complications of IBD - Osteoporosis ». Consulté le: 31 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://crohnsandcolitis.ca/About-Crohn-s-Colitis/IBD-Journey/Complications-and-Extraintestinal-Manifestations/Osteoporosis>
- [55] « Comprendre l'ostéoporose ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/themes/osteoporose/comprendre-osteoporose>
- [56] « Manifestations dermatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin », FMC-HGE. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/manifestations-dermatologiques-au-cours-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/manifestations-dermatologiques-au-cours-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin/)
- [57] « Stomie et irritation de la peau : fiches pratiques sur la stomie : Afa Crohn RCH », AFA. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/chirurgie-stomie/fiches-pratiques-stomie/>
- [58] « Cancers et MICI », FMC-HGE. Consulté le: 5 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/cancers-et-mici/>
- [59] « Cancer de la peau (mélanome, carcinome) - Prévention & dépistage | Soleil, goudrons, irradiations, grain de beauté ». Consulté le: 17 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.centreleonberard.fr/patient-proche/cancer-pris-en-charge/cancers-de-la-peau/prevention-et-depistage>
- [60] « Érythème noueux - Troubles dermatologiques », Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/hypersensibilit%C3%A9-et-troubles-cutan%C3%A9s-r%C3%A9actifs/%C3%A9ryth%C3%A8me-noueux>
- [61] « Utiliser les anti-inflammatoires ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/medicaments/utiliser-recycler-medicaments/utiliser-anti-inflammatoires>
- [62] « Aphte de la bouche : symptômes et causes ». Consulté le: 8 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/themes/aphte/definition-symptomes-facteurs-favorisants-causes>
- [63] « Mouth Sores - IBD Journey - Complications of IBD - Mouth Sores ». Consulté le: 31 juillet 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://crohnsandcolitis.ca/About-Crohn-s-Colitis/IBD-Journey/Complications-and-Extraintestinal-Manifestations/Mouth-Sores>
- [64] « Traitement des aphtes ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/themes/aphte/traitement-medical>
- [65] « Colchicine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/colchicine-6749.html>
- [66] C. A. Maronese, M. A. Pimentel, M. M. Li, G. Genovese, A. G. Ortega-Loayza, et A. V. Marzano, « Pyoderma Gangrenosum: An Updated Literature Review on Established and Emerging Pharmacological Treatments », *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 23, n° 5, p. 615-634, sept. 2022, doi: 10.1007/s40257-022-00699-8.
- [67] E. Maverakis *et al.*, « Pyoderma gangrenosum », *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 6, n° 1, Art. n° 1, oct. 2020, doi: 10.1038/s41572-020-0213-x.

- [68] « Recommandations Crohn (maladie de) », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/crohn-maladie-de-3751.html>
- [69] C. N. Bernstein, A. Wajda, et J. F. Blanchard, « The Clustering of Other Chronic Inflammatory Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study », *Gastroenterology*, vol. 129, n° 3, p. 827-836, sept. 2005, doi: 10.1053/j.gastro.2005.06.021.
- [70] « Eye Inflammation - IBD Journey - Complications of IBD - Eye Inflammation ». Consulté le: 17 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://crohnsandcolitis.ca/About-Crohn-s-Colitis/IBD-Journey/Complications-and-Extraintestinal-Manifestations/Eye-Inflammation>
- [71] « Recommandations Infections oculaires », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/infections-oculaires-1841.html>
- [72] « Que faire en cas de sécheresse des yeux ? » Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/secheresse-oculaire/bons-reflexes-yeux-secs>
- [73] « Cholangite sclérosante primitive | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cholangite-sclerosante-primitive>
- [74] « Cholangites sclérosantes primitives – AFEF ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/cholangites-sclerosantes-primitives/>
- [75] « Baisse de la fertilité et de la fécondité : pourquoi ? » Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sterilite-pma-infertilite/baisse-de-la-fertilite-et-de-la-fecondite-pourquoi>
- [76] « Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique et grossesse », AFA. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/vivre-avec-une-mici/s-informer-a-tous-les-ages-de-la-vie/projet-denfant/mici-et-grossesse/>
- [77] G. Elbaz, A. Fich, A. Levy, G. Holcberg, et E. Sheiner, « Inflammatory bowel disease and preterm delivery », *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 90, n° 3, p. 193-197, sept. 2005, doi: 10.1016/j.ijgo.2005.06.003.
- [78] O. Stephansson *et al.*, « Crohn's Disease Is a Risk Factor for Preterm Birth », *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 8, n° 6, p. 509-515, juin 2010, doi: 10.1016/j.cgh.2010.02.014.
- [79] J. Cornish *et al.*, « A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy », *Gut*, vol. 56, n° 6, p. 830-837, juin 2007, doi: 10.1136/gut.2006.108324.
- [80] M. Hudson, G. Flett, T. S. Sinclair, P. W. Brunt, A. Templeton, et N. A. G. Mowat, « Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease », *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 58, n° 2, p. 229-237, août 1997, doi: 10.1016/S0020-7292(97)00088-X.
- [81] R. Laube *et al.*, « Knowledge and Attitudes Towards Pregnancy in Females with Inflammatory Bowel Disease: An International, Multi-centre Study », *J. Crohns Colitis*, vol. 14, n° 9, p. 1248-1255, sept. 2020, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa047.
- [82] S. G. Rajaratnam, T. W. Eglinton, P. Hider, et N. S. Fearnhead, « Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review », *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 26, n° 11, p. 1365-1374, nov. 2011, doi: 10.1007/s00384-011-1274-9.
- [83] A. Waljee, J. Waljee, A. M. Morris, et P. D. R. Higgins, « Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis », *Gut*, vol. 55, n° 11, p. 1575-1580, nov. 2006, doi: 10.1136/gut.2005.090316.
- [84] S. Lee, C. H. Seow, K. Adhikari, et A. Metcalfe, « Pregnant women with IBD are more likely to be adherent to biologic therapies than other medications », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 51, n° 5, p. 544-552, mars 2020, doi: 10.1111/apt.15596.
- [85] Y. P. Y. Leung *et al.*, « Intrapartum Corticosteroid use Significantly Increases the Risk of Gestational Diabetes in Women with Inflammatory Bowel Disease », *J. Crohns Colitis*, vol. 9, n° 3, p. 223-230, mars 2015, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv006.
- [86] « Centre de Référence sur les Agents Tératogènes », [www.le-crat.fr](http://www.le-crat.fr). Consulté le: 4 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.le-crat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=prednisolone>

- [87] C. O'Morain, P. Smethurst, C. J. Dore, et A. J. Levi, « Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. », *Gut*, vol. 25, n° 10, p. 1078-1084, oct. 1984, doi: 10.1136/gut.25.10.1078.
- [88] M. Peeters *et al.*, « Familial aggregation in Crohn's disease: Increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics », *Gastroenterology*, vol. 111, n° 3, p. 597-603, sept. 1996, doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8780562.
- [89] R. A. Bennett, P. H. Rubin, et H. Present, « Frequency of Inflammatory Bowel Disease in Offspring of Couples Both Presenting With Inflammatory Bowel Disease », vol. 100, n° 6, 1991.
- [90] H. Gordon, F. Trier Moller, V. Andersen, et M. Harbord, « Heritability in Inflammatory Bowel Disease: From the First Twin Study to Genome-Wide Association Studies », *Inflamm. Bowel Dis.*, p. 1, avr. 2015, doi: 10.1097/MIB.0000000000000393.
- [91] Z. Zelinkova, P. C. Stokkers, K. Van Der Linde, E. J. Kuipers, M. P. Peppelenbosch, et C. P. J. Van Der Woude, « Maternal imprinting and female predominance in familial Crohn's disease », *J. Crohns Colitis*, vol. 6, n° 7, p. 771-776, août 2012, doi: 10.1016/j.crohns.2012.01.002.
- [92] A. R. Barclay, R. K. Russell, M. L. Wilson, W. H. Gilmour, J. Satsangi, et D. C. Wilson, « Systematic Review: The Role of Breastfeeding in the Development of Pediatric Inflammatory Bowel Disease », *J. Pediatr.*, vol. 155, n° 3, p. 421-426, sept. 2009, doi: 10.1016/j.jpeds.2009.03.017.
- [93] M. Julsgaard *et al.*, « Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection », *Gastroenterology*, vol. 151, n° 1, p. 110-119, juill. 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.002.
- [94] « Actualité - Retour d'information sur le PRAC de février 2022 (7 – 10 février) », ANSM. Consulté le: 15 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-fevrier-2022-7-10-fevrier>
- [95] « IMETH 10 mg cp séc », VIDAL. Consulté le: 2 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/imeth-10-mg-cp-sec-90763.html>
- [96] « Les complications de la rectocolite hémorragique », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/rectocolite-hemorragique/complications.html>
- [97] « Fiches de recommandations : Colite aiguë grave », CREGG. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/colite-aigue-grave/>
- [98] « Les complications de la maladie de Crohn », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/complications.html>
- [99] « La chirurgie dans la maladie de Crohn », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/chirurgie.html>
- [100] S. Anamorphik, « MICI – La place de la chirurgie dans les traitements », CREGG. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/la-place-de-la-chirurgie-dans-les-traitements/>
- [101] « La chirurgie dans la rectocolite hémorragique », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/rectocolite-hemorragique/chirurgie.html>
- [102] « Rectocolite hémorragique : quel traitement ? » Consulté le: 8 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/traitement>
- [103] A. N. Sasson, A. N. Ananthakrishnan, et M. Raman, « Diet in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases », *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 19, n° 3, p. 425-435.e3, mars 2021, doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.054.
- [104] « Les habitudes alimentaires des malades de Crohn et de RCH – Observatoire National des MICI ». Consulté le: 7 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/bibliotheque-de-donnees/nutrition/les-habitudes-alimentaires-des-malades-de-crohn-et-de-rch/>

- [105] D. Owczarek, « Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases », *World J. Gastroenterol.*, vol. 22, n° 3, p. 895, 2016, doi: 10.3748/wjg.v22.i3.895.
- [106] A. Raffner Basson *et al.*, « Replacing Animal Protein with Soy-Pea Protein in an “American Diet” Controls Murine Crohn Disease–Like Ileitis Regardless of Firmicutes: Bacteroidetes Ratio », *J. Nutr.*, vol. 151, n° 3, p. 579-590, mars 2021, doi: 10.1093/jn/nxaa386.
- [107] E. Cabré, « Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease », *World J. Gastroenterol.*, vol. 18, n° 29, p. 3814, 2012, doi: 10.3748/wjg.v18.i29.3814.
- [108] G. Tenore *et al.*, « Intestinal Anti-Inflammatory Effect of a Peptide Derived from Gastrointestinal Digestion of Buffalo (*Bubalus bubalis*) Mozzarella Cheese », *Nutrients*, vol. 11, n° 3, p. 610, mars 2019, doi: 10.3390/nu11030610.
- [109] A. Milajerdi, N. Ebrahimi-Daryani, L. A. Dieleman, B. Larijani, et A. Esmailzadeh, « Association of Dietary Fiber, Fruit, and Vegetable Consumption with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Adv. Nutr.*, vol. 12, n° 3, p. 735-743, mai 2021, doi: 10.1093/advances/nmaa145.
- [110] A. N. Ananthakrishnan *et al.*, « High School Diet and Risk of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis », *Inflamm. Bowel Dis.*, p. 1, juill. 2015, doi: 10.1097/MIB.0000000000000501.
- [111] C. M. Triggs *et al.*, « Dietary factors in chronic inflammation: Food tolerances and intolerances of a New Zealand Caucasian Crohn’s disease population », *Chronic Inflamm. Mutat. Hum. Dis.*, vol. 690, n° 1, p. 123-138, août 2010, doi: 10.1016/j.mrfmmm.2010.01.020.
- [112] M. J. E. Campmans-Kuijpers et G. Dijkstra, « Food and Food Groups in Inflammatory Bowel Disease (IBD): The Design of the Groningen Anti-Inflammatory Diet (GrAID) », *Nutrients*, vol. 13, n° 4, p. 1067, mars 2021, doi: 10.3390/nu13041067.
- [113] E. A. Magee, L. M. Edmond, S. M. Tasker, S. C. Kong, R. Curno, et J. H. Cummings, « Associations between diet and disease activity in ulcerative colitis patients using a novel method of data analysis », *Nutr. J.*, vol. 4, n° 1, p. 7, déc. 2005, doi: 10.1186/1475-2891-4-7.
- [114] « Fiches de recommandations : Alimentation et MICI », CREGG. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/alimentation-et-mici/>
- [115] M. Song, W. S. Garrett, et A. T. Chan, « Nutrients, Foods, and Colorectal Cancer Prevention », *Gastroenterology*, vol. 148, n° 6, p. 1244-1260.e16, mai 2015, doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.035.
- [116] G. Cara, « Un additif alimentaire couramment utilisé altérerait le microbiote et l’environnement intestinal humain », Salle de presse de l’Inserm. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/un-additif-alimentaire-couramment-utilise-altererait-le-microbiote-et-lenvironnement-intestinal-humain/44394/>
- [117] J. V. Martino, J. Van Limbergen, et L. E. Cahill, « The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation », *Front. Pediatr.*, vol. 5, p. 96, mai 2017, doi: 10.3389/fped.2017.00096.
- [118] Y. Li et S. S. Hecht, « Carcinogenic components of tobacco and tobacco smoke: A 2022 update », *Food Chem. Toxicol.*, vol. 165, p. 113179, juill. 2022, doi: 10.1016/j.fct.2022.113179.
- [119] « www.ligue-cancer.net », La ligue contre le cancer. Consulté le: 2 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/56-morbihan/actualites/tabac-et-cancer>
- [120] A. Ananthakrishnan, « Epidemiology and risk factors for IBD », *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12, 3 mars 2015.
- [121] « JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d’hépatogastroentérologie et d’oncologie digestive ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/tabac-et-mici-epidemiologie-et-impact-sur-le>
- [122] C. Fantodji, P. Jantchou, M.-E. Parent, et M.-C. Rousseau, « Appendectomy and risk for inflammatory bowel disease: effect of age and time post appendectomy – a cohort study », *BMJ Open Gastroenterol.*, vol. 9, n° 1, p. e000925, juill. 2022, doi: 10.1136/bmjgast-2022-000925.
- [123] Y. Harnoy *et al.*, « Effect of appendectomy on colonic inflammation and neoplasia in experimental ulcerative colitis », *Br. J. Surg.*, vol. 103, n° 11, p. 1530-1538, oct. 2016, doi: 10.1002/bjs.10209.

- [124] W.-S. Chung, S. Chung, C.-Y. Hsu, et C.-L. Lin, « Risk of Inflammatory Bowel Disease Following Appendectomy in Adulthood », *Front. Med.*, vol. 8, p. 661752, juin 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.661752.
- [125] A. Duchêne et M. Marty, « Epidémiologie de l'appendicectomie en France », 2012.
- [126] « Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 30 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1638478/fr/contraception-chez-la-femme-a-risque-cardiovasculaire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1638478/fr/contraception-chez-la-femme-a-risque-cardiovasculaire)
- [127] « La contraception en France - Focus - Les mémos de la démo », Ined - Institut national d'études démographiques. Consulté le: 30 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/focus/contraception-france-2017/>
- [128] L. B. Zapata, M. E. Paulen, C. Cansino, P. A. Marchbanks, et K. M. Curtis, « Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: A systematic review », *Contraception*, vol. 82, n° 1, p. 72-85, juill. 2010, doi: 10.1016/j.contraception.2010.02.012.
- [129] « CCD NT380 SHORT disp IU forme T + kit pose - Parapharmacie », VIDAL. Consulté le: 16 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/ccd-nt380-short-disp-iu-forme-t-kit-pose-147621.html>
- [130] I. ANAES AFSSAPS, « Recommandations pour la pratique clinique : stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme ».
- [131] O. Grossi et T. Généreau, « Corticoïdes et... infections, dopage, chirurgie et sexualité », *Rev. Médecine Interne*, vol. 34, n° 5, p. 269-278, mai 2013, doi: 10.1016/j.revmed.2012.12.008.
- [132] C. Asselin, « Facebook les chiffres et statistiques essentiels en 2022-2023 en France et dans le Monde ». Consulté le: 29 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://blog.digimind.com/fr/agences/facebook-chiffres-essentiels>
- [133] « 210 000 Français atteints d'une MICI (Crohn ou RCH) : étude de leur prise en charge thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 16 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/20444-210-000-francais-atteints-d-une-mici-crohn-ou-rch-etude-de-leur-prise-en-charge-therapeutique.html>
- [134] B.-M. Florance *et al.*, « Osteopathy improves the severity of irritable bowel syndrome: a pilot randomized sham-controlled study », *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 24, n° 8, p. 944-949, août 2012, doi: 10.1097/MEG.0b013e3283543eb7.
- [135] « Association François-Aupetit », *Wikipédia*. 26 octobre 2023. Consulté le: 6 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Association\\_Fran%C3%A7ois-Aupetit&oldid=209036352](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Association_Fran%C3%A7ois-Aupetit&oldid=209036352)
- [136] S. Anamorphik, « MICI – Les étapes du traitement médical », CREGG. Consulté le: 11 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-etapes-du-traitement-medical/>
- [137] « \*Corticoïdes : Les points essentiels ». Consulté le: 11 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-les-points-essentiels>
- [138] R. C. GETAID, GREGG, SNFGE, « Conseil de pratique - Indications et suivi des corticoïdes », p. 4, avril 2019.
- [139] « JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». Consulté le: 11 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/insuffisance-surrenale-larret-dune-corticot>
- [140] « ENTOCORT 3 mg gél (µgle gastrorésis) », VIDAL. Consulté le: 11 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/entocort-3-mg-gel-mcgle-gastroresis-6123.html>
- [141] « MIKICORT 3 mg gél gastrorésis », VIDAL. Consulté le: 11 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/mikicort-3-mg-gel-gastroresis-128772.html>

- [142] Laurence, « Cortisone Info : comment prendre un traitement par cortisone », Cortisone Info. Consulté le: 11 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://cortisone-info.com/generalites/modalites-de-prise/>
- [143] « CORTANCYL 20 mg cp séc », VIDAL. Consulté le: 13 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cortancyl-20-mg-cp-sec-4500.html>
- [144] « SOLUPRED 20 mg cp orodispers », VIDAL. Consulté le: 13 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/solupred-20-mg-cp-orodispers-15221.html>
- [145] « Corticoïdes : CORTANCYL®, SOLUPRED®, SOLUMEDROL®, CELESTENE®, BETNESOL®, COLOFOAM® », GETAID. Consulté le: 13 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-corticoïdes-cortancyl-solupred-solumedrol-celestene-betnesol-colofoam>
- [146] « Place des 5-ASA dans le traitement des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin », FMC-HGE. Consulté le: 11 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2009-paris/place-des-5-asa-dans-le-traitement-des-maladies-inflammatoires-cryptogenetiques-de-lintestin-2/>
- [147] F. S. Velayos, J. P. Terdiman, et J. M. Walsh, « Effect of 5-Aminosalicylate Use on Colorectal Cancer and Dysplasia Risk: A Systematic Review and Metaanalysis of Observational Studies », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 100, n° 6, p. 1345-1353, juin 2005, doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41442.x.
- [148] « Dérivés aminosalicyles : ROWASA®, FIVASA®, PENTASA®, DIPENTUM®, SALAZOPYRINE®, QUADRASA® », GETAID. Consulté le: 11 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-derives-aminosalicyles-rowasa-fivasa-pentasa-dipentum-salazopyrine-quadrasa>
- [149] « Immuno-suppresseurs et MICI », FMC-HGE. Consulté le: 11 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2005-paris/immuno-suppresseurs-et-mici/>
- [150] « Azathioprine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 4 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/azathioprine-469.html>
- [151] « Résumé des caractéristiques du produit - IMUREL 50 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 4 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64204250&typedoc=R#RcpFertGrossAlait>
- [152] « IMUREL 50 mg cp pellic », VIDAL. Consulté le: 11 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/imurel-50-mg-cp-pellic-65182.html>
- [153] P. du contact N. du contact, « Méthotrexate », CREGG. Consulté le: 13 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/comment-prescrire-les-traitements-des-mici/methotrexate/>
- [154] « Méthotrexate : Ledertrexate®, Méthotrexate®, Metoject®, Nordimet®, Novatrex® », GETAID. Consulté le: 13 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-methotrexate-ledertrexate-methotrexate-metoject-nordimet-novatrex>
- [155] B. Friedman et B. Cronstein, « Mécanisme d'action du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde », *Rev. Rhum.*, vol. 87, n° 2, p. 92-98, mars 2020, doi: 10.1016/j.rhum.2020.01.005.
- [156] « Méthotrexate : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 13 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/methotrexate-2347.html>
- [157] « JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». Consulté le: 13 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/ciclosporine-dans-les-colite-aigues-graves>
- [158] « Ciclosporine : NEORAL®, SANDIMMUN® », GETAID. Consulté le: 13 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/la-ciclosporine-neoral-sandimmun>

- [159] « NEORAL 100 mg/mL sol buv », VIDAL. Consulté le: 13 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/neoral-100-mg-mL-sol-buv-11606.html>
- [160] « Tout savoir sur les biothérapies ». Consulté le: 13 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/comprendre-les-differents-medicaments/tout-savoir-sur-les-biotherapies>
- [161] « Quelles biothérapies en première ligne dans la RCH ? », FMC-HGE. Consulté le: 15 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2021-paris/quelles-biotherapies-en-premiere-ligne-dans-la-rch/>
- [162] « ZEPOSIA (ozanimod (chlorhydrate d')) - Rectocolite hémorragique (RCH) », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 20 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3352182/fr/zeposia-ozanimod-chlorhydrate-d-rectocolite-hemorragique-rch](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352182/fr/zeposia-ozanimod-chlorhydrate-d-rectocolite-hemorragique-rch)
- [163] « Meddispar - 3400930199336 - REMSIMA ». Consulté le: 16 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/REMSIMA-120-B-1/\(type\)/name/\(value\)/remsima/\(cip\)/3400930199336#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/REMSIMA-120-B-1/(type)/name/(value)/remsima/(cip)/3400930199336#nav-buttons)
- [164] « Adalimumab : HUMIRA® AMGEVITA®, IMRALDI®, IDACIO®, HYRIMOZ®, HULIO®, YUFLYMA®, AMSPARITY® », GETAID. Consulté le: 16 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/ladalimumab-humira>
- [165] « SIMPONI 100 mg sol inj en seringue préremplie », VIDAL. Consulté le: 16 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/simponi-100-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-133696.html>
- [166] « Infliximab (REMICADE®) - Bioréfèrent [Acthera] ». Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/Infliximab\\_\\_REMICADEJ\\_.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Infliximab__REMICADEJ_.html)
- [167] « Certolizumab Pegol : CIMZIA® », GETAID. Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/certolizumab-pegol-cimzia>
- [168] « Résultat de recherche », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 15 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/fc\\_2875171/fr/resultat-de-recherche](https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/fr/resultat-de-recherche)
- [169] « REMSIMA 120 mg sol inj en seringue préremplie », VIDAL. Consulté le: 15 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/remsima-120-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-208077.html>
- [170] « Fiche info - REMSIMA 120 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 15 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68279040#>
- [171] « AMGEVITA 20 mg sol inj en seringue préremplie », VIDAL. Consulté le: 16 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/amgevita-20-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-180068.html>
- [172] « Meddispar - 3400930116500 - HUMIRA ». Consulté le: 16 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/HUMIRA-80-B-2/\(type\)/name/\(value\)/humira/\(cip\)/3400930116500#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/HUMIRA-80-B-2/(type)/name/(value)/humira/(cip)/3400930116500#nav-buttons)
- [173] « Médicaments biosimilaires », ANSM. Consulté le: 16 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/medicaments-biosimilaires>
- [174] « HUMIRA 20 mg sol inj en seringue préremplie », VIDAL. Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/humira-20-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-187161.html>
- [175] « Vedolizumab (ENTYVIO®) [Acthera] ». Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/Vedolizumab\\_\\_ENTYVIOJ\\_\\_1.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/Vedolizumab__ENTYVIOJ__1.html)
- [176] « ENTYVIO 108 mg sol inj en seringue préremplie », VIDAL. Consulté le: 20 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/entyvio-108-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-213022.html>
- [177] B. G. Feagan *et al.*, « Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease », *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, n° 20, p. 1946-1960, nov. 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1602773.

- [178] « Meddispar - 3400937484954 - STELARA ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/STELARA-90-B-1/\(type\)/name/\(value\)/stelara/\(cip\)/3400937484954#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/STELARA-90-B-1/(type)/name/(value)/stelara/(cip)/3400937484954#nav-buttons)
- [179] « Les nouvelles molécules orales dans les MICI », FMC-HGE. Consulté le: 10 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/mici-les-nouvelles-molecules-orales/>
- [180] D. O, « Les kinases JAK et leurs inhibiteurs en dermatologie : mécanismes d'action et panorama », Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie. Consulté le: 10 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.realites-dermatologiques.com/2020/12/les-kinases-jak-et-leurs-inhibiteurs-en-dermatologie-mecanismes-daction-et-panorama/>
- [181] Arrêté du 5 mai 2023 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
- [182] HAS - Haute Autorité de Santé, « Jyseleca 100 et 200 mg - avis favorable au remboursement chez l'homme. », févr. 2023. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20059\\_JYSELECA\\_PIS\\_INS\\_AvisDef\\_CT20059.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20059_JYSELECA_PIS_INS_AvisDef_CT20059.pdf)
- [183] « JYSELECA : extension de prise en charge chez l'homme », VIDAL. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30224-joyseleca-extension-de-prise-en-charge-chez-l-39-homme.html>
- [184] « Meddispar - 3400930215227 - JYSELECA ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/JYSELECA-200-FL-30/\(type\)/name/\(value\)/joyseleca/\(cip\)/3400930215227#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/JYSELECA-200-FL-30/(type)/name/(value)/joyseleca/(cip)/3400930215227#nav-buttons)
- [185] « Information de sécurité - Inhibiteurs de Janus kinase et traite », ANSM. Consulté le: 20 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/inhibiteurs-de-janus-kinase-et-traitement-des-maladies-inflammatoires-chroniques-restrictions-dutilisation-pour-diminuer-le-risque-deffets-indesirables-graves>
- [186] « Fiches de recommandations : Principes du traitement des lésions ano-périnéales (LAP) de la maladie de Crohn », CREGG. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/principes-du-traitement-des-lesions-ano-perineales-lap-de-la-maladie-de-crohn/>
- [187] « Pochite : diagnostic et traitement », FMC-HGE. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/pochite-diagnostic-et-traitement/>
- [188] « Pathologie - Data pathologies — Data ameli ». Consulté le: 16 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho\\_niv1=Maladies%20neurologiques%20ou%20d%C3%A9g%C3%A9n%C3%A9ratives&refine.patho\\_niv2=Maladie%20de%20Parkinson](https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho_niv1=Maladies%20neurologiques%20ou%20d%C3%A9g%C3%A9n%C3%A9ratives&refine.patho_niv2=Maladie%20de%20Parkinson)
- [189] W. J. Sandborn *et al.*, « Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies », *The Lancet*, vol. 401, n° 10383, p. 1159-1171, avr. 2023, doi: 10.1016/S0140-6736(23)00061-2.
- [190] W. J. Sandborn *et al.*, « Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis », *Gastroenterology*, vol. 158, n° 3, p. 550-561, févr. 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2019.10.035.
- [191] G. D'Haens *et al.*, « A phase II study of laquinimod in Crohn's disease », *Gut*, vol. 64, n° 8, p. 1227-1235, août 2015, doi: 10.1136/gutjnl-2014-307118.
- [192] « JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/etrolizumab-en-traitement-dinduction-de-la-maladie-de-crohn-moderée-sevère-premiers>
- [193] M. Coskun, S. Vermeire, et O. H. Nielsen, « Novel Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Disease », *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 38, n° 2, p. 127-142, févr. 2017, doi: 10.1016/j.tips.2016.10.014.

- [194] DGS\_Anne.M et DGS\_Anne.M, « Le calendrier des vaccinations », Ministère de la Santé et de la Prévention. Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
- [195] « Vaccinations chez les patients atteints de MICI », GETAID. Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/recommandations/vaccinations-chez-les-patients-atteints-de-mici>
- [196] « Vaccinations des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations ». Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=322>
- [197] F. F. française de nutrition HAS Haute Autorité de Santé, « Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte - Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». novembre 2019. Consulté le: 13 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p\\_3120236](https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3120236)
- [198] HAS - Haute Autorité de Santé, « Rapport d'évaluation - Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer », mars 2011. Consulté le: 16 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewi11ei71-D9AhU6VKQEHauQD5sQFnoECA0QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.has-sante.fr%2Fupload%2Fdocs%2Fapplication%2Fpdf%2F2011-11%2Frapport\\_devaluation\\_bilan\\_martial\\_carence\\_2011-11-09\\_17-21-31\\_723.pdf&usg=AOvVaw2dNyik1QOGGYSTIQHrehO](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewi11ei71-D9AhU6VKQEHauQD5sQFnoECA0QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.has-sante.fr%2Fupload%2Fdocs%2Fapplication%2Fpdf%2F2011-11%2Frapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf&usg=AOvVaw2dNyik1QOGGYSTIQHrehO)
- [199] U. Bartels, N. S. Pedersen, et S. Jarnum, « Iron Absorption and Serum Ferritin in Chronic Inflammatory Bowel Disease », *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 13, n° 6, p. 649-656, sept. 1978, doi: 10.3109/00365527809181777.
- [200] T. M. Hansen, N. E. Hansen, H. S. Birgens, B. Helund, et I. Lorenzen, « Serum Ferritin and the Assessment of Iron Deficiency in Rheumatoid Arthritis », *Scand. J. Rheumatol.*, vol. 12, n° 4, p. 353-359, janv. 1983, doi: 10.3109/03009748309099740.
- [201] « TARDYFERON 80 mg cp pellic », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/tardyferon-80-mg-cp-pellic-165607.html>
- [202] A. K. Malinowski et A. Murji, « Carence en fer et anémie ferriprive durant la grossesse », *CMAJ Can. Med. Assoc. J.*, vol. 193, n° 39, p. E1545-E1546, oct. 2021, doi: 10.1503/cmaj.210007-f.
- [203] « Fer - Complément alimentaire - VIDAL ». Consulté le: 6 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/fer.html>
- [204] Nguyen M, Tadi P., « Iron Supplementation ». Consulté le: 9 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557376/>
- [205] « Fer (médicament) », *Wikipédia*. 20 août 2023. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fer\\_\(m%C3%A9dicament\)&oldid=207087446](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fer_(m%C3%A9dicament)&oldid=207087446)
- [206] « TIMOFEROL 50 mg cp enr », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/timoferol-50-mg-cp-enr-150903.html>
- [207] « FERO-GRAD VITAMINE C 500 cp enr », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/fero-grad-vitamine-c-500-cp-enr-6715.html>
- [208] « Dioxyde de titane dans les denrées alimentaires : tout doit disparaître ». Consulté le: 29 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/dioxyde-de-titane-dans-les-denrees-alimentaires-tout-doit-disparaitre>
- [209] « Dioxyde de titane », Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/dioxyde-de-titane>
- [210] « FUMAFER 66 mg cp pellic », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/fumafer-66-mg-cp-pellic-7215.html>

- [211] S. Anamorphik, « MICI – Questions autour du cancer », CREGG. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/questions-autour-du-cancer/>
- [212] « Anémie : rendre supportable la supplémentation en fer ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/51888/0/NewsDetails.aspx>
- [213] K. Erichsen *et al.*, « Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease », *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 40, n° 9, p. 1058-1065, janv. 2005, doi: 10.1080/00365520510023198.
- [214] K. Erichsen, T. Hausken, R. J. Ulvik, A. Svardal, A. Berstad, et R. K. Berge, « Ferrous Fumarate Deteriorated Plasma Antioxidant Status in Patients with Crohn Disease », *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 38, n° 5, p. 543-548, janv. 2003, doi: 10.1080/00365520310000771.
- [215] « Information de sécurité - Spécialités à base de fer pour inject », ANSM. Consulté le: 14 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/specialites-a-base-de-fer-pour-injection-intraveineuse-iv-specialites-non-interchangeables-et-risque-dereur-medicamenteuse>
- [216] T. Hlavaty, « Higher vitamin D serum concentration increases health related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases », *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, n° 42, p. 15787, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15787.
- [217] V. P. Mouli et A. N. Ananthakrishnan, « Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 39, n° 2, p. 125-136, janv. 2014, doi: 10.1111/apt.12553.
- [218] « Calcium et vitamine D ». Consulté le: 11 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/calcium-et-vitamine-d>
- [219] « Carence en vitamine B12 - Troubles de la nutrition », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/vitamines/carence-en-vitamine-b12>
- [220] « VITAMINE B12 GERDA 1000 µg sol buv/inj IM », VIDAL. Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/vitamine-b12-gerda-1000-mcg-sol-buv-inj-im-17721.html>
- [221] « Traitement de l'anémie ». Consulté le: 9 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bouches-du-rhone/assure/sante/themes/anemie/traitement>
- [222] A. canadienne d'inspection des aliments Gouvernement du Canada, « Interdiction de la vente de farine blanche non enrichie et de produits contenant de la farine blanche non enrichie ». Consulté le: 21 juin 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://inspection.canada.ca/etiquetage-des-aliments/etiquetage/industrie/cereales-et-les-produits-de-boulangerie/farine-blanche-non-enrichie/fra/1415915977878/1415915979471>
- [223] Y. Pan *et al.*, « Associations between Folate and Vitamin B12 Levels and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis », *Nutrients*, vol. 9, n° 4, p. 382, avr. 2017, doi: 10.3390/nu9040382.
- [224] « SPECIAFOLDINE 5 mg cp », VIDAL. Consulté le: 1 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/speciafoldine-5-mg-cp-15405.html>
- [225] « Vitamine B9 - Complément alimentaire », VIDAL. Consulté le: 1 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b9-m-acide-folique.html>
- [226] « Zinc - Complément alimentaire », VIDAL. Consulté le: 1 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/zinc.html>
- [227] « Carence en zinc - Troubles de la nutrition », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 1 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/min%C3%A9raux/carence-en-zinc>
- [228] « Excès de zinc - Troubles de la nutrition », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 1 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/min%C3%A9raux/exc%C3%A8s-de-zinc>

- [229] « Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux », Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consulté le: 4 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>
- [230] « RUBOZINC 15 mg gél », VIDAL. Consulté le: 1 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/rubozinc-15-mg-gel-14649.html>
- [231] « Le calcium : pourquoi et comment en consommer ? », Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consulté le: 11 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium-pourquoi-et-comment-en-consommer>
- [232] « Calcium : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 11 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/calcium-724.html>
- [233] S. Anamorphik, « Coloscopie : préparation, déroulement & complications de l'examen », CREGG. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/tube-digestif/coloscopie-preparation-deroulement-complications-de-lexamen/>
- [234] « Résumé des caractéristiques du produit - COLOPEG, poudre pour solution buvable - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63486220&typedoc=R>
- [235] « CEDI - Préparation CITRAFLEET ». Consulté le: 13 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.centre-endoscopie.info/preparation-citrafleet-28.html>
- [236] « Résumé des caractéristiques du produit - CITRAFLEET, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 13 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68885675&typedoc=R>
- [237] « Résumé des caractéristiques du produit - KLEAN-PREP, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 13 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69706253&typedoc=R>
- [238] « Résumé des caractéristiques du produit - MOVIPREP, poudre pour solution buvable - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61095956&typedoc=R>
- [239] « Résumé des caractéristiques du produit - COLOKIT, comprimé - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63813519&typedoc=R>
- [240] « IZINOVA sol diluer pour sol buv », VIDAL. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/izinova-sol-diluer-pour-sol-buv-130302.html>
- [241] « EDUCTYL suppos effervescent adultes », VIDAL. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/eductyl-suppos-effervescent-adultes-5847.html>
- [242] « Résumé des caractéristiques du produit - FORTRANS, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69559248&typedoc=R>
- [243] « NORGALAX gel rect en récipient unidose », VIDAL. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/norgalax-gel-rect-en-recipient-unidose-11949.html>
- [244] « Notice patient - NORGALAX, gel rectal en récipient unidose - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69281980&typedoc=N>

- [245] « NORMACOL LAVEMENT sol rect en récipient unidose adulte », VIDAL. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/normacol-lavement-sol-rect-en-recipient-unidose-adulte-11962.html>
- [246] « XIMEPEG pdre p sol buv », VIDAL. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ximepeg-pdre-p-sol-buv-182766.html>
- [247] B. Veauthier et J. R. Hornecker, « Crohn's Disease: Diagnosis and Management », *Am. Fam. Physician*, vol. 98, n° 11, p. 661-669, déc. 2018.
- [248] « SMECTA 3 g pdre p susp buv en sachet orange vanille », VIDAL. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/smecta-3-g-pdre-p-susp-buv-en-sachet-orange-vanille-157282.html>
- [249] « Résumé des caractéristiques du produit - SMECTA 3 g ORANGE-VANILLE, poudre pour suspension buvable en sachet - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69584073&typedoc=R>
- [250] « TIORFAN 100 mg gél », VIDAL. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/tiorfan-100-mg-gel-16429.html>
- [251] « TIORFAN 4 mg/ml susp buv nourrisson enfant », VIDAL. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/tiorfan-4-mg-ml-susp-buv-nourrisson-enfant-209626.html>
- [252] « RACECADOTRIL BIOGARAN CONSEIL 100 mg gél », VIDAL. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/racecadotril-biogaran-conseil-100-mg-gel-157042.html>
- [253] « theriaque.org ». Consulté le: 11 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.theriaque.org/apps/monographie/view/critere\\_choix.php?critere=CC\\_CONSEIL&id=1694](https://www.theriaque.org/apps/monographie/view/critere_choix.php?critere=CC_CONSEIL&id=1694)
- [254] « La constipation dans les MICI : Afa Crohn RCH », AFA. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/alimentation-et-mici/adapter-son-alimentation/alimentation-symptomes/constipation/>
- [255] « Notice patient - DULCOLAX 5 mg, comprimé enrobé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=65323898>
- [256] « Résumé des caractéristiques du produit - DULCOLAX 10 mg, suppositoire - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64835956&typedoc=R>
- [257] « Résumé des caractéristiques du produit - FORLAX 10 g, poudre pour solution buvable en sachet - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69298346&typedoc=R>
- [258] « Résumé des caractéristiques du produit - EDUCTYL ADULTES, suppositoire effervescent - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68550890&typedoc=R>
- [259] « LANSOYL gel oral en pot framboise », VIDAL. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/lansoyl-gel-oral-en-pot-framboise-9887.html>
- [260] « MICROLAX MACROGOL 5,9 g pdre p sol buv supprimé », VIDAL. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/microlax-macrogol-5-9-g-pdre-p-sol-buv-127260.html>
- [261] « PSYLLIUM LANGLEBERT graines plante en vrac », VIDAL. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/psyllium-langlebert-graines-plante-en-vrac-232337.html>

- [262] « Nausées et vomissements : que faire ? » Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne].  
 Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/nausee-vomissement/que-faire-cas-faut-consulter>
- [263] « Nausées | Fondation contre le Cancer ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne].  
 Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/effets-secondaires/que-faire-en-cas-de-nauses>
- [264] « VOGALENE 0,1 % sol buv en flacon », VIDAL. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne].  
 Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/vogalene-0-1-sol-buv-en-flacon-17836.html>
- [265] « CARBOLEVURE gél adultes », VIDAL. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/carbolevure-gel-adultes-3099.html>
- [266] « CHARBON DE BELLOC 125 mg caps molle », VIDAL. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/charbon-de-belloc-125-mg-caps-molle-3555.html>
- [267] « Siméticone : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/simeticone-1275.html>
- [268] « POLYSILANE UPSA gel oral en sachet-dose », VIDAL. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/polysilane-upsa-gel-oral-en-sachet-dose-13520.html>
- [269] « Résumé des caractéristiques du produit - CARBOSYLANE, gélule - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67885195&typedoc=R>
- [270] « Comment prévenir les brûlures d'estomac », VIDAL. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/brulures-estomac-rgo/prevention.html>
- [271] « Effets secondaires des IPP au long cours », FMC-HGE. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
- [272] DREES (direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques), « Les ventes d'anti-acides et d'anti-ulcéreux depuis vingt ans : des substitutions en faveur des médicaments les plus récents ». Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewiA3-CdzKeCAxVaaqQEHTnuD3MQFnOECBAQAQ&url=https%3A%2F%2Fdrees.solidarites-sante.gouv.fr%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Fer172.pdf&usg=AOvVaw3KlOk1dMIEbBiMthFupaK&opi=89978449>
- [273] « Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits)
- [274] « Résumé des caractéristiques du produit - GAVISCON, suspension buvable en flacon - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63636264&typedoc=R>
- [275] « CIMETIDINE ARROW 200 mg cp efferv », VIDAL. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cimetidine-arrow-200-mg-cp-efferv-3869.html>
- [276] CREGG, « Fiche de recommandations alimentaires ». Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewisqKJg6iCAxWKV6QEHTaRB3kQFnOECBwQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.cregg.org%2Fwordpress%2Fwp-content%2Fuploads%2F2012%2F06%2Fdocuments-n-ballonnement.pdf&usg=AOvVaw25L7gdPsbAwNkVHv0Ytqun&opi=89978449>

- [277] Le moniteur des pharmacies, « Phytothérapie et troubles digestifs », vol. Cahier 2 du n°3271, 27 avril 2019. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3271/phytotherapie-et-troubles-digestifs.html>
- [278] « Petite centaurée - Phytothérapie », VIDAL. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/petite-centauree-centaurium-erythraea.html>
- [279] « Gentiane jaune - Phytothérapie », VIDAL. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gentiane-jaune-gentiana-lutea.html>
- [280] « Genévrier - Phytothérapie », VIDAL. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/genevrier-juniperus-communis.html>
- [281] « Fenugrec - Phytothérapie », VIDAL. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/fenugrec-trigonella-foenum-graecum.html>
- [282] « La phytothérapie dans le traitement des digestions difficiles », VIDAL. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/digestion-difficile/phytotherapie-plantes.html>
- [283] « Mélisse - Phytothérapie », VIDAL. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/melisse-melissa-officinalis.html>
- [284] « Menthe poivrée - Phytothérapie », VIDAL. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/menthe-poivree-mentha-piperita.html>
- [285] « Fenouil - Phytothérapie », VIDAL. Consulté le: 3 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/fenouil-foeniculum-vulgare.html>
- [286] G. Calixto Andrade *et al.*, « Consumption of Ultra-Processed Food and Its Association with Sociodemographic Characteristics and Diet Quality in a Representative Sample of French Adults », *Nutrients*, vol. 13, n° 2, p. 682, févr. 2021, doi: 10.3390/nu13020682.
- [287] A. nationale, « Rapport d'information n°767 - 16e législature », Assemblée nationale. Consulté le: 31 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/rapports/ots/116b0767\\_rapport-information](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/rapports/ots/116b0767_rapport-information)
- [288] C.-H. Lo *et al.*, « Ultra-processed Foods and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Prospective Cohort Study », *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 20, n° 6, p. e1323-e1337, juin 2022, doi: 10.1016/j.cgh.2021.08.031.
- [289] J. Chen *et al.*, « Intake of Ultra-processed Foods Is Associated with an Increased Risk of Crohn's Disease: A Cross-sectional and Prospective Analysis of 187 154 Participants in the UK Biobank », *J. Crohns Colitis*, vol. 17, n° 4, p. 535-552, avr. 2023, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac167.
- [290] E. Cerin, « Références nutritionnelles en protéines, lipides, glucides et fibres (adultes et personnes âgées) », Cerin. Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cerin.org/articles/references-nutritionnelles-proteines-lipides-glucides-fibres-adultes-personnes-agees/>
- [291] « Les protéines », Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-prot%C3%A9ines>
- [292] SPF, « Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007) ». Consulté le: 1 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/statut-en-vitamine-d-de-la-population-adulte-en-france-l-etude-nationale-nutrition-sante-enns-2006-20073>
- [293] « Vitamine D : des surdoses dangereuses dues à des erreurs ». Consulté le: 1 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/66001/0/NewsDetails.aspx>

- [294] « La nutrivigilance », Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consulté le: 1 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/tout-savoir-sur-le-dispositif-de-nutrivigilance>
- [295] C. Reinoso Webb *et al.*, « Differential Susceptibility to T Cell-Induced Colitis in Mice: Role of the Intestinal Microbiota », *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 24, n° 2, p. 361-379, janv. 2018, doi: 10.1093/ibd/izx014.
- [296] H. Sokol *et al.*, « Fungal microbiota dysbiosis in IBD », *Gut*, vol. 66, n° 6, p. 1039-1048, juin 2017, doi: 10.1136/gutjnl-2015-310746.
- [297] « Actualité - Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès », ANSM. Consulté le: 12 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-ces-medicaments-ne-pourront-plus-etre-presentes-en-libre-acces>
- [298] « Qu'est-ce qu'une MICI (Maladie inflammatoire chronique de l'intestin) ? », AFA. Consulté le: 12 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/comprendre-la-maladie/mici-maladie-inflammatoire-chronique-intestin/>

## Serment de Galien

*Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,*
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement,*
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*