



HAL
open science

Biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales à l'officine : place du pharmacien et enquête chez les patients

Yohann Barkats

► **To cite this version:**

Yohann Barkats. Biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales à l'officine : place du pharmacien et enquête chez les patients. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04627134

HAL Id: dumas-04627134

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04627134v1>

Submitted on 27 Jun 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 FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 26 JUIN 2024

PAR

M. Yohann BARKATS

Né le 23/01/1997 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**BIOETHERAPIES DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES INTESTINALES A L'OFFICINE : PLACE DU
PHARMACIEN ET ENQUÊTE CHEZ LES PATIENTS**

JURY :

Président : Dr Aurélie LEROYER, Maître de Conférences, Laboratoire d'Hématologie et
d'Immunologie, Faculté de Pharmacie (Aix-Marseille Université)

Membres : Dr Vincent THERY, titulaire, Pharmacie du Marché (Marseille)
Dr Daisy MAZIER, titulaire, Pharmacie de Saint-Just (Marseille)

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

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 BERGELFRANC, 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 Flora GLATIGNY

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
Mme Aurélie LEROYER
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 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 CRYPTOLOGAMIE, 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 DESMACHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	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 CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI 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

PROFESSEURS

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

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

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

À mon jury,

Un grand merci à ma directrice de thèse, Dr Aurélie LEROYER, pour m'avoir suivi tout au long de ce travail. Merci pour votre patience et vos multiples relectures. Vos conseils et votre disponibilité m'ont été d'une grande aide. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Dr Vincent THERY, merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Veuillez recevoir l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

Au Dr Daisy MAZIER, merci pour l'intérêt que vous portez à ce travail, et merci d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury. Veuillez trouver l'expression de mes remerciements les plus sincères.

À tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à l'enquête,

À l'équipe de gastro-entérologie de la clinique Chantecler (Marseille), en particulier Marjorie TEISSIER, notamment pour les documents fournis en lien avec la thèse, et les médecins Dr VALANTIN et Dr SIZUN-MARILLIER, ainsi qu'à celle du Centre Hospitalier d'Aubagne, dont le Dr Héloïse CAPELLE, Pharmacien Praticien Hospitalier, et les médecins Dr Stéphanie DE MONTIGNY-LENHARDT et Dr Fabrice EDORH, pour avoir participé à la transmission de mon questionnaire à vos patients MICI sous biothérapie délivrée en officine de ville.

Au groupe Facebook '« MICI » c'est pour la vie ??? (Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)' pour avoir également favorisé la diffusion du questionnaire.

Aux patients, merci d'avoir contribué à cette enquête.

À tous ceux qui ont pris une part active dans mon parcours professionnel, merci de m'avoir accepté dans vos officines et PUI pour mes différents stages et d'avoir ainsi pu participer à ma formation en me délivrant tout votre savoir.

À l'équipe de la Pharmacie du Lycée (Intermarché Saint-Loup, Marseille), merci pour ce super stage de sixième année, vous m'avez donné des bases solides pour ma pratique professionnelle, et merci encore pour vos cours personnalisés, notamment sur les pathologies oculaires à l'officine.

À l'équipe de la PUI de l'Hôpital Sainte-Marguerite (Marseille), merci pour votre gentillesse, et de m'avoir permis d'appliquer mes connaissances sur la conciliation médicamenteuse.

À l'équipe de la Pharmacie de la Parette (Intermarché Saint-Jean-du-Désert, Marseille),

À l'équipe de la Pharmacie des Olives (Marseille),

À l'équipe de la Pharmacie des Moulins (Allauch), vous avez été mon premier stage, et le plus important, diront certains, vous m'avez donné le goût de l'officine, même si mon cœur balançait avec l'Internat.

À ma famille,

À mes parents, merci pour votre soutien pendant toute ma scolarité et mes années d'étude. Vous avez tout fait pour que je puisse en arriver là aujourd'hui. Je ne vous remercierai jamais assez. Vous êtes les meilleurs parents du monde, je vous aime.

À ma « petite » sœur Elsa, pour notre complicité depuis petits. Je suis très fier de ce que tu es devenue, et je suis sûr que tu t'épanouiras quel que soit l'endroit où tu atterriras, même à 6 000 km d'ici ! (Et promis, on viendra te voir de temps en temps).

À mes grands-parents, merci pour tout l'amour que vous me donnez, vos bons petits plats ou goûters que vous nous préparez chaque fois, et merci pour tous les bons moments passés ensemble (les différentes balades, les après-midis à jouer aux cartes...). Je vous aime.

Aux autres membres de ma famille, à Marseille et ailleurs, répartis aux quatre coins du monde, merci pour les moments agréables partagés (fêtes et autres). Je vous aime.

Une pensée également pour mes ancêtres, qui, de Là-Haut, veillent sur nous. Merci pour tout ce que vous avez fait. Vous resterez toujours dans mon cœur.

À mes amis, dont je ne citerai pas les noms, mais vous vous reconnaîtrez.

À ceux qui ont fait un bout de scolarité avec moi, dont notre petit groupe des « Bad Boys ».

À ceux des cours du mardi soir, merci pour la bonne ambiance que vous apportez, qu'on aime retrouver après parfois des dures journées.

À ceux de la fac avec lesquels nous nous retrouvions régulièrement en cours, avec lesquels nous partageons nos pauses, nos révisions à la BU, sans compter nos multiples journées passées en visio pour certain(e)s, notamment pendant la période COVID.

Au groupe 1, le meilleur groupe de TP !

Une mention spéciale à ma binôme, Dr Océ', merci d'avoir partagé avec moi tous ces TP et ED, notre complémentarité nous aura bien aidés... Sans oublier la prise des ronéos, les pauses au patio...

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
LISTE DES FIGURES.....	19
LISTE DES TABLEAUX.....	22
LISTE DES ANNEXES	22
INTRODUCTION.....	23
PARTIE 1 : RAPPELS ANATOMIQUES, HISTOLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES	24
ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE : L'APPAREIL DIGESTIF	24
HISTOLOGIE	28
LE MICROBIOTE INTESTINAL	32
RAPPELS IMMUNOLOGIQUES.....	32
<i>Le système immunitaire.....</i>	<i>32</i>
L'immunité innée	32
L'immunité adaptative.....	34
<i>Structure d'un anticorps (Ac).....</i>	<i>35</i>
<i>La défense immunologique de l'appareil digestif.....</i>	<i>36</i>
<i>Cytokines.....</i>	<i>38</i>
Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α).....	38
PARTIE 2 : LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN :	
MALADIE DE CROHN ET RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE.....	40
1) DEFINITIONS.....	40
2) EPIDEMIOLOGIE.....	41
3) PHYSIOPATHOLOGIE.....	43
<i>Susceptibilité génétique.....</i>	<i>44</i>
<i>Facteurs environnementaux</i>	<i>45</i>
<i>Dysbiose</i>	<i>46</i>
<i>Désordres immunologiques.....</i>	<i>49</i>
Altération de la barrière intestinale.....	49
Dérégulation de l'immunité innée	49
L'implication des polynucléaires neutrophiles (PNN) dans la physiopathologie	50
L'implication des monocytes/macrophages dans la physiopathologie	52

L'implication des cellules dendritiques dans la physiopathologie.....	53
Dérégulation de l'immunité adaptative	54
4) CLINIQUE/SYMPTOMES : MANIFESTATIONS INTESTINALES ET EXTRA-INTESTINALES	55
<i>Manifestations intestinales</i>	55
<i>Manifestations extra-intestinales</i>	55
5) EVOLUTION ET COMPLICATIONS	56
<i>Complications aiguës</i>	56
<i>Complications chroniques, à long terme</i>	57
6) SCORES DE SEVERITE DE LA POUSSEE INFLAMMATOIRE	58
<i>Pour la rectocolite hémorragique</i>	58
Le score de Truelove et Witts.....	58
Le score de Lichtiger	58
Le score de Mayo ou UC-DAI (<i>Ulcerative Colitis - Disease Activity Index</i>)	59
<i>Pour la maladie de Crohn</i>	60
L'indice de Best ou CDAI (<i>Crohn Disease Activity Index</i>).....	60
L'indice de Harvey-Bradshaw (HBI)	62
L'indice de Van Hees	63
7) DIAGNOSTIC	64
<i>Diagnostic biologique</i>	64
<i>Imagerie</i>	65
Les techniques endoscopiques.....	65
A. L'iléo-coloscopie	65
B. Vidéocapsule endoscopique	67
C. L'entéroscopie.....	67
Les techniques radiologiques.....	68
A. Echographie abdominale.....	68
B. Scanner abdomino-pelvien.....	68
C. Entéro-IRM.....	69
8) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	69
<i>Entre une MICI et une autre cause d'inflammation digestive</i>	69
<i>Entre MC et RCH</i>	70
PARTIE 3 : PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS.....	72
1) PREMIERE INTENTION.....	76
<i>Mesures hygiéno-diététiques</i>	76
Concernant la nutrition	76
Concernant l'activité physique	77

Concernant la régulation des émotions.....	77
Autres mesures	78
<i>Traitement symptomatique adjuvant</i>	78
<i>Traitements d'induction et de maintien de la rémission</i>	79
Dérivés aminosalicylés : anti-inflammatoires intestinaux.....	79
Principaux effets indésirables.....	81
Surveillance	81
Corticoïdes.....	82
Corticoïdes d'action systémique	82
Principaux effets indésirables.....	83
Surveillance	84
Corticoïdes d'action locale (voie orale ou rectale)	84
Immunosuppresseurs	85
Azathioprine (IMUREL).....	85
Inhibiteurs de Janus kinases (anti-JAK).....	85
Le méthotrexate (IMETH, IZIXATE, METOJECT, NORDIMET).....	86
2) DEUXIEME ET TROISIEME INTENTION : BIOTHERAPIES : ANTI-TNF / USTEKINUMAB /	
VEDOLIZUMAB	87
<i>Notions générales sur les biothérapies</i>	87
Définitions	87
Nomenclature.....	88
Fabrication.....	89
Conditions de prescription et délivrance	90
Effets indésirables communs	92
Pharmacocinétique.....	92
<i>Biothérapies indiquées dans les MICI et disponibles dans les officines françaises</i>	93
Historique des biothérapies dans les MICI.....	93
Biothérapies actuelles	93
Les anti-TNF α	95
Les principaux effets indésirables (59,89,106,114).....	96
Adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires).....	97
Infliximab (REMSIMA).....	99
Golimumab (SIMPONI).....	101
L'anti-interleukine (IL)-12/23 : Ustekinumab (STELARA).....	103
L'anti-intégrine $\alpha_4\beta_7$: Vedolizumab (ENTYVIO).....	105
<i>Utilisation en pratique : conseils aux patients et rôle du pharmacien</i>	108
Conseils généraux communs à toutes les biothérapies	108

Conseils spécifiques à chaque biothérapie	110
Adalimumab (HUMIRA et biosimilaires)	110
Utilisation du stylo et de la seringue	110
Conservation (Vidal)	110
Infliximab (REMSIMA)	111
Utilisation du stylo et de la seringue	111
Conservation (Vidal)	113
Que faire en cas d'oubli ? (Vidal)	114
Golimumab (SIMPONI)	114
Utilisation du stylo et de la seringue	114
Conservation (Vidal)	116
Que faire en cas d'oubli ? (Vidal)	116
Ustékinumab (STELARA).....	116
Utilisation de la seringue.....	116
Conservation.....	116
Que faire en cas d'oubli ?.....	116
Védolizumab (ENTYVIO).....	117
Utilisation de la seringue et du stylo	117
Conservation (Vidal)	119
Que faire en cas d'oubli ? (Vidal)	119
<i>Cas particuliers : Exposition paternelle, grossesse et allaitement (128)</i>	<i>120</i>
Exposition paternelle	120
Grossesse	120
Allaitement	120
<i>Limites des biothérapies</i>	<i>121</i>
3) DERNIERE INTENTION : TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	121
PARTIE 4 : ENQUÊTE CHEZ LES PATIENTS MICI	122
MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	122
CARACTERISTIQUES ET OBJECTIFS DE L'ENQUETE	122
CRITERES D'INCLUSION.....	122
RÉSULTATS.....	123
<i>Les patients, leur maladie et leur traitement</i>	<i>123</i>
<i>L'injection en pratique.....</i>	<i>130</i>
<i>Qualité de vie des patients.....</i>	<i>139</i>
<i>Place du pharmacien d'officine selon le patient</i>	<i>144</i>
DISCUSSION.....	146

<i>Analyse de l'enquête</i>	146
<i>Limites</i>	146
CONCLUSION	147
BIBLIOGRAPHIE	148
ANNEXES	160
SERMENT DE GALIEN	170

« 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. »

LISTE DES ABREVIATIONS

- 5-ASA** : Acide 5-amino-salicylique
- Ac** : Anticorps
- ADA** : Adalimumab
- ALAT** : Alanine aminotransférase
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANCA** : *Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody*
- ASAT** : Aspartate aminotransférase
- ASCA** : *Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibody*
- AUT** : Aliments Ultra-Transformés
- BCR** : *B Cell Receptor*
- CARD15** : *Caspase recruitment domain-containing protein 15*
- CBC** : *Crypt Base Columnar cells*
- CCR** : Cancer colorectal
- CDED** : *Crohn's Disease Exclusion Diet*
- CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- CPA** : Cellule Présentatrice d'Antigène
- CRP** : Protéine C réactive
- DAMP** : *Damage Associated Molecular Pattern*
- DCI** : Dénomination Commune Internationale
- ELISA** : *Enzyme-linked ImmunoSorbent Assay*
- EMA** : *European Medicines Agency* (= Agence européenne des médicaments)
- GALT** : *Gut Associated Lymphoid Tissue*
- GGT** : Gamma-glutamyl transférase
- GMB** : Golimumab
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- IDE** : Infirmier(e) diplômé(e) d'Etat
- IFX** : Infliximab
- Ig** : Immunoglobuline
- IL** : Interleukine
- LB** : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

MadCAM-1 : *Mucosal addressin Cell Adhesion Molecule-1*

MALT : *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*

MAPK : Protéines Kinases Activées par des Mitogènes

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MLCK : *Myosin Light Chain Kinase*

NET : *Neutrophil Extracellular Traps* (= Piège Extracellulaire Neutrophile)

NFκB : *Nuclear Factor kappa B*

NLR : *Nod-like Receptor*

NOD2 : *Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2*

PAL : Phosphatase alcaline

PAMP : *Pathogen Associated Molecular Pattern*

PNN : Polynucléaire Neutrophile

PRR : *Pattern Recognition Receptor*

RCH : Rectocolite Hémorragique

ROS : *Reactive Oxygen Species* (= Espèces Réactives de l'Oxygène)

RKZ : Risankizumab

SI : Système immunitaire

SMR : Service Médical Rendu

TCR : *T Cell Receptor*

TLR : *Toll-like Receptor*

TNFα : *Tumor Necrosis Factor alpha* (= Facteur de nécrose tumorale alpha)

USK : Ustékinumab

VDZ : Védolizumab

VS : Vitesse de Sédimentation

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : L'APPAREIL DIGESTIF (5).....	24
FIGURE 2 : L'ESTOMAC (6) :	25
FIGURE 3 : LES TROIS PARTIES DE L'INTESTIN GRELE : LE DUODENUM, LE JEJUNUM ET L'ILEUM (2)	26
FIGURE 4 : LE GROS INTESTIN ET SES PRINCIPALES PARTIES : LE CAECUM, LE COLON, ET LE RECTUM (7).....	27
FIGURE 5 : SCHEMA DE L'HISTOLOGIE DU TUBE DIGESTIF, AVEC SES QUATRE COUCHES : MUQUEUSE, SOUS-MUQUEUSE, MUSCULEUSE, ET SEREUSE/ADVENTICE (9)	28
FIGURE 6 : STRUCTURE D'UN ANTICORPS (19) : EN BLEU LES CHAINES LOURDES (HEAVY, H), EN ROSE LES CHAINES LEGERES (LIGHT, L).	35
FIGURE 7 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU GALT (20).....	37
FIGURE 8 : CASCADE DE SIGNALISATION EN REPOSE A LA LIAISON DU TNF A SON RECEPTEUR (23)	39
FIGURE 9 : LES QUATRE STADES EPIDEMIOLOGIQUES (3,4) : EVOLUTION DE L'INCIDENCE (EN ORANGE) ET DE LA PREVALENCE (EN BLEU) EN FONCTION DES DIFFERENTES ZONES GEOGRAPHIQUES MONDIALES....	41
FIGURE 10 : CARTE MONDIALE DES STADES EPIDEMIOLOGIQUES DE L'EVOLUTION DES MICI EN 2020 (28,29) : EN VERT, LES PAYS DONT ON OBSERVE UNE EMERGENCE DES MICI ; EN JAUNE, LES PAYS DONT L'INCIDENCE ACCELERE ; EN ORANGE, LES PAYS DONT LA PREVALENCE AUGMENTE, L'INCIDENCE S'ETANT STABILISEE.	42
FIGURE 11 : ALTERATION DU MICROBIOTE BACTERIEN INTESTINAL DES PATIENTS ATTEINTS DE MICI PAR RAPPORT AUX SUJETS SAINS. LES FLECHES VERS LE HAUT MONTRENT UNE AUGMENTATION, CELLES VERS LE BAS UNE DIMINUTION, ET LES HORIZONTALES INDIQUENT QU'IL N'Y A PAS DE CHANGEMENT...	48
FIGURE 12 : ROLE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES DANS LES MICI (17): A GAUCHE, LEUR ROLE PHYSIOLOGIQUE DANS UN COLON SAIN, A DROITE LEUR IMPLICATION DANS LA PATHOLOGIE.	51
FIGURE 13 : ROLE DES MACROPHAGES, CELLULES DENDRITIQUES ET AUTRES CELLULES IMMUNITAIRES DANS LES MICI (17) : A GAUCHE, LEUR ROLE PHYSIOLOGIQUE DE DEFENSE, A DROITE LE ROLE QU'ILS JOUENT DANS LA PATHOLOGIE.	53
FIGURE 14 : SCORE DE MAYO OU UC-DAI (64).....	59
FIGURE 15 : INDICE DE BEST OU CDAI (66)	60
FIGURE 16 : INDICE DE HARVEY-BRADSHAW (67).....	62
FIGURE 17 : INDICE DE VAN HEES (68)	63
FIGURE 18 : ASPECTS HISTOLOGIQUES DE LA RCH ET DE LA MC APRES BIOPSIE (IMAGES DU PR J.-F. FLEJOU, HOPITAL SAINT-ANTOINE, PARIS) (24).....	66
FIGURE 19 : RECOMMANDATIONS DE LA PRISE EN CHARGE DE LA RCH (VIDAL RECO MISE A JOUR DU 14/03/2024)	73

FIGURE 20 : RECOMMANDATIONS DE LA PRISE EN CHARGE POUR LA MC (VIDAL RECO MISE A JOUR DU 18/03/2024)	75
FIGURE 21 : LES DIX ITEMS DE L'IBD DISK (86).....	78
FIGURE 22 : PRODUCTION DES ACM PAR LA TECHNIQUE DES HYBRIDOMES (102).....	89
FIGURE 23 : SITUATIONS DANS LAQUELLE LA PRESCRIPTION D'UN BIOMEDICAMENT EST ENVISAGEE (97)	91
FIGURE 24 : VUE GLOBALE DE L'ACTION DES ANTICORPS MONOCLONAUX UTILISES DANS LES MICI (112)....	95
FIGURE 25 : PRESENTATION HUMIRA STYLO ET SERINGUE (115)	97
FIGURE 26 : PRESENTATION DU STYLO ET DE LA SERINGUE REMSIMA (SOURCE : GUIDE D'AUTO-INJECTION (116))	99
FIGURE 27 : SCHEMA POSOLOGIQUE REMSIMA	99
FIGURE 28 : PRESENTATION STYLO PRE-REPLI SIMPONI « SMARTJECT » (117)	101
FIGURE 29 : PRESENTATION SERINGUE PRE-REPLIE SIMPONI (117).....	101
FIGURE 30 : SCHEMA POSOLOGIQUE SIMPONI	102
FIGURE 31 : MECANISME D'ACTION DE L'USTEKINUMAB : ANTAGONISTE SPECIFIQUE DE LA SOUS-UNITE P40 COMMUNE A L'IL-12 ET L'IL-23 (118).....	103
FIGURE 32 : PRESENTATION DE LA SERINGUE STELARA (119)	104
FIGURE 33 : PRESENTATION DU FLACON STELARA (119).....	104
FIGURE 34 : SCHEMA POSOLOGIQUE STELARA.....	105
FIGURE 35 : MECANISME D'ACTION DU VEDOLIZUMAB : BLOCAGE DE L'INTERACTION ENTRE MADCAM-1 DE LA CELLULE ENDOTHELIALE ET L'INTEGRINE A4B7 DU LT MEMOIRE (120).....	106
FIGURE 36 : PRESENTATION D'ENTYVIO EN SERINGUE PRE-REPLIE, AVANT ET APRES UTILISATION (122).....	106
FIGURE 37 : PRESENTATION D'ENTYVIO EN STYLO PRE-REPLI, AVANT ET APRES UTILISATION (122).....	107
FIGURE 38 : SCHEMA POSOLOGIQUE ENTYVIO	107
FIGURE 39 : UTILISATION DU STYLO REMSIMA EN SOUS-CUTANE (SOURCE : GUIDE D'AUTO-INJECTION (116)).....	111
FIGURE 40 : UTILISATION DE LA SERINGUE REMSIMA EN SOUS-CUTANE (SOURCE : GUIDE D'AUTO-INJECTION (116))	112
FIGURE 41 : CARTE PATIENT REMSIMA (124).....	113
FIGURE 42 : UTILISATION SIMPONI STYLO EN SOUS-CUTANE (117)	114
FIGURE 43 : UTILISATION SIMPONI EN SERINGUE PRE-REPLIE (117)	115
FIGURE 44 : UTILISATION DE LA SERINGUE D'ENTYVIO EN INJECTION SOUS-CUTANEE (122).....	117
FIGURE 45 : UTILISATION DU STYLO D'ENTYVIO EN INJECTION SOUS-CUTANEE (122)	118
FIGURE 46 : CARTE ALERTE PATIENT ENTYVIO (127)	119
FIGURE 47 : EFFECTIFS EN FONCTION DES CLASSES D'AGE.....	123
FIGURE 48 : POURCENTAGES DES PATIENTS TRAITES POUR UNE MC, UNE RCH OU UNE COLITE MICROSCOPIQUE	124

FIGURE 49 : EFFECTIFS EN FONCTION DES CLASSES D'AGE POUR LA RCH ET LA MC	124
FIGURE 50 : POURCENTAGES QUE REPRESENTENT CHAQUE BIOTHERAPIE PARMI LES PATIENTS REPONDEURS	125
FIGURE 51 : COMPARAISON DES BIOTHERAPIES PAR TYPE DE MICI	126
FIGURE 52 : DEBUT DU TRAITEMENT PAR LEUR BIOTHERAPIE ACTUELLE	127
FIGURE 53 : FREQUENCES DES INJECTIONS POUR LES DIFFERENTES BIOTHERAPIES	127
FIGURE 54 : POURCENTAGES DES FORMES STYLO ET SERINGUE	129
FIGURE 55 : POURCENTAGES DES BIOTHERAPIES POUR CHAQUE FORME STYLO (A) OU SERINGUE (B) PRE- REMP LIS	129
FIGURE 56 : EFFECTIFS DE STYLOS ET SERINGUES POUR CHAQUE BIOTHERAPIE	130
FIGURE 57 : POURCENTAGES DES REPONSES A LA QUESTION « FAITES-VOUS VOS INJECTIONS VOUS-MEMES ? »	131
FIGURE 58 : POUR LES PATIENTS QUI S'AUTO-INJECTENT, COMMENT ONT-ILS APPRIS A REALISER LEUR INJECTION ?	131
FIGURE 59 : POURCENTAGES DES REPONSES A LA QUESTION « VOUS ARRIVE-T-IL D'OUBLIER, VOLONTAIREMENT OU INVOLONTAIREMENT, DE VOUS PIQUER ? »	132
FIGURE 60 : MOYENS UTILISES POUR SE SOUVENIR DU MOMENT DE L'INJECTION	133
FIGURE 61 : CONSERVATION DE LA BIOTHERAPIE.....	133
FIGURE 62 : GESTION DU TRAITEMENT EN CAS DE VOYAGE	134
FIGURE 63 : EFFETS INDESIRABLES RESSENTIS PAR LES PATIENTS SOUS BIOTHERAPIES	135
FIGURE 64 : ANCIEN TRAITEMENT DES PATIENTS AVANT DE PASSER A LEUR BIOTHERAPIE ACTUELLE	139
FIGURE 65 : POURCENTAGES DES REPONSES DES PATIENTS A LA QUESTION « RESSENTEZ-VOUS UN BENEFICE, EN TERMES DE FREQUENCE ET/OU D'INTENSITE DES CRISES, PAR RAPPORT A VOTRE ANCIEN TRAITEMENT ? »	141
FIGURE 66 : EFFECTIFS DES PATIENTS EN REMISSION (TOTALE OU PARTIELLE) OU NON, POUR CHAQUE BIOTHERAPIE	142
FIGURE 67 : EVALUATION DES PATIENTS SUR L'AMELIORATION DE LEUR QUALITE DE VIE : EN ABCISSE, L'ECHELLE DE 0 (PAS D'AMELIORATION) A 10 (AMELIORATION MAXIMALE), ET EN ORDONNEE, LES EFFECTIFS (POURCENTAGES ENTRE PARENTHESES)	142
FIGURE 68 : POURCENTAGES DES REPONSES A LA QUESTION « PENSEZ-VOUS AVOIR EU ASSEZ D'EXPLICATIONS ET DE CONSEILS CONCERNANT VOTRE TRAITEMENT DE LA PART DU PHARMACIEN / DE L'EQUIPE OFFICINALE ? »	144

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : RESUME DE L'HISTOLOGIE DU TUBE DIGESTIF	31
TABLEAU 2 : L'ALTERATION DU MICROBIOTE DANS LES MICI (46) : CONCERNE A LA FOIS LES BACTERIES, LES CHAMPIGNONS ET LES VIRUS INTESTINAUX. A GAUCHE, LES ESPECES QUI AUGMENTENT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MICI, A DROITE LES ESPECES QUI DIMINUENT.	48
TABLEAU 3 : SCORE DE TRUELOVE ET WITTS (61)	58
TABLEAU 4 : PRINCIPALES DIFFERENCES ENTRE RCH ET MC (24,77).....	71
TABLEAU 5 : LES DERIVES AMINOSALICYLES : LES DIFFERENTS MEDICAMENTS EXISTANT, AVEC LEURS FORMES GALENIQUES ET LEURS DOSAGES (SOURCE : VIDAL)	80
TABLEAU 6 : LES CORTICOÏDES D'ACTION SYSTEMIQUE, LEURS FORMES ET DOSAGES EXISTANT (VIDAL)	83
TABLEAU 7 : LES CORTICOÏDES D'ACTION LOCALE, LEURS FORMES ET LEURS DOSAGES EXISTANT (VIDAL)..	84
TABLEAU 8 : NOMENCLATURE CLASSIQUE DES ANTICORPS MONOCLONAUX (97,99)	88
TABLEAU 9 : BIOTHERAPIES DISPONIBLES, LEURS FORMES ET LEURS DOSAGES (VIDAL).....	94
TABLEAU 10 : LES DIFFERENTS TYPES D'EFFETS INDESIRABLES (EI) EN FONCTION DE CHAQUE BIOTHERAPIE	137
TABLEAU 11 : MOYENNES ET, ENTRE CROCHETS, INTERVALLES DE CONFIANCE A 95 %, DE L'AMELIORATION DE LA QUALITE DE VIE POUR LES DIFFERENTES BIOTHERAPIES PAR MALADIE ET POUR LES DEUX MICI (RCH + MC) (ARRONDIES AU CENTIEME).....	143

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : SCORE DE LICHTIGER (62)	160
ANNEXE 2 : EXEMPLE DE PRESCRIPTION DE MEDICAMENT D'EXCEPTION.....	161
ANNEXE 3 : ECHELLE HAD	162
ANNEXE 4 : FICHE DE TRAÇABILITE DE L'INJECTION DE BIOTHERAPIE.....	164
ANNEXE 5 : ENQUETE PATIENTS BIOTHERAPIES MICI	165

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), principalement la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, sont décrites depuis l'Antiquité dans les textes anciens. Mais l'incidence et la prévalence ont fortement augmenté ces dernières années, et s'étend aux pays en voie de développement. La prise en charge globale a également évolué : aux aminosalicylés et aux corticoïdes utilisés classiquement se sont rajoutés les immunosuppresseurs avec notamment l'azathioprine et le méthotrexate, puis les biothérapies ou biomédicaments, qui sont des produits pharmaceutiques issus du domaine biologique. Ces derniers regroupent entre autres les anticorps monoclonaux, et sont utilisés principalement dans les maladies auto-immunes. Ils constituent un véritable progrès thérapeutique. Les premiers apparus sur le marché sont les anti-TNF α avec d'abord l'infliximab, puis l'adalimumab, et le golimumab, suivi par le védolizumab, anti-intégrine $\alpha_4\beta_7$, et l'ustékinumab, anti-interleukine (IL-)12/23. Au départ, ces biothérapies n'étaient disponibles qu'à l'hôpital, en perfusion. Cependant, cela représente une contrainte pour un certain nombre de patients qui doivent s'y rendre tous les mois. C'est pourquoi les industriels ont mis sur le marché une nouvelle génération de biothérapies, sous forme de stylo ou seringue pré-remplis, qui représentent un gain dans la qualité de vie de ces patients, et sont disponibles en officine.

Au cours de notre travail, nous nous demanderons quelle est la place du pharmacien dans la délivrance de ces traitements, quel est le ressenti des patients, quelles sont leurs connaissances sur leur thérapie, et quelles sont leurs attentes vis-à-vis du pharmacien d'officine.

Dans une première partie, nous ferons des rappels anatomiques, histologiques et immunologiques du système digestif. Dans une deuxième partie, nous présenterons les deux principaux types de MICI, à savoir la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, en développant notamment la physiopathologie, la clinique et le diagnostic. Dans une troisième partie, nous nous intéresserons à la prise en charge et aux traitements actuellement disponibles, en insistant sur les biothérapies et le rôle de conseil du pharmacien d'officine. Enfin, dans une dernière partie, nous exposerons les résultats de l'enquête réalisée auprès de patients atteints de MICI.

PARTIE 1 : RAPPELS ANATOMIQUES, **HISTOLOGIQUES ET** **IMMUNOLOGIQUES**

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE : L'APPAREIL DIGESTIF

L'appareil digestif correspond à l'ensemble des viscères liés à la nutrition, et qui vont rendre les aliments assimilables sous forme de nutriments (Figure 1) (1–4). Il est constitué du tube digestif, un système tubulaire musculo-membraneux, qui part de la bouche pour se terminer au niveau de l'anus, dans lequel on distingue : la cavité orale (la bouche), le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin, ainsi que des glandes digestives : glandes salivaires (parotides, submandibulaires, sublinguales), foie, pancréas. C'est par là que passe le bol digestif, qu'il est digéré, puis absorbé sous forme de nutriments.

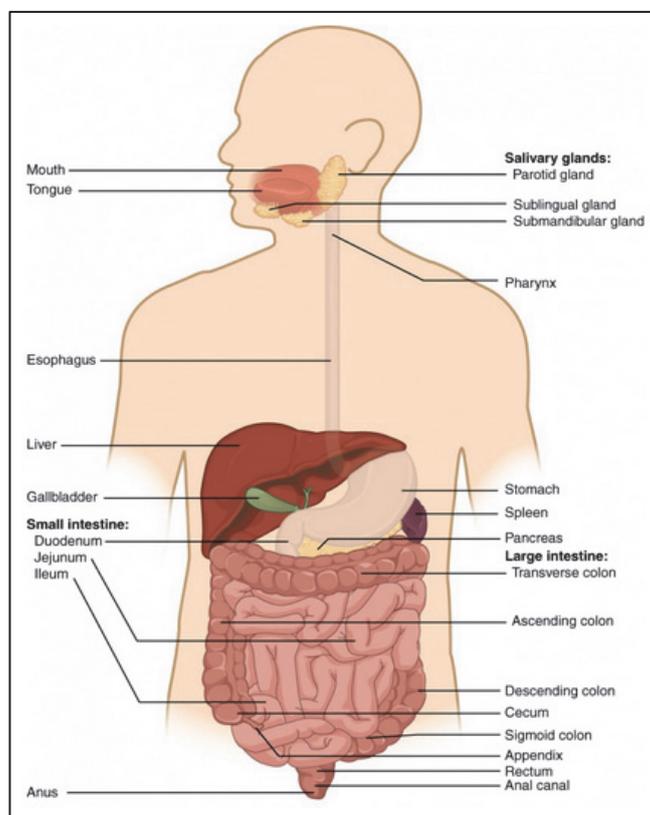


Figure 1 : L'appareil digestif (5)

La cavité orale est la partie initiale du tube digestif, elle sert à la mastication des aliments grâce aux 32 dents, à l'insalivation grâce à ses glandes salivaires, à la gustation avec les papilles gustatives de la langue, et joue un rôle dans la phonation, grâce notamment aux cordes vocales.

Le pharynx est un conduit en forme d'entonnoir irrégulier, entre la base du crâne et la partie supérieure de l'œsophage, au niveau de la sixième vertèbre cervicale (C6). Il mesure 15 centimètres de long, et est divisé en naso- ou rhinopharynx, oropharynx, et laryngo-pharynx.

L'œsophage est la partie qui suit le pharynx, il est situé en position médiane, devant la colonne vertébrale, derrière la trachée dans sa partie initiale. Il se termine dans la partie supérieure de l'abdomen, au niveau du cardia, qui est l'orifice par lequel il communique avec l'estomac. Ce cardia se situe au niveau de la dixième ou onzième vertèbre thoracique (T10-T11).

L'estomac est un réservoir musculueux, avec une forme de cornemuse, entre l'œsophage et l'intestin grêle, situé dans la partie supérieure de la cavité abdominale (épigastre et hypocondre gauche), au-dessus du côlon transverse (Figure 2). C'est dans cet organe thoraco-abdominal que le bol alimentaire est transformé en chyme, un mélange liquide, grâce notamment au suc gastrique. Il est rempli de liquide, sauf au niveau supérieur (fundus), occupé par de l'air (poche à air gastrique). Au niveau inférieur, le pylore, situé au niveau de la première vertèbre lombaire (L1), permet la communication entre l'estomac et le duodénum.

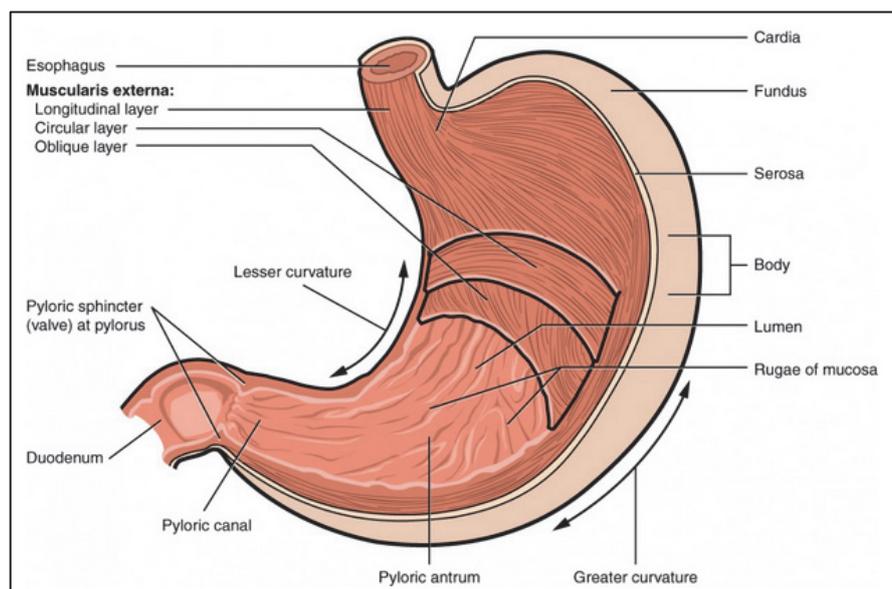


Figure 2 : L'estomac (6) :

Il est divisé en quatre parties principales : le cardia, le fundus, le corps, et le pylore.

L'intestin grêle est la partie la plus longue du tube digestif (au moins 6 mètres de long), et se situe entre l'estomac et le côlon (Figure 3). C'est ici que se fait principalement la digestion et l'absorption des aliments ainsi que des médicaments, le chyme gastrique est transformé en chyle. Cette partie du tube digestif est constituée de trois segments qui sont : le duodénum, partie initiale fixe, alors que le jéjunum et l'iléum, eux, sont mobiles. Le duodénum est lui-même divisé en quatre parties : la partie supérieure, appelée premier duodénum (D1), au niveau de laquelle on trouve l'ampoule duodénale (portion initiale dilatée), partie où l'on retrouve souvent les ulcères ; les conduits biliaire et pancréatique s'abouchent au niveau de la partie descendante, ou deuxième duodénum (D2) ; la partie horizontale, ou troisième duodénum (D3), se situe au niveau de la quatrième vertèbre lombaire (L4) ; et enfin, la partie ascendante, ou quatrième duodénum (D4), qui se termine au niveau de la deuxième vertèbre lombaire (L2), partie que l'on appelle angle duodéno-jéjunal. Entre cet angle duodéno-jéjunal et le caecum se trouvent le jéjunum et l'iléum.

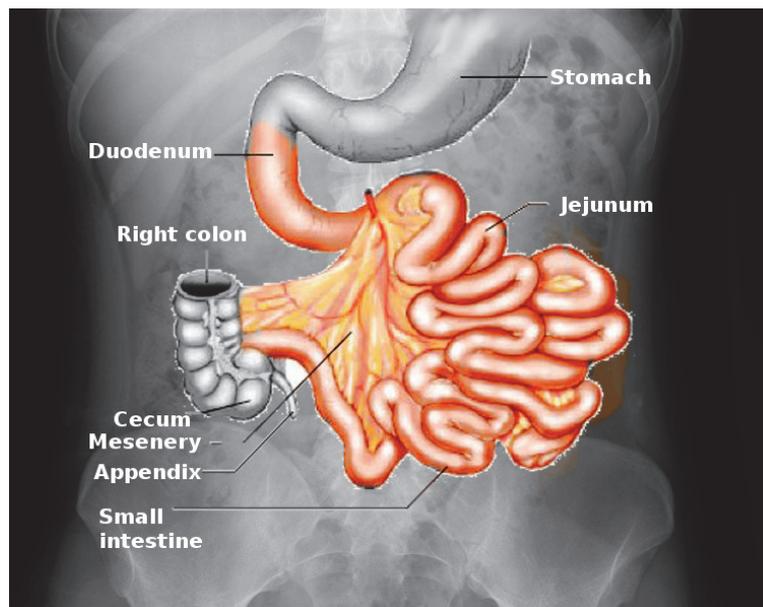


Figure 3 : Les trois parties de l'intestin grêle : le duodénum, le jéjunum et l'iléum (2)

Le gros intestin est divisé en plusieurs segments : le caecum, les côlons ascendant, transverse, descendant et ilio-pelvien, et le rectum (Figure 4). En forme de boucle, il encadre les anses intestinales. L'eau et les sels y sont réabsorbés, et les résidus alimentaires dégradés par le microbiote sont transformés en matières fécales. Il mesure 1,50 à 1,80 mètre de long, et son diamètre diminue progressivement entre le caecum (8 centimètres) et le côlon ilio-pelvien (3 à 4 centimètres), et réaugmente au niveau du rectum (6 centimètres). On appelle côlon ascendant la partie fixe entre le caecum et l'angle colique droit (angle sous-hépatique), côlon transverse la partie mobile entre l'angle colique droit et l'angle colique gauche (angle splénique), côlon descendant la partie fixe qui commence à l'angle colique gauche et se termine au niveau de la crête iliaque gauche, côlon ilio-pelvien la partie entre la crête iliaque gauche et la troisième pièce sacrée (S3) (lui-même divisé en côlon iliaque, fixe, et côlon sigmoïde ou pelvien, mobile).

Le rectum est la partie terminale du gros intestin, il se termine au niveau de l'anus, il mesure 15 centimètres de long, et 6 centimètres de large au niveau de l'ampoule rectale. Il est constitué de deux parties : l'ampoule rectale (rectum pelvien), supérieure, et le canal anal (rectum périnéal), inférieur.

Le sphincter interne, le muscle sphincter externe de l'anus, strié, et les faisceaux du muscle élévateur de l'anus participent à la défécation et permettent la continence anale.

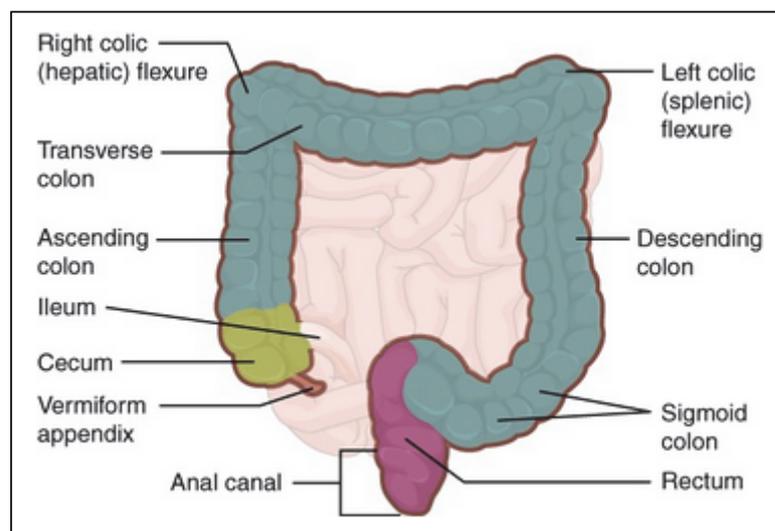


Figure 4 : Le gros intestin et ses principales parties : le caecum, le côlon, et le rectum (7)

HISTOLOGIE

Au niveau histologique, le tube digestif est constitué de quatre couches principales : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse ou adventice (Figure 5) (8). La muqueuse du tube digestif correspond à l'association de l'épithélium de revêtement et du chorion (tissu conjonctif). L'épithélium est majoritairement prismatique simple (une seule couche de cellules épithéliales cylindriques), sauf au niveau de l'œsophage où il est pavimenteux pluristratifié (ou Malpighien) non kératinisé, et sous la ligne ano-cutanée où il est pavimenteux stratifié, et progressivement kératinisé vers l'orifice anal. L'épithélium se renouvelle constamment et rapidement (en général sept jours), grâce à des cellules souches intestinales, les cellules CBC (*Crypt Base Columnar cells*), qui résident dans les cryptes de Lieberkühn. La sous-muqueuse contient certaines glandes et des vaisseaux sanguins. La musculuse est un ensemble de couches musculaires. La séreuse qui recouvre le tube digestif est le péritoine.

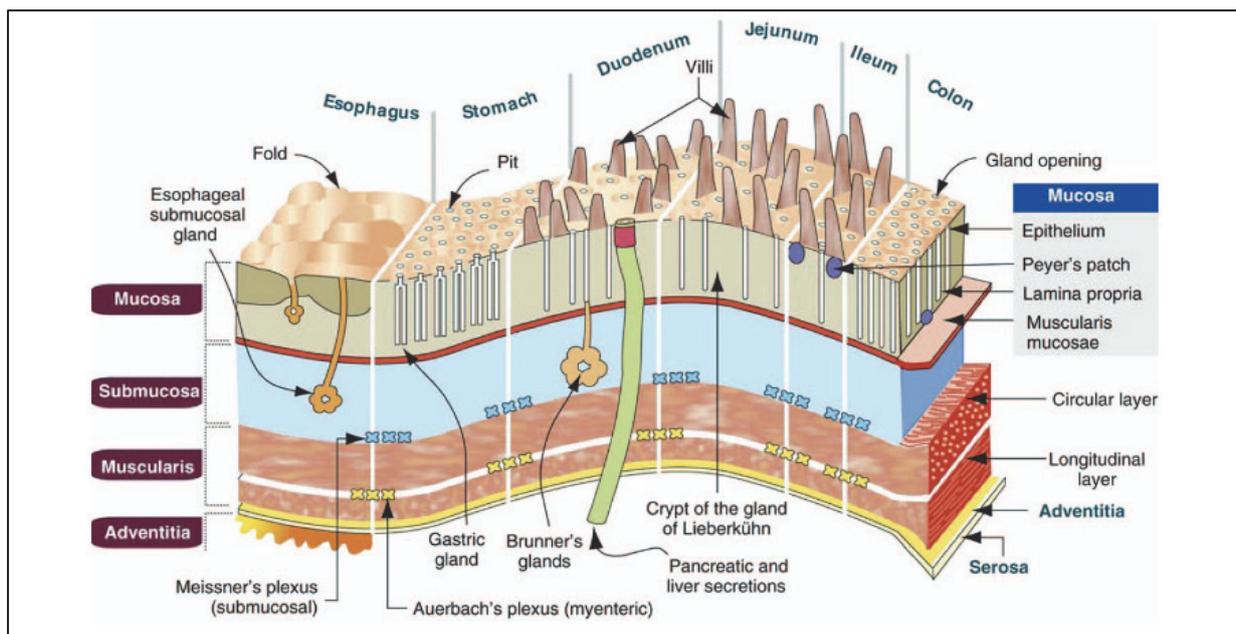


Figure 5 : Schéma de l'histologie du tube digestif, avec ses quatre couches : muqueuse, sous-muqueuse, musculuse, et séreuse/adventice (9)

Le pharynx est formé de quatre tuniques (de l'intérieur vers l'extérieur) : la muqueuse, une armature fibreuse (fascia pharyngo-basilaire), une tunique musculaire, composée de fibres musculaires striées squelettiques (muscles constricteurs et éleveurs), et une aponévrose péripharyngienne.

Entre l'œsophage et le rectum, le tube digestif est constitué de quatre tuniques concentriques (de l'intérieur vers l'extérieur) : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la fibreuse (adventice) ou séreuse (péritoine).

Au niveau de l'œsophage, l'épithélium est pavimenteux pluristratifié non kératinisé. La sous-muqueuse est riche en fibres élastiques. La musculuse est composée de fibres longitudinales en superficie et de fibres circulaires en profondeur. La couche la plus externe est l'adventice, tissu conjonctif lâche reliant l'œsophage aux autres organes du médiastin.

Au niveau de l'estomac, la muqueuse gastrique forme des plis gastriques, avec des cryptes glandulaires : on a un épithélium prismatique simple, qui comporte des glandes gastriques : elles sécrètent de l'acide au niveau du fundus et du corps, alors qu'on aura plutôt une sécrétion alcaline autour de la région pylorique ; elles sécrètent également la gastrine. Et au niveau de l'épithélium gastrique, on trouve des cellules à pôle muqueux fermé : l'épithélium sécrétoire : il est soit à sécrétion exocrine (mucus par les cellules muqueuses, acide chlorhydrique par les cellules pariétales, pepsinogène et lipase par les cellules principales), soit à sécrétion endocrine, régulant la sécrétion acide grâce à des hormones : la gastrine, la somatostatine, la sérotonine et l'histamine.

La sous-muqueuse est du tissu conjonctif, contenant notamment les vaisseaux sanguins.

La musculuse de l'estomac est épaisse, elle est constituée d'une couche superficielle longitudinale, d'une couche moyenne circulaire (sphincter pylorique) et d'une couche profonde oblique.

La séreuse est la couche de péritoine.

Au niveau de l'intestin grêle, la muqueuse intestinale a une fonction de barrière protectrice entre la lumière intestinale et le milieu interne contre les agents pathogènes extérieurs, elle joue également un rôle dans l'absorption des nutriments (10). Elle est constituée d'un épithélium prismatique simple, formant des villosités (évacinations en doigt de gant de l'épithélium et de la lamina propria (chorion)), cryptes (cryptes de Lieberkühn) et glandes intestinales. Il est différencié à sa face apicale en microvillosités (aspect en plateau strié), ce qui augmente la surface d'échange et donc facilite l'absorption des nutriments/médicaments. Les jonctions serrées entre cellules épithéliales empêchent la pénétration des bactéries intraluminales.

Cet épithélium est constitué principalement d'**entérocytes**, cellules épithéliales à noyau basal, et riches en mitochondries, témoignant d'un besoin important en énergie pour l'absorption de l'eau, des électrolytes et des nutriments (11).

Au sein de cet épithélium, on trouve également les **cellules muqueuses caliciformes** (ou **en gobelet**), qui sont des cellules glandulaires cylindriques isolées, type ouvert, qui sécrètent, par exocytose, de la mucine, une protéine hautement glycosylée, principalement codée par le gène MUC2 situé sur le chromosome 11. Cette dernière participe à la constitution du mucus, substance qui tapisse l'intestin et permet de séquestrer les micro-organismes intestinaux, commensaux ou pathogènes (12). Ce mucus contient des peptides anti-microbiens, ainsi que des IgA sécrétoires, et participe donc à la défense anti-infectieuse. Ces cellules caliciformes sont nombreuses au niveau du côlon. Elles sécrètent aussi des peptides en feuille de trèfle (TFF pour *trefoil factors*), qui participent à la formation des muqueuses, et jouent un rôle clé dans la restitution et la régénération des muqueuses.

Un autre type de cellules épithéliales, les **cellules de Paneth** (ou cellules épithéliales des cryptes), synthétise dans ce mucus des peptides antimicrobiens (défensines et lectines), et grâce à leurs propriétés amphipathiques, ces peptides lysent les membranes de certaines bactéries, des protozoaires, des moisissures et de certains virus séquestrés dans le mucus. Ces cellules sont généralement groupées à la base des cryptes de Lieberkühn, et ont une forme polyédrique (11). Elles ne sont pas présentes au niveau du côlon pour ne pas interférer avec le microbiote.

Les **cellules tuft**, des cellules épithéliales avec un appareil de microvillosités apical surdéveloppé, participent à la réponse antiparasitaire et sont impliquées dans les phénomènes d'allergies (réponse immune de type 2) (13).

Les cellules endocrines libèrent dans la circulation sanguine des hormones (sécrétine, cholécystokinine et somatostatine) qui interviennent notamment dans la régulation de la motricité et des sécrétions digestives.

Dans la muqueuse intestinale, on retrouve également, pour lutter contre un éventuel pathogène, des cellules immunitaires innées : des polynucléaires neutrophiles (PNN), des cellules dendritiques, et des monocytes/macrophages.

La musculature de l'intestin grêle est composée d'une couche circulaire profonde et d'une couche longitudinale superficielle.

Au niveau du gros intestin, les villosités disparaissent. La muqueuse rectale est faite d'un épithélium prismatique au niveau de l'ampoule rectale et de la partie supérieure du canal anal. Cet épithélium devient pavimenteux stratifié sous la ligne ano-cutanée, et progressivement kératinisé vers l'orifice anal. La musculature est constituée de deux couches de fibres musculaires lisses, l'une circulaire interne et l'autre longitudinale externe. Les fibres de la couche longitudinale s'organisent en trois faisceaux épais appelés les bandelettes longitudinales caecocoliques qui s'étendent jusqu'au rectum : une antérieure, une postéro-latérale et une postéro-médiale qui devient postéro-supérieure sur le côlon transverse. Ces bandelettes ne sont plus que deux sur le côlon sigmoïde et disparaissent sur le rectum. Entre ces bandelettes sont les haustrations coliques.

Tableau 1 : Résumé de l'histologie du tube digestif

	Œsophage	Estomac	Intestin grêle	Gros intestin
Muqueuse	Épithélium pavimenteux pluristratifié non kératinisé	Épithélium prismatique simple Épithélium sécrétoire à pôle muqueux fermé : Cellules muqueuses, pariétales, principales, G, D, entéro-chromaffines	Épithélium prismatique simple : entérocytes, cellules muqueuses caliciformes (ou en gobelet), cellules de Paneth, cellules tuft	Jusqu'à la ligne ano-cutanée : épithélium prismatique simple Sous la ligne ano-cutanée : épithélium pavimenteux stratifié, puis progressivement kératinisé vers l'orifice anal
Sous-muqueuse	Tissu conjonctif avec vaisseaux sanguins et glandes			
Musculaire	2 couches de fibres musculaires lisses : circulaire interne et longitudinale externe	Couche superficielle longitudinale, couche moyenne circulaire (sphincter pylorique) et couche profonde oblique	2 couches de fibres musculaires lisses : circulaire interne et longitudinale externe	2 couches de fibres musculaires lisses : circulaire interne et longitudinale externe
Fibreuse ou séreuse	Adventice	Séreuse = feuillet viscéral du péritoine	Séreuse = feuillet viscéral du péritoine	Séreuse = feuillet viscéral du péritoine

LE MICROBIOTE INTESTINAL

Le microbiote correspond à l'ensemble des micro-organismes qui vivent en symbiose avec l'être humain. Il s'agit principalement de bactéries, mais aussi de virus, champignons... Le microbiote intestinal est le plus important des microbiotes, avec 10^{13} micro-organismes (14). On estime entre 800 et 1000 le nombre d'espèces différentes de bactéries contenues au sein du microbiote intestinal (15). La majorité des bactéries appartient à quatre embranchements qui sont : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* et *Actinobacteria*. Cet ensemble joue un rôle important dans la fonction digestive et métabolique, notamment par la fermentation colique des nutriments, il permet le développement et la régulation du système immunitaire de l'hôte, et protège contre la colonisation intestinale par des micro-organismes pathogènes. Il existe cependant des variations intra-individuelles, le long du tube digestif, et inter-individuelles de ce microbiote intestinal.

RAPPELS IMMUNOLOGIQUES

LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire (SI) défend le corps contre le non-soi, il est composé du SI inné et du SI adaptatif (16–18).

L'immunité innée

L'immunité innée constitue la première ligne de défense contre les agents pathogènes, la réponse est rapide et non spécifique, se basant sur des motifs structuraux communs entre les différents micro-organismes. Les cellules immunitaires innées (polynucléaires neutrophiles, monocytes/macrophages et cellules dendritiques) possèdent des récepteurs de reconnaissance de ces motifs moléculaires appelés les *Pattern recognition receptors* (PRR).

Les **polynucléaires neutrophiles** (PNN) sont les cellules immunitaires les plus nombreuses dans la circulation sanguine (2,5 – 7,5 G/L) et constituent la première ligne de défense immunitaire, recrutés du sang vers le tissu inflammatoire grâce à la production de cytokines (IL-

1 β , IL-6, TNF α ...), de chimiokines (CCL8, chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL)10, *macrophage inflammatory protein 2* (MIP)-2), de facteurs de croissance (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), *Granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF)), de molécules dérivées de bactéries (formyl-méthionyl-leucyl-phenylalanine = fMLP) et acides gras à chaîne courte (SCFA pour short-chain fatty acid) (17).

Par diapédèse, ils migrent vers le lieu de l'inflammation où ils participent à l'élimination du micro-organisme pathogène en le phagocytant, en produisant un piège extracellulaire (NETose : *neutrophil extracellular traps* = NET : piège les micro-organismes dans un environnement de composés microbicides), en dégranulant, permettant le relargage de protéases comme les *matrix metalloproteinases* (MMP) et élastase, et la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui vont entraîner des dommages tissulaires et altérer la barrière épithéliale. Ils favorisent également la cicatrisation et contribuent à la réduction de l'inflammation en relarguant des facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire et des médiateurs lipidiques bénéfiques comme la protectine D1 et résolvine E1, qui empêchent le recrutement d'autres PNN et augmentent la phagocytose des PNN apoptotiques par les macrophages.

Les **monocytes** sont des cellules circulantes, le **macrophage** étant la forme résidante au niveau tissulaire du monocyte. Comme les PNN, ils ont une fonction de défense anti-infectieuse en phagocytant l'agent pathogène, mais ils ont également une fonction de présentation aux lymphocytes T (LT) de peptides dégradés associés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) : ce sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA).

Les **cellules dendritiques**, quant à elles, sont des cellules sentinelles. Elles existent sous deux formes : immatures, elles capturent l'antigène étranger grâce à leurs récepteurs de l'immunité innée, les *Toll-like receptors* (TLR), le dégradent et l'associent à une molécule de CMH classe II ; matures, elles ont la capacité de migrer vers les organes lymphoïdes secondaires, et de présenter l'antigène aux cellules immunocompétentes.

Suite à des signaux de « danger », d'origine intracellulaire comme la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par la mitochondrie, ou d'origine extracellulaire comme les cristaux d'urate, de cholestérol, protéines bactériennes..., un complexe protéique cytosolique est activé, l'**inflammasome** (16) : c'est un polymère de haut poids moléculaire à activité protéasique qui clive une pro-caspase en caspase active, qui, à son tour, va cliver le précurseur d'une cytokine et ainsi libérer dans le cytosol puis dans le milieu extracellulaire des cytokines de type interleukines (IL-1 β , IL-18). Ce mécanisme est à l'origine de l'activation des réactions inflammatoires.

L'immunité adaptative

L'immunité adaptative est l'ensemble des phénomènes par lequel l'organisme développe des mécanismes de défense spécifiques des agresseurs, comme les anticorps (Ac) et cellules immunocompétentes (16).

Au niveau cytoplasmique, la dégradation de l'antigène étranger par le protéasome en peptides antigéniques est l'une des premières étapes de l'immunité adaptative. Chaque peptide ainsi obtenu se lie alors, après avoir traversé la membrane du réticulum endoplasmique, au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de type I ou de type II, de manière non covalente, et est transporté par un flux membranaire vectoriel et permanent vers la membrane plasmique, où il est présenté au lymphocyte T (LT) de type CD8 ou de type CD4 grâce à l'interaction entre le CMH associé au peptide et son récepteur TCR (*T Cell Receptor*). La reconnaissance de l'antigène va permettre l'activation des LT et leur différenciation soit en LT CD8 cytotoxiques, soit en LT CD4 de type Th1 : c'est l'immunité adaptative à médiation **cellulaire** ; soit en LT CD4 de type Th2 : c'est l'immunité adaptative à médiation **humorale**, par laquelle les plasmocytes vont produire des anticorps (Ac) spécifiques. Après avoir reconnu l'antigène, le lymphocyte B (LB) interagit avec le LT de type Th2 par l'intermédiaire des CD40 et CD40L, ce qui permet son activation grâce aux cytokines du lymphocyte Th2 (IL-4,5,6). Le LB prolifère alors (expansion clonale), puis se différencie, au niveau du centre germinatif des organes lymphoïdes secondaires, en plasmocytes sécréteurs d'Ac et LB mémoires. Lors de la primo-infection (réponse primaire), les plasmocytes sécrètent des immunoglobulines de type IgM, alors que lors d'un second contact (réponse secondaire), ce seront plutôt des IgG, ou IgA dans les muqueuses, ou IgE.

STRUCTURE D'UN ANTICORPS (AC)

Cinq types d'Ac peuvent être sécrétés par les plasmocytes : IgG, IgA, IgM, IgE, IgD. Cependant, les plus nombreux sont les IgG, ce sont eux qui nous intéresseront ici.

L'Ac produit, de type IgG, est identique au récepteur BCR (*B Cell Receptor*) du plasmocyte qui l'a produit. Il est composé de deux paires de chaînes polypeptidiques, deux chaînes lourdes et deux chaînes légères, reliées par des ponts disulfures. Sur ces chaînes, on retrouve une partie constante (C), constituée de trois fragments sur chaque chaîne lourde (C_{H1}, C_{H2}, C_{H3}) et d'un fragment sur chaque chaîne légère (C_L), et une partie variable (V), qui, quant à elle, est constituée d'un fragment pour chaque chaîne lourde (V_H) ainsi que pour chaque chaîne légère (V_L). C'est cette partie variable qui se lie à l'Ag (Figure 6).

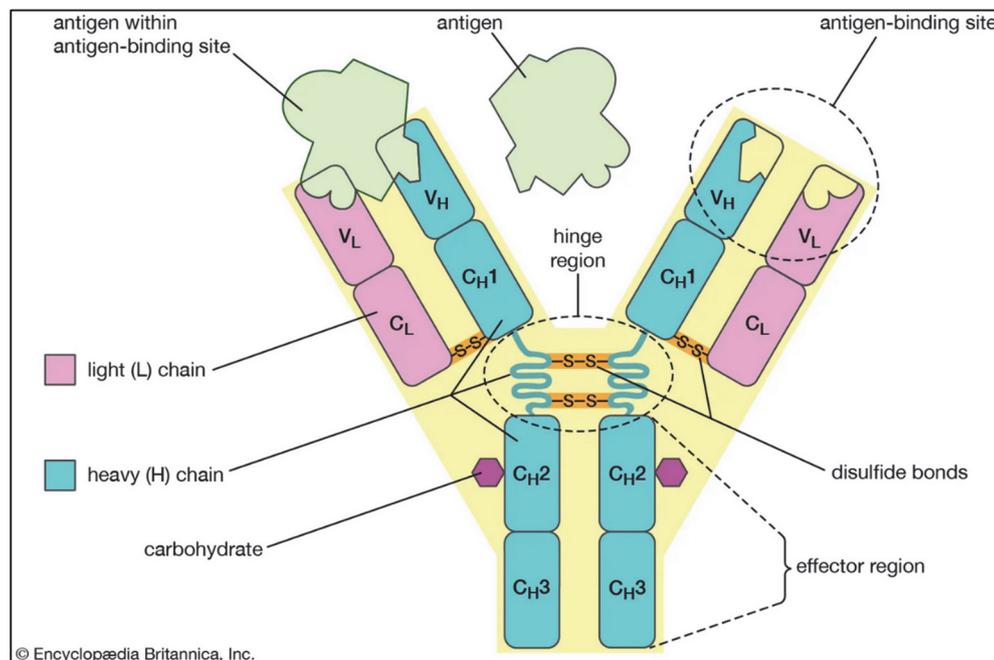


Figure 6 : Structure d'un anticorps (19) : en bleu les chaînes lourdes (heavy, H), en rose les chaînes légères (light, L).

V_L = partie variable de la chaîne légère ; V_H = partie variable de la chaîne lourde ; C_L = partie constante de la chaîne légère ; C_{H1}, C_{H2}, C_{H3} = parties constantes de la chaîne lourde.

Les principales fonctions des Ac sont la neutralisation du micro-organisme pathogène ou de sa toxine, la formation de complexes immuns capables d'induire l'opsonisation, l'activation de la voie du complément ou de la cytotoxicité.

LA DEFENSE IMMUNOLOGIQUE DE L'APPAREIL DIGESTIF

Les **tissus lymphoïdes associés aux muqueuses** (MALT pour *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) participent à la défense immunologique de l'intestin, l'arbre bronchique et d'autres muqueuses. Au niveau des muqueuses intestinales, on parle de **tissus lymphoïdes associés à l'intestin** (GALT pour *Gut Associated Lymphoid Tissue*), ils permettent de différencier les antigènes commensaux des antigènes pathogènes, ils jouent ainsi un rôle dans la défense contre les micro-organismes pathogènes en assurant une réponse immune rapide et efficace (Figure 7). Ils se situent dans la lamina propria et le tissu conjonctif sous-épithélial sous forme diffuse, ou dans les plaques de Peyer sous forme de sites organisés. Ils sont constitués de cellules immunitaires comme les plasmocytes, les lymphocytes T CD4+, les macrophages, les mastocytes, et les polynucléaires éosinophiles, dispersées dans la lamina propria ou le tissu conjonctif sous-épithélial, et de lymphocytes intra-épithéliaux, dont les lymphocytes T CD8+, qui se différencient en dehors du thymus.

Les **plaques de Peyer** sont un groupement de follicules lymphoïdes situés entre la muqueuse et la sous-muqueuse de l'intestin grêle, principalement au niveau de l'iléum. C'est ici que vont s'activer et se multiplier les lymphocytes.

Les entérocytes sont associés à des cellules épithéliales spécialisées, les **cellules M**, dont le rôle est de capter les antigènes intraluminaux par endocytose pour les présenter aux cellules immunocompétentes du chorion (lymphocytes et CPA), qui initient la réponse immunitaire intestinale, au niveau du pôle basal.

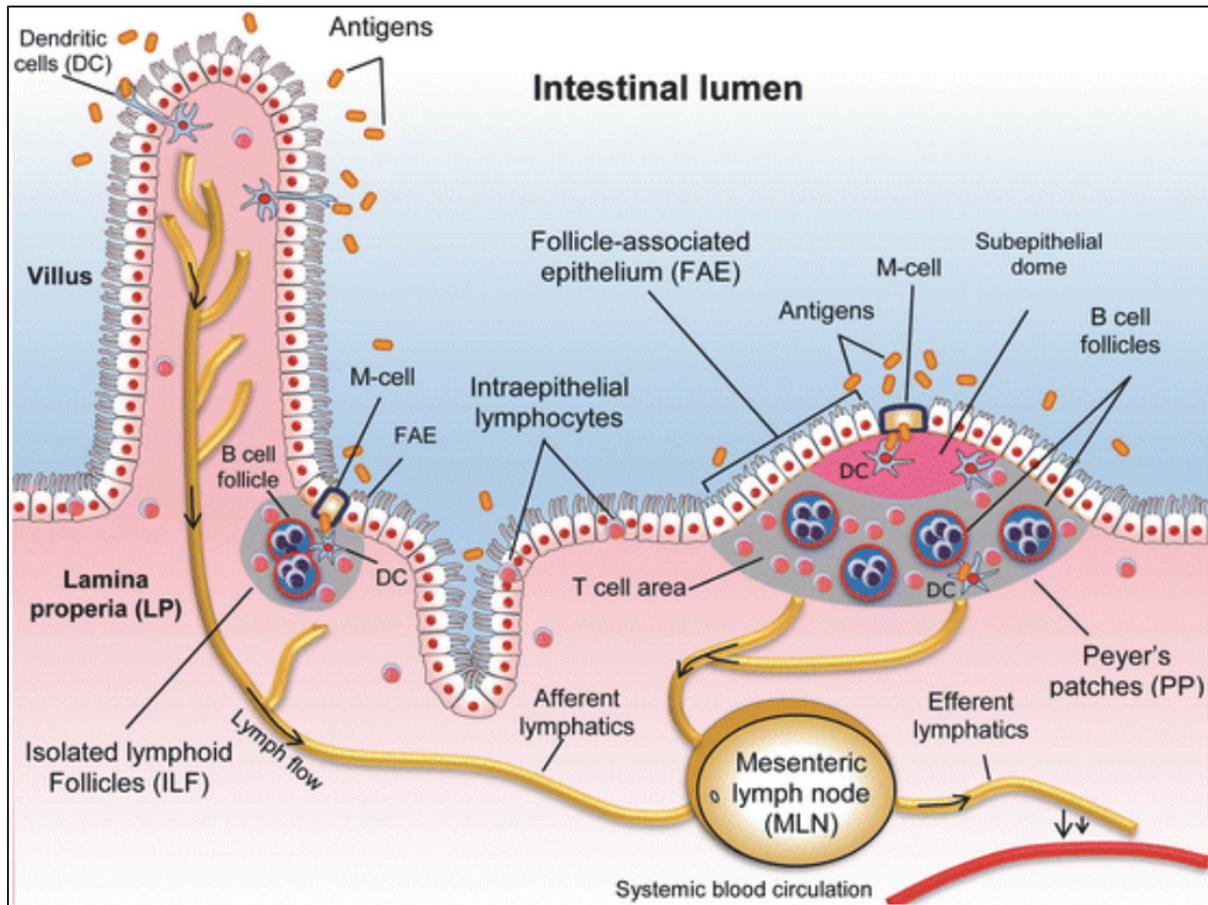


Figure 7 : Représentation schématique du GALT (20)

Après activation des lymphocytes B dans la plaque de Peyer, suite à la présentation antigénique aux cellules immunocompétentes (cellules dendritiques entre autres), ces derniers subissent l'expansion clonale et acquièrent l'isotype IgA par commutation de classe, puis migrent par voie lymphatique vers les ganglions mésentériques (*Mesenteric lymph node* sur la Figure 7) où se poursuit l'expansion clonale et où ils deviennent plasmoblastes avec IgA intracytoplasmique. De retour dans la lamina propria, ces derniers se différencient en plasmocytes, et sécrètent des immunoglobulines de type A (IgA) dimériques avec chaîne polypeptidique J, qui, en se couplant au composant sécrétoire produit par les entérocytes, permet ainsi sa traversée de l'entérocyte par endocytose latérobasale puis exocytose apicale, et donc sa libération dans la lumière intestinale, protégeant ainsi l'hôte de l'infiltration de micro-organismes pathogènes. Elles agissent localement dans la lumière intestinale en enrobant, grâce à leurs quatre fragments Fab, les antigènes intraluminaux provenant de micro-organismes (parasites, bactéries, virus...), de toxines.... Ces dernières aident aussi à maintenir une homéostasie entre l'hôte et son microbiote.

CYTOKINES

Les cytokines sont des protéines ou des glycoprotéines intervenant dans les interactions intercellulaires comme médiateur soluble ou membranaire. Elles regroupent, entre autres, les facteurs de nécrose tumorale (TNF α et β), les interleukines (IL), les interférons, et les facteurs transformants de croissance (TGF α et β). Elles peuvent être produites par plusieurs types de cellules, en réponse à un signal activateur, elles exercent leur action en se liant à leur récepteur présent sur la cellule-cible, et entraînent des réactions en cascade, permettant dans certains cas la synthèse d'autres cytokines.

Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α)

Le facteur de nécrose tumorale alpha (*Tumor Necrosis Factor alpha* = TNF α) est une des molécules pro-inflammatoires les plus importantes, il a des fonctions pléiotropes dans l'inflammation intestinale, en se liant à l'un de ses récepteurs, le TNF-R1 ou le TNF-R2, présents sur les cellules épithéliales intestinales, et permettant la transmission de la signalisation intracellulaire du TNF α (21,22). Il influence la constitution du mucus intestinal en modifiant l'expression de la mucine et sa sécrétion, il favorise l'expression du récepteur de l'immunoglobuline polymérique (pIgR), nécessaire pour la transcytose d'IgA sécrétoires dans le mucus. Il module aussi le flux paracellulaire en contrôlant les jonctions serrées, et entraîne ainsi une altération de la perméabilité membranaire, notamment en activant, par augmentation de son expression et de sa fonction enzymatique, la *myosin light chain kinase* (MLCK), ou en redistribuant certaines glycoprotéines spécifiques des jonctions serrées (occludines) ou des molécules d'adhésion (JAM-A). En induisant des cascades de signaux intracellulaires, il va déterminer le destin des cellules, notamment épithéliales (survie ou mort cellulaire), principalement via le TNF-R1 par l'intermédiaire du NF κ B et des caspases (Figure 8). Ainsi, il va induire la mort des cellules de Paneth via nécroptose et augmenter l'apoptose des cellules épithéliales intestinales. Enfin, il régule l'inflammation tissulaire locale en interagissant avec les cellules immunitaires, et régule ainsi la production de cytokines ou chimiokines : il active par exemple les macrophages pour qu'ils produisent des cytokines pro-inflammatoires.

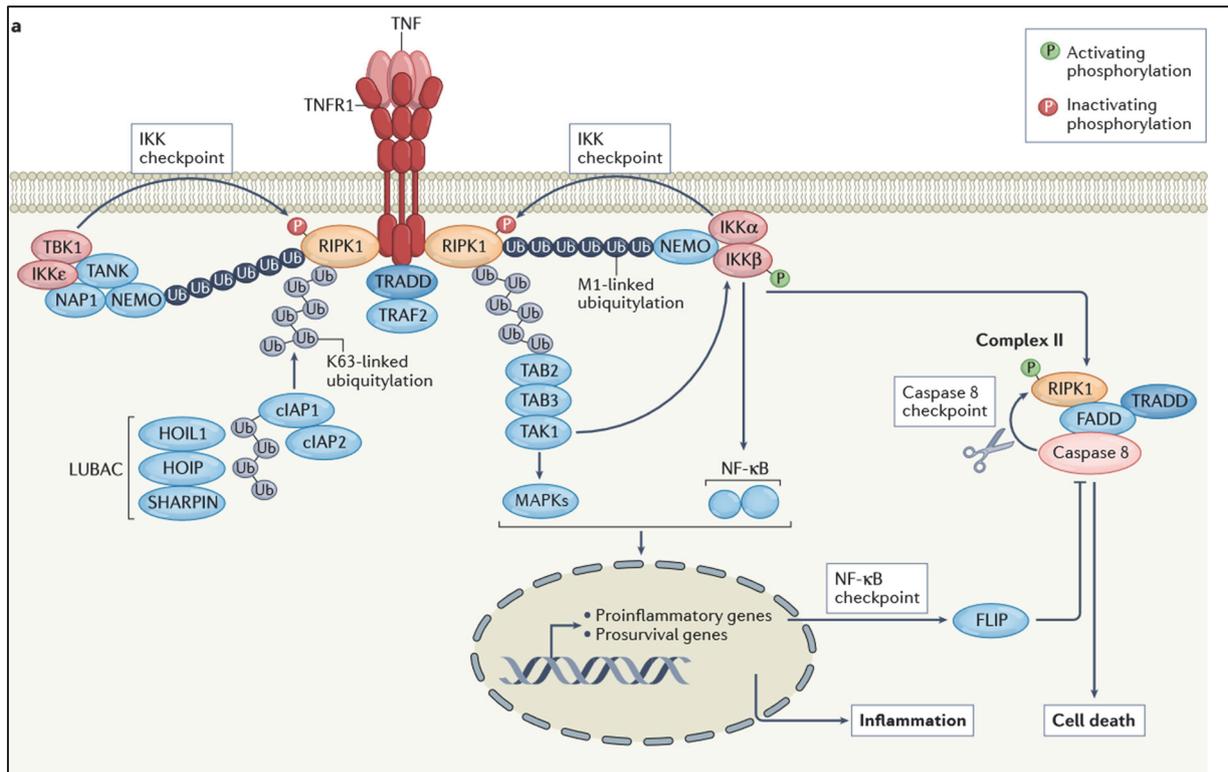


Figure 8 : Cascade de signalisation en réponse à la liaison du TNF à son récepteur (23)

TNF = Tumor necrosis factor ; TNFR1 = TNF receptor 1 ; MAPK = Mitogen-activated protein kinase ; NF-κB = Nuclear factor-κB ; IKK = Inhibitor of nuclear factor-κB kinase ; RIPK1 = Receptor-interacting serine/threonine protein kinase 1 ; FLIP = FLICE-like inhibitory protein.

PARTIE 2 : LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN : MALADIE DE CROHN ET RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE

1) DEFINITIONS

Les **maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)** sont des pathologies intestinales chroniques, évoluant par poussées, résultant de l'inflammation d'une partie du tube digestif : on parle de maladies dysimmunitaires (24). Ce sont des affections cryptogénétiques multifactorielles. Elles regroupent la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et les colites microscopiques. Au cours de cette thèse, nous nous intéresserons plus particulièrement à la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, qui constituent les deux principaux types de MICI.

La **rectocolite hémorragique (RCH)** (ou **colite ulcéreuse**) est une maladie inflammatoire non transmurale, touchant le rectum et plus ou moins une partie du côlon. L'inflammation est superficielle, avec des ulcérations superficielles. Les lésions sont continues, sans intervalle de muqueuse saine. En fonction de la localisation, on parlera de rectite, de colite gauche ou de colite étendue.

La **maladie de Crohn (MC)** est une maladie inflammatoire transmurale, qui peut toucher l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus. Les lésions sont discontinues, avec des intervalles de muqueuse saine. Elle est souvent associée à la formation de granulome.

Les **colites microscopiques** sont des maladies dont l'inflammation de la muqueuse colique est chronique et d'aspect endoscopique normal, et engendrant des diarrhées sécrétoires chroniques (25). Elles sont représentées principalement par la colite collagène et la colite lymphocytaire, mais un troisième type peut être défini, la colite microscopique incomplète.

2) EPIDEMIOLOGIE

L'incidence et la prévalence des MICI dans le monde sont différentes selon la zone géographique. En 2017, une étude (Kaplan et al. (26)) a montré une forte augmentation du nombre de patients MICI, avec deux vagues épidémiologiques : une première dans les pays industrialisés (pays de l'Ouest : Etats-Unis, Canada, Europe), et une seconde dans les pays émergents ou nouvellement industrialisés, liée notamment à l'occidentalisation des habitudes alimentaires et un meilleur dépistage de ces maladies (accès plus large à la coloscopie) (Figure 9).

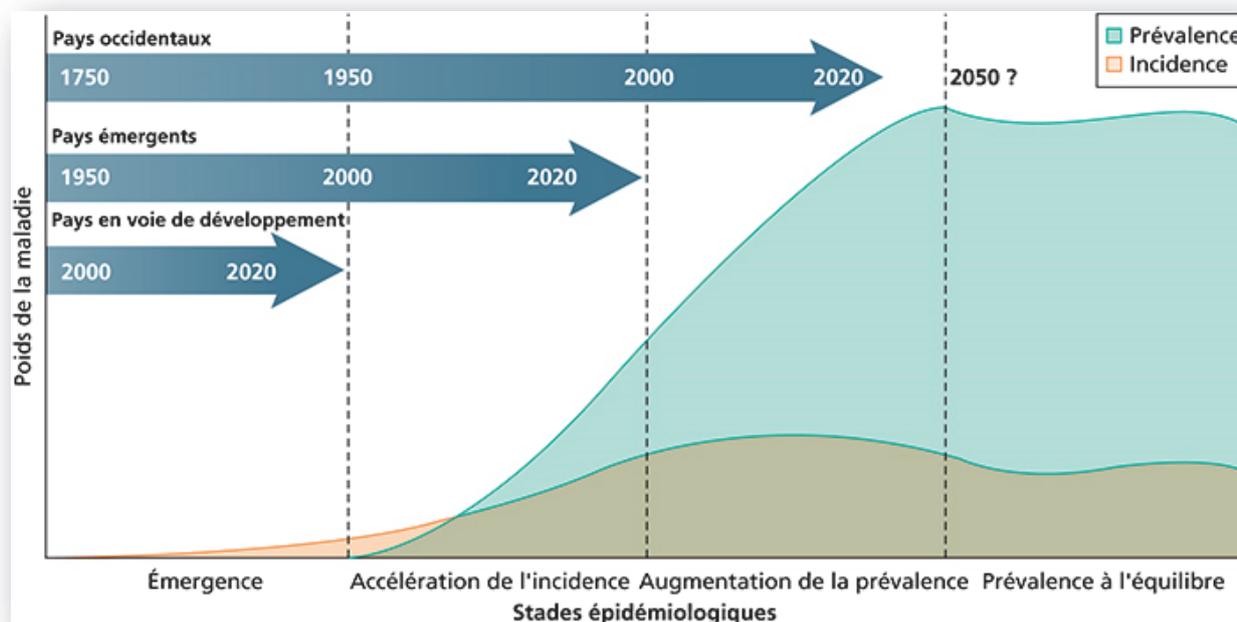


Figure 9 : Les quatre stades épidémiologiques (3,4) : Evolution de l'incidence (en orange) et de la prévalence (en bleu) en fonction des différentes zones géographiques mondiales

Ces maladies surviennent préférentiellement chez le jeune adulte, et sont généralement diagnostiquées entre 20 et 40 ans, mais peuvent commencer à tout âge. 15 % des patients sont des enfants (27). Le sexe ratio est autour de 1, les MICI touchent presque autant les hommes que les femmes.

La Figure 10 montre les différents stades épidémiologiques dans lesquels se trouve chaque zone géographique. Les plus fortes incidences sont retrouvées dans les pays industrialisés (en orange sur la carte : Nord-Ouest de l'Europe, Etats-Unis, Canada et Australie), cependant elles sont stabilisées, alors que la prévalence continue d'augmenter. L'incidence et la prévalence sont

en forte augmentation dans les pays à fort développement socio-économique, par exemple en Asie, Moyen-Orient, Afrique du Sud et Inde (en jaune sur la carte). En Afrique (hormis l'Afrique du Sud et le Maghreb) (en vert sur la carte), on observe une émergence des MICI.

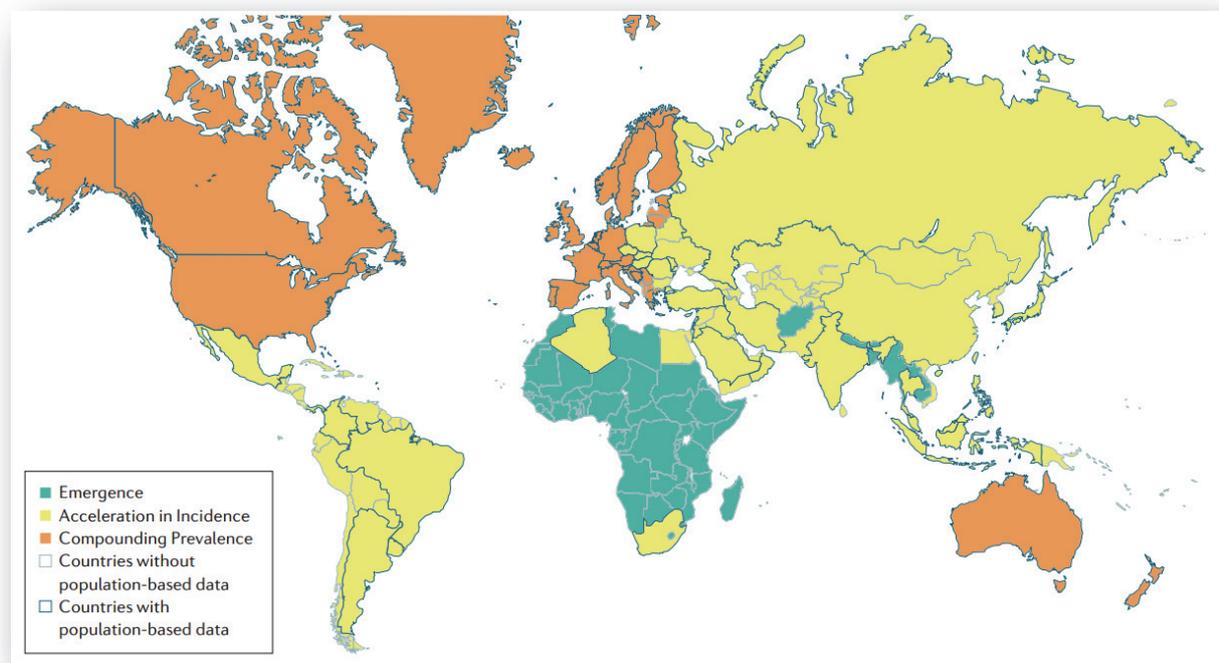


Figure 10 : Carte mondiale des stades épidémiologiques de l'évolution des MICI en 2020 (28,29) : en vert, les pays dont on observe une émergence des MICI ; en jaune, les pays dont l'incidence accélère ; en orange, les pays dont la prévalence augmente, l'incidence s'étant stabilisée.

En Europe, on observe un gradient géographique au niveau de la prévalence : Ouest-Est et Nord-Sud : les pays européens les plus touchés sont ceux du Nord-Ouest, et les moins touchés sont ceux du Sud-Est. On estime que 0,3 % de la population européenne est touchée par une MICI, soit environ 3 millions de personnes. Selon un article paru dans la revue *Journal of Crohn's and Colitis* en 2021, pour la MC en Europe, l'incidence est de 0,4 à 22,8 pour 100 000 personnes par an en 2020. Pour la RCH, elle est de 2,4 à 44 pour 100 000 personnes par an (30,31).

En France, d'après l'Assurance Maladie, 283 000 patients sont pris en charge en 2020 pour une MICI (32), dont 149 700 femmes, ce qui représente 53 % des patients (sexe ratio très légèrement en faveur des femmes), et 133 300 hommes. L'âge moyen est de 50 ans. 86 % des patients pris en charge sont en ALD : la MC et la RCH font partie de l'ALD 24. Les données du

registre EPIMAD (33), qui prend en compte quatre départements (Nord, Pas-de-Calais, Somme et Seine-Maritime), montrent des incidences moyennes de 7,7 pour 100 000 cas par an pour la MC, et de 4,4 pour 100 000 cas par an pour la RCH, sur la période 1988-2014. Il y aurait globalement 8 000 nouveaux cas de MICI chaque année en France, soit environ un cas toutes les heures (32,34,35).

Dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur, 24 000 patients sont pris en charge pour une MICI, dont 12 600 femmes et 11 400 hommes (32). La région la plus touchée est, en 2020, l'Île-de-France, et la moins touchée est Mayotte.

Chez l'enfant, on observe une forte augmentation des taux d'incidence et de prévalence entre 2000 et 2020 (33,36) : augmentation très significative de l'incidence dans la MC (+126 %) et dans la RCH (+156 %). Les taux d'incidence les plus élevés se trouvent en Europe et en Amérique du Nord, les taux les plus bas en Europe du Sud, Afrique et Asie.

3) PHYSIOPATHOLOGIE

L'étiologie exacte de ces MICI est inconnue, mais, étant des maladies auto-immunes, on admet que ce sont des pathologies multifactorielles (17,29,37,38). La réponse immunitaire intestinale anormale contre le microbiote entraîne une inflammation chronique, et, par conséquent, des lésions au niveau des muqueuses. Ces lésions sont à l'origine des signes cliniques. La dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse est déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux, chez des individus génétiquement prédisposés.

SUSCEPTIBILITE GENETIQUE

Des études ont montré que 2 à 14 % des malades atteints de MC présentent une histoire familiale de MC ou de RCH. Par ailleurs, on estime que le risque de développer une MICI est augmenté entre 15 et 42 fois pour la MC et 7 et 17 fois pour la RCH pour un individu ayant un parent au premier degré touché respectivement par la MC ou la RCH (37).

Plusieurs gènes de susceptibilité ont été trouvés pour la MC, notamment en lien avec la régulation de l'autophagie (*Autophagy-related 16-like 1* : ATG16L1) ou des capteurs microbiens qui activent l'autophagie (*Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2* : NOD2, aussi appelé *Caspase recruitment domain-containing protein 15* : CARD15) (39).

Le gène NOD2/CARD15 code pour un récepteur intracellulaire impliqué dans la reconnaissance de motifs situés dans la paroi bactérienne (peptidoglycane), les motifs muramyl-dipeptide (MDP), et est exprimé principalement par les cellules immunitaires comme les macrophages, les lymphocytes et les cellules dendritiques, et les cellules de Paneth, des cellules épithéliales intestinales. NOD2 participe à la défense contre les bactéries intracellulaires. Ce gène est situé sur le chromosome 6.

La déficience de ces gènes entraîne une altération dans l'autophagie des cellules immunitaires, et ces cellules deviennent alors hyper-inflammatoires. On observe également une diminution du taux d'une cytokine anti-inflammatoire, l'interleukine-10 (IL-10). Ce mécanisme pourrait jouer un rôle dans le déclenchement de la MC. Ceci est à l'origine d'une réponse immunitaire diminuée contre les micro-organismes intestinaux. Les patients avec mutation de ce gène NOD2 ont un microbiote altéré : les *Faecalibacterium* sont diminués, et les *Escherichia* augmentés.

Cependant, les facteurs génétiques ne sont pas seuls impliqués dans la physiopathologie des MICI, puisque des études ont montré que la concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes était différente pour la MC et pour la RCH (pour la MC, chez les jumeaux monozygotes elle est de 20 à 50 %, et de 10 % chez les dizygotes ; pour la RCH, elle est de 13 à 19 % chez les monozygotes, tandis qu'elle est seulement de 0 à 5 % chez les dizygotes) (37).

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Les principaux facteurs environnementaux retrouvés dans le déclenchement des MICI sont le tabagisme et l'appendicectomie (37).

Pour la RCH, le **tabac** est un facteur protecteur : le mécanisme à l'origine de cette protection est mal connu : l'augmentation de l'épaisseur de la couche du mucus au niveau du côlon, la diminution du flux vasculaire et la diminution de la perméabilité membranaire pourraient être impliqués. Au contraire, pour la MC, c'est un facteur aggravant : il pourrait augmenter le risque de récurrence et potentiellement d'intervention chirurgicale, ainsi que le risque de micro-infarctus. Le tabac n'est cependant pas un facteur déclenchant, c'est seulement un facteur modulant l'inflammation intestinale.

L'**appendicectomie** avant l'âge de 20 ans serait un facteur protecteur de la RCH, réduisant de 70 % son risque d'apparition. Quant à la MC, elle pourrait augmenter son risque de survenue. Les mécanismes ne sont cependant pas connus.

Il a été montré dans des études de cohorte ou des cas rapportés que certains **médicaments** peuvent causer ou aggraver les MICI (40).

La prise d'antibiotiques peut entraîner un sur-risque de développer une MC mais pas une RCH d'après certaines études. « Les études sont nombreuses concernant un lien entre le développement de MICI chez l'enfant et l'exposition aux antibiotiques, même chez le fœtus » (33). Les antibiotiques à large spectre sont ceux qui favoriseraient le plus les MICI.

D'autres médicaments peuvent être impliqués dans la survenue de MICI, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (41) qui peuvent également être à l'origine de rechutes, certains contraceptifs oraux oestroprogestatifs (42), l'ipilimumab, le mycophénolate mofétil, l'étanercept, le rituximab ou l'isotrétinoïne (40). Certaines thérapies hormonales post-ménopausiques favoriseraient la RCH, mais pas la MC (43).

L'**alimentation** peut aussi avoir un rôle dans le développement des MICI (33,44) : des études ont montré que les personnes ayant une alimentation riche en fruits, légumes et poissons gras (w-3) ont un risque plus faible de MICI, alors que ceux ayant une alimentation plus riche en viande rouge, en sucre, boissons sucrées et confiseries et consommant moins de légumes/légumineuses ont un risque plus élevé de MICI. De plus, on observe une augmentation

de la consommation **d'aliments ultra-transformés**¹ (AUT) au cours des dernières décennies, principalement dans les pays industrialisés, qui sont riches en acides gras saturés, sucres et sodium, et pauvres en fibres alimentaires, et qui pourraient avoir un effet néfaste pour la santé, liée à un déséquilibre alimentaire.

L'exposition solaire et la vitamine D diminuent le risque de développer une MICI.

D'autres facteurs environnementaux sont possibles, avec un niveau de preuve moins important : l'hygiène, l'absence d'allaitement, la pollution, le stress, ainsi que certaines infections (infections périnéales, intestinales, *Listeria*, *Mycobacteria*, *Pseudomonas Fluorescens*, *Adherent-invasive E. coli*, *Yersinia*, norovirus...).

DYSBIOSE

Récemment, les études de recherche sur les causes des MICI ont mis en lumière une altération à la fois de la composition et de la fonction du microbiote, appelée dysbiose, qui jouerait un rôle central dans la pathogénèse de ces maladies (37,45–47). Cette dysbiose, qui correspond à un déséquilibre entre les bactéries dites « protectrices », aux propriétés anti-inflammatoires (*Bifidobacteria*, *Lactobacilli*) et les bactéries dites « délétères », pro-inflammatoires (*Bacteroides*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*), est le résultat des facteurs environnementaux et génétiques. Ces derniers engendrent une diminution de la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales, à l'origine de la dysbiose. Le microbiote intestinal joue normalement un rôle important dans le maintien de la fonction du système immunitaire de l'hôte. Il a été montré que cette dysbiose mène à la perturbation de la tolérance immunitaire, ce qui peut favoriser les MICI (45,48). Il existe donc un lien très fort entre le microbiote intestinal et le développement de MICI, mais le mécanisme exact n'est pas encore très clair.

¹ Les AUT pour aliments ultra-transformés sont des « aliments qui ont subi des processus industriels physiques, chimiques ou biologiques intenses, notamment l'hydrogénation, l'hydrolyse, l'extrusion et le pré-traitement par friture », et qui contiennent des substances industrielles (maltodextrine, huiles hydrogénées, amidons modifiés, agents aromatisants, additifs cosmétiques...)

Le microbiote intestinal est différent entre patient sain et atteint de MICI, mais il diffère également entre patient atteint de MC ou de RCH (Figure 11). D'après une étude menée par Morgan *et al.* (49), le microbiote des patients atteints de MICI présente une baisse significative des bactéries du genre *Roseburia* et *Phascolarctobacterium*. *Roseburia* est liée à la production de lymphocytes T régulateurs aux propriétés anti-inflammatoires au niveau intestinal, et *Phascolarctobacterium* produit de l'acide propionique, un acide gras à chaîne courte ayant aussi des propriétés anti-inflammatoires, quand il est mis en culture avec *Paraprevotella*. Chez les patients MICI, *Roseburia* et *Phascolarctobacterium* étant diminués, ces cellules et molécules aux effets anti-inflammatoires sont moins activées ou sécrétées, favorisant ainsi l'état inflammatoire retrouvé dans les MICI.

Les bactéries du groupe *Clostridium leptum* (qui comprend *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium*, et *Ruminococcus*), un des groupes bactériens les plus importants du microbiote intestinal humain, sont moins abondantes dans les selles des patients atteints de MICI (surtout *F. prausnitzii*), et sont détectées pendant les crises mais également pendant les phases de rémission. Ceci suggère que, soit la baisse de *F. prausnitzii* favorise les MICI, soit les MICI peuvent être à l'origine de cette baisse. Or, *F. prausnitzii* aurait des effets anti-inflammatoires *in vitro* et *in vivo* par la production d'une molécule anti-inflammatoire (MAM pour *Microbial anti-inflammatory molecule*), donc, étant moins nombreux dans les MICI, cela favorise l'état inflammatoire au niveau intestinal (50).

Les conséquences de cette dysbiose vont être l'augmentation de la perméabilité épithéliale par action sur les jonctions serrées intercellulaires, entraînant le passage des bactéries pathogènes au niveau de la lamina propria, ce qui provoque ainsi l'inflammation intestinale, qui peut devenir chronique, avec une production importante de cytokines pro-inflammatoires.

Chez les patients MICI, on retrouvera également une altération dans la composition des virus et champignons du microbiote intestinal (Tableau 2).

Dans la MC iléale, la part des champignons augmente par rapport à celle des bactéries, alors que dans la RCH ou chez les autres patients ayant la MC, la diversité fongique diminue (46). Au niveau de la composition fongique, les espèces *Candida albicans* et *C. tropicalis* sont augmentées, ainsi que *Clavispora lusitaniae*, *Cyberlindnera jadinii*, et *Kluyveromyces marxianus*, alors que *Saccharomyces cerevisiae* est diminuée, par rapport aux sujets sains. Le ratio Basidiomycota/Ascomycota se trouve également augmenté chez les patients en poussée inflammatoire.

Des échantillons de selles de patients MICI ont montré une augmentation de l'ordre viral *Caudovirales* bactériophage, et, parallèlement, une réduction de la diversité bactérienne a été observée dans des échantillons de muqueuse rectale de patients RCH (46).

Le rôle précis de la dysbiose dans les MICI reste cependant mal compris.

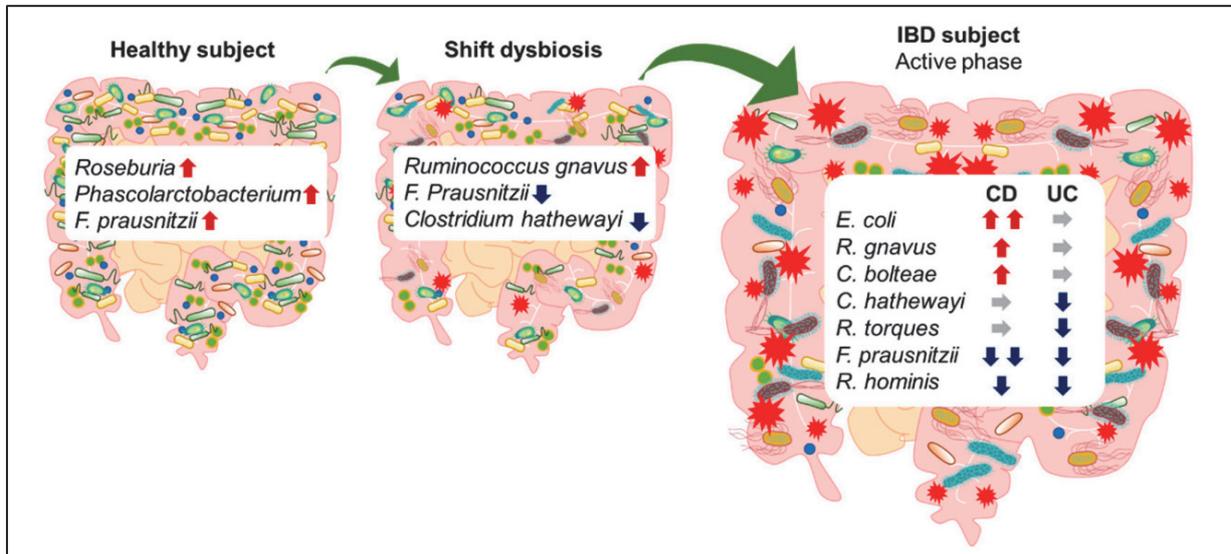


Figure 11 : Altération du microbiote bactérien intestinal des patients atteints de MICI par rapport aux sujets sains. Les flèches vers le haut montrent une augmentation, celles vers le bas une diminution, et les horizontales indiquent qu'il n'y a pas de changement.

Tableau 2 : L'altération du microbiote dans les MICI (46) : concerne à la fois les bactéries, les champignons et les virus intestinaux. A gauche, les espèces qui augmentent chez les patients atteints de MICI, à droite les espèces qui diminuent.

Increased	Decreased
<p>Bacteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Fusobacterium</i> species ● Pasturellaceae ● Proteobacteria (adherent invasive <i>Escherichia coli</i>) ● <i>Ruminococcus gnavus</i> ● Veillonellaceae <p>Fungi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Candida albicans</i> ● <i>Candida tropicalis</i> ● <i>Clavispora lusitaniae</i> ● <i>Cyberlindnera jadinii</i> ● <i>Kluyveromyces marxianus</i> <p>Viruses:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Caudovirales 	<p>Bacteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Bacteroides</i> species ● <i>Bifidobacterium</i> species ● <i>Clostridium</i> XIVa, IV ● <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ● <i>Roseburia</i> species ● <i>Suterella</i> species <p>Fungi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Saccharomyces cerevisiae</i>

DESORDRES IMMUNOLOGIQUES

Au niveau immunologique, les MICI sont caractérisées par une altération de la fonction de barrière intestinale, ainsi que par une dérégulation du système immunitaire muqueux, c'est-à-dire une anomalie de la réponse immunitaire innée et adaptative (17,38,51,52).

Altération de la barrière intestinale

Dans les MICI, on observe une diminution du nombre de cellules caliciformes, qui participent à la production de mucus protecteur de l'épithélium intestinal. Les protéines formant les jonctions serrées des entérocytes (occludine, cadhérines et caténines) sont également diminuées. Ces anomalies sont responsables d'une augmentation de la perméabilité intestinale.

Dérégulation de l'immunité innée

L'augmentation de la perméabilité intestinale liée aux lésions de sa paroi va permettre l'entrée de produits dérivés des parois cellulaires bactériennes (formyl-méthionyl-leucyl-phenylalanine = fMLP, protéoglycanes, lipopolysaccharides). Ceci entraîne la rupture de tolérance vis-à-vis des micro-organismes commensaux. Ces derniers contiennent des molécules du non-soi, appelées les PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns*), qui vont activer les cellules de l'immunité innée et, en réaction, entraîner la production de DAMP (*Damage Associated Molecular Patterns*). Ces motifs moléculaires sont reconnus par les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR = *Pattern Recognition Receptors*), les *Toll-like receptors* (TLR) et *Nod-like receptors* (NLR), présents sur les cellules immunitaires innées (ainsi que sur les cellules non immunitaires : cellules épithéliales intestinales et myofibroblastes). Cette reconnaissance entraîne la stimulation des cellules résidentes dans la muqueuse intestinale (macrophages, PNN et lymphocytes), à l'origine de l'activation des deux principales voies de transduction du signal, au niveau cytoplasmique (voies de NFκB et des kinases de stress : MAPK), qui vont activer des gènes impliqués dans la réaction inflammatoire, et permettre la production de médiateurs de l'inflammation (cytokines, chimiokines), tels que le TNFα, l'IL-6 et l'IL-1β, et l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, comme les intégrines (dont l'intégrine α4β7), les sélectines, les molécules apparentées aux

immunoglobulines (Ig) et les cadhérines. Ces médiateurs et molécules d'adhésion vont provoquer le recrutement d'autres cellules immunitaires pro-inflammatoires. On observe également une inhibition de l'apoptose de ces cellules pro-inflammatoires : ce phénomène explique la chronicité de ces maladies.

Les bactéries intestinales, qui constituent le microbiote, par les produits de leurs parois ou par leurs toxines, jouent ainsi un rôle important dans l'initiation et la pérennisation des MICI.

L'implication des polynucléaires neutrophiles (PNN) dans la physiopathologie

Une activité augmentée des PNN a été observée chez les patients MICI, liée au relargage de TNF α et à la présence de lipopolysaccharides, facteurs qui contribuent à l'activation des PNN (17). L'IL-8 produite par les cellules endothéliales et une plus forte abondance de protéine arginine desiminase de type 4 (PAD4), notamment dans le tissu intestinal des patients RCH, favorisent également l'activation des PNN, et donc la production de NET (Figure 12). PAD4 module la citrullination de l'histone, un événement important de la NETose.

L'augmentation de l'activité des PNN et la production exacerbée de NET peuvent altérer la barrière épithéliale intestinale. L'accumulation de NET booste la production de TNF- α et IL-1 β dans le plasma. Les PNN favorisent les dommages tissulaires en libérant des protéases (matrix metalloproteinases et élastase), des cytokines pro-inflammatoires (IL-8, TNF α , leucotriène B4) qui recrutent les monocytes et d'autres PNN sur le lieu de l'inflammation, et produisent une grande quantité de ROS, ce qui altère la barrière épithéliale.

Certaines cytokines comme l'IL-22 favorisent également le recrutement des PNN vers le côlon, et ces derniers sont activés notamment par l'IL-1 β et l'IL-18.

Les PNN expriment normalement un gène protecteur des MICI : *caspase recruitment domain 9* (Card9). Une délétion de ce gène favorise une dysfonction mitochondriale et la production de ROS, entraînant l'apoptose des PNN et une augmentation de l'inflammation (17,53).

L'accumulation de PNN hyperactivés favorise une altération de la structure de la crypte et la formation d'abcès cryptiques. Le mécanisme implique une réaction enzymatique disproportionnée, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL-1 β) et d'autres molécules inflammatoires (α -défensines et calprotectine) qui attirent les monocytes, les LT, et d'autres PNN au niveau du site inflammatoire.

Les PNN peuvent aussi favoriser la déplétion des cellules en gobelet.

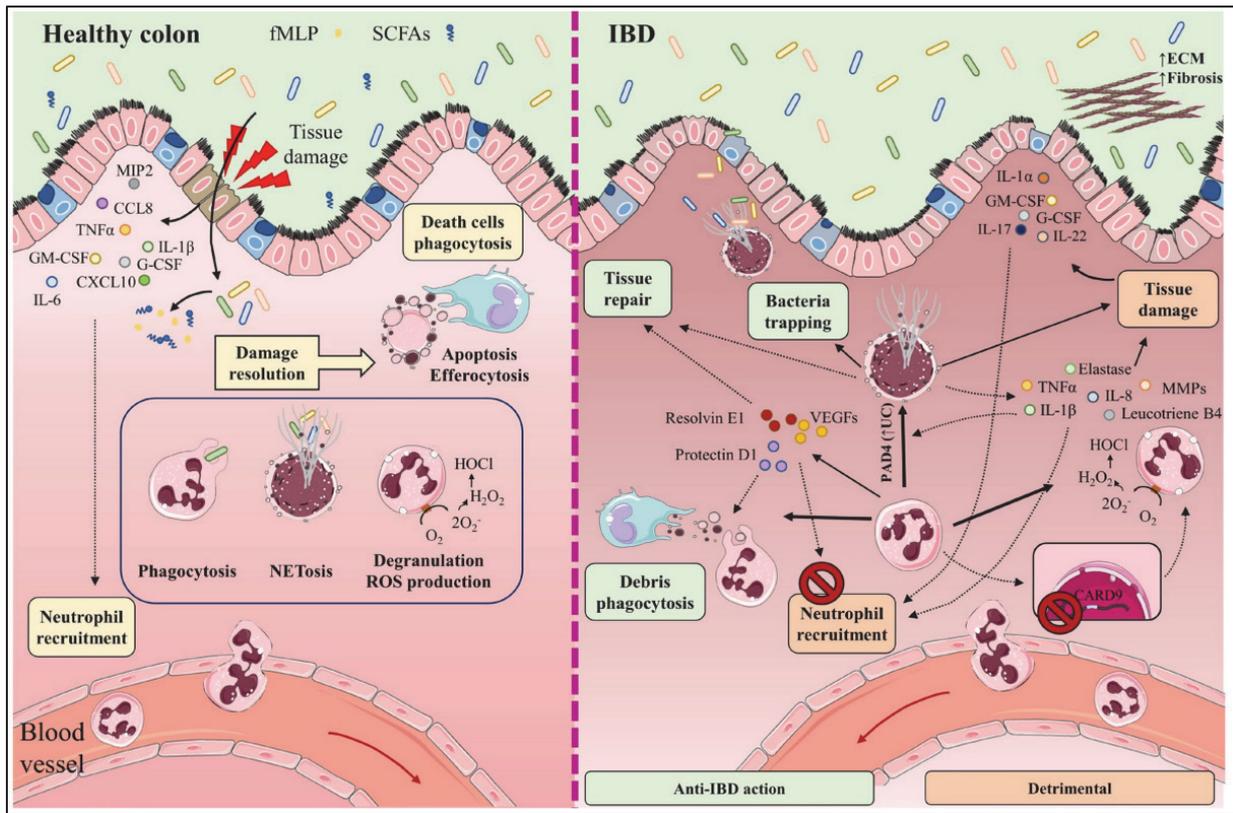


Figure 12 : Rôle des polynucléaires neutrophiles dans les MICI (17): à gauche, leur rôle physiologique dans un côlon sain, à droite leur implication dans la pathologie.

fMLP = *formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine* ; SCFAs = *short-chain fatty acids* ; NETs = *neutrophil extracellular traps* ; ROS = *reactive oxygen species* ; IBD = *inflammatory bowel disease* ; UC = *ulcerative colitis* ; PAD4 = *protein arginine deiminase 4* ; VEGFs = *vascular endothelial growth factors* ; MMPs = *matrix metalloproteinases* ; ECM = *extracellular matrix* ; Card9 = *caspase recruitment domain 9* ; G-CSF = *granulocyte colony-stimulating factor* ; GM-CSF = *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* ; MIP = *macrophage inflammatory proteins* ; IL = *interleukine* ; CCL = *chemokine (C-C motif) ligand* ; CXCL = *chemokine (C-X-C motif) ligand*.

Les PNN ne sont pas les seuls impliqués dans la physiopathologie des MICI, on observe également une réponse inappropriée des macrophages et des cellules dendritiques vis-à-vis du microbiote (Figure 13).

L'implication des monocytes/macrophages dans la physiopathologie

On constate une augmentation du nombre de monocytes/macrophages pro-inflammatoires au niveau intestinal dans les MICI. Ils sont recrutés vers la lamina propria notamment grâce à l'expression de CCR2 (*C-C motif chemokine ligand 2*), d'IL-8 et TGF β (*Transforming growth factor Beta*) générés constitutivement par les cellules épithéliales de la muqueuse. Ces macrophages sécrètent des molécules pro-inflammatoires : TNF α , IL-1 β ... et NO-synthase inductible. Les monocytes recrutés régulent positivement les récepteurs de l'immunité innée (TLR2 et NOD2), ce qui augmente leur sensibilité aux bactéries et déclenche leur différenciation en cellules effectrices pro-inflammatoires (17).

Un manque de récepteur à l'IL-10 sur les macrophages intestinaux provoque une inflammation intestinale sévère (17). Leur absence favorise la production d'IL-23, qui module la sécrétion d'IL-22 par les cellules Th17 et les cellules lymphoïdes innées. Cette IL-22 induit indirectement le recrutement des PNN, favorisant les MICI.

Lorsque les macrophages intestinaux sont activés de manière incorrecte, ils causent l'apparition de **fibrose**, c'est-à-dire l'accumulation disproportionnée de composants de la matrice extracellulaire, tels que le collagène. Cette fibrose intestinale étant une caractéristique commune aux MICI, excessive, elle produit une architecture tissulaire non optimale. Une fibrose intestinale à un stade avancé est souvent à l'origine d'un rétrécissement intestinal. Les macrophages favorisent la fibrose médiée par les myofibroblastes en produisant du TGF- β 1, du CTGF (*Connective tissue growth factor*) et du FAP (*Fibroblast activation protein*). L'IL-34 active également la synthèse de collagène par les fibroblastes intestinaux, elle est surproduite dans les MICI et module la maturation des macrophages.

Certains macrophages peuvent également migrer vers les nœuds lymphatiques mésentériques et favoriser l'activation des LT CD4⁺ dans le cas des MICI, ces derniers vont ainsi amplifier la réaction inflammatoire.

Enfin, les macrophages, en produisant du TNF α , réduiraient la résistance de la barrière épithéliale en altérant la structure et la fonction des jonctions serrées (54).

L'implication des cellules dendritiques dans la physiopathologie

Les cellules dendritiques, cellules sentinelles de l'immunité innée, s'accumulent dans les tissus autour de l'intestin comme les plaques de Peyer, les follicules lymphoïdes isolés, et les tissus lymphoïdes associés à l'intestin (GALT). Les cellules dendritiques du côlon possèdent un phénotype immature anormal dans les MICI, avec, pour la RCH, une expression diminuée de CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*) et CCR4, et une expression renforcée de CCR9 et $\beta 7$ intégrine, et pour la MC, une expression plus importante de CD40 et une sécrétion augmentée d'IL-6 et IL-12. Les cellules dendritiques sont ainsi hyper-activées, en lien avec l'anomalie de fonctionnement des récepteurs de reconnaissance de l'immunité innée (TLR et NOD). Elles vont alors relarguer des cytokines pro-inflammatoires (IL-12, IL-6, IL-18), moduler les réponses de type Th1, et par conséquent elles vont entretenir l'inflammation au niveau intestinal (17,52,55,56).

Les cellules dendritiques plasmacytoïdes, présentes dans le tissu inflammatoire, sécrètent de l'interféron, et migrent vers les organes lymphoïdes secondaires, où elles produisent des cytokines de type Th1 (IL-6, IL-8 et TNF- α), perpétuant la maladie (17).

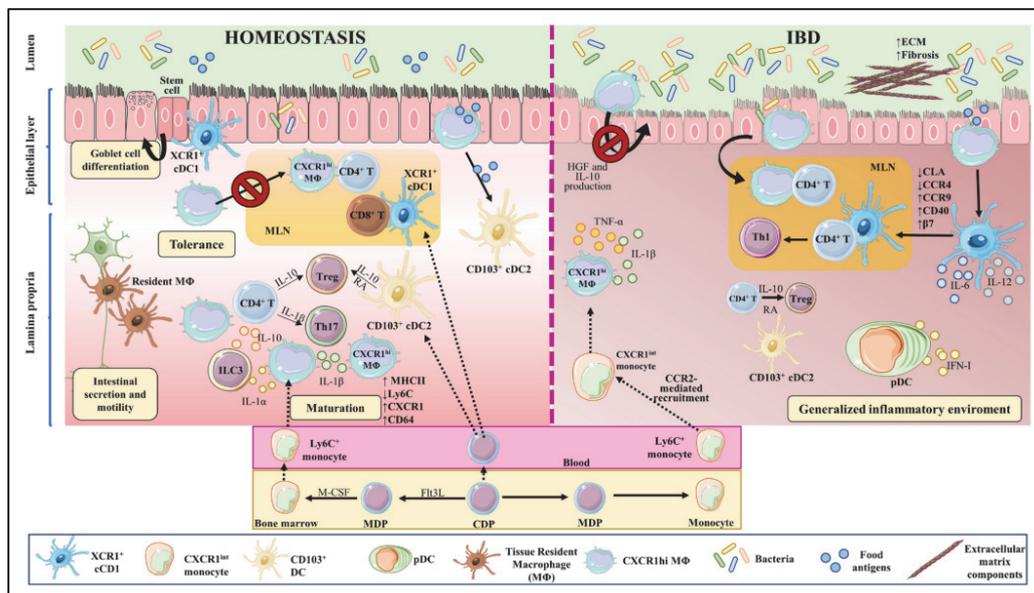


Figure 13 : Rôle des macrophages, cellules dendritiques et autres cellules immunitaires dans les MICI (17) :

à gauche, leur rôle physiologique de défense, à droite le rôle qu'ils jouent dans la pathologie.

IBD = *inflammatory bowel disease* ; ECM = *extracellular matrix* ; MLN = *mesenteric lymph node* ; DC = *dendritic cell* ; pDC = *plasmacytoid dendritic cell* ; M Φ = *macrophage* ; ILC = *innate lymphoid cell* ; IL = *interleukine* ; MHCII = *major histocompatibility complex molecules class II* ; CXCR = *chemokine (C-X-C motif) receptor* ; HGF = *hepatic growth factor* ; CCR = *C-C motif chemokine receptor* ; CLA = *cutaneous lymphocyte antigen* ; IFN = *interferon* ; RA = *retinoic acid*.

Dérégulation de l'immunité adaptative

Certaines cellules faisant le lien entre immunité innée et adaptative, et l'immunité innée étant dérégulée, il est logique que l'immunité adaptative le soit également dans les MICI.

Les LT régulateurs sont impliqués dans la physiopathologie : on observe une rupture de la tolérance vis-à-vis du microbiote intestinal. Certains LT de la muqueuse ont une sensibilisation anormale, entraînant une réponse immunitaire active contre des Ag du microbiote.

Dans ces maladies, on retrouve un déséquilibre entre le nombre de LT effecteurs (Th) et de LT régulateurs (Trég) (52). Dans les MC, ce sont les lymphocytes de type Th1, caractérisés par une production élevée d'IL-2, d'interféron- γ , et de TNF α , qui prédominent. À l'inverse, dans la RCH, la muqueuse des patients est infiltrée majoritairement par des lymphocytes de type Th2 atypiques que caractérise la production d'IL-5, d'IL-13 et de TGF β (*Transforming growth factor-Beta*).

De plus, les LT de type Th17 produisent une cytokine pro-inflammatoire, l'IL-17, notamment en réponse à la présence de bactéries extracellulaires. Ils se différencient à partir des LT naïfs grâce à la coexpression d'IL-23 et de TGF β . Ces LT de type Th17 sont pro-inflammatoires, et ils favorisent l'activation et l'accumulation locale des PNN sur le site inflammatoire. L'IL-23 joue ainsi un rôle important dans le développement et l'expansion de LT mémoires pathogènes et en particulier dans la survie et l'expansion clonale des Th17 (57).

Enfin, la RCH et la MC sont associées à une réponse humorale caractérisée par une infiltration de plasmocytes (52). Dans la muqueuse, les taux d'immunoglobulines de type IgG1, IgG2, IgM et IgE sont augmentés tandis que la concentration d'IgA sécrétoires est diminuée. De plus, la suractivation des LB dans les MICI entraîne une forte production d'auto-anticorps muqueux de type IgG dirigés contre les antigènes bactériens commensaux de la lumière intestinale. Ces observations suggèrent un déséquilibre en défaveur des anticorps de sous-type protecteur (IgA) et en faveur des anticorps de sous-type agressif (IgG) entretenant l'inflammation de la muqueuse.

La compréhension de ces désordres immunologiques va être importante pour appréhender le mécanisme d'action des thérapies qui ciblent le système immunitaire, notamment les biothérapies.

4) CLINIQUE/SYMPTOMES : MANIFESTATIONS **INTESTINALES ET EXTRA-INTESTINALES**

MANIFESTATIONS INTESTINALES

Lors d'une poussée inflammatoire, les symptômes initiaux vont être des douleurs abdominales intenses, parfois une diarrhée chronique qui peut être glairo-sanglante, de la fièvre, une anorexie et une perte de poids (58). Près d'un tiers des patients atteints de MC ont une atteinte péri-anale (fissures et fistules). Les malades atteints de RCH pourront avoir des épreintes (fausses envies pressantes et impérieuses d'aller à la selle), des douleurs rectales et anales avec contracture du sphincter appelée ténésme, la nécessité d'aller à la selle dans la nuit ; des rectorragies sont également présentes dans plus de 90 % des cas (59).

Chez l'enfant, les signes extra-intestinaux sont souvent prédominants par rapport aux signes intestinaux ; une arthrite, une fièvre d'origine inconnue, une anémie ou un retard de croissance peuvent être les symptômes motivant la consultation alors que la douleur abdominale ou la diarrhée peuvent être absentes.

MANIFESTATIONS EXTRA-INTESTINALES

Plus de la moitié des patients MICI ont déjà eu au moins une manifestation extra-intestinale liée à la maladie (60).

Les manifestations extra-intestinales sont définies comme étant des pathologies inflammatoires chez des patients MICI localisées en dehors des intestins, et qui sont soit dépendantes de l'extension de la réponse immunitaire intestinale, soit sont des événements inflammatoires indépendants, ou qui partagent une prédisposition environnementale ou génétique commune avec les MICI (60). On retrouve notamment des manifestations articulaires (spondylarthrite), des manifestations oculaires (uvéïte, épisclérite, sclérite), des manifestations au niveau de la sphère ORL (localisation orale dans la MC, granulomatose orofaciale, MC métastatique), des manifestations dermatologiques (*Erythema nodosum*, *Pyoderma gangrenosum*, Syndrome de Sweet (ou dermatose aiguë fébrile neutrophilique), MC métastatique), des manifestations urogénitales (MC métastatique), et des manifestations hépatiques (cholangite sclérosante primitive).

5) EVOLUTION ET COMPLICATIONS

Les MICI évoluent par poussées plus ou moins intenses, avec des phases de rémission plus ou moins longues. Elles peuvent varier selon les patients, et entraîner des complications aiguës, ou sur le long terme (59,61,62).

COMPLICATIONS AIGUES

La **colite aigue grave** est une des complications aiguës des MICI (RCH ou MC colique) : elle touche environ 25 % des malades, et est caractérisée par l'émission d'au moins six selles sanglantes par jour, une anémie et donc au niveau clinique une pâleur, un amaigrissement rapide, et de la fièvre ; le score de Lichtiger est supérieur à 10 (Annexe 1). Elle peut entraîner des hémorragies digestives abondantes, et peut se compliquer d'une **colectasie** (ancien « mégacôlon toxique »), c'est-à-dire une dilatation importante du côlon transverse : c'est une urgence médico-chirurgicale, le patient doit généralement être hospitalisé, dans la mesure où cette colectasie augmente le risque de perforation colique et donc de péritonite ; le pronostic vital peut être engagé, la mortalité étant estimée entre 1 et 2 % des cas.

La MC peut se compliquer de **sténoses**² intestinales, voire d'**occlusion** liée à cette sténose. On peut également retrouver des **fistules**, des **abcès** intra-abdominaux ou pelviens par perforation de la paroi intestinale, ainsi que des **complications ano-périnéales** : fissures anales, abcès, fistules anales. Il existe aussi un risque de **péritonite** et d'**hémorragie digestive**. Toutes ces complications de la MC nécessitent souvent une intervention chirurgicale : plus d'un patient sur 2 atteint de MC sera opéré après 10 ans d'évolution.

² Une sténose intestinale est une diminution du diamètre intestinal.

COMPLICATIONS CHRONIQUES, À LONG TERME

L'atteinte du tube digestif peut être à l'origine de malabsorption de macro- et micronutriments, notamment vitaminiques, et donc entraîner des **carences**, par exemple en vitamines D et B12, voire une **dénutrition**, et une **anémie**. L'anémie (hémoglobine < 13 g/dL chez l'homme, < 12 g/dL chez la femme) est la complication la plus fréquente des MICI, elle explique la fatigue ressentie par les patients, et est recherchée par un examen fait en routine : l'hémogramme. Pour éviter les carences et la dénutrition, il est recommandé de suivre le poids du patient régulièrement, ou la courbe de croissance chez l'enfant, ainsi que les marqueurs nutritionnels, le principal risque chez l'enfant ou l'adolescent étant le **retard de croissance et/ou puberté**.

Le **cancer colo-rectal (CCR)** est une des complications chroniques majeures des MICI : le risque serait doublé par rapport à la population générale (63,64). Le début précoce de la maladie (< 30 ans), la durée d'évolution (> 7-10 ans), l'étendue (> 50 %) et la sévérité de l'atteinte inflammatoire, l'association à une cholangite sclérosante primitive, et l'antécédent familial de CCR sont des facteurs de risque de CCR spécifiques des MICI. C'est pourquoi une surveillance régulière par coloscopie est recommandée chez les patients MICI pour détecter ce risque le plus tôt possible. Environ 1 % des CCR de la population générale surviennent chez des patients atteints de MICI. Il existe un sur-risque chez les patients atteints de RCH en cas de maladie évoluant depuis plus de 7 ans et en cas de forme pancolique (s'étendant au-delà de l'angle colique gauche), avec un risque relatif multiplié par 15. Ce risque est multiplié par 3 dans les formes coliques gauches et identique à celui de la population générale en cas de rectite isolée (61). Dans la RCH et dans la MC étendue sur plus d'un tiers de la surface colique, ce risque est estimé à 2 % après 8 ans d'évolution et atteint 8 % après 20 ans d'évolution.

L'amylose secondaire est une complication rare et potentiellement fatale, favorisée par l'inflammation prolongée non contrôlée.

Dans la MC, les résections chirurgicales fréquentes pour complication (sténose, abcès, fistule) ou pour échec du traitement médical peuvent aboutir au **syndrome du grêle court** : celui-ci peut entraîner une insuffisance intestinale transitoire ou définitive, et nécessitera alors une nutrition parentérale, voire une transplantation intestinale (65).

Enfin, les patients atteints de RCH ancienne, non contrôlée par le traitement médical, peuvent développer une **microcolie** ou **microrectie**, avec un aspect tubulisé et figé de la paroi colique ou rectale en endoscopie, responsable de diarrhées chroniques liées à une diminution de l'absorption d'eau et d'électrolytes par le côlon ainsi que des capacités de réservoir du rectum.

6) SCORES DE SEVERITE DE LA POUSSEE INFLAMMATOIRE

La sévérité de la poussée est déterminée principalement grâce à des critères clinico-biologiques (64) : les scores les plus classiques sont le score de Truelove et Witts et le score de Lichtiger pour la RCH, et l'indice de Best (ou CDAI pour *Crohn Disease Activity Index*) pour la MC.

POUR LA RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE

Le score de Truelove et Witts

Ce score classe la poussée de RCH en 3 stades : poussée légère, moyenne et sévère (64,66). Il dépend du nombre de selles plus ou moins sanglantes par jour, de la présence ou non de fièvre, de la fréquence cardiaque avec présence ou non de tachycardie, de la présence ou pas d'une anémie, et de la vitesse de sédimentation (VS) (Tableau 3).

Tableau 3 : Score de Truelove et Witts (66)

Poussée*	Légère	Sévère
Nombre d'évacuations/jour	≤ 4 peu sanglantes	≥ 6 sanglantes
Température vespérale	Absence de fièvre	≥ 37,5°C ou ≥ 37.8°C 2 j/4
Fréquence cardiaque	Absence de tachycardie	≥ 90/min
Taux d'hémoglobine	Absence d'anémie	< 75 % de la valeur normale
Vitesse de sédimentation	< 30	≥ 30

* La poussée est dite moyenne dans les situations intermédiaires.

Le score de Lichtiger

Ce score permet d'évaluer la réponse au traitement (Annexe 1) : il est proposé pour le diagnostic et le suivi sous traitement médical des colites aiguës graves (66,67). Ce score, uniquement clinique et très simple d'utilisation, est réalisable quotidiennement au lit du patient. Il est actuellement le score de référence, utilisé en pratique quotidienne et dans les essais thérapeutiques. Un score strictement supérieur à 10 (sur un maximum de 21) définit la colite aiguë grave. La réponse au traitement médical est déterminée par un score inférieur à 10 deux jours consécutifs et par une baisse d'au moins 3 points par rapport au score initial.

Le score de Mayo ou UC-DAI (*Ulcerative Colitis - Disease Activity Index*)

Ce score est le plus simple et le plus répandu (68,69) (Figure 14). Cependant, il est peu reproductible et n'a jamais été validé par une étude prospective. Il prend également en compte les lésions endoscopiques. Un score inférieur à 2 est le reflet d'une maladie inactive, s'il est compris entre 3 et 5, l'activité est faible, s'il est compris entre 6 et 10, l'activité est modérée, et s'il est supérieur à 11, l'activité est sévère.

Fréquences des selles	<ul style="list-style-type: none"> • Normale 0 • 1 à 2 selles en plus du nombre habituel 1 • 3 à 4 selles en plus du nombre habituel 2 • >4 selles en plus du nombre habituel 3 	—
Présence de sang dans les selles	<ul style="list-style-type: none"> • Absent 0 • <50% des émissions 1 • >50% des émissions 2 • Sang (sans selles) 3 	—
Appréciation globale de la gravité par le médecin	<ul style="list-style-type: none"> • Quiescente 0 • Activité légère 1 • Activité modérée 2 • Maladie sévère 3 	—
Evaluation de la sévérité des lésions endoscopiques (lors d'une rectosigmoidoscopie)	<ul style="list-style-type: none"> • Normale ou maladie inactive 0 • Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) 1 • Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions) 2 • Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations) 3 	—
	Total Score	—

Figure 14 : Score de Mayo ou UC-DAI (69)

Le Mayo score partiel est la somme des trois premiers items uniquement : un score inférieur ou égal à 1 témoigne d'une rémission, s'il est compris entre 2 et 4, l'activité est faible, s'il est compris entre 5 et 6, l'activité est modérée, et s'il est compris entre 7 et 9, l'activité est sévère.

POUR LA MALADIE DE CROHN

L'indice de Best ou CDAI (*Crohn Disease Activity Index*)

Ce score a été créé en 1971 par le *National Cooperative Crohn's Disease Study* (NCCDS) pour suivre l'évolution, évaluer la sévérité d'une poussée et l'efficacité de la prednisone, de la sulfasalazine et de l'azathioprine dans le traitement de la MC. C'est l'indice qui est utilisé le plus souvent. Les données doivent être recueillies sur sept jours (Figure 15). L'interprétation se fait selon le consensus ECCO 2010 : un score total inférieur à 150 correspond à une MC inactive, s'il est compris entre 150 et 220, on aura affaire à une MC d'activité légère, s'il est compris entre 220 et 450, l'activité de la MC sera dite modérée, et s'il est supérieur à 450, la MC sera considérée comme sévère (70).

Figure 15 : Indice de Best ou CDAI (71)

Relevé quotidien sur 7 jours des éléments cliniques CDAI

Instructions : Remplir ce formulaire chaque jour avant le coucher. Votre réponse doit se rapporter aux 24 heures précédentes. Bien veiller à ne pas se tromper de colonne.

Date du jour							
Nombres de selles liquides ou très molles							
Douleurs abdominales (0 = aucune ; 1= légères ; 2= moyennes ; 3= fortes)							
Bien-être général (0= bon ; 1= un peu inférieur à la normale ; 2= moyen ; 3= mauvais ; 4= très mauvais)							

Poids : _____

Recueil du CDAI

(À remplir par le médecin à partir de la fiche d'auto évaluation remplie par le patient la semaine précédant la visite)

Calcul du CDAI : Les données sont recueillies sur une semaine à l'aide de la carte journalière remise au patient.

1. Nombres de selles liquides ou très molles	___ x 2 = ___
2. Douleurs abdominales	
0 = Aucune ; 1= Légères ; 2= Moyennes ; 3= Intenses	___ x 5 = ___
3. Bien être général	
0 = Bon ; 1= Un peu inférieur à la normale ; 2= Moyen ; 3= Mauvais ; 4= Très mauvais	___ x 7 = ___
4. Autres éléments liés à la maladie :	
Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présent : <ul style="list-style-type: none"> • Arthrite, arthralgie • Episclérite, uvéite • Erythème noueux, pyoderma gangrenosum • Aphteuse buccale • Fissure, fistule, abcès anal ou péri rectal • Fistule entérale • Fièvre >38°C dans la dernière semaine 	___ x 20 = ___
5. Prise d'anti-diarrhéiques :	
0 = Non ; 1= Oui	___ x 30 = ___
6. Masse abdominale :	
0 = Absente ; 1= Douteuse ; 2= Certaine	___ x 10 = ___
7. Hématocrite :	
Hématocrite = ___ % Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : 47 - Hte = ___ Femmes : 42 - Hte = ___	___ x 6 = ___
8. Poids :	
Poids de forme* : _____ - Poids actuel : _____ Poids de forme* : ___	x 100 = ___ x 1 = ___
TOTAL	CDAI = _____

*Les chiffres avec virgule seront arrondis : au chiffre supérieur si le chiffre après la virgule est >5 ou au chiffre inférieur si le chiffre après la virgule est <5.

L'indice de Harvey-Bradshaw (HBI)

L'HBI est un indice clinique d'évaluation de l'activité de la MC (Figure 16). Le recueil des données se fait lors de la consultation médicale. Cet indice est étroitement corrélé au CDAI. L'interprétation se fait selon le consensus Stride II : un score inférieur à 4 signe une maladie inactive, l'activité de la maladie sera légère s'il est compris entre 4 et 8, modérée s'il est entre 8 et 12, et sévère s'il est supérieur à 12 (72).

Figure 16 : Indice de Harvey-Bradshaw (72)

Bien être général	<ul style="list-style-type: none"> • Bon 0 • Un peu inférieur à la normale 1 • Moyen 2 • Mauvais 3 • Très mauvais 4 	—
Douleur abdominale	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune 0 • Légère 1 • Moyenne 2 • Sévère 3 	—
Selles liquides (nombre par jour)		—
Masse abdominale	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune 0 • Douteuse 1 • Certaine 2 • Certaine et douloureuse 3 	—
Signes extradiigestifs (1 point par item présent)	<ul style="list-style-type: none"> • Arthralgie • Uvélite • Erythème noueux • Pyoderma gangrenosum • Aphtes bucaux • Fissure anale • Fistule • Abscess 	—
	Total Score	—

L'indice de Van Hees

Par rapport au CDAI, l'indice de Van Hees accorde une part moins importante aux variables subjectives (bien être général, douleurs) mais en revanche prend en compte la notion de résections intestinales (73) (Figure 17). Les neuf variables utilisées, et leur pondération, ont été sélectionnées à partir d'une analyse par régression multiple. Ce score a également été validé prospectivement. Un score inférieur à 100 indique une MC inactive, un score compris entre 100 et 150, une MC avec activité inflammatoire faible, un score compris entre 150 et 210, une MC avec activité inflammatoire modérée, et un score supérieur à 210, une MC avec activité inflammatoire sévère ou très sévère.

Figure 17 : Indice de Van Hees (73)

Paramètres	Coefficient multiplicateur	
Albumine en g/l	5,48	
VS à la 1 ère heure	0,29	
Indice de Quetelet : (Pds en kg x 10)/ (Taille) 2	-0,22	
Masse abdominale - Absente = 1 - Douteuse = 2 - De moins de 6 cm - De 6 à 12 cm - De plus de 12 cm	7,83	
Sexe - Masculin = 1 - Féminin = 2	-12,3	
Température	16,4	
Consistance des selles - Moulées = 1 - Molles = 2 - Liquides =3	8,46	
Résection intestinale antérieure - Oui = 1 - Non 2	-9,17	
Lésions extra-intestinales - Non = 0 - Oui = 1	10,4	
Total		
Constante		- 207
Score		

7) DIAGNOSTIC

Le diagnostic de MICI repose sur un ensemble d'examens cliniques, biologiques, radiologiques, endoscopiques et histologiques (74–77).

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Tout d'abord, le premier examen à réaliser lors d'une suspicion de MICI est une **coproculture** (examen bactériologique des selles), à partir d'un prélèvement de selles. Il se fait de préférence au laboratoire d'analyses médicales, avant toute antibiothérapie, et on réalisera un examen macro et microscopique des selles. Cet examen permet d'écarter une infection bactérienne, notamment à *Clostridium difficile*.

Bien qu'il ne soit pas spécifique des MICI, un **bilan biologique complet** par prélèvement sanguin doit être réalisé chez les patients au moment du diagnostic. Celui-ci comprend un bilan classique, avec la numération formule sanguine (NFS) et plaquettes, à la recherche d'une éventuelle anémie, leucocytose, ou thrombocytose, l'ionogramme sanguin avec principalement la natrémie et la kaliémie, l'urée, la créatininémie, l'albuminémie ; un bilan nutritionnel, à la recherche d'une carence : ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine, vitamines B9 (folates) et B12 ; un bilan inflammatoire avec la vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C réactive (CRP). Pour le diagnostic de MICI, on pourra retrouver des éléments non spécifiques comme une anémie, le plus souvent microcytaire (anémie par carence martiale), une thrombocytose, une hypo-albuminémie, ou un syndrome inflammatoire biologique. La CRP élevée sera en faveur d'une MC sévère, mais une CRP normale n'élimine pas le diagnostic de MC ou de RCH.

Le marqueur biologique le plus sensible de l'inflammation intestinale dans les MICI est la **calprotectine fécale**, une protéine dérivée des polynucléaires neutrophiles. Son dosage se fait sur prélèvement de selles, il a un intérêt dans le diagnostic initial, ainsi que dans le suivi : il permet l'évaluation de la réponse au traitement et du risque de rechute. Sa détection se fait par technique immuno-enzymatique de type ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) ou immuno-chromatographique (78). Le seuil de positivité est de 200 µg/g de selle. Sa concentration est bien corrélée à l'activité de la maladie détectée par endoscopie, il s'agit donc d'un excellent reflet de l'activité endoscopique. L'inconvénient est son manque de spécificité pour faire le diagnostic différentiel entre MICI et autres causes d'inflammations intestinales.

On peut utiliser des **marqueurs sérologiques**, comme les auto-anticorps ANCA et ASCA (79,80). Les **anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)** sont des auto-anticorps dirigés contre des antigènes présents dans les granules azurophiles des PNN, et sont détectés par immunofluorescence indirecte sur des frottis de polynucléaires humains fixés à l'éthanol ; ce sont des marqueurs sérologiques de la RCH, avec principalement les x-ANCA (aspect périnucléaire sur des lames fixées au méthanol). Les **anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA)** sont quant à eux des anticorps dirigés contre un constituant de la membrane externe de la levure *Saccharomyces cerevisiae* (un phosphopeptidomannane), et sont détectés par immunofluorescence indirecte sur frottis de *Saccharomyces cerevisiae* ou par ELISA à partir de peptidomannane purifié ; ils permettent de détecter la MC. En réalité, c'est surtout la **combinaison des résultats des ASCA et des x-ANCA** qui est intéressante pour orienter vers l'une ou l'autre des maladies : l'association ASCA positif et x-ANCA négatif sera plutôt en faveur d'une MC, alors que l'association contraire, ASCA négatif et x-ANCA positif, sera, quant à elle, en faveur d'une RCH. Cependant, leur précision est limitée, il est donc difficile de différencier RCH et MC, c'est pourquoi ils ne sont pas recommandés dans le diagnostic de routine.

IMAGERIE

Les techniques endoscopiques

A. L'iléo-coloscopie

Un examen endoscopique, l'iléo-coloscopie complète, doit être réalisé (59,62,81) : c'est l'examen de référence pour le diagnostic des maladies du côlon. Avant de le réaliser, il est nécessaire de consulter un anesthésiste pour préparer l'anesthésie, il faudra aussi, quelques jours avant, faire un régime dit « sans résidus », sans fibres alimentaires, et la veille ou le jour-même, selon le protocole, un liquide de préparation de l'intestin, aux propriétés laxatives, prescrit par le médecin, devra être pris pour nettoyer complètement les intestins.

L'examen est réalisé sous anesthésie générale ou sédation, le patient doit être à jeun : un endoscope (un tube souple, avec, à son extrémité, une caméra), est introduit par l'anus et permet de visualiser l'intérieur du rectum, du côlon, et de la partie terminale de l'intestin grêle. Il est ainsi possible d'évaluer l'étendue des lésions intestinales. Dans la MC, l'atteinte de la paroi

intestinale est discontinue, touchant toute l'épaisseur de la paroi (on parle de lésions transmurales) avec des zones de muqueuse saine. Dans la RCH, l'atteinte de la muqueuse est continue, commençant dans le bas du rectum et pouvant remonter, sans intervalle de muqueuse saine, plus ou moins loin dans le côlon ; des lésions muqueuses évocatrices peuvent être présentes mais non spécifiques : une trame vasculaire diminuée voire invisible, une muqueuse rouge et fragile saignant au contact de l'endoscope, et des érosions et/ou des ulcérations.

Des biopsies sont réalisées au niveau des zones inflammées et non inflammées (il faut un minimum de deux biopsies au niveau de l'iléum terminal, des quatre principales parties du côlon, et du rectum), et leur analyse anatomopathologique aidera au diagnostic. Cet examen est réalisé par un gastro-entérologue et est utilisé dans le diagnostic, mais également dans le suivi de l'évolution de la maladie.

Cependant, aucune lésion anatomopathologique n'est pathognomonique de la RCH ou de la MC.

Au niveau microscopique, les critères en faveur d'une RCH sont : une atteinte inflammatoire continue à partir du rectum, sans granulome ; une inflammation qui touche la muqueuse et la sous-muqueuse avec une perte de l'architecture cryptique normale ; la présence de nombreux abcès cryptiques et diminution de la densité des cryptes ; la réduction fréquente de la mucosécrétion ; et la présence fréquente d'amas lymphoïde basal. Pour la MC, les lésions inflammatoires sont transmurales et discontinues ; la présence d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse est très évocatrice de la maladie ; la présence d'abcès cryptiques est possible, en foyers ; la mucosécrétion est en général conservée ; la présence d'amas lymphoïde basal est rare ; les fissures en zigzag sont évocatrices de la MC (24,82,83) (Figure 18).

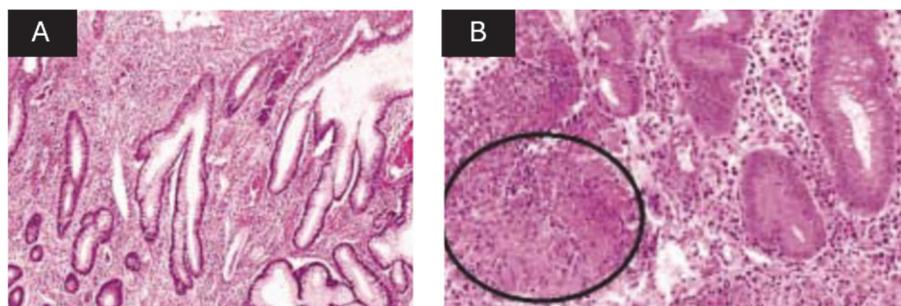


Figure 18 : Aspects histologiques de la RCH et de la MC après biopsie (images du Pr J.-F. Fléjou, Hôpital Saint-Antoine, Paris) (24)

Figure A (à gauche) : Anomalies de l'architecture des glandes (distorsions, ramifications) au cours d'une RCH

Figure B (à droite) : Granulome épithélioïde et géantocellulaire (entouré d'un cercle noir) au cours d'une MC colique

B. Vidéocapsule endoscopique

La vidéocapsule endoscopique permet de détecter une muqueuse anormale de l'intestin grêle, elle est recommandée depuis 2006 par la Haute Autorité de Santé (HAS) comme examen de première intention pour l'exploration de la suspicion de saignement de l'intestin grêle après gastroscopie et iléo-coloscopie normales. Elle est également recommandée en cas de suspicion de MC du grêle après des explorations endoscopiques et radiologiques n'ayant pas mis en évidence d'anomalie.

L'examen se fait en ambulatoire. Le patient ingère une toute petite caméra avec de l'eau le matin à jeun. Une ceinture est branchée, permettant la réception du signal de cette capsule, et elle sera ramenée le soir. La capsule sera ensuite éliminée par voie naturelle (84). Cet examen permet de visualiser tout le tube digestif, dont l'intestin grêle.

La lecture et l'interprétation sont longues, chronophages et assez complexes : à chaque enregistrement, on obtient environ 15 000 images, ce qui demande 30 à 45 minutes pour les analyser. Et le patient doit faire un régime liquide la veille de l'examen, associé à une période de jeûne d'au moins six heures précédant l'ingestion de la capsule.

C. L'entéroscopie

L'entéroscopie peut être utilisée pour la réalisation de biopsies ciblées après une première exploration non invasive de l'intestin grêle (entéroscanner/IRM, vidéocapsule endoscopique). La suspicion de MC du grêle peut également justifier la réalisation d'une entéroscopie à visée diagnostique en cas de cible identifiée et accessible après des endoscopies conventionnelles (gastroscopie et iléo-coloscopie) avec biopsies normales. Différentes techniques d'entéroscopie disponibles permettent l'exploration de l'intégralité de l'intestin grêle en associant souvent une exploration bidirectionnelle haute et basse (simple ballon, double ballon, spiralée plus ou moins motorisée). La limite principale est la faible disponibilité sur notre territoire.

Les techniques radiologiques

A. Echographie abdominale

L'échographie abdominale est une technique d'imagerie médicale, qui, grâce aux ultrasons émis par la sonde de l'échographe, permet de visualiser les organes abdominaux (85). Il représente souvent le premier examen d'imagerie demandé en cas de douleurs abdominales ou de troubles du transit à la suite de l'examen clinique. L'examen se fait dans une pièce sombre. Un gel est appliqué sur la peau, au niveau abdominal, pour faciliter le contact entre la sonde et la peau, et donc la bonne transmission des ultrasons. La sonde est déplacée le long de l'abdomen avec une légère pression pour visualiser les différents organes. C'est une technique simple, non invasive, ne présentant aucun danger d'irradiation car elle n'utilise pas les rayons X, et elle est bien acceptée par le patient. Elle ne présente aucune contre-indication, et ne nécessite pas de préparation particulière, même si un jeûne de 4 à 6 heures est utile pour diminuer le péristaltisme intestinal. Elle permet de donner une approximation de l'épaisseur de la paroi intestinale (on considère qu'elle est pathologique au-delà de 3 mm), et de rechercher les complications (fistules, sténoses, abcès). Un épaissement digestif circonférentiel et symétrique pourra orienter vers une MC, associé à des signes plus spécifiques, tels que des anomalies multifocales discontinues, des anomalies transmurales pénétrantes et/ou des anomalies extra-murales.

B. Scanner abdomino-pelvien

Le scanner, ou tomodensitométrie, est un examen d'imagerie médicale basé sur l'absorption des rayons X (86). Le patient est placé dans un tube émetteur de rayons X. Parfois, l'injection d'un produit de contraste iodé est nécessaire. En fonction de la densité des tissus, les rayons seront plus ou moins absorbés. On obtient ainsi des coupes anatomiques précises. L'examen dure une dizaine de minutes. Un scanner abdomino-pelvien de qualité optimale nécessite une acquisition en trois temps : sans injection de produit de contraste, après injection au temps artériel puis portal selon le contexte. Cet examen présente les avantages d'être peu sensible aux artefacts de mouvements des anses digestives et/ou respiratoires et d'une excellente sensibilité et spécificité dans la recherche de complications. Cependant, il doit rester limité aux urgences (occlusion, suspicion d'abcès profonds, recherche d'une perforation digestive), en raison de l'exposition aux rayons X.

C. Entéro-IRM

L'entéro-IRM est un examen d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) se focalisant au niveau intestinal. C'est une technique d'exploration non irradiante mais plus longue et plus sensible aux artéfacts de mouvement que le scanner. Elle nécessite une préparation digestive par ingestion au préalable d'un liquide hyperosmolaire (PEG) environ 30 minutes avant l'examen, après avoir respecté un jeûne de 4 à 6 heures précédant la procédure. Cette préparation permet de distendre les anses grêles pour limiter les faux positifs dus à des pseudo-épaississements d'un tube digestif collabé au moment de la réalisation des images. Cette technique est essentiellement utilisée pour le suivi des MC du grêle dans l'évaluation de l'activité de la maladie, la recherche de complications et l'appréciation de la réponse au traitement.

8) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

ENTRE UNE MICI ET UNE AUTRE CAUSE D'INFLAMMATION DIGESTIVE

Le diagnostic et la prise en charge des MICI nécessitent d'éliminer les autres causes d'inflammation digestive (87). Le diagnostic initial n'est pas toujours certain, il peut être confondu avec d'autres pathologies aiguës ou chroniques, et dépend de la localisation dans le tube digestif.

Au niveau colique, la poussée inaugurale de MICI peut être confondue avec les colites infectieuses (bactériennes, virales, parasitaires), médicamenteuses (aux anti-inflammatoires non stéroïdiens particulièrement), ischémiques, diverticulaires et systémiques (associées à des maladies auto-immunes comme le lupus, la polyangéite microscopique, le purpura rhumatoïde, la maladie de Wegener, la maladie de Behcet, ...), les colites limitées au rectum et au sigmoïde doivent être distinguées du syndrome de l'ulcère solitaire du rectum, de l'endométriose et des infections sexuellement transmissibles.

Concernant les **colites infectieuses**, les principaux agents infectieux responsables sont les bactéries (*Salmonella*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia Coli* entéro-hémorragique et entéro-invasive, *Yersinia enterocolitica*, *Mycobacterium tuberculosis*), les virus (*Cytomégalovirus*, *Herpès*, *Adénovirus*), les parasites

(*Entamoeba histolytica histolytica*, *Ballantidium Coli*, *Strongyloïdes stercoralis*, *Schistosoma*), et les levures (*Histoplasma*, *Candida*, *Aspergillus*). Le diagnostic différentiel avec une MICI est alors fait par coproculture, qui, dans ce cas, sera positive. Pour les germes non détectés par coproculture, c'est le contexte qui orientera le diagnostic : retour d'un pays d'endémie pour l'amibiase, immunosuppression pour le Cytomégalovirus, syndrome hémolytique et urémique pour *E. coli* entéro-hémorragique, prise récente d'antibiotique pour *Klebsiella oxytoca* et *Clostridium difficile*.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être responsables, entre autres effets indésirables, de **colites médicamenteuses** : elles prédominent au niveau de l'iléum, du côlon droit et du recto-sigmoïde et sont favorisées par la prise d'AINS à libération prolongée. Les symptômes sont communs avec les MICI : diarrhée sanglante et douleurs abdominales, pouvant se compliquer d'hémorragie et de perforation. Cela concerne le plus souvent l'ibuprofène, l'indométacine et le naproxène. Le meilleur indice en faveur d'une colite aiguë aux AINS est l'évolution favorable à l'arrêt des AINS.

La MC peut parfois ressembler à une autre maladie rare, la granulomatose septique chronique.

Au niveau iléal ou iléo-colique, les causes à éliminer sont la cause infectieuse (yersiniose ou tuberculose surtout), un lymphome intestinal, ou un cancer du côlon droit surinfecté.

ENTRE MC ET RCH

Il existe certaines différences entre ces deux principaux types de MICI, notamment au niveau de la localisation de la maladie, de l'histologie... (Tableau 4). Mais la difficulté de leur distinction se retrouve lorsque l'atteinte est localisée au niveau du côlon : MICI colique inclassée ou colite inclassée. La colite sera dite indéterminée lorsque même l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire de colectomie ne permet pas de les différencier, notamment dans les colites aiguës graves.

Tableau 4 : Principales différences entre RCH et MC (24,82)

		RCH	MC
Localisation		Rectum +/- une partie du côlon	Ensemble du tube digestif (bouche => anus)
Génétique		X	NOD2 / CARD15
Facteurs environnementaux	Tabac	Facteur protecteur	Facteur aggravant
	Appendicectomie < 20 ans	Facteur protecteur	Facteur de risque
Symptômes		<p><u>Digestifs</u> : douleurs abdominales, diarrhées +/- glairo-sanglantes, rectorragies, épreintes, ténisme</p> <p><u>Généraux</u> : asthénie, amaigrissement, pâleur/anémie par carence martiale ou carence en vitamine B12 ou inflammation, fièvre, cassure de la courbe de la taille chez l' enfant et l' adolescent</p> <p><u>Extra-digestifs</u> : douleurs articulaires, troubles oculaires...</p>	<p><u>Digestifs</u> : douleurs abdominales, diarrhées +/- glairo-sanglantes, perte d' appétit, nausées, vomissements</p>
Lésions histologiques	Macroscopiques	<p>Atteinte continue</p> <p>Inflammation non transmurale = atteinte muqueuse superficielle</p> <p>Pas de granulome</p> <p>Inflammation muqueuse et sous-muqueuse avec perte de l' architecture cryptique normale</p> <p>Abcès cryptiques ++</p> <p>Forte déplétion en mucus</p> <p>Diminution de la densité des cryptes</p>	<p>Atteinte discontinue</p> <p>Inflammation transmurale</p> <p>Granulomes épithélioïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse = très évocatrice</p> <p>Distorsions glandulaires et infiltration lymphoplasmocytaire du choriion muqueux, voire transmurale</p> <p>= peu spécifiques</p> <p>Abcès cryptiques possibles en foyer</p> <p>Mucosécration en général conservée</p> <p>Fissures en zigzag évocatrices</p>
	Microscopiques		

PARTIE 3 : PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS

Il est désormais préconisé de prendre en charge le patient de façon globale, et de ne plus seulement se concentrer uniquement sur la maladie et l'organe malade. On parle de **prise en charge holistique** (88), qui regroupe : la nutrition, l'activité physique et la régulation des émotions. Pour cela, elle doit être multidisciplinaire.

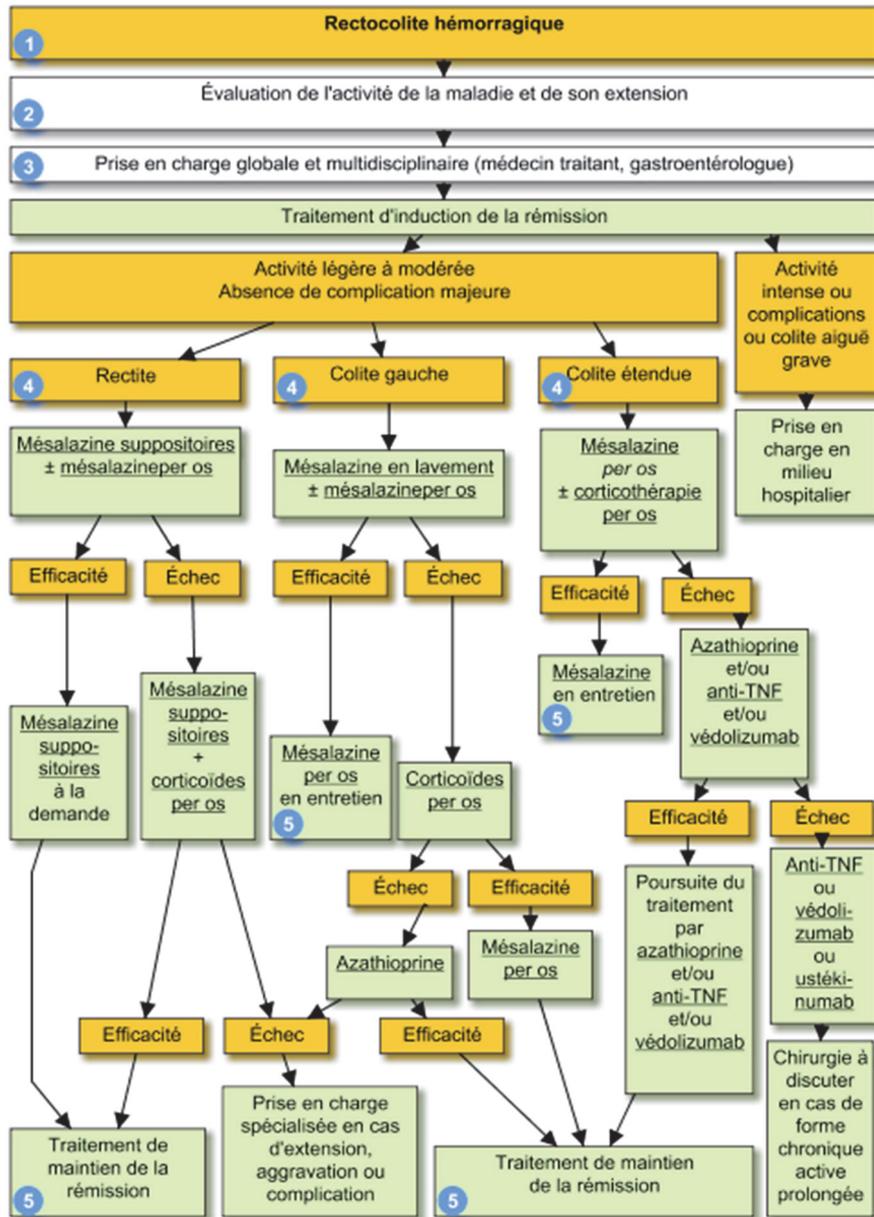
Les objectifs de cette prise en charge sont la rémission des symptômes cliniques, la normalisation du bilan biologique, et la meilleure cicatrisation lésionnelle possible.

Il n'y a actuellement pas de traitement curatif, mais uniquement des traitements capables d'induire une rémission.

Le traitement est choisi en fonction de l'intensité de la crise et de la localisation, en s'aidant des scores clinico-biologiques vus précédemment (score de Truelove et Witts ou de Lichtiger pour RCH, indice de Best ou CDAI pour MC).

Les stratégies de prise en charge pour la RCH et la MC sont exposées dans les Figure 19 et Figure 20.

Figure 19 : Recommandations de la prise en charge de la RCH (Vidal Reco mise à jour du 14/03/2024)

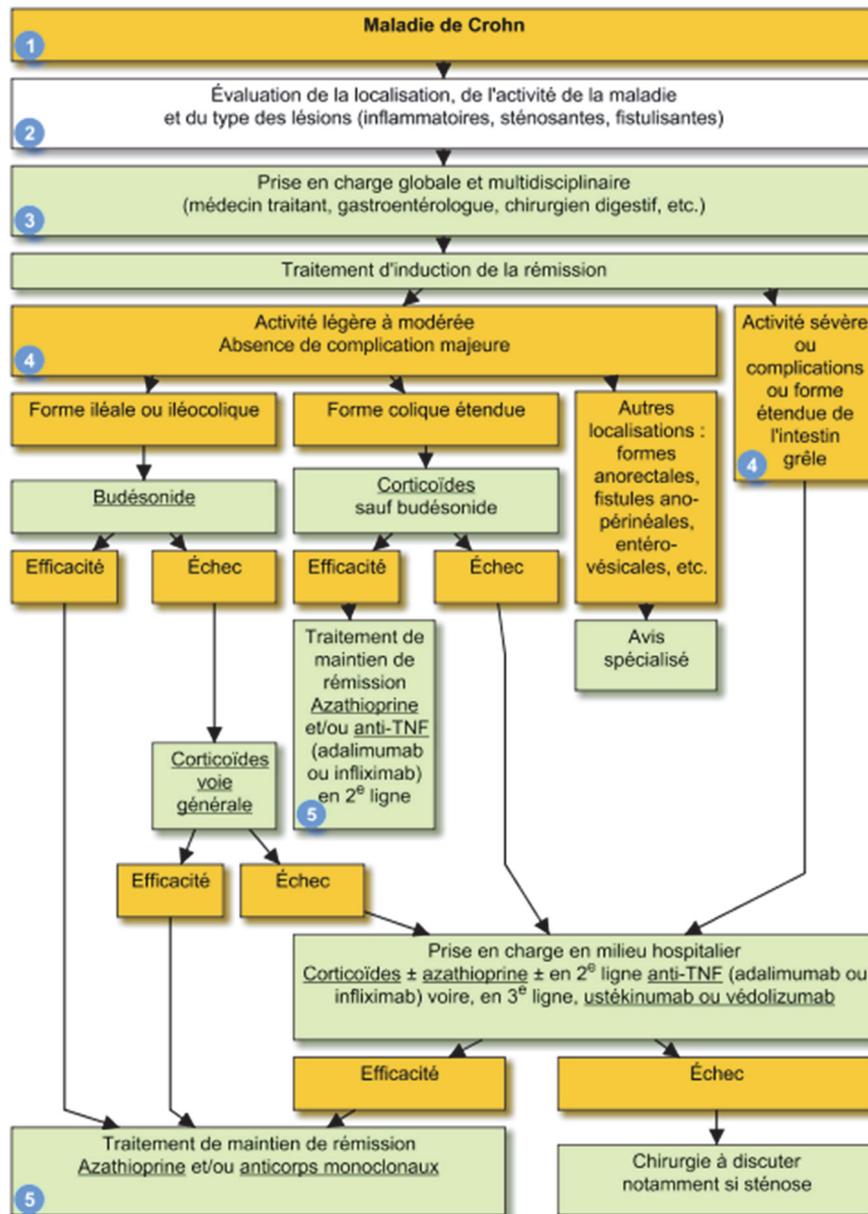


Pour une rectite, d'activité légère à modérée, sans complication majeure, on utilisera en première intention la mésalazine en suppositoire 1 gramme par jour, en association avec la forme orale si le résultat est incomplet après 4 à 6 semaines ou si la symptomatologie est invalidante. Si ce traitement est efficace, on pourra continuer la forme rectale à la demande, mais, en cas d'échec, on poursuivra la mésalazine par voie rectale, en associant de la corticothérapie *per os* (40 mg par jour de prednisolone). En cas d'extension, d'aggravation ou de complication, une prise en charge spécialisée sera à mettre en place.

Pour une colite gauche, d'activité légère à modérée, sans complication majeure, on associera d'emblée de la mésalazine en lavement 1 gramme par jour à la forme orale > 2 grammes par jour. Si le traitement fonctionne, on continuera la mésalazine par voie orale en entretien. En cas d'échec à huit semaines, on passera à une corticothérapie *per os* (40 mg par jour ou 1 mg/kg par jour dans les formes avec retentissement général), puis, si cela s'avère efficace, on reprendra la mésalazine *per os* pour maintenir la rémission ; si le traitement ne fonctionne toujours pas, on pourra essayer l'azathioprine, et en dernier recours une prise en charge spécialisée.

Pour une colite étendue d'activité légère, on traitera par mésalazine *per os* > 2 grammes par jour. **En cas d'activité modérée,** on ajoutera de la corticothérapie *per os* 40 mg par jour en association à la mésalazine. La mésalazine sera ensuite utilisée seule en traitement d'entretien. En cas d'échec, on préconise l'utilisation d'azathioprine (2,5 mg/kg par jour) et/ou anti-TNF et/ou védolizumab. Si ce traitement fonctionne bien chez le patient, on le poursuivra pour maintenir la rémission. Sinon, on tentera un autre anti-TNF ou le védolizumab ou l'ustékinumab, et, selon, on discutera de l'intérêt d'une chirurgie.

Figure 20 : Recommandations de la prise en charge pour la MC (Vidal Reco mise à jour du 18/03/2024)



Pour la forme iléale ou iléocolique d'activité légère à modérée, l'abstention thérapeutique est possible si les symptômes sont très légers. Sinon, le budésoude est le traitement de première intention, bien qu'il soit moins efficace qu'un traitement corticoïde d'action systémique (NICE, 2019), mais il est mieux toléré. En cas d'inefficacité du traitement par budésoude après 4 à 8 semaines, une corticothérapie d'action systémique (prednisone ou prednisolone) à la dose de 1 mg/kg par jour est indiquée. La mésalazine n'est pas efficace dans la MC.

Pour la forme iléale ou iléocolique d'activité sévère : une corticothérapie d'action systémique est indiquée en association éventuelle avec un immunosuppresseur (azathioprine à 1,5 mg/kg par jour). En cas d'intolérance ou d'échec de la corticothérapie, un traitement anti-TNF α (adalimumab ou infliximab) est indiqué.

Pour la forme colique, le budésonide n'est pas indiqué. Une corticothérapie est prescrite dans les formes modérées à sévères, en association éventuelle avec de l'azathioprine. En cas d'échec ou d'intolérance, un anti-TNF α (adalimumab ou infliximab) doit être prescrit.

En cas de localisation étendue de l'intestin grêle, une association de corticoïdes et d'azathioprine, ou un traitement par anti-TNF α (adalimumab ou infliximab) est indiqué avec un support nutritionnel, notamment chez l'enfant.

L'ustékinumab et le védolizumab sont recommandés en troisième ligne, en cas d'échec d'un traitement conventionnel et d'un anti-TNF α , ou en cas d'intolérance ou contre-indication à ces médicaments.

1) PREMIERE INTENTION

MESURES HYGIENO-DIETETIQUES

Concernant la nutrition

Le **régime sans résidus**, qui consiste en une réduction des fibres insolubles pendant les poussées inflammatoires sévères, permet d'améliorer les symptômes, mais n'a pas d'action sur l'inflammation digestive (44). Il est possible de le proposer aux patients, mais pendant un temps court. Il doit rester temporaire, les fruits et légumes doivent cependant être réintroduits au bout de deux à trois semaines de manière progressive, afin de limiter le risque de carences.

L'éviction des aliments potentiellement pro-inflammatoires (aliments ultra-transformés principalement) et l'utilisation d'aliments considérés comme anti-inflammatoires (œufs, blanc de poulet, poisson maigre, pommes de terre cuites et refroidies, riz blanc, condiments et quelques

fruits) peut être proposée aux patients, avec un accompagnement par un(e) diététicien(ne) : on parle du *Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED)*, en complément du Modulen IBD® (Nestlé Health Sciences), denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales sous forme de poudre à reconstituer pour les patients ayant la MC et à partir de 5 ans, qui couvre la moitié des besoins énergétiques, et comprend notamment de nombreux minéraux et vitamines (89).

D'autres régimes restrictifs tels que le régime pauvre en FODMAPs (F = Fermentescibles ; O = Oligosaccharides (fructanes et galacto-oligosaccharides) ; D = Disaccharides (lactose) ; M = Monosaccharides (fructose en excès du glucose) ; A = And ; P = Polyols (sorbitol, mannitol, xylitol et maltitol)), ou le régime sans gluten, n'ont pas montré de grande efficacité sur les MICI, hormis parfois sur les symptômes, les patients qui souhaitent suivre ces types de régimes doivent donc être accompagnés par un(e) diététicien(ne) afin d'éviter les éventuelles carences.

Concernant l'activité physique

On conseillera une activité physique adaptée, avec des entraînements en endurance, des automassages et des séances de rééducation et de renforcement musculaire.

Concernant la régulation des émotions

Les situations à risque doivent être détectées et évaluées par le médecin lors de la consultation, grâce à la *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* (Annexe 3) (90), une grille de score mise au point par Zigmond et Snaith : elle permet d'évaluer les symptômes psychologiques liés à la maladie. L'utilisation de cette grille est recommandée par le *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* pour diagnostiquer une dépression ou une anxiété. L'*IBD Disk* (Figure 21), plus spécifique aux MICI, peut également être utilisé pour mesurer l'impact de la maladie sur le patient. Adapté d'un outil d'évaluation du handicap validé internationalement, l'*IBD Disability Index*, il est basé sur dix items, et le patient peut s'auto-évaluer en se notant de 0 à 10 pour chaque item. L'objectif est de se rapprocher le plus possible de 0. Le patient peut ainsi être accompagné dans la gestion de son stress et de ses émotions.

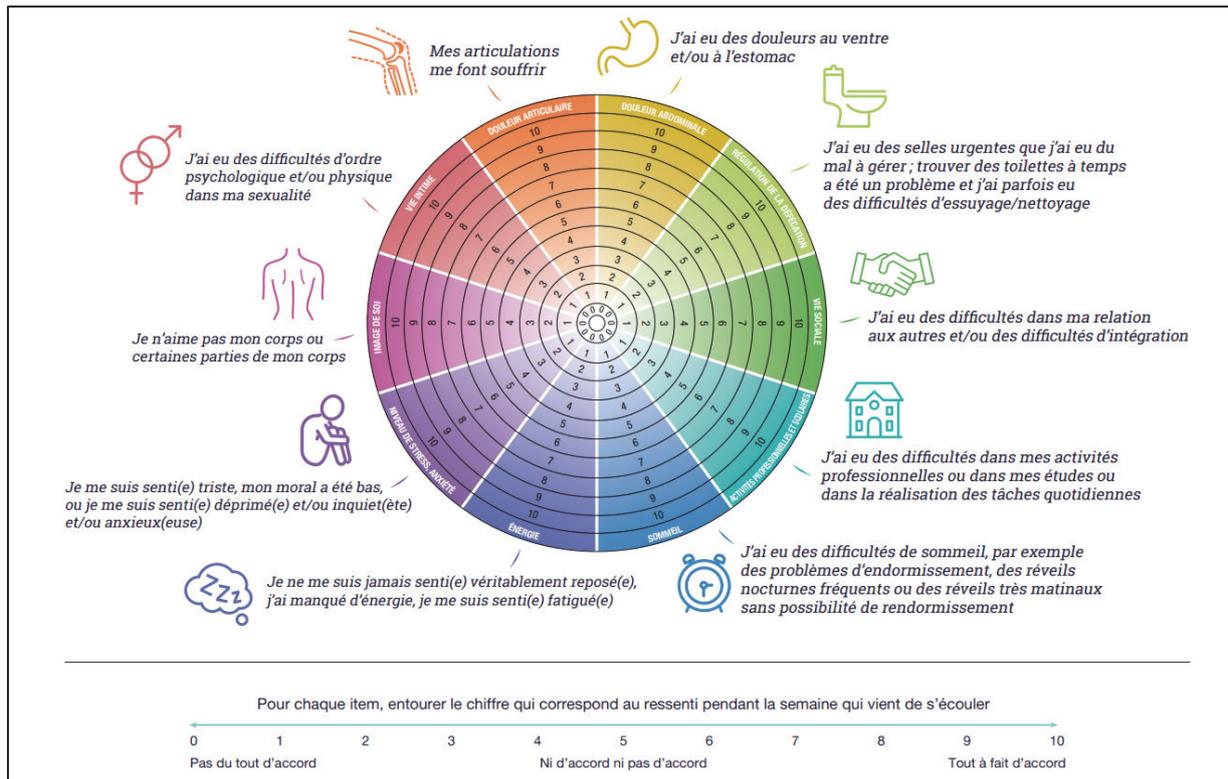


Figure 21 : Les dix items de l'IBD Disk (91)

Autres mesures

D'autres conseils peuvent être donnés au comptoir : éviter la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui peuvent favoriser les hémorragies, notamment au niveau intestinal, certains étant même contre-indiqués chez les patients MICI (les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 ou COXIBs) ; l'accompagnement au sevrage tabagique peut être proposé, sachant que c'est un facteur aggravant de la MC (cf: PHYSIOPATHOLOGIE : Facteurs environnementaux).

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE ADJUVANT

Il s'agit tout d'abord des médicaments jouant sur le confort du patient, qui diminuent les douleurs intestinales : on parle de traitement symptomatique (92) : antispasmodiques (phloroglucinol : SPASFON ; siméticone + phloroglucinol : METEOXANE ; citrate d'alvérine + siméticone : METEOSPASMYL) et antalgiques (paracétamol : DOLIPRANE, DAFALGAN, EFFERALGAN) : ils peuvent être pris régulièrement dans la journée selon les crises douloureuses, en respectant les doses maximales.

La maladie peut être à l'origine de carences par malabsorption de certaines vitamines et oligo-éléments notamment. L'anémie par carence martiale par exemple est une des complications des MICI, et dans ce cas le médecin pourra prescrire du fer par voie orale (FUMAFER) en première intention, mais il est souvent mal absorbé chez ces patients aux intestins fragiles, des perfusions de fer (FERINJECT) seront alors recommandées. Ceci permettra de restaurer les réserves en fer, et de corriger ainsi l'anémie. On pourra proposer au comptoir aux patients de faire régulièrement des cures de vitamines et sels minéraux pour contrer leurs éventuelles carences.

TRAITEMENTS D'INDUCTION ET DE MAINTIEN DE LA RÉMISSION.

Les traitements d'induction et de maintien de la rémission de première intention sont les anti-inflammatoires (dérivés aminosalicylés et corticoïdes), et les immunosuppresseurs.

Dérivés aminosalicylés : anti-inflammatoires intestinaux

Les dérivés aminosalicylés sont des anti-inflammatoires intestinaux (93), ils ont une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses intestinales et coliques, c'est pourquoi ils sont indiqués dans la RCH et dans la MC en traitement d'attaque et d'entretien, en prévention des rechutes. Ils comportent tous au moins une molécule d'acide 5-amino-salicylique (5-ASA), qui est la molécule active.

Le mécanisme d'action du 5-ASA, partie active responsable de l'activité thérapeutique, commune aux dérivés salicylés, n'est pas entièrement connu. On sait qu'il a une action immunosuppressive et anti-inflammatoire par activation des récepteurs de type PPAR- γ et inhibition du facteur nucléaire kappa B (NF-kB) au niveau de la muqueuse colique (64,93,94).

Les différentes formes existantes sont répertoriées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Les dérivés aminosalicylés : les différents médicaments existant, avec leurs formes galéniques et leurs dosages (Source : Vidal)

Dénomination commune internationale (DCI)	Princeps	Formes galéniques disponibles	Dosages disponibles
Mésalazine	FIVASA	Comprimé gastro-résistant, Suppositoire	400 / 800 / 1600 mg 500 mg / 1 g
	PENTASA	Comprimé, Granulés en sachet, Suppositoire, Suspension rectale	500 mg / 1 g 1 g / 2 g 1 g 1 g/100 mL
	ROWASA	Comprimé enrobé gastro-résistant, Suppositoire	250 / 500 mg 500 mg
Olsalazine	DIPENTUM	Gélule Comprimé	250 mg 500 mg
Sulfasalazine	SALAZOPYRINE	Comprimé enrobé gastro-résistant	500 mg
Para-aminosalicylate de sodium	QUADRASA	Poudre pour solution rectale	2 g

La forme suppositoire est limitée au rectum.

La mésalazine n'est pas efficace dans la MC, c'est pourquoi elle n'est pas recommandée pour traiter cette pathologie.

L'olsalazine est constituée de dimères de 5-ASA, reliés par un pont azoïque.

La sulfasalazine comporte une molécule de 5-ASA et une molécule de sulfapyridine (sulfamide ayant une toxicité propre). D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), son Service Médical Rendu (SMR) est insuffisant, elle n'a donc plus sa place dans le traitement de la MC. De plus, il n'y a pas de preuve de meilleure efficacité par rapport au placebo, et ses effets indésirables (hypersensibilité, nécrolyses épidermiques toxiques, atteintes hématologiques) sont plus fréquents qu'avec les autres dérivés aminosalicylés (95).

QUADRASA est indiqué en traitement d'attaque des formes basses de RCH, ne dépassant pas l'angle colique gauche, en poussées légères à modérées (96). Pris par voie rectale, la posologie est d'un flacon par jour, le soir au coucher, pendant deux semaines, voire une ou deux semaines supplémentaires si besoin, dans la limite d'un mois de traitement. Ce traitement n'est pas recommandé chez les enfants, ni chez les personnes âgées.

Principaux effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquents sont des effets, souvent transitoires (en début de traitement), comme des céphalées, nausées, vomissements, vertiges, asthénie. Avec l'olsalazine, la diarrhée est fréquente, mais cède à la réduction des doses, et peut parfois nécessiter l'arrêt du traitement.

Exceptionnellement, on aura des néphropathies, des atteintes hématologiques, pancréatites, hépatites, réactions allergiques, alopecie réversible...

Par voie rectale, les principaux effets sont des réactions d'intolérance locale, comme des difficultés à garder le lavement, prurit local, ténésme, ainsi que des nausées, douleurs abdominales et météorisme.

Surveillance

Le risque de néphropathie impose une surveillance semestrielle de la fonction rénale avec la clairance de la créatinine et la protéinurie. La numération formule sanguine (NFS) doit également être suivie à cause des atteintes hématologiques possibles, ainsi que la fonction hépatique avec les transaminases (ASAT, ALAT), les gamma-glutamyl transférases (GGT), la phosphatase alcaline (PAL), et bilirubines libre et conjuguée.

Corticoïdes

Les corticoïdes sont des médicaments qui dérivent du cortisol, hormone naturelle sécrétée dans l'organisme au niveau de la zone fasciculée des glandes surrénales. Ce sont des anti-inflammatoires stéroïdiens, ils ont donc une puissante activité anti-inflammatoire, mais également une action immunosuppressive, d'où leur utilisation dans de nombreuses maladies auto-immunes, dont les MICI (97,98). Ils diffèrent principalement par leur puissance anti-inflammatoire et leur action minéralocorticoïde.

Leur analogie structurale (cycle pentanophénantrène) fait qu'ils ont un mécanisme d'action commun : ils modulent l'expression génique de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire : en traversant la membrane plasmique par diffusion passive, ils se fixent à un récepteur cytosolique ubiquitaire (superfamille des récepteurs aux stéroïdes : récepteurs en doigt de zinc), forment un complexe glucocorticoïde-récepteur, qui est transloqué au niveau nucléaire, où il aura une action transcriptionnelle directe par activation de la synthèse de protéines anti-inflammatoires (lipocortine-1...) et inhibition de la synthèse de protéines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α ...), et une action transcriptionnelle indirecte par inhibition des facteurs de transcription NF κ B, NF-IL6, AP-1, STATS.

Corticoïdes d'action systémique

Les corticoïdes d'action systémiques sont utilisés le plus souvent par voie orale, dans les poussées d'intensité moyenne à sévère, et sont les médicaments les plus rapidement efficaces. La réduction du dosage d'un corticoïde pris au long cours doit être progressive, par palier.

Il faudra rappeler au patient de les prendre en une seule fois le matin pour éviter le risque d'insomnie si pris le soir, et de ne pas arrêter brutalement son traitement, pour éviter une rechute ou un risque d'insuffisance surrénalienne. Un régime limité en sel, sucreries et graisses doit être suivi en cas de traitement au long cours. Il faut toujours signaler son traitement par corticoïdes lors d'un rendez-vous avec un professionnel de santé. Attention pour les sportifs, le test de contrôle anti-dopage peut être positif.

Les principaux corticoïdes d'action systémique sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Les corticoïdes d'action systémique, leurs formes et dosages existant (Vidal)

DCI	Principes	Formes galéniques disponibles	Dosages disponibles
Bétaméthasone	CELESTENE	Solution buvable	0,05 %
		Comprimé dispersible	2 mg
	BETNESOL	Comprimé effervescent	0,5 mg
		Solution injectable	4 mg/1 mL
Dexaméthasone	DECTANCYL	Comprimé	0,5 mg
Méthylprednisolone	MEDROL	Comprimé	4 / 16 mg
Prednisolone	SOLUPRED	Comprimé orodispersible / effervescent	5 / 20 mg
Prednisone	CORTANCYL	Comprimé	1 / 5 / 20 mg

Principaux effets indésirables

Les corticoïdes sont responsables de nombreux effets indésirables, surtout à forte dose et en traitement prolongé (64,94,97) :

- ✓ **Désordres hydro-électrolytiques** : ce sont les effets minéralocorticoïdes, comme la rétention hydrosodée, l'hypertension artérielle, l'hypokaliémie
- ✓ Troubles **métaboliques** : effet diabétogène (hyperglycémie par inhibition de la glycolyse et activation de la néoglucogénèse), fonte des muscles striés squelettiques par activation du catabolisme protéique musculaire, ostéoporose cortisonique, répartition facio-tronculaire des graisses, arrêt de croissance (enfant)
- ✓ Troubles **endocriniens** : syndrome cushingoïde, atrophie cortico-surrénale secondaire, insuffisance cortico-surrénalienne aigue
- ✓ Troubles **digestifs** : hémorragies digestives parfois inaugurales, risque d'ulcère gastro-duodéal
- ✓ Troubles **hématologiques** : neutrophilie, éosinopénie, lymphopénie, thrombocytose
- ✓ Effets sur le **système nerveux central / neuropsychiques** : les corticoïdes ont un effet psychostimulant, à l'origine d'une hyperexcitabilité comportementale (excitation, euphorie, insomnie), de manifestations paroxystiques (parfois anxiété, dépression, psychose), d'effets délétères sur la mémoire
- ✓ Troubles **cutanés** : acné, hypertrichose, amincissement de la peau (atrophie cutanée), purpura, ecchymoses, vergetures, retard de la cicatrisation

- ✓ Risque **infectieux** accru parfois d'évolution torpide lié à l'immunodépression
- ✓ Troubles **oculaires** : glaucome...
- ✓ **Corticodépendance**

Surveillance

Il est important de surveiller la tolérance clinique, la tension artérielle, le poids, et au niveau du bilan sanguin l'ionogramme, avec principalement la kaliémie, ainsi que la créatininémie, et la glycémie (94).

Corticoïdes d'action locale (voie orale ou rectale)

Les principaux corticoïdes d'action locale sont présentés dans le Tableau 7. Il existe deux médicaments utilisés par voie orale, ENTOCORT et MIKICORT, et un par voie rectale, COLOFOAM.

Tableau 7 : Les corticoïdes d'action locale, leurs formes et leurs dosages existant (Vidal)

Voie d'administration	DCI	Princeps	Formes galéniques disponibles	Dosages disponibles
Orale	Budésouidone	ENTOCORT	Microgranules gastrorésistants	3 mg
		MIKICORT	en gélule	3 / 9 mg
Rectale	Acétate d'hydrocortisone	COLOFOAM	Mousse rectale	2 g/20 g de mousse (14 doses)

Par voie orale, le budésouidone a une action iléale prépondérante, il est commercialisé sous deux formes : ENTOCORT et MIKICORT.

ENTOCORT est réservé à l'adulte, en traitement d'attaque ou d'entretien de la MC, ainsi que des colites microscopiques.

MIKICORT, quant à lui, est indiqué dans la MC localisée au niveau de l'iléum et côlon ascendant, en induction d'une rémission, ainsi que dans les colites microscopiques, dans le

maintien de la rémission, et hépatites auto-immunes, en induction et entretien de la rémission, chez l'adulte.

Pour ces deux médicaments (ENTOCORT et MIKICORT), les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau le matin. Les microgranules qu'elles contiennent sont pratiquement insolubles dans le milieu gastrique et libèrent de façon prolongée le principe actif (le budésonide) au niveau de l'iléum et du côlon ascendant. Les cures doivent être de huit semaines au maximum. Comme tout corticoïde, la réduction des doses doit se faire progressivement.

Par voie rectale, il n'existe plus que la mousse rectale à base d'acétate d'hydrocortisone (COLOFOAM) (99). Elle s'utilise en général une fois par jour pendant deux à trois semaines, puis parfois une application un jour sur deux, dans la RCH, dans la MC, dans le cas de rectite post-radique ou après colectomie. On observe très peu d'effets indésirables, hormis quelques réactions locales de type érythème, irritations, brûlure, dermatite allergique, urticaire...

Immunosuppresseurs

Azathioprine (IMUREL)

L'azathioprine est un antimétabolite, indiqué, entre autres, dans les MICI sévères ou modérément sévères, utilisé seul ou en association avec des corticoïdes (100). C'est un dérivé imidazolé de la 6-mercaptopurine (6-MP), analogue des bases puriques, dont le principal nucléotide actif est l'acide thioinosinique. Il altère la biosynthèse des acides nucléiques, empêchant la prolifération des cellules immunitaires. Il existe sous forme de comprimé pelliculé à prendre par voie orale, dosé à 25 ou 50 mg. Les principaux effets indésirables, dose-dépendants et réversibles à l'arrêt, sont hématologiques, infectieux et gastro-intestinaux.

Inhibiteurs de Janus kinases (anti-JAK)

Les inhibiteurs des Janus kinases (anti-JAK), pris par voie orale, inhibent des enzymes qui jouent un rôle clé dans la production de cytokines intervenant dans l'inflammation et l'immunité. On trouve le filgotinib (JYSELECA), le tofacitinib (XELJANZ), et l'upadacitinib (RINVOQ).

Leurs principaux effets indésirables sont les céphalées, les troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées), des arthralgies, de la toux, une neutropénie, des infections, des effets

métaboliques (augmentation du HDL et du LDL-cholestérol), et des réactivations virales possibles (dont herpès et zona). L'ANSM a rappelé en avril 2023 que leur utilisation ne devait se faire qu'en l'absence d'alternative chez les patients de plus de 65 ans, chez les fumeurs ou patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire, de cancer ou d'infections graves, dû au risque accru (par rapport aux anti-TNF α) de tumeurs malignes, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs, d'événements thromboemboliques veineux et de mortalité.

Une contraception efficace est recommandée jusqu'à quatre semaines après l'arrêt du médicament.

JYSELECA, sous forme de comprimé pelliculé à 100 et 200 mg, n'est indiqué que dans la RCH, tandis que XELJANZ, sous forme de comprimé pelliculé à 5 et 10 mg, ainsi qu'en comprimé à libération prolongée à 11 mg, et RINVOQ, en comprimé à 15, 30 et 45 mg à libération prolongée, le sont pour la RCH et la MC actives, modérées à sévères, en deuxième intention, chez l'adulte (et chez l'enfant de plus de deux ans pour XELJANZ).

Leurs avantages principaux sont leur voie d'administration (voie orale) peu contraignante, et leur demi-vie relativement courte, qui diminue le risque d'immunosuppression à quelques jours après leur arrêt.

Le méthotrexate (IMETH, IZIXATE, METOJECT, NORDIMET)

Utilisé sous forme injectable, par voie sous-cutanée ou intramusculaire, ou par voie orale, à des doses de 15 à 25 mg une fois par semaine, le méthotrexate est un agent anti-folique aux propriétés anti-inflammatoires et immunodépressives (101). Il est utilisé dans la MC légère à modérée en traitement d'induction de la rémission, associé aux corticoïdes, ou en traitement de maintien de la rémission, en monothérapie.

Ses principaux effets indésirables sont les nausées après injection, un syndrome pseudo-grippal, une stomatite, des aphtes buccaux, une cytolyse hépatique modérée et transitoire. On pourra également retrouver des troubles hépatiques, infectieux, pulmonaires et hématologiques (leucopénie, thrombopénie) pouvant mettre en jeu le pronostic vital, et nécessitant donc une surveillance régulière.

Il est associé à l'acide folique entre les prises de méthotrexate, afin d'améliorer la tolérance et de compenser l'action anti-folique du méthotrexate.

Une contraception efficace doit être maintenue pendant et jusqu'à plusieurs mois après le traitement.

2) DEUXIEME ET TROISIEME INTENTION : BIOTHERAPIES : **ANTI-TNF / USTEKINUMAB / VEDOLIZUMAB**

NOTIONS GENERALES SUR LES BIOTHERAPIES

Définitions

Les **biothérapies** (ou **biomédicaments**) sont des traitements utilisant des médicaments biologiques ou biotechnologiques. Ce sont des médicaments non vivants, mais créés par biotechnologie par manipulation génétique de cellules (par exemple les cellules de souris dans le cas de certains anticorps monoclonaux), bactéries ou levures, ou synthèse recombinante. Ce sont des macromolécules complexes (102,103).

Pour les médicaments d'origine chimique, on parle de génériques, mais pour les biomédicaments on a plutôt la notion de **biosimilaires** : il s'agit d'un médicament biologique « de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire » (article L.5121-1 15° du code de santé publique).

Les biothérapies utilisées dans le cadre des MICI sont toutes des anticorps monoclonaux (suffixe -MAB pour *Monoclonal Anti-Bodies*). Ce sont des immunoglobulines de type G (IgG) qui se lient à leur cible, une molécule inhibant la réponse immunitaire, grâce à leur fragment Fab (fragment qui reconnaît l'antigène), et exercent des effets immunologiques grâce à leur fragment Fc (fragment cristallisable). Ce sont des immunosuppresseurs sélectifs. Ils sont administrés par voie injectable, intra-veineuse ou sous-cutanée. A l'officine, on ne rencontre actuellement que des biothérapies en voie sous-cutanée, la voie intra-veineuse étant réservée à l'hôpital.

Nomenclature

La dénomination commune internationale (DCI) des anticorps monoclonaux (AcM) est composée de quatre parties (102,104) : le préfixe permet de personnaliser chaque DCI ; celui-ci est suivi d'un infixé (radical A), qui correspond à la cible de l'Ac ; il est suivi d'un deuxième infixé (radical B), qui correspond au degré d'humanisation de l'Ac (-mo-, -xi-, -zu-, -mu-) ; pour finir, ils ont tous un suffixe -MAB pour *Monoclonal AntiBody* (Tableau 8). Cette nomenclature permet donc de différencier les différents Ac monoclonaux par leur origine, qu'elle soit murine (-mo-), chimérique (-xi-), humanisée (-zu-), ou humaine (-mu-), et par leur cible, souvent une cytokine importante dans la pathologie traitée (TNF α , interleukines...).

Un Ac chimérique correspond à la fusion des parties variables (V_H et V_L) d'un Ac murin sur les parties constantes des chaînes lourdes et légères (C_H et C_L) d'un Ac humain. Un Ac humanisé correspond à la greffe des parties hypervariables (ou *complementary determinig regions* : CDR) d'un Ac murin sur les charpentes des domaines variables d'une immunoglobuline humaine.

Tableau 8 : Nomenclature classique des anticorps monoclonaux (102,104)

Préfixe Personnalisation de la DCI	Infixe = Radical A Cible	Infixe = Radical B Degré d'humanisation / origine	Suffixe commun
	<u>Exemples :</u> -ci- pour « système cardiovasculaire » (abciximab) -ibi- pour « inhibiteur » (ranibizumab) -kin- pour « cytokines » (canakinumab) -li- pour « système immunitaire » (infiximab, certolizumab) -os- pour « os » (déno-sumab) -tu- pour « tumeurs » (rituximab) -vi- pour « virus » (palivizumab).	-mo- : murin -xi- : chimérique (infiximab) -zu- : humanisé -mu- : humain (adalimumab, golimumab)	-MAB

Plus récemment, d'autres nomenclatures ont été introduites : la nomenclature Ge (pour *G engineering*), en 2017, par l'équipe du Pr H. Watier, où les biomédicaments ont un nom de code du type « G1e7 » par exemple, ainsi que la nomenclature de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), en 2021, avec de nouveaux infixes et suffixes, suite à de nouvelles structures d'Ac apparues sur le marché, abandonnant le suffixe commun -MAB (105,106).

La nomenclature classique reste cependant toujours d'actualité.

Fabrication

La technique de fabrication historique est la production d'AcM murins par la technique des hybridomes : en 1984, Georges Köhler et César Milstein ont obtenu le prix Nobel de physiologie ou médecine pour leur travail sur la génération d'hybridomes pour la production d'AcM, qui consiste à fusionner un lymphocyte B sensibilisé de souris, après avoir injecté à l'animal un antigène, avec une cellule de myélome murin. Les hybridomes obtenus, capables de sécréter de façon continue des Ac en quantités importantes, sont ensuite sélectionnés puis clonés pour sécréter les AcM souhaités (Figure 22).

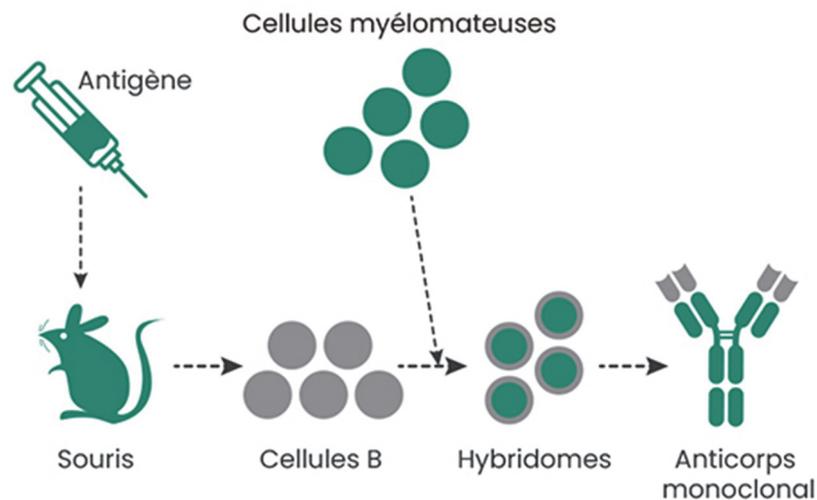


Figure 22 : Production des AcM par la technique des hybridomes (107)

Avec l'avancée des méthodes de biologie moléculaire, la production d'AcM recombinants a rapidement complété puis remplacé l'utilisation d'hybridomes. La biologie moléculaire a ainsi permis de construire des anticorps chimériques plus « humains », en greffant les domaines variables d'anticorps murins aux domaines constants d'anticorps humains.

Actuellement, les AcM sont majoritairement produits par biotechnologies à partir de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), qui sont des cellules robustes et faciles à manipuler génétiquement, ou par la technique de phage display, technique démontrée par George P. Smith

en 1985, puis confirmée pour la production d'Ac recombinants par McCafferty et ses collègues en 1990 (108). Les AcM peuvent également être produits par l'intermédiaire de souris transgéniques.

Conditions de prescription et délivrance

Avant de prescrire une biothérapie, il est essentiel de rechercher une **éventuelle contre-indication** (102) : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, signes infectieux ou situations à haut risque (tuberculose évolutive ou autres infections sévères tels que le sepsis ou infections opportunistes), et, dans le cas des anti-TNF α , une insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III ou IV). On vérifiera également s'il existe un désir de grossesse, une affection cancéreuse récente non contrôlée, une maladie auto-immune, qui peuvent interférer avec la prescription de biomédicaments.

En cas d'absence de contre-indication, et si la balance bénéfice/risque est favorable, la biothérapie pourra être prescrite, après avoir réalisé un bilan pré-thérapeutique, comprenant une recherche de tuberculose (intradermoréaction à la tuberculine) et une radiographie thoracique ; il faudra aussi vérifier le carnet vaccinal, et le mettre à jour si besoin, avant d'entamer la biothérapie ; un bilan sanguin sera aussi réalisé au laboratoire d'analyse, avec la numération formule sanguine, le dosage des transaminases (ASAT, ALAT), la créatininémie, la clairance de la créatinine, et l'électrophorèse des protéines sériques, ainsi que les sérologies des hépatites virales B et C (Figure 23).

La biothérapie est choisie selon son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

D'un point de vue réglementaire, ces biothérapies sont considérées comme des médicaments d'exception à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle pour la majorité des biothérapies indiquées dans les MICI (pour une durée maximale d'un an), hormis pour l'adalimumab et le golimumab pour qui une seule PIH, au début du traitement, suffit. A partir du 17 avril 2024, certaines biothérapies peuvent être initiées en ville par le spécialiste, dont l'adalimumab, l'infliximab (REMSIMA), le golimumab, et l'ustékinumab (109). Ce sont tous des produits listés (liste I), dont la prescription est réservée aux médecins spécialistes et services de dermatologie, hépato-gastro-entérologie, médecine interne, ophtalmologie, pédiatrie, rhumatologie. La prescription doit donc se faire sur une ordonnance de médicament d'exception (Annexe 2), qui comporte quatre volets : le premier (volet 1) est à conserver par l'assuré(e), les deuxième et troisième volets (volets 2 et 3) sont à adresser à l'organisme d'assurance maladie (en théorie, car

les ordonnances sont maintenant scannées et directement transmises informatiquement), et le quatrième (volet 4) est à conserver par le pharmacien, le fournisseur. Cette ordonnance comporte plusieurs parties : tout d’abord, les informations concernant le (la) patient(e) (nom, prénom, numéro de Sécurité Sociale, date de naissance...). Ensuite, on trouve les renseignements du médecin prescripteur (nom, prénom, identifiant, adresse de la structure dans laquelle il exerce...), puis le nom du médicament, sa forme (stylo/seringue), son dosage, sa posologie, sa voie d’administration, et la durée du traitement. Le pharmacien, préparateur ou étudiant qui délivre le médicament doit inscrire, dans la partie du bas, le nom du médicament délivré, et la quantité, et doit y apposer le tampon de la pharmacie contenant ses coordonnées.

Depuis le 26 avril 2023, le pharmacien doit noter sur l’ordonnance la mention « Délivrance sécurisée » s’il juge qu’elle est authentique (110). Cette vérification a été mise en place suite aux trafics de médicaments onéreux (plus de 300 €) à l’aide de fausses ordonnances.

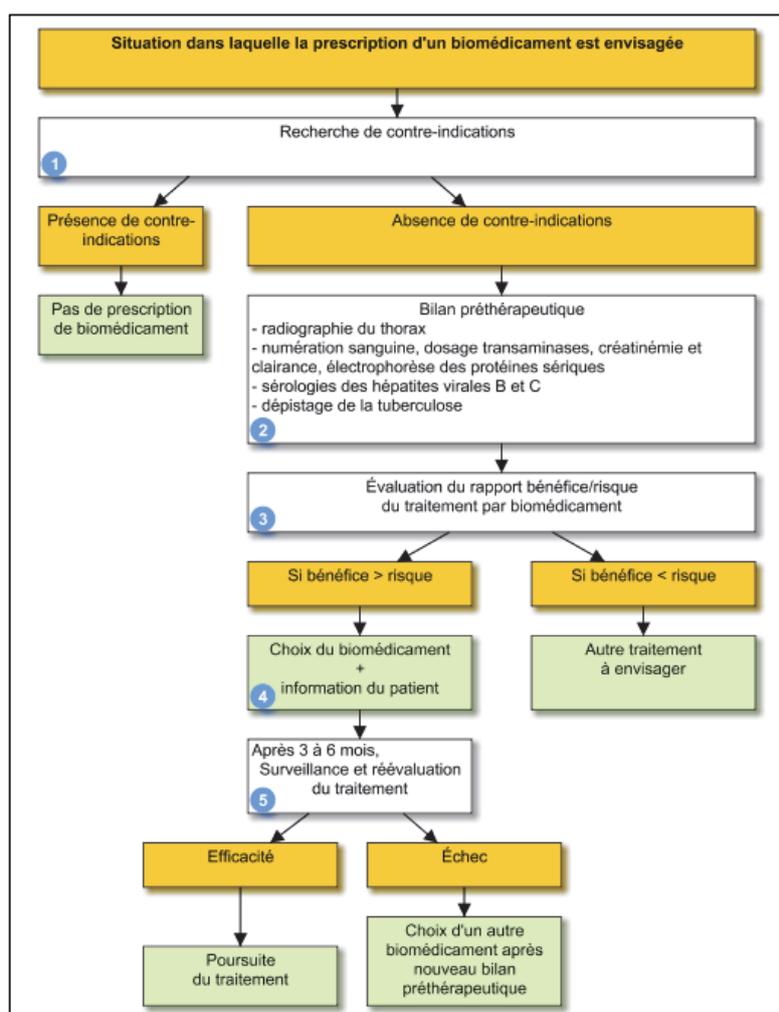


Figure 23 : Situations dans laquelle la prescription d’un biomédicament est envisagée (102)

Effets indésirables communs

Il existe plusieurs effets indésirables communs à ces biothérapies (64,94,111).

Tout d'abord, ils sont de type **infectieux**, fréquents voire très fréquents : infections bactériennes ou virales, principalement des infections respiratoires hautes comme la tuberculose ou un risque de réactivation d'une tuberculose ancienne, notamment avec les anti-TNF, avec un risque quatre à huit fois plus élevé selon la littérature, ou des infections opportunistes. C'est pourquoi il est important de vérifier l'absence de tuberculose avant traitement.

On retrouve également très souvent des **réactions au site d'injection** avec des **atteintes dermatologiques** possibles, comme un érythème, un prurit, voire rarement un cancer cutané, ainsi que des réactions de type **hypersensibilité**, pouvant être graves mais rares (choc anaphylactique). Des **troubles neuro-psychiatriques** peuvent être fréquemment rencontrés : dépression, vertiges, céphalées. L'asthénie et la somnolence sont également fréquentes, ou, au contraire, l'insomnie. Parfois des **troubles visuels** avec blépharites, conjonctivites... et **cardiovasculaires** avec une hypertension pourront être retrouvés, ainsi que des **douleurs musculo-squelettiques** fréquentes voire très fréquentes.

Des **troubles hématologiques** fréquents voire très fréquents avec des cytopénies (anémie, leucopénie, thrombopénie) sont parfois détectés grâce au bilan sanguin, ainsi que des **atteintes hépatiques** très fréquentes avec hépatite ou cytolyse hépatique.

Enfin, les patients peuvent très fréquemment développer des **troubles digestifs** avec nausées, vomissements, constipation ou diarrhée.

Pharmacocinétique

Au niveau pharmacocinétique, la biodisponibilité orale des AcM est très faible, leur stabilité gastro-intestinale est faible également, ainsi que leur liposolubilité (112,113). Ces biothérapies sont donc inappropriées pour la voie orale. A l'état d'équilibre, le volume de distribution est considéré comme assez petit (3,5 à 7 litres) et souvent limité au système circulatoire.

Administrés par voie intramusculaire ou sous-cutanée, les AcM vont avoir un taux d'absorption qui va dépendre du transport convectif et du flux lymphatique. Leur distribution est assez rapide, alors que l'élimination est plus lente. L'élimination se fait principalement par catabolisme protéolytique, par dégradation lysosomiale, soit après pinocytose de l'AcM au niveau de la monocouche de cellules épithéliales vasculaires, soit après endocytose médiée par un récepteur, par l'intermédiaire du fragment Fc ou Fab de l'AcM.

BIOThERAPIES INDIQUÉES DANS LES MICI ET DISPONIBLES DANS LES OFFICINES FRANÇAISES

Historique des biothérapies dans les MICI

Les premières biothérapies à avoir eu l'AMM en Europe (EMA pour *European Medicines Agency*, l'Agence européenne des médicaments) dans les MICI sont les anti-TNF α , avec tout d'abord l'infliximab (REMICADE) en 1999, et dont l'indication était initialement uniquement la MC chez l'adulte. Puis son AMM a été étendue en 2007 à la RCH, puis en 2009 dans la MC chez l'enfant, et 2013 dans la RCH chez l'enfant. Le REMICADE, médicament bioréférent, a été suivi par ses biosimilaires, dont REMSIMA et INFLECTRA en septembre 2013 (EMA), et ZESSLY en mai 2018 (111,114,115).

Suite à l'infliximab, d'autres anti-TNF α ont obtenu leur AMM dans les MICI : l'adalimumab (HUMIRA, médicament bioréférent) en septembre 2003 (EMA), avec une extension d'AMM en 2012 pour la MC de l'enfant et de l'adolescent de 6 à 17 ans. HUMIRA a ensuite été suivi par ses biosimilaires : AMGEVITA en 2017, IMRALDI en août 2017, HEFIYA en 2018, HYRIMOZ en juillet 2018, HULIO en septembre 2018, IDACIO en avril 2019, AMSPARITY en 2020, HUKYNDRA en 2021, LIBMYRIS en 2021, et YUFLYMA en février 2021...

Le troisième anti-TNF α ayant eu l'indication dans la RCH est le golimumab (SIMPONI), en 2013, suite à une extension d'indication (première AMM en 2009).

Une autre classe de biomédicament, anti-intégrine $\alpha_4\beta_7$ (le védolizumab), a vu le jour en 2014 pour la forme en perfusion intraveineuse, et en 2020 pour la forme sous-cutanée.

Le dernier biomédicament ayant actuellement l'AMM en France dans les MICI est l'ustékinumab, anti-interleukine 12/23, qui a l'indication depuis novembre 2016 pour la MC, et septembre 2019 pour la RCH.

Biothérapies actuelles

Actuellement, cinq AcM sont indiqués dans les MICI et sont disponibles en officine : parmi eux, on compte trois anti-TNF α , l'adalimumab, l'infliximab et le golimumab, ainsi qu'un anti-interleukine (IL)-12/23, l'ustékinumab, et un anti-intégrine $\alpha_4\beta_7$, le védolizumab (22,116) (Tableau 9, Figure 24).

Tableau 9 : Biothérapies disponibles, leurs formes et leurs dosages (Vidal)

	DCI	Noms de spécialité	Formes	Dosages disponibles
Anti-TNFα	Adalimumab (ADA)	HUMIRA, AMGEVITA, AMSPARITY, HUKYNDRA, HULIO, HYRIMOZ, IDACIO, IMRALDI, YUFLYMA	Stylo, seringue	20 / 40 / 80 mg
	Infliximab (IFX)	REMSIMA	Stylo, seringue	120 mg
	Golimumab (GMB)	SIMPONI	Stylo, seringue	50 / 100 mg
Anti-IL12/23	Ustékinumab (USK)	STELARA	Seringue, flacon	45 / 90 mg (uniquement 45 mg pour le flacon)
Anti-intégrine $\alpha_4\beta_7$	Védolizumab (VZB)	ENTYVIO	Stylo, seringue	108 mg

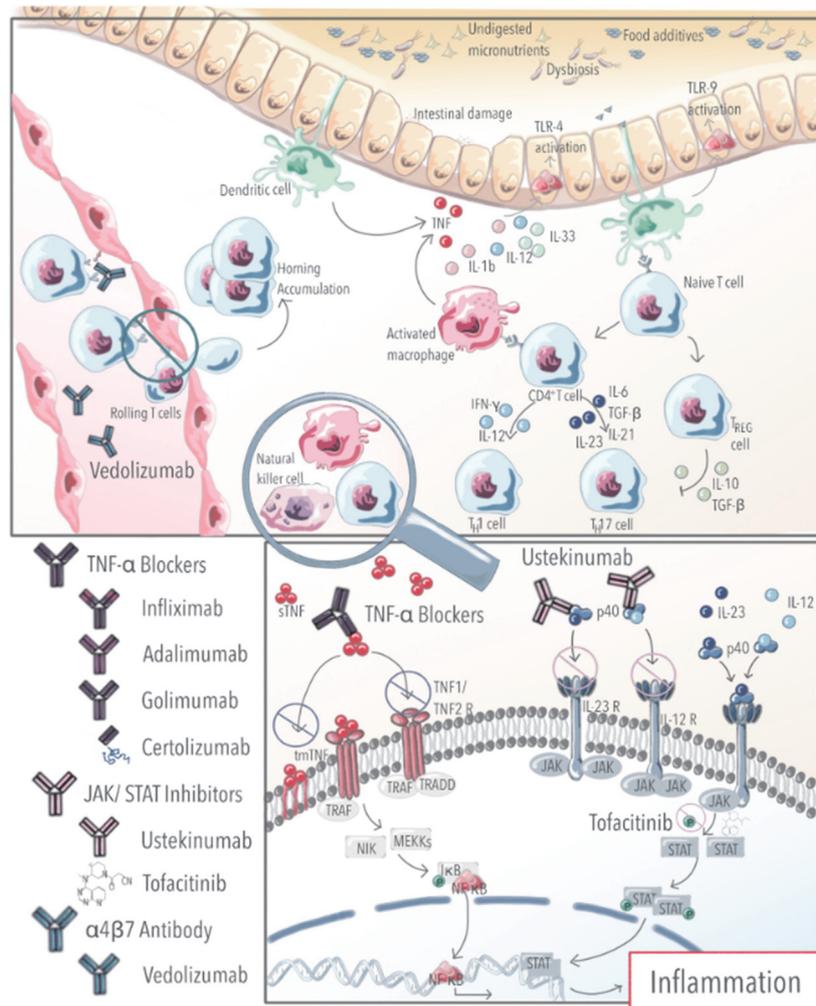


Figure 24 : Vue globale de l'action des anticorps monoclonaux utilisés dans les MICI (117)

Les anti-TNF α

Les anti-TNF α sont des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha. Ils se lient spécifiquement au TNF α , molécule pro-inflammatoire majeure, impliquée notamment dans la physiopathologie des MICI, et bloquent ainsi sa liaison au récepteur du TNF (p55 et p75) situé à la surface cellulaire. Ils modulent ainsi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF α , notamment les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1). Ils luttent donc contre l'inflammation en diminuant le taux de protéine C réactive (CRP), en réduisant l'infiltration de cellules inflammatoires au niveau intestinal, provoquant ainsi une cicatrisation des muqueuses (111,118).

Les principaux effets indésirables (64,94,111,119)

Hormis les effets secondaires communs aux biothérapies comme le risque infectieux, les réactions au site d'injection, dépendant du taux d'Ac-anti-anticorps, les troubles cutanés (incluant possiblement un cancer cutané), hématologiques (anémie, leucopénie, thrombocytopénie), hépatiques (élévation des enzymes hépatiques fréquente) et neuro-psychiatriques (dépression, insomnie, céphalées très fréquentes), les anti-TNF α ont d'autres effets :

Un **risque de développement de cancers**, notamment cancers cutanés et tumeurs bénignes peu fréquents pour le GMB, fréquents pour l'ADA, tumeurs solides et lymphomes peu fréquents, rares pour REMSIMA.

Des **anomalies au niveau du bilan sanguin** : dyslipidémie très fréquente pour ADA, peu fréquente pour le GMB et REMSIMA, et fréquemment pour ADA une hypokaliémie, augmentation de l'acide urique, hypocalcémie, hyperglycémie (peu fréquente pour GMB), hypophosphatémie, déshydratation.

Des **vertiges** peuvent être fréquents.

Des **affections cardiovasculaires** pourront être fréquentes, avec hypertension, tachycardie, bouffées de chaleur...

Des **affections respiratoires** fréquentes avec de l'asthme, des dyspnées, de la toux.

Enfin, des **affections rénales** fréquentes pour ADA : insuffisance rénale, hématurie.

Adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires)

L'adalimumab (ADA) est un AcM humain recombinant dirigé contre le TNF α . Il existe sous deux formes, stylo ou seringue pré-remplis, et trois dosages différents (20, 40 et 80 mg). Commercialisé par le laboratoire AbbVie, HUMIRA est le médicament bioréférent (Figure 25), tous les autres sont des biosimilaires (AMGEVITA, AMSPARITY, HUKYNDRA, HULIO, HYRIMOZ, IDACIO, IMRALDI, YUFLYMA...). Pour HUMIRA 20 mg, il n'existe que la forme en seringue pré-remplie. La demi-vie d'élimination de l'ADA est d'environ 14 jours, soit une élimination complète en environ 2 mois.

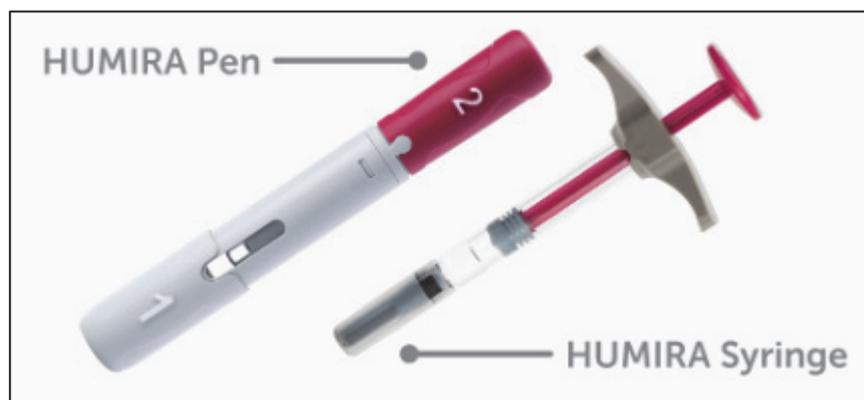


Figure 25 : Présentation HUMIRA stylo et seringue (120)

Posologie dans les MICI (Vidal) (120)

Chez l'adulte, dans la MC active modérée à sévère, on recommande en traitement d'induction : 80 mg à la semaine 0 (soit deux injections de 40 mg), puis 40 mg à la semaine 2 (soit une injection). On pourra, si la réponse doit être obtenue plus rapidement, injecter 160 mg à la semaine 0 (quatre injections de 40 mg par jour ou deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), puis 80 mg à la semaine 2 (deux injections de 40 mg), mais le risque d'effet indésirable est alors plus important.

Dans la RCH modérée à sévère, le traitement d'induction recommandé est de 160 mg à la semaine 0 (quatre injections de 40 mg par jour ou deux injections de 40 mg par jour pendant deux jours consécutifs), puis 80 mg à la semaine 2 (deux injections de 40 mg).

Dans la MC et la RCH, en traitement d'entretien, à partir de la semaine 4, les recommandations sont **d'une injection sous-cutanée de 40 mg toutes les deux semaines**. Chez certains patients, la réponse peut être insuffisante, on pourra alors augmenter la posologie à une injection à 40 mg par semaine, ou deux injections (soit 80 mg) toutes les deux semaines.

Chez l'enfant et adolescent de 6 à 17 ans atteint de MC, la posologie dépend du poids du patient : s'il fait plus de 40 kg, la posologie est identique à celle de l'adulte ; s'il fait moins de 40 kg, la posologie est divisée de moitié, soit 40 mg à la semaine 0 et 20 mg à la semaine 2 en traitement d'induction, et 20 mg toutes les deux semaines en traitement d'entretien.

Chez l'enfant et adolescent atteint de RCH, la posologie, comme pour la MC, dépend du poids : s'il est supérieur ou égal à 40 kg, le traitement d'induction est identique à l'adulte, et le traitement d'entretien est de 80 mg toutes les 2 semaines à partir de la semaine 4.

Indications (Vidal)

L'ADA est indiqué dans la MC et la RCH actives modérées à sévères, chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans, chez des patients n'ayant pas répondu ou ayant eu une réponse inadéquate malgré un traitement approprié et bien conduit par un traitement de première ligne (corticoïdes et/ou immunosuppresseurs pour la MC, ou corticoïdes et 6-mercaptopurine ou azathioprine pour RCH), ou chez qui ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Outre les MICI, l'ADA a d'autres indications, qui sont : la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte, plus ou moins en association avec le méthotrexate, l'arthrite juvénile idiopathique, à partir de deux ans, la spondylarthrite axiale chez l'adulte (spondylarthrite ankylosante et axiale sans signes radiographiques de spondylarthrite ankylosante), le psoriasis chez l'enfant à partir de quatre ans, l'adolescent et l'adulte, ainsi que les rhumatismes psoriasiques chez l'adulte, l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, l'uvéïte chez l'enfant à partir de deux ans, l'adolescent et l'adulte.

Infliximab (REMSIMA)

L'infliximab (IFX) est un AcM chimérique murin-humain dirigé contre le TNF α . Commercialisé par le laboratoire Celltrion Healthcare, REMSIMA existe sous deux formes, stylo ou seringue pré-remplis, à 120 mg (Figure 26). Sa demi-vie d'élimination est comprise entre 11 et 14 jours, soit une élimination complète en environ 2 mois.

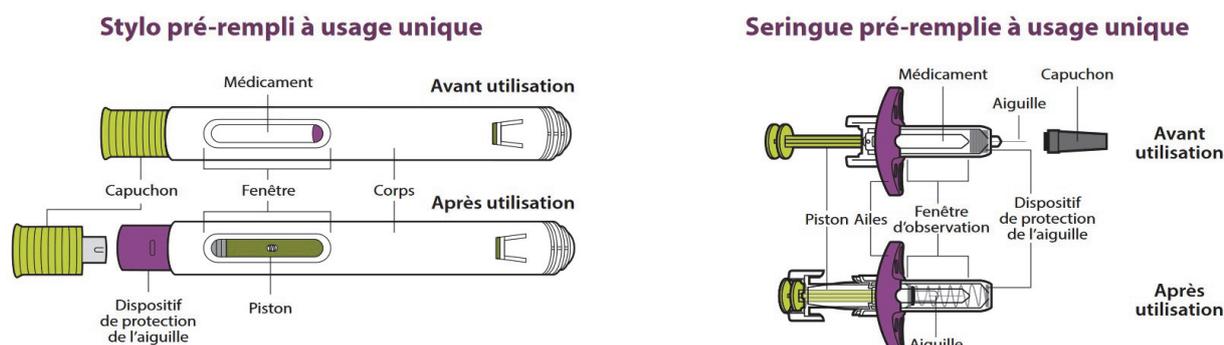


Figure 26 : Présentation du stylo et de la seringue REMSIMA (Source : Guide d'auto-injection (121))

Posologie dans les MICI (Vidal)

Chez les adultes, pour la RCH, la MC active, modérée à sévère, et MC active fistulisée : En traitement d'entretien, il doit être fait quatre semaines après la dernière administration de deux perfusions intraveineuses à 5 mg/kg, administrées à deux semaines d'intervalle. On recommande **une injection sous-cutanée de 120 mg toutes les deux semaines** (Figure 27).

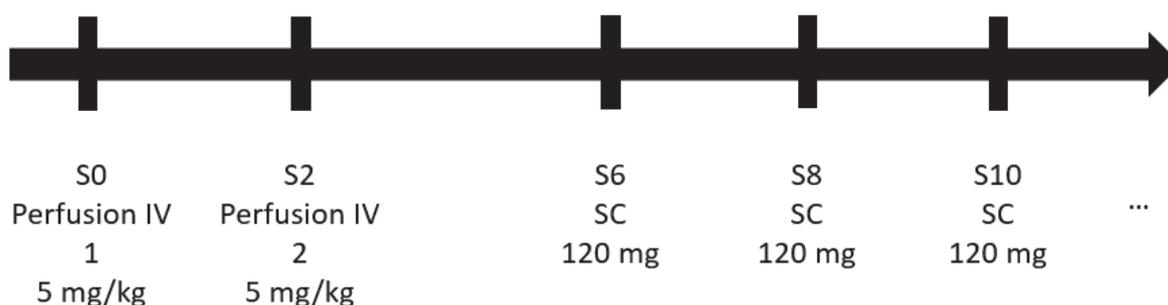


Figure 27 : Schéma posologique REMSIMA

Si le patient ne répond pas au traitement (dans le cas de la MC active modérée à sévère, après deux doses de perfusions intraveineuses ; dans le cas de la MC active fistulisée, après six

doses, soit deux perfusions intraveineuses et quatre injections sous-cutanées), on ne poursuivra pas le traitement par infliximab sous-cutané.

Pour la RCH, on obtient une réponse clinique généralement dans les 14 semaines de traitement, soit après deux perfusions et quatre injections sous-cutanées. Si l'on n'observe pas de réponse adéquate après ce laps de temps, il faudra peut-être envisager un changement de molécule...

Chez l'enfant, l'administration n'est pour l'instant pas recommandée, puisque sa sécurité et son efficacité n'ont pas encore été établies.

Indications (Vidal)

Comme l'ADA, REMSIMA est indiqué dans la MC et la RCH actives modérées à sévères, mais uniquement chez l'adulte, chez des patients n'ayant pas répondu ou ayant eu une réponse inadéquate malgré un traitement approprié et bien conduit par un traitement de première ligne (corticoïdes et/ou immunosuppresseurs pour la MC, ou corticoïdes et 6-mercaptopurine ou azathioprine pour RCH), ou chez qui ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Il est également indiqué dans le traitement de la MC active fistulisée chez l'adulte, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et immunosuppresseurs).

En dehors de ses indications pour les MICI, REMSIMA a d'autres indications qui sont, toujours chez l'adulte uniquement : la polyarthrite rhumatoïde, en association avec le méthotrexate, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis et les rhumatismes psoriasiques.

Golimumab (SIMPONI)

Le golimumab (GMB) est un AcM humain dirigé contre le TNF α : il forme des complexes stables avec les deux formes bioactives, transmembranaires et solubles, du TNF α . Commercialisé par le laboratoire MSD, SIMPONI se présente sous deux formes, stylo ou seringue pré-remplis, à 50 ou 100 mg (Figure 28 et Figure 29). Sa demi-vie d'élimination plasmatique est longue (12 +/- 3 jours en moyenne), soit une élimination complète en environ 2 mois. Les concentrations sériques atteignent l'état d'équilibre à la semaine 12.

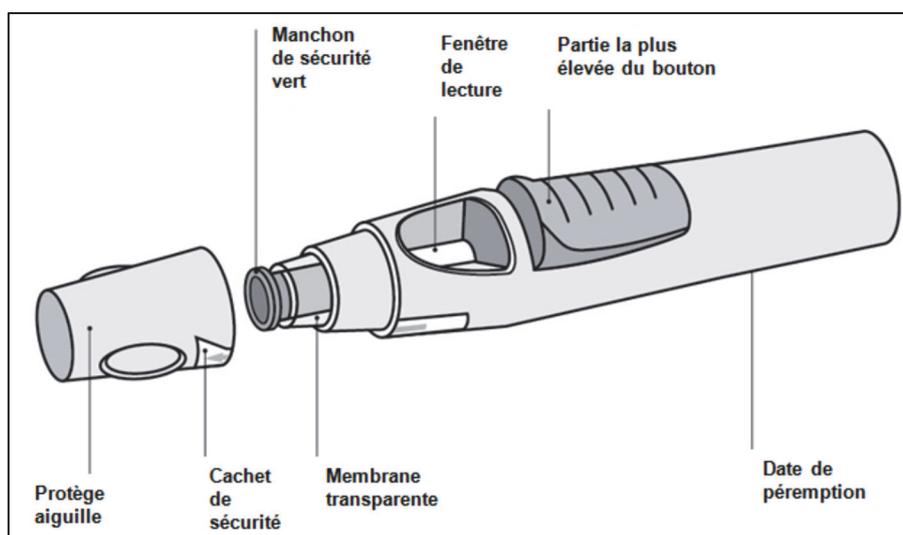


Figure 28 : Présentation stylo pré-rempli SIMPONI « SmartJect » (122)

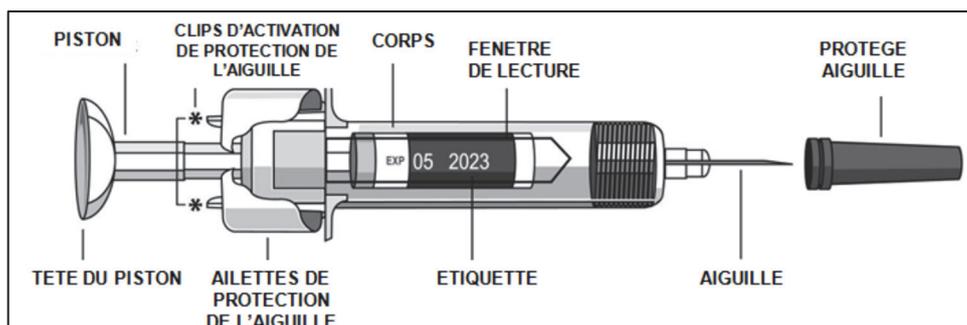


Figure 29 : Présentation seringue pré-remplie SIMPONI (122)

Posologie dans les MICI (Vidal)

La dose initiale est de 200 mg, puis, à la semaine 2, 100 mg, puis :

- Chez le patient de moins de 80 kg, si on observe une bonne réponse thérapeutique, à la semaine 6, le patient devra s'injecter 50 mg. Il poursuivra à cette dose d'entretien (**50 mg toutes les 4 semaines**). Mais si la réponse n'est pas adéquate, à la semaine 6, il continuera ses injections à 100 mg, et gardera ce dosage toutes les quatre semaines.
- Chez le patient d'au moins 80 kg, il faudra poursuivre à **100 mg toutes les quatre semaines** (dose d'entretien) (Figure 30).

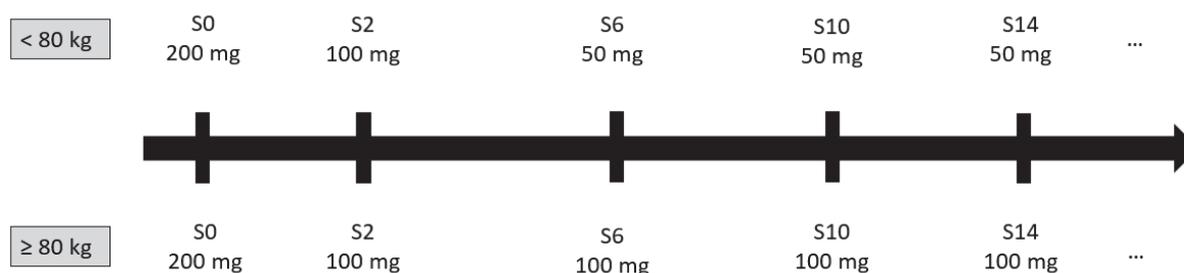


Figure 30 : Schéma posologique SIMPONI

La réponse attendue s'obtient en général au bout de 12 à 14 semaines de traitement, soit quatre doses, et il sera modifié si aucun bénéfice n'est observé à ce moment-là.

Indications (Vidal)

Dans le cas des MICI, SIMPONI n'est indiqué que dans la RCH active, modérée à sévère, chez l'adulte. Il a également d'autres indications qui sont : la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte, en association au méthotrexate, l'arthrite juvénile idiopathique, le rhumatisme psoriasique chez l'adulte, et la spondylarthrite axiale chez l'adulte.

Après les anti-TNF α , deux autres biothérapies sont également indiquées dans les MICI : l'ustékinumab et le védolizumab, qui sont globalement mieux tolérées que les anti-TNF α , et sont indiquées après échec des traitements conventionnels, mais ne sont remboursées en France qu'en cas d'inefficacité ou de contre-indication des anti-TNF α .

L'anti-interleukine (IL)-12/23 : Ustékinumab (STELARA)

L'ustékinumab (USK) est un immunosuppresseur, inhibiteur d'interleukines. Il s'agit d'un AcM de type IgG1 κ , entièrement humain, qui se lie spécifiquement à la sous-unité protéique p40 commune aux cytokines humaines interleukines (IL)-12 et IL-23 (Figure 31).

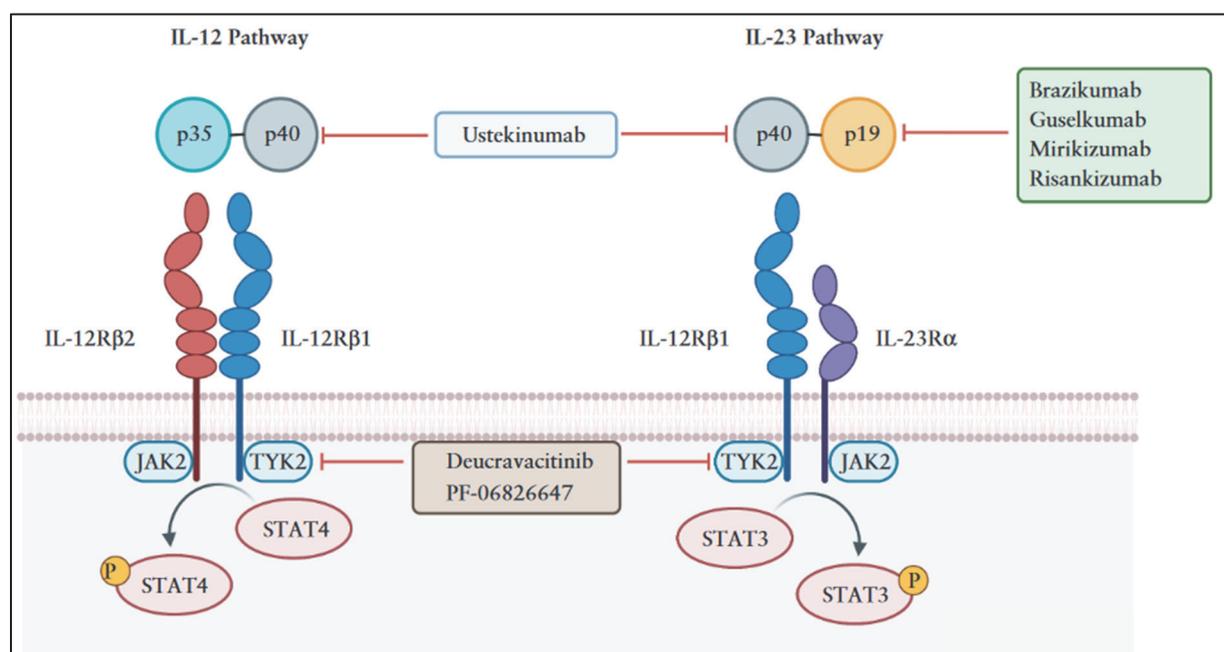


Figure 31 : Mécanisme d'action de l'ustékinumab : antagoniste spécifique de la sous-unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23 (123)

L'IL-12 et l'IL-23 sont des cytokines hétérodimériques, composées de deux sous-unités différentes : p35 et p40 pour l'IL-12, et p40 et p19 pour l'IL-23. Elles sont sécrétées par des CPA activées comme les macrophages et les cellules dendritiques et participent aux fonctions immunitaires ; l'IL-12 stimule les cellules *Natural Killer* (NK) et conduit à la différenciation des LT CD4⁺ vers le phénotype LT helper 1 (Th1), l'IL-23 induit la différenciation en LT helper 17 (Th17). Une anomalie de la régulation des IL-12 et IL-23 a été associée à des maladies dysimmunitaires, comme la MC et la RCH.

Ainsi, l'ustékinumab empêche la liaison de la sous-unité p40, commune à l'IL-12 et l'IL-23, à son récepteur transmembranaire IL-12R β 1 exprimé à la surface de cellules immunitaires, inhibant la bioactivité des IL-12 et IL-23.

Commercialisé par le laboratoire Janssen, STELARA existe sous forme de seringue pré-remplie à 45 et 90 mg (Figure 32) et flacon à 45 mg (Figure 33).

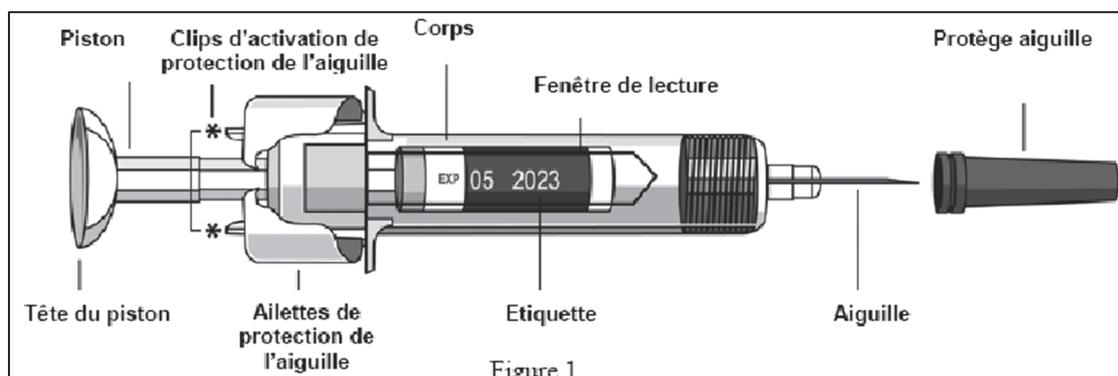


Figure 32 : Présentation de la seringue STELARA (124)

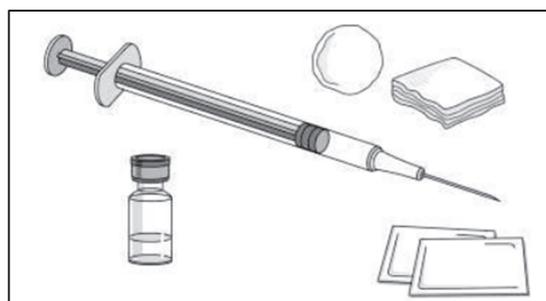


Figure 33 : Présentation du flacon STELARA (124)

Sa demi-vie d'élimination plasmatique est longue (trois semaines en moyenne), soit une élimination complète du plasma en quinze semaines environ

Posologie dans les MICI (Vidal)

Dans la MC et RCH chez l'adulte, après une première dose par voie intraveineuse (STELARA 130 mg), le patient passera à une administration en sous-cutané au dosage de 90 mg à la semaine 8. Puis, en dose d'entretien, on recommande **une injection toutes les 12 semaines** (Figure 34), mais si au bout de 8 semaines après la première injection sous-cutanée, la réponse est insuffisante, il pourra s'administrer une seconde injection. La fréquence d'administration pourra ainsi être augmentée à une injection toutes les 8 semaines si la réponse n'est pas suffisante.

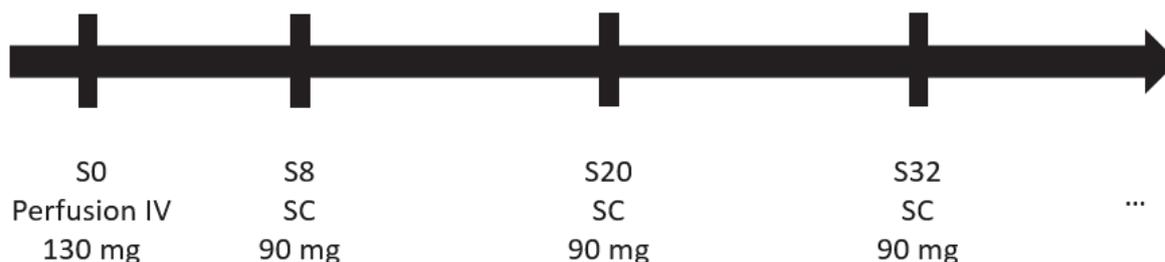


Figure 34 : Schéma posologique STELARA

Chez l'enfant, il n'y a pas encore de données concernant la sécurité et l'efficacité de ce traitement.

Indications (Vidal)

STELARA est indiqué dans la MC et la RCH actives modérées à sévères chez l'adulte en cas de réponse insuffisante ou perte de réponse ou intolérance à un traitement conventionnel ou anti-TNF α , ou en cas de contre-indication à l'un de ces traitements. Il est également utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans, et le rhumatisme psoriasique chez l'adulte, seul ou en association avec le méthotrexate.

L'anti-intégrine $\alpha_4\beta_7$: Védolizumab (ENTYVIO)

Le védolizumab (VZB) est un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin, antagoniste de l'intégrine $\alpha_4\beta_7$. C'est un AcM humanisé de type IgG1 produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par technologie de l'ADN recombinant.

Certains lymphocytes, surtout les LT auxiliaires et mémoires, expriment une intégrine à leur surface, l'intégrine $\alpha_4\beta_7$, qui est un récepteur transmembranaire hétérodimérique, composé de deux sous-unités : α_4 et β_7 . Cette intégrine va leur permettre, par un phénomène d'écotaxie³ intestinale, de migrer sélectivement vers le tractus gastro-intestinal, en se liant à une molécule

³ L'écotaxie est un phénomène de migration des cellules circulantes vers certains tissus, ici au niveau intestinal.

d'adhérence, la *mucosal addressin cell adhesion molecule-1* (MadCAM-1), présente sur la cellule endothéliale intestinale, ceci étant responsable de l'inflammation au niveau intestinal.

Le VZB est un immunosuppresseur biologique sélectif de l'intestin : il va venir se fixer spécifiquement sur l'intégrine $\alpha_4\beta_7$, empêchant son interaction avec MadCAM-1, et donc inhibant sélectivement l'inflammation gastro-intestinale en bloquant l'infiltration leucocytaire au niveau de la muqueuse intestinale (Figure 35) (125,126).

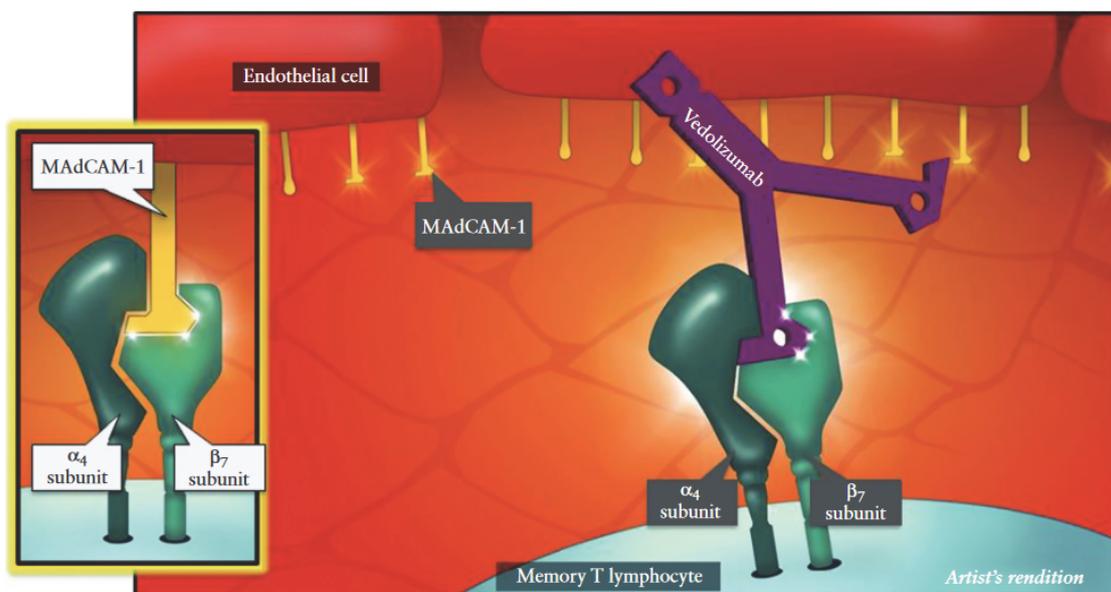


Figure 35 : Mécanisme d'action du védolizumab : blocage de l'interaction entre MadCAM-1 de la cellule endothéliale et l'intégrine $\alpha_4\beta_7$ du LT mémoire (125)

MadCAM-1 = *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*

Commercialisé par le laboratoire Takeda, ENTYVIO existe sous deux formes, seringue (Figure 36) ou stylo (Figure 37) pré-remplis, à 108 mg.

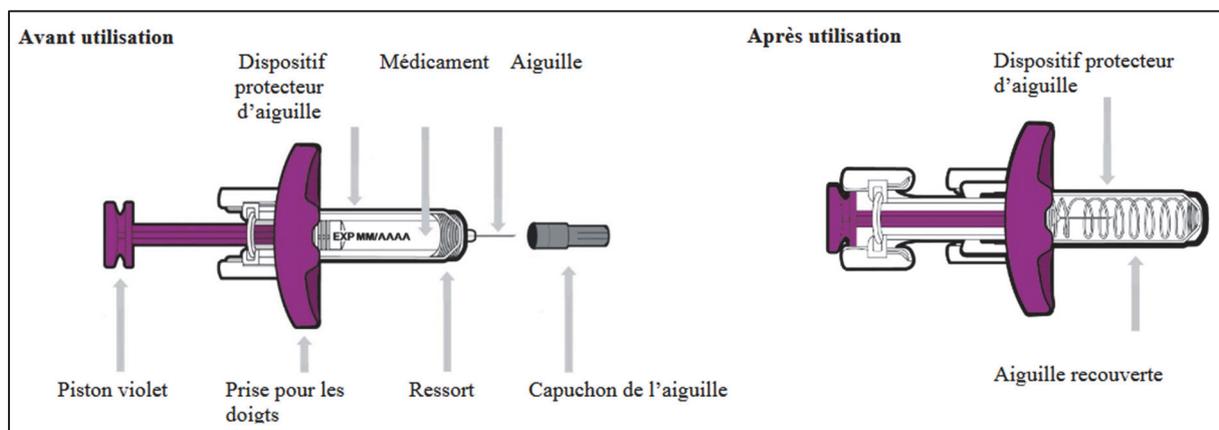


Figure 36 : Présentation d'ENTYVIO en seringue pré-remplie, avant et après utilisation (127)

La seringue est pourvue d'un dispositif protecteur d'aiguille, qui couvrira automatiquement l'aiguille après que le piston ait été poussé jusqu'à la butée puis relâché.

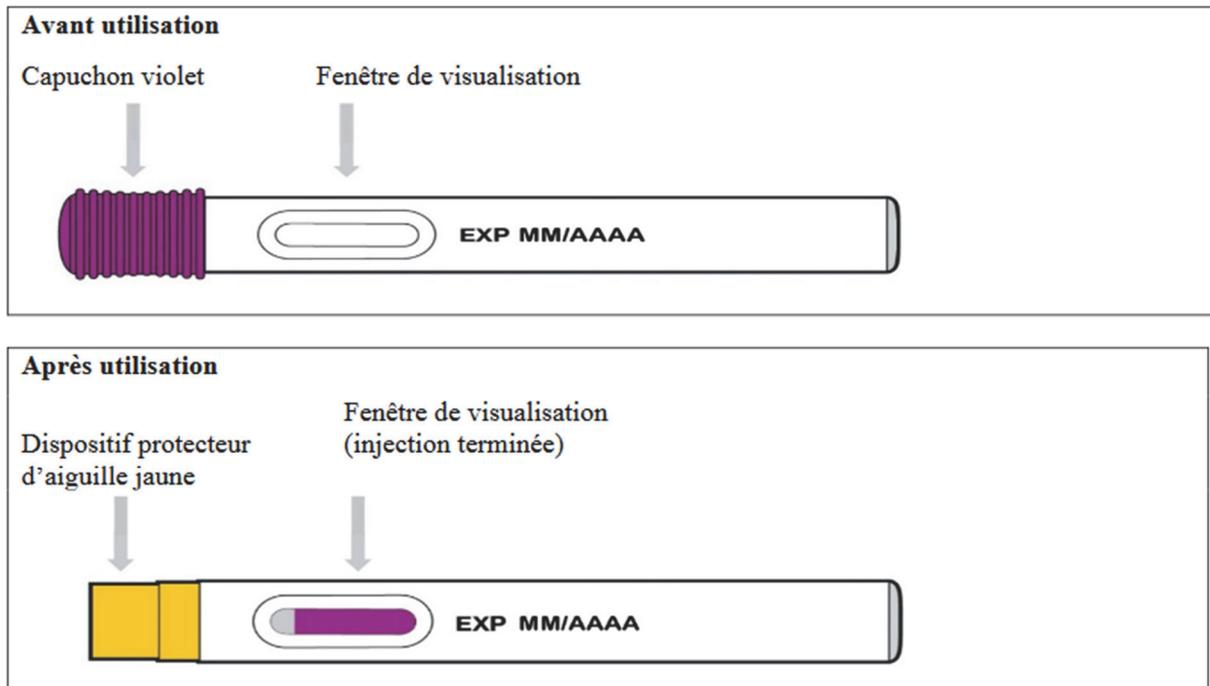


Figure 37 : Présentation d'ENTYVIO en stylo pré-rempli, avant et après utilisation (127)

Sa demi-vie d'élimination plasmatique est longue (25 jours en moyenne).

Posologie dans les MICI (adulte) (Vidal)

Après au moins deux perfusions intraveineuses, la posologie recommandée pour les injections sous-cutanées est de **108 mg une fois toutes les deux semaines** (Figure 38).

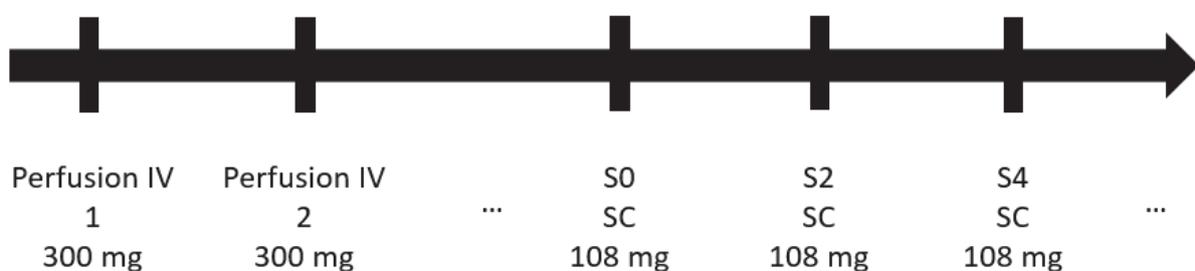


Figure 38 : Schéma posologique ENTYVIO

Il n'existe pas encore de données concernant la sécurité et l'efficacité chez l'enfant.

UTILISATION EN PRATIQUE : CONSEILS AUX PATIENTS ET RÔLE DU PHARMACIEN

Conseils généraux communs à toutes les biothérapies

Toutes ces biothérapies ayant une certaine quantité d'effets indésirables, il est important de rappeler les conseils pour s'en prévenir.

Le pharmacien devra également expliquer comment utiliser le stylo ou la seringue, comment le conserver, que faire en cas d'oubli ou de voyage, comment agir en cas de projet de grossesse...

Concernant l'utilisation, elle se fait en plusieurs étapes, et diffère légèrement selon le dispositif (cf : partie « Conseils spécifiques à chaque biothérapie »), mais il reste néanmoins des conseils communs :

La première étape est celle de **préparation à l'injection**, il est important de rappeler que la solution est normalement limpide et incolore, il faudra donc vérifier avant injection qu'elle n'est pas trouble, jaunâtre, et l'absence de particules visibles, et vérifier aussi que la date de péremption n'est pas dépassée, ni que les dispositifs d'inviolabilité sur l'emballage sont rompus. Il est également indispensable d'insister sur l'asepsie nécessaire à l'injection sous-cutanée : le lavage des mains à l'eau chaude et au savon avant de se piquer, le nettoyage de la zone d'injection avec le tampon d'alcool, en faisant un mouvement circulaire... On suggérera au patient d'alterner les sites d'injections : face antéro-latérale de la cuisse, ventre (à au moins 5 cm du nombril), plus ou moins l'arrière du haut du bras si ce n'est pas le patient qui s'auto-injecte. Par contre, on n'injectera pas au niveau de zones cutanées altérées, sensibles, rouges... Il faudra sortir le biomédicament du réfrigérateur au moins 30 minutes avant l'injection pour éviter que, lorsque le patient se pique, le produit ne soit trop froid et n'entraîne pas des douleurs supplémentaires.

À la fin de l'injection, on rappellera de jeter la seringue ou le stylo dans le petit conteneur jaune DASRI donné par la pharmacie, il faudra le ramener une fois plein. Les autres déchets peuvent être jetés dans une poubelle normale (avec recyclage pour l'emballage carton).

Comme tout médicament d'origine biologique, la **traçabilité** est importante, c'est pourquoi on proposera, lors de la délivrance de la biothérapie au patient, une fiche dans laquelle il devra noter la date d'injection, le nom, la forme et le dosage du biomédicament, le numéro de lot et la date d'expiration, la localisation de l'injection (cuisse gauche/cuisse droite/ventre côté

gauche/ventre côté droit...), et le nom, le prénom, la fonction (IDE, proche...) et la signature de la personne réalisant l'injection, ainsi que, si nécessaire, des remarques éventuelles (Annexe 4).

Concernant la **conservation**, ils se conservent tous au frais (entre 2 et 8°C), et ne devront pas être congelés. Si nécessaire, ils pourront être gardés à température ambiante (jusqu'à 25°C) pendant une certaine durée qui varie plus ou moins selon le produit, à l'abri de la lumière, et dans l'emballage extérieur. La nouvelle date de péremption sera alors inscrite sur l'emballage, et on ne pourra plus le remettre au frais. Attention, il ne faudra pas le réchauffer en le mettant par exemple au micro-ondes ou dans l'eau chaude.

On rappellera également les vaccins recommandés et ceux qui sont contre-indiqués (tous les vaccins vivants sont contre-indiqués), et les schémas posologiques. On insistera sur le suivi biologique et médical par les professionnels concernés.

Il ne faut pas oublier d'avertir les patientes qu'une contraception efficace doit être maintenue pendant et jusqu'à au moins cinq mois après la dernière administration (HUMIRA), voire six mois (REMSIMA).

Enfin, en cas de questions sur sa maladie, son traitement ou autre, le pharmacien pourra orienter son patient vers l'association dédiée aux MICI : l'Association François-Aupetit (AFA) Crohn RCH, ou vers les fiches du Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID).

Conseils spécifiques à chaque biothérapie

Adalimumab (HUMIRA et biosimilaires)

Utilisation du stylo et de la seringue

On pourra indiquer au patient qu'il existe une vidéo explicative de l'injection sur le site BiomedInfo (120). S'il le faut, le patient pourra également se référer à la notice du médicament.

Pour la seringue, il suffit de pincer la peau, injecter la totalité du médicament avec un angle de 45 degrés, puis retirer la seringue. Comprimer le site d'injection pendant 10 secondes à l'aide du pouce ou d'une compresse.

Pour le stylo, il faudra tout d'abord tirer le capuchon gris, noté 1, puis le rose, noté 2, et les jeter. Ensuite, pincer la peau, et injecter avec un angle de 90 degrés. Compter environ 10 secondes le temps que l'auto-injection se fasse et vérifier dans la fenêtre que l'indicateur jaune ne se déplace plus pour être sûr que l'injection soit terminée (120,128).

On donnera au patient, lors de la première délivrance, sa carte de surveillance du traitement (disponible sur <https://www.abbvie.fr/content/dam/abbvie-dotcom/fr/produits/humira/carte-de-surveillance/carte%20de%20surveillance%20HUMIRA%20pour%20adulte.pdf> pour les adultes, et sur <https://www.abbvie.fr/content/dam/abbvie-dotcom/fr/produits/humira/carte-de-surveillance/carte%20de%20surveillance%20HUMIRA%20pour%20enfant.pdf> pour les enfants).

Pour les biosimilaires d'HUMIRA, le système est plus ou moins identique.

Conservation (Vidal)

Il faudra rappeler au patient les modalités de conservation du produit : au frais, mais, si nécessaire, peut être gardé à température ambiante pendant **14 jours** au maximum : il ne faudra alors pas le remettre au frais ensuite.

Infliximab (REMSIMA)

Utilisation du stylo et de la seringue

On expliquera comment s'utilise le stylo (Figure 39) ou la seringue (Figure 40), et on pourra également donner le guide d'auto-injection, disponible sur le site du laboratoire Celltrion Healthcare (121), pour que le patient soit plus à l'aise pour sa piqûre.

À propos du stylo (Figure 39) :

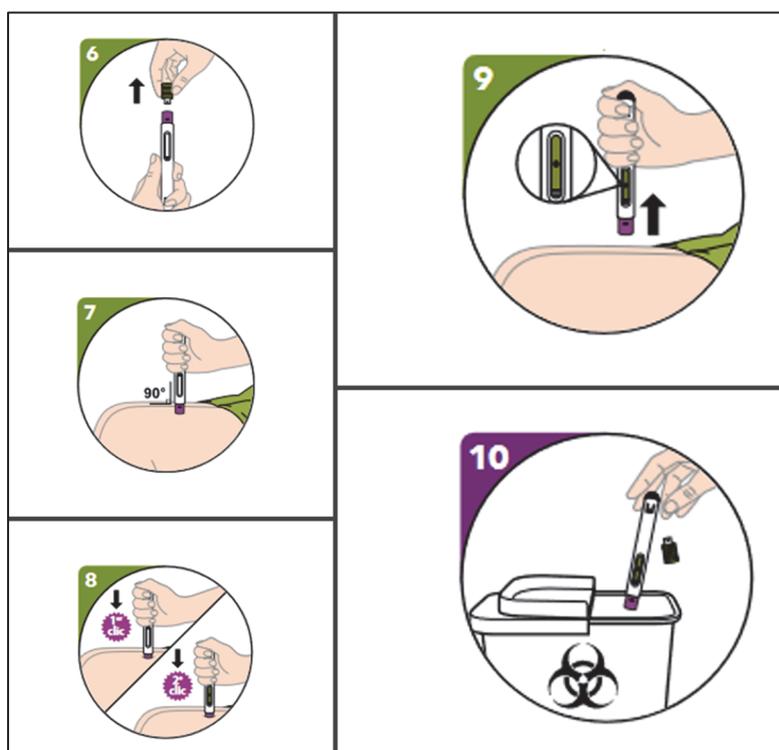


Figure 39 : Utilisation du stylo REMSIMA en sous-cutané (Source : Guide d'auto-injection (121))

Avant d'injecter, il faudra retirer le capuchon vert olive. Ensuite, placer le stylo au point d'injection à 90 degrés, sans pincer ni étirer la peau. Maintenir fermement, attendre les deux « clics » et compter jusqu'à 5 avant de relâcher. Après avoir vérifié que la tige du piston vert olive ait entièrement rempli la fenêtre, enlever le stylo, l'aiguille se recouvrira automatiquement pour éviter une piqûre ultérieure.

À propos de la seringue (Figure 40) :

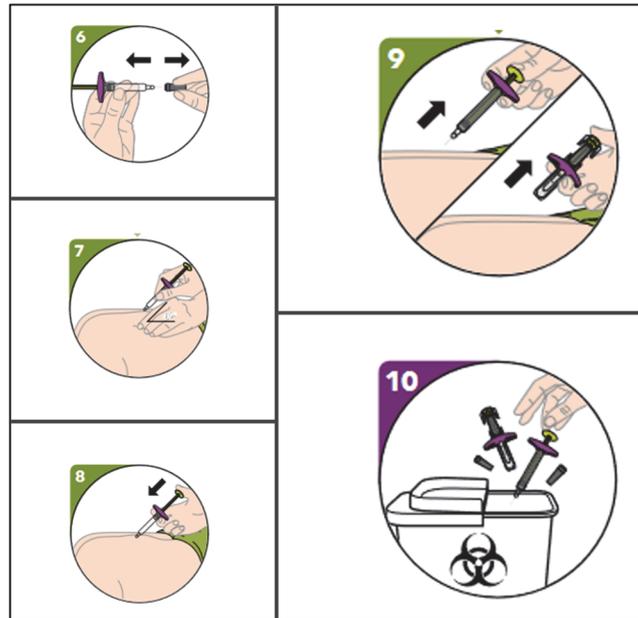


Figure 40 : Utilisation de la seringue REMSIMA en sous-cutané (Source : Guide d'auto-injection (121))

Retirer le capuchon de protection de l'aiguille, puis pincer pour faire apparaître un pli cutané et piquer avec un angle de 45 degrés. Ensuite, relâcher le pli, injecter tout le produit et retirer lentement le doigt du piston, le dispositif va recouvrir l'aiguille et protéger contre une éventuelle piqûre. Il ne reste alors plus qu'à jeter la seringue dans le bac DASRI.

On donnera la carte de signalement patient lors de la première délivrance (Figure 41). Une carte similaire est également disponible sur le site du laboratoire Celltrion Healthcare.

Figure 41 : Carte patient REMSIMA (129)

<p style="text-align: center;">Remsima Infliximab</p> <p style="text-align: center;">Carte de Signalement Patient</p> <p>Montrez cette carte à tous les médecins impliqués dans votre traitement.</p> <p>Cette Carte de Signalement contient des informations importantes de sécurité que vous devez connaître avant et pendant votre traitement par Remsima.</p> <p>Nom du patient : Nom du médecin : Numéro de téléphone du médecin :</p> <p>Il est important que vous et votre médecin consigniez le nom et le numéro de lot de votre médicament.</p> <p>Veuillez lire la « Notice » de Remsima attentivement avant de commencer à utiliser ce médicament.</p> <p>Date d'instauration du traitement par Remsima :</p> <p>Administrations actuelles :</p> <p>Demandez à votre médecin de consigner le type et la date du (des) dernier(s) test(s) de dépistage de la tuberculose (TB) ci-dessous :</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Test :</td> <td style="width: 50%;">Test :</td> </tr> <tr> <td>Date :</td> <td>Date :</td> </tr> <tr> <td>Résultat :</td> <td>Résultat :</td> </tr> </table> <p>Assurez-vous d'avoir également avec vous une liste de tous les autres médicaments que vous utilisez lors de chaque visite auprès d'un professionnel de santé.</p> <p>Liste des allergies :</p> <p>Liste des autres médicaments :</p>	Test :	Test :	Date :	Date :	Résultat :	Résultat :	<p>Infections</p> <p>Avant le traitement par Remsima</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veuillez informer votre médecin si vous présentez une infection, même si elle est très légère. • Il est très important d'informer votre médecin si vous avez déjà présenté une tuberculose (TB) ou si vous avez été en contact avec une personne ayant déjà présenté une tuberculose. Votre médecin vous fera subir des tests pour voir si vous avez la tuberculose. Demandez à votre médecin de consigner le type et la date de votre (vos) dernier(s) test(s) de dépistage de la tuberculose sur la carte. • Veuillez informer votre médecin si vous souffrez de l'hépatite B ou si vous savez ou suspectez que vous êtes porteur du virus de l'hépatite B. <p>Durant le traitement par Remsima</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veuillez informer votre médecin immédiatement si vous présentez les signes d'une infection. Les signes incluent de la fièvre, une sensation de fatigue, une toux (persistante), un essoufflement, une perte de poids, des sueurs nocturnes, de la diarrhée, des plaies, des problèmes dentaires, des brûlures à la miction ou des signes « pseudo-grippaux ». <p>Insuffisance Cardiaque</p> <p>Avant le traitement par Remsima</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veuillez informer votre médecin si vous présentez des problèmes cardiaques quelconques tels qu'une légère insuffisance cardiaque. <p>Durant le traitement par Remsima</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veuillez informer votre médecin immédiatement si vous remarquez des signes d'un problème cardiaque. Les signes incluent un essoufflement, un gonflement des pieds ou des modifications du rythme cardiaque. <p>Grossesse et vaccinations</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si vous avez reçu Remsima pendant votre grossesse, il est important d'en informer votre pédiatre avant que votre bébé ne reçoive un vaccin. Votre bébé ne doit pas recevoir de « vaccin vivant », comme le BCG (utilisé pour prévenir de la tuberculose) dans les 6 mois après la naissance.
Test :	Test :						
Date :	Date :						
Résultat :	Résultat :						
	<p>Gardez cette carte sur vous pendant 4 mois après votre dose de Remsima, ou en cas de grossesse pendant au moins 6 mois après la naissance de votre bébé. Les effets indésirables peuvent survenir longtemps après votre dernière dose.</p>						

Conservation (Vidal)

Le produit doit être conservé au frais, et, si nécessaire, il pourra être gardé à température ambiante pendant **28 jours** au maximum. Il ne pourra alors pas être remis au frais.

Que faire en cas d'oubli ? (Vidal)

En cas d'oubli d'une injection, s'il intervient dans les 7 jours suivant le jour prévu, on expliquera au patient qu'il peut faire son injection immédiatement, puis reprendre son schéma d'administration comme avant. Si cet oubli arrive au moins dans les 8 jours suivant la date prévue, il faudra sauter cette administration, et attendre la prochaine dose, puis continuer comme d'habitude.

Golimumab (SIMPONI)

Utilisation du stylo et de la seringue

Il est essentiel d'expliquer au patient (ou à la personne qui réalisera les injections) comment utiliser le stylo (Figure 42) ou la seringue (Figure 43).

À propos du stylo (Figure 42) :

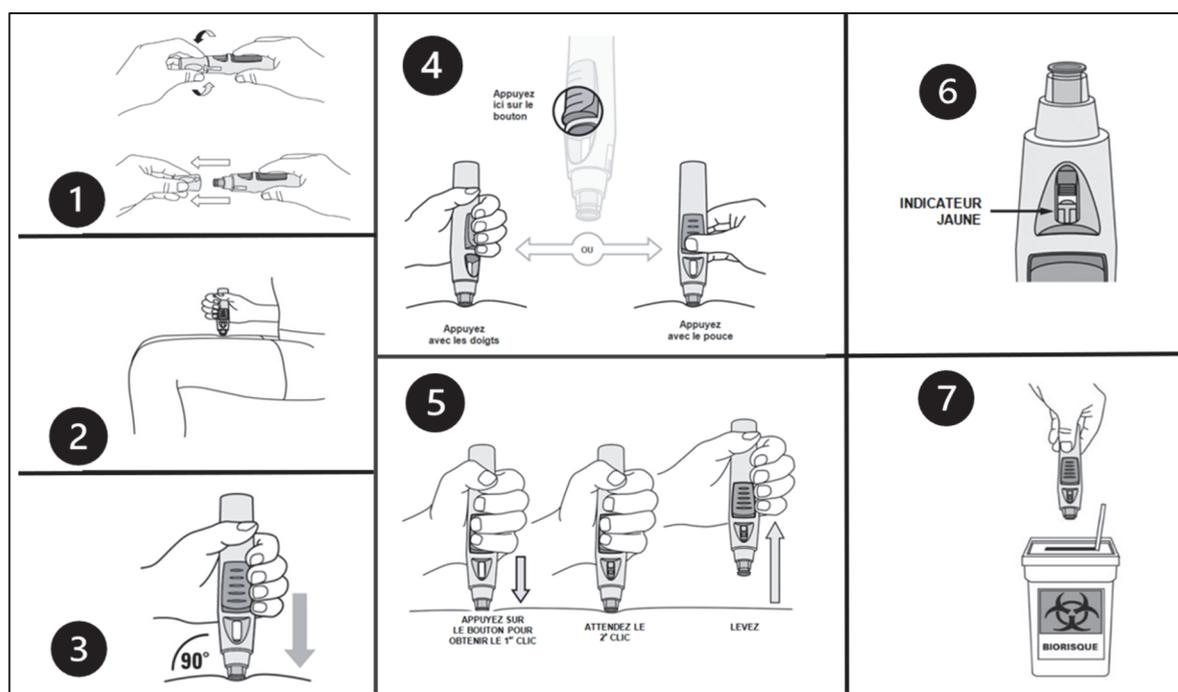


Figure 42 : Utilisation SIMPONI stylo en sous-cutané (122)

Il faudra tordre légèrement le protège aiguille pour briser le cachet de sécurité, puis retirer le protège aiguille. Maintenir fermement le stylo contre la peau, sans la pincer. Pousser l'extrémité ouverte du stylo fermement contre la peau avec un angle de 90 degrés jusqu'à ce que le manchon de sécurité glisse entièrement sous la membrane transparente, puis appuyer sur la partie la plus élevée du bouton avec les doigts ou le pouce, on doit entendre un « clic ». Ensuite, attendre le second « clic » ou compter 15 secondes avant d'enlever le stylo. Enfin, vérifier que l'indicateur jaune remplit environ la moitié de la fenêtre de lecture pour être sûr que l'injection ait bien eu lieu, et jeter le stylo dans le bac DASRI.

Suite à de nombreux problèmes au moment de l'injection, notamment des blessures accidentelles par piqûre, des aiguilles tordues ou courbées et un dysfonctionnement d'actionnement du dispositif, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a publié un courrier en septembre 2023 destiné aux professionnels de santé, pour expliquer le changement de certaines modalités d'utilisation dans la notice du produit (130,131). Ainsi, il est désormais demandé de ne pas remettre le protège aiguille du stylo prérempli s'il a été retiré pour éviter de tordre l'aiguille, d'injecter le produit uniquement dans la cuisse ou l'abdomen, d'utiliser les deux mains pour administrer l'injection (une main pour tenir le stylo prérempli et l'autre main pour appuyer sur le bouton bleu pour démarrer l'injection), et de ne pas pincer la peau lors du positionnement du stylo prérempli et lors de l'administration de l'injection. Le dispositif doit être poussé contre la peau jusqu'à ce que le manchon de sécurité vert glisse complètement dans la membrane transparente **avant** d'appuyer sur le bouton bleu. Seule la partie la plus large du manchon de sécurité vert reste à l'extérieur de la membrane transparente. Tous les patients/aidants, y compris ceux déjà formés avec le stylo prérempli SmartJect, doivent être formés.

À propos de la seringue (Figure 43) :

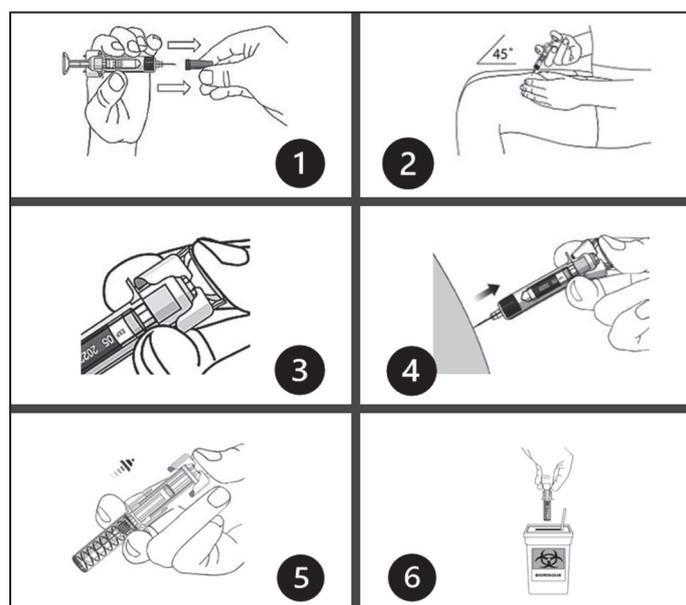


Figure 43 : Utilisation SIMPONI en seringue pré-remplie (122)

Retirer le protège aiguille. Après avoir pincé la surface de la peau, injecter avec un angle de 45 degrés. Enfoncer le piston au maximum lors de l'injection, jusqu'à ce que la tête du piston se trouve entièrement entre les ailettes de protection de l'aiguille, puis retirer l'aiguille et relâcher la peau. Le protège aiguille va alors recouvrir automatiquement l'aiguille. Il ne reste alors plus qu'à jeter la seringue dans le bac collecteur DASRI.

Conservation (Vidal)

Le produit se conserve au frais, et, si nécessaire, jusqu'à **30 jours** à température ambiante.

Que faire en cas d'oubli ? (Vidal)

Si le patient s'en souvient dans les deux semaines après la date prévue, il fera son injection immédiatement, puis reprendra ses prochaines injections aux dates prévues initialement. Si le retard est de plus de deux semaines, on lui expliquera qu'il devra faire son injection oubliée immédiatement, et réajuster son calendrier en fonction de cette nouvelle date, et donc faire sa prochaine injection quatre semaines après...

Ustékinumab (STELARA)

Utilisation de la seringue

Le principe d'injection de STELARA avec la seringue est identique à celui de SIMPONI seringue (Figure 43) (124).

Conservation

Comme les autres biothérapies, elle se conserve au frais, mais si nécessaire, jusqu'à **30 jours** à température ambiante.

Que faire en cas d'oubli ?

Si le traitement a été interrompu (en cas d'oubli par exemple), il pourra être repris par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines (124).

Védolizumab (ENTYVIO)

Utilisation de la seringue et du stylo

À propos de la seringue (Figure 44) :

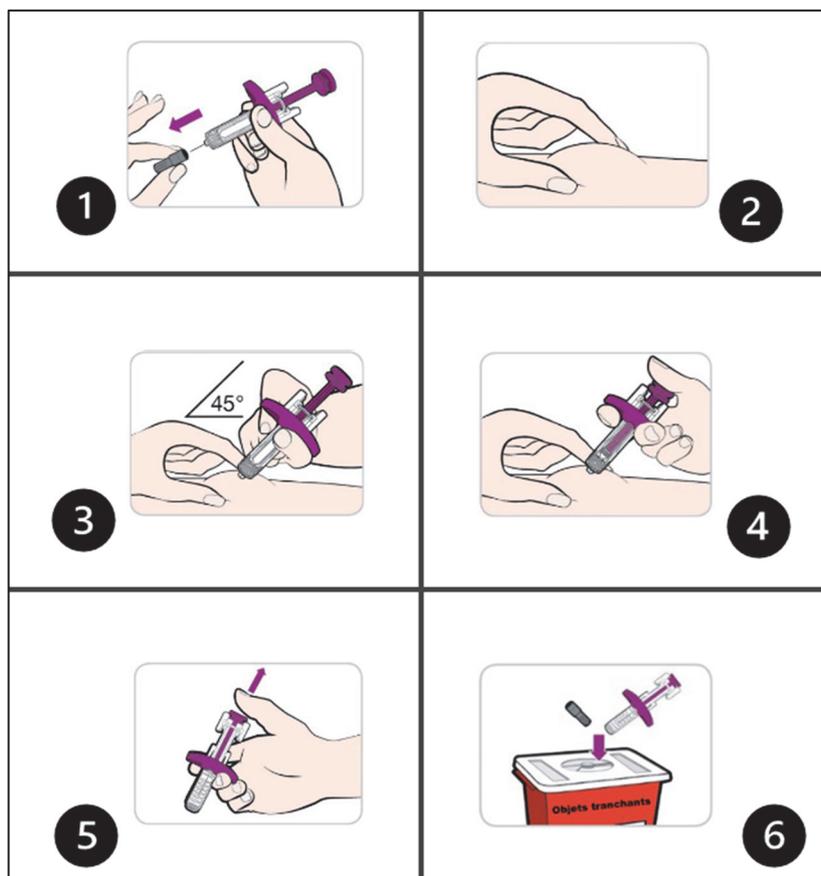


Figure 44 : Utilisation de la seringue d'ENTYVIO en injection sous-cutanée (127)

- 1) Retirez le capuchon de l'aiguille et jetez-le.
- 2) Tenez la seringue préremplie d'une main et pincez la peau qui entoure le site d'injection avec l'autre main, jusqu'à la fin de l'injection.
- 3) Introduisez l'aiguille avec un angle de 45 degrés environ dans la peau pincée.
- 4) Appuyez sur le piston jusqu'à la butée pour injecter tout le médicament, puis maintenez la pression sur le piston et retirez l'aiguille de la peau.
- 5) Retirez votre pouce du piston pour que le dispositif protecteur d'aiguille puisse recouvrir l'aiguille. Si une goutte de sang apparaît au niveau du site d'injection, appuyez dessus fermement pendant une dizaine de secondes avec une compresse ou du coton.
- 6) Jetez l'aiguille utilisée dans le bac DASRI, qui, une fois rempli, devra être ramené à la pharmacie.

À propos du stylo (Figure 45) :

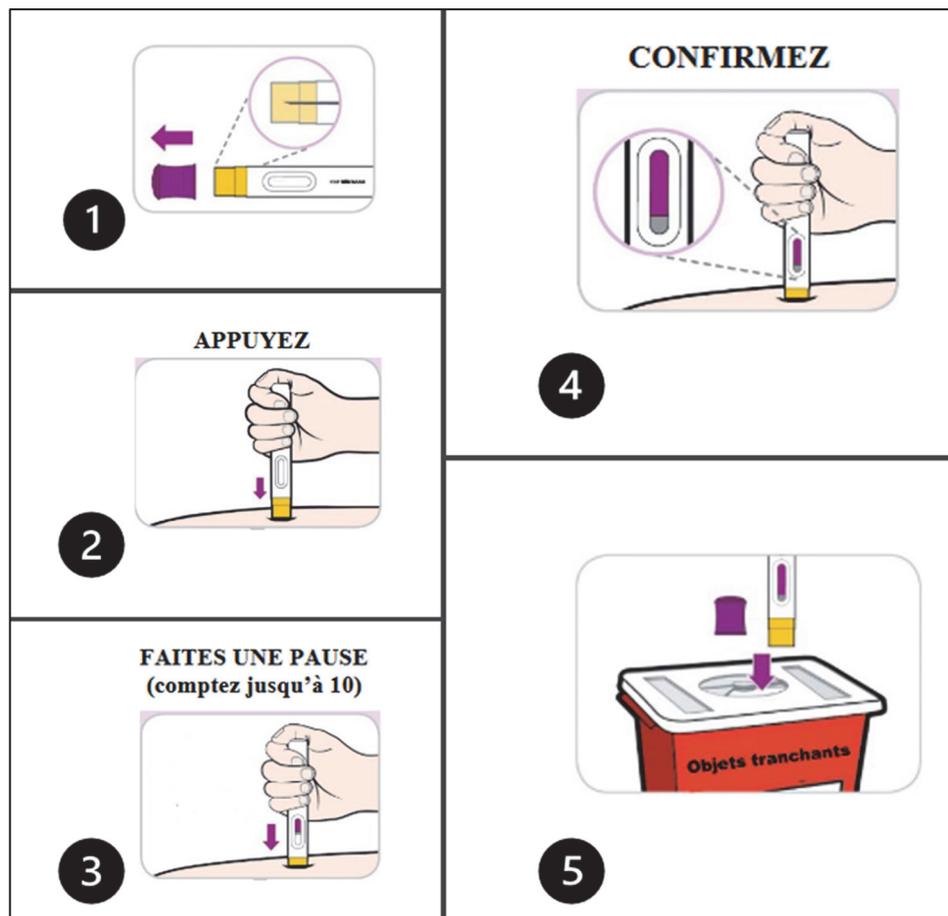


Figure 45 : Utilisation du stylo d'ENTYVIO en injection sous-cutanée (127)

- 1) Retirez le capuchon violet et jetez-le.
- 2) Placez le stylo prérempli sur le site d'injection en marquant un angle de 90 degrés, l'extrémité jaune étant dirigée vers le bas (la fenêtre de visualisation doit être visible), puis appuyez jusqu'à la butée pour démarrer l'injection.
- 3) Maintenez-le en place et comptez jusqu'à 10 tout en exerçant une pression constante. Cela permettra d'injecter tout le médicament. Il se peut que vous entendiez deux clics, un au début et un autre quand vous arrivez à la fin de l'injection.
- 4) Vérifiez que la fenêtre de visualisation est violette avant d'arrêter d'appuyer.
- 5) Retirez le stylo du site d'injection, le dispositif protecteur de l'aiguille jaune se verrouillera sur l'aiguille, puis jetez-le dans le bac DASRI prévu à cet effet.

Lors de la première délivrance, on donnera la carte d’alerte patient (Figure 46) :

<p>Nom du patient : _____</p> <p>Nom du médecin : _____</p> <p>Téléphone du médecin : _____</p> <p>Dates du traitement par ENTYVIO® : _____</p> <p>Initiation (début du traitement) : _____</p> <p>Dernière dose (arrêt du traitement) : _____</p> <p>• Lire la notice d'utilisation d'ENTYVIO® pour plus d'informations. • Assurez-vous d'avoir une liste complète de tous vos autres médicaments à chacune de vos visites avec un professionnel de santé.</p>	<p> Carte d'Alerte Patient</p> <p>Cette carte d'alerte contient des informations importantes de sécurité dont vous devez avoir pris connaissance. Montrez cette carte à tout médecin et tout autre professionnel de santé impliqué dans votre traitement. Gardez cette carte avec vous 4 mois après la dernière dose d'ENTYVIO®, car les effets indésirables peuvent apparaître longtemps après la dernière dose.</p> <p> CNPROMFR/ENTY/0032 - Février 2022</p>
---	--

<p>Infections</p> <ul style="list-style-type: none">• ENTYVIO® augmente le risque d'infections.• Les infections peuvent progresser plus rapidement et être plus sévères. Cela peut inclure une grave infection cérébrale et du système nerveux connue sous le nom de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). La LEMP est potentiellement fatale.• Ne prenez pas ENTYVIO® si vous souffrez d'une infection grave. Les signes possibles d'infections sont : la fièvre, une toux persistante, une perte de poids, une grande fatigue. <p>Les signes de LEMP comprennent :</p> <ul style="list-style-type: none">• Perte ou troubles de la vision (vision flou ou double),• Difficulté à parler,• Faiblesse dans un bras ou une jambe,• Changement dans la façon dont vous marchez ou problèmes d'équilibre,• Engourdissement persistant, diminution ou perte de sensation,• Confusion, perte de mémoire. <p>Si vous ressentez un de ces signes, vous devez immédiatement consulter un médecin.</p>	<p>Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information.</p> <p>Vous pouvez également déclarer les effets indésirables via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr.</p> <p>En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.</p> <p>Pour plus d'informations, veuillez consulter la notice d'ENTYVIO®. Celle-ci est également disponible sur la base de données publique des médicaments au lien suivant : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/</p> <p>Ou en flasant ce QR code :</p> 
--	---

Figure 46 : Carte alerte patient ENTYVIO (132)

Conservation (Vidal)

Hors du réfrigérateur, ENTYVIO peut être conservé **7 jours** au maximum à température ambiante.

Que faire en cas d'oubli ? (Vidal)

Si le patient oublie de réaliser son injection, il devra la faire au moment où il s'en souvient puis toutes les deux semaines.

CAS PARTICULIERS : EXPOSITION PATERNELLE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT (133)

Exposition paternelle

Selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), il n'y a aucun risque sur la fertilité, ni a priori sur la génotoxicité des AcM. Un homme qui souhaite avoir un enfant peut donc continuer à être traité par l'une de ces biothérapies.

Grossesse

En cas de désir de grossesse, une consultation préconceptionnelle devra être réalisée, afin de choisir le traitement le mieux adapté au cours de la future grossesse. Pour le golimumab, l'ustékinumab et le védolizumab, une alternative thérapeutique sera privilégiée en vue d'une grossesse.

Ils doivent être utilisés pendant la grossesse **seulement si nécessaire**, puisqu'ils peuvent traverser le placenta (à partir de 14 semaines d'aménorrhées) et passer dans le sang de l'enfant : il y a alors un risque accru d'infections chez le nouveau-né. Les vaccins vivants ne sont pas recommandés chez les enfants exposés *in utero* dans les 5 mois suivant la dernière injection. Si la biothérapie est maintenue pendant la grossesse, il faudra, si possible, programmer la dernière injection au début du troisième trimestre de grossesse (vers 22 semaines d'aménorrhée pour ENTYVIO) afin de limiter l'exposition du nouveau-né (longue demi-vie d'élimination plasmatique).

Allaitement

Les AcM sont excrétés dans le lait maternel à de très faibles concentrations mais, du fait de leur structure polypeptidique et de leur faible biodisponibilité par voie orale, il n'y a pas de conséquences à craindre sur le nouveau-né allaité, ils peuvent donc être utilisés pendant l'allaitement.

LIMITES DES BIOTHERAPIES

Ces biothérapies sous cutanées sont très avantageuses pour le patient, cependant elles possèdent quelques limites (134).

Tout d'abord, en termes d'efficacité : les taux de non- réponse primaire sont de 11 % avec l'IFX et de 16 % avec l'ADA dans la MC. L'efficacité initiale des anticorps anti-TNF α apparait moins bonne dans la RCH avec des taux d'échec primaire de 29 % avec l'IFX et de 56 % avec l'ADA. Au sein de la cohorte de Louvain, 21,6 % des 547 malades traités en entretien par l'IFX (suivi médian de 4,6 ans) étaient concernés par une perte de réponse. Plus généralement concernant les anti-TNF α , 20 à 40 % des patients ne répondent pas au traitement d'induction, et parmi les 20 à 30 % de patients qui atteignent la rémission, 30 à 40 % risquent de perdre cette réponse (125).

Sans compter les autres effets indésirables qui peuvent faire peur aux patients, l'immunogénicité potentielle peut être un problème, pouvant représenter une perte de chance vis-à-vis du traitement.

De plus, elles constituent un certain coût pour l'Assurance Maladie, mais pas pour les patients, puisqu'elles sont remboursées à 100 %, en lien avec leur affection longue durée (ALD).

Enfin, l'administration parentérale n'est pas toujours bien perçue par les patients.

3) DERNIERE INTENTION : TRAITEMENT CHIRURGICAL

Dans la RCH, il s'agit toujours d'une colectomie totale, plus ou moins associée à une proctectomie : l'anastomose iléoanale avec réservoir, qui est censée guérir la RCH, mais entraîne souvent des complications : pochite (inflammation du réservoir iléal), rectorragies, diarrhée, fièvre, douleurs rectales, nécessitant parfois l'exérèse de la poche iléoanale et l'iléostomie définitive, ou l'anastomose iléorectale, si le rectum n'est pas ou est peu inflammatoire, mais il existe un risque néoplasique, donc la surveillance à vie s'impose dans ce cas (135).

Dans la MC, la résection doit être la plus courte possible, car elle ne guérit pas la maladie. Les récurrences sont constantes, sachant que la moitié des patients opérés nécessite une réintervention dans les dix ans (101).

PARTIE 4 : ENQUÊTE CHEZ LES **PATIENTS MICI**

MATÉRIEL ET MÉTHODE

CARACTÉRISTIQUES ET OBJECTIFS DE L'ENQUÊTE

Une enquête auprès des patients a été réalisée via Google Form, diffusée entre le 9 avril et le 17 juin 2023, afin de recueillir leur savoir et leur ressenti face à leur biothérapie, et leurs attentes éventuelles vis-à-vis du pharmacien d'officine. L'objectif était d'obtenir un minimum de 50 réponses sur la durée de l'étude.

Le questionnaire est constitué principalement de quatre parties : la première concerne les patients, leur maladie et leur traitement, la deuxième vise l'injection en pratique, la troisième se rapporte à leur qualité de vie, et la dernière s'intéresse à la place du pharmacien d'officine dans la délivrance de ces biothérapies.

Le recrutement des patients a été fait notamment grâce à la distribution au format papier du questionnaire (Annexe 5), avec si besoin un QR code qui renvoie directement au Google Form. Celui-ci a été distribué à des patients dans l'officine où j'ai réalisé mon stage de pratique professionnelle de sixième année (Pharmacie du Lycée, Intermarché Saint-Loup, Marseille), ainsi qu'à des établissements de santé (Clinique Chantecler, Marseille, et Centre Hospitalier d'Aubagne), après avoir demandé les autorisations nécessaires à la cadre du service Endoscopies pour la clinique Chantecler, et au directeur des soins pour le Centre Hospitalier d'Aubagne, qui ont transféré le questionnaire aux médecins concernés. Le questionnaire a également été diffusé au format numérique via Facebook, sur un groupe en rapport avec les MICI : « MICI » c'est pour la vie ??? (Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)'.

CRITÈRES D'INCLUSION

Les patients répondants devaient être traités pour une MICI par biothérapie sous-cutanée, quelle qu'elle soit, et récupérée en officine de ville.

RÉSULTATS

Au total, 88 patients ont répondu au questionnaire (n = 88).

LES PATIENTS, LEUR MALADIE ET LEUR TRAITEMENT

Les MICI touchent en général les patients jeunes, avec un pic entre 20 et 40 ans. C'est ce que l'on retrouve dans notre enquête, puisque sur les 88 patients ayant répondu à ce questionnaire, un tiers avait entre 30 et 40 ans, soit 29 patients au total, 28,4 % avait entre 40 et 50 ans, soit 25 patients, 27,3 % entre 18 et 30 ans, soit 24 patients, 6,8 % avait entre 50 et 70 ans, soit 6 patients, 1 patient avait plus de 70 ans (1,1 %), et 3 étaient mineurs (moins de 18 ans, 3,4 %) (Figure 47).

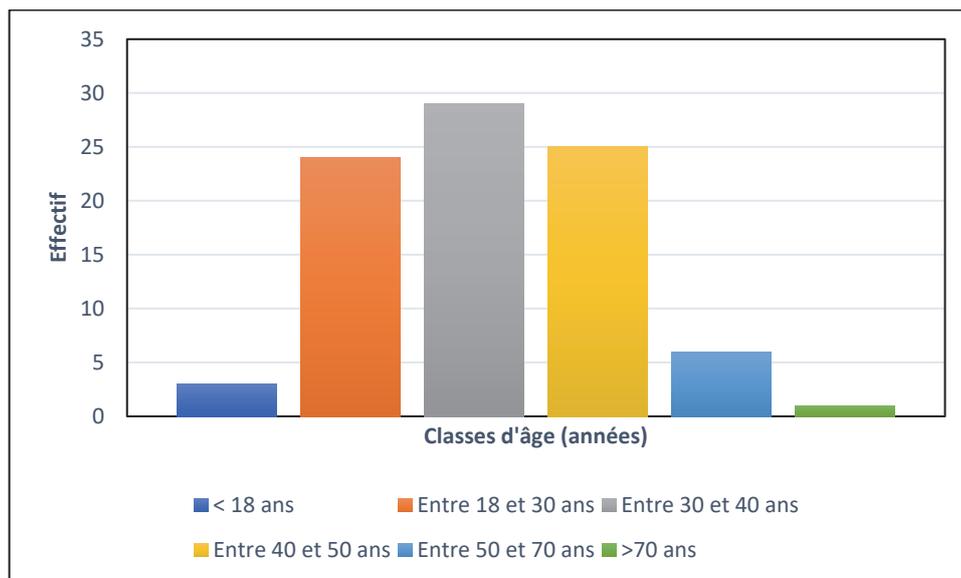


Figure 47 : Effectifs en fonction des classes d'âge

Concernant leur maladie, la moitié des patients répondus est atteinte de RCH, ce qui représente 44 patients, et 43 patients sont atteints de MC (48,9 %). Une seule personne (1,1 %) est atteinte de colite microscopique (Figure 48).

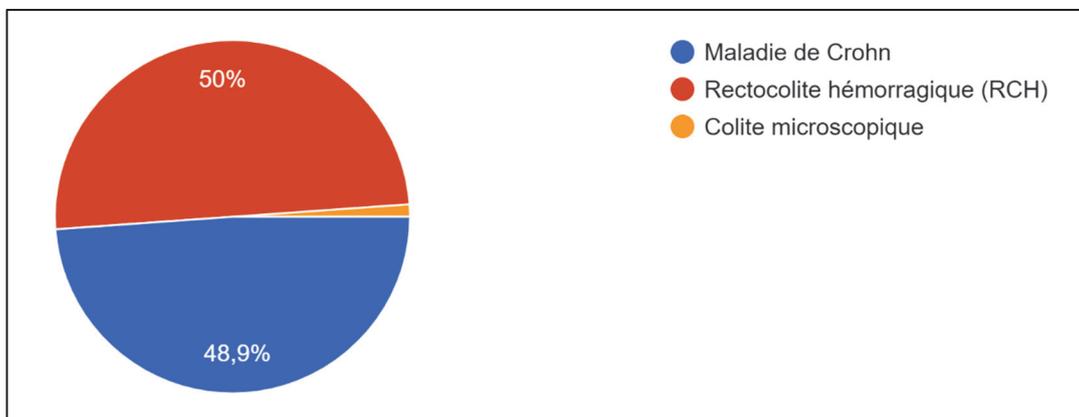


Figure 48 : Pourcentages des patients traités pour une MC, une RCH ou une colite microscopique

Dans notre enquête, pour la RCH comme pour la MC, on observe un pic entre 18 et 50 ans, mais la RCH touche un peu plus les mineurs et les personnes âgées de plus de 70 ans (Figure 49).

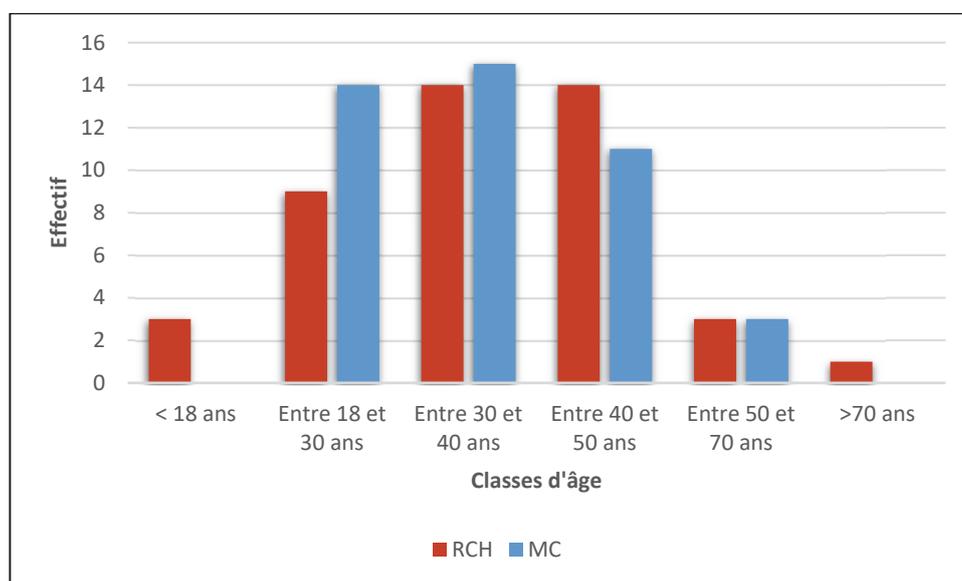


Figure 49 : Effectifs en fonction des classes d'âge pour la RCH et la MC

Concernant leur traitement par biothérapie, une grande partie des patients est traitée par adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires) (31 patients, soit 35 %), suivi par l'ustékinumab (STELARA) pour 24 patients (28 %), puis l'infliximab (REMSIMA) pour 16 patients (18 %), le védolizumab (ENTYVIO) pour 9 patients (10 %) et le golimumab (SIMPONI) pour 6 patients (7 %). Enfin, un patient est traité par rizankizumab (SKYRIZI) (1 %), et un autre est sous bi-thérapie adalimumab + infliximab (1 %) (Figure 50).

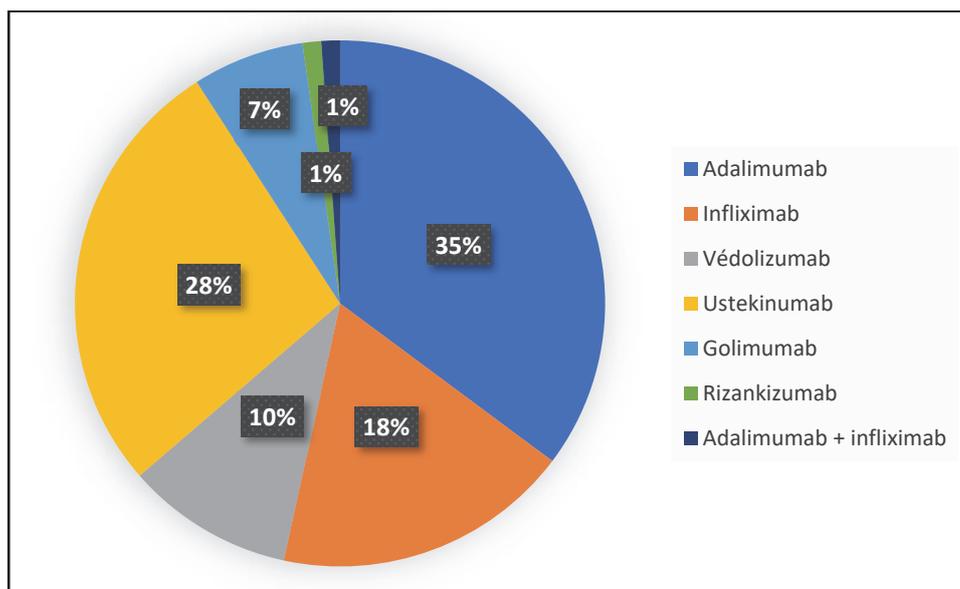


Figure 50 : Pourcentages que représentent chaque biothérapie parmi les patients répondeurs

En comparant les traitements par type de MICI, on remarque que l'adalimumab (ADA) est la principale biothérapie utilisée dans la RCH (14 patients, soit 32 % des patients RCH) et dans la MC (17 patients, soit 40 % des patients MC) (Figure 51).

Dans la MC, l'ustékinumab (USK) arrive en deuxième position, avec 15 patients traités, soit 35 % des patients MC. En troisième position, on retrouve REMSIMA, pour 8 patients, soit 19 % des MC. En dernière position, on identifie trois biothérapies qui traitent un patient chacune : le golimumab (GMB), le védolizumab (VZB) et le rizankizumab (RZK) (SKYRIZI).

Dans la RCH, on a en deuxième position l'ustékinumab (USK) (9 patients, soit 21 % des RCH), puis REMSIMA (IFX) en troisième position (8 patients, soit 18 % des RCH), puis le védolizumab (VZB) en quatrième position (7 patients, soit 16 % des RCH), puis le golimumab (GMB) en cinquième position (5 patients, soit 11 % des RCH), et enfin, en dernière position, un patient est traité par bi-thérapie HUMIRA + infliximab.

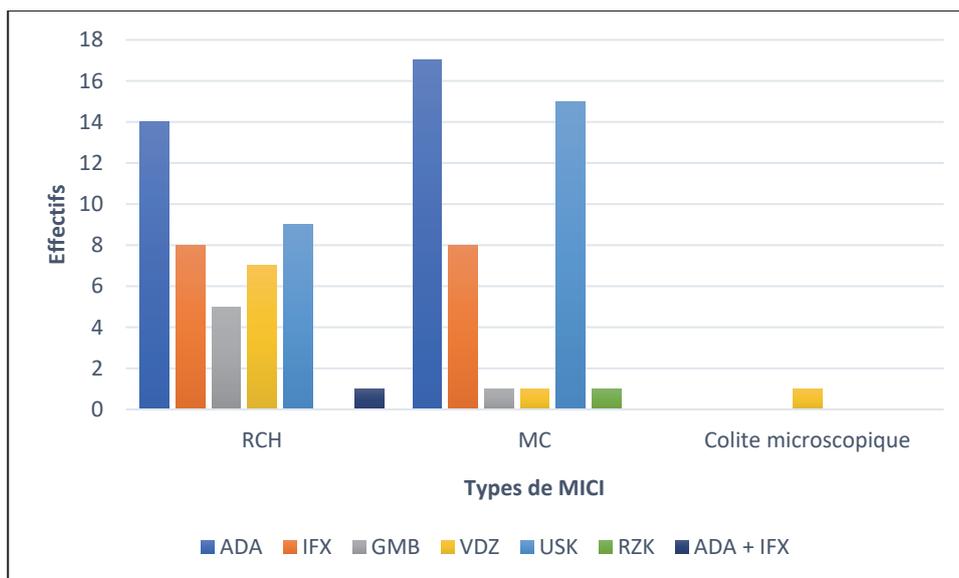


Figure 51 : Comparaison des biothérapies par type de MICI

Le GMB n'a pas d'AMM dans la MC. Or, on remarque que dans notre étude, un patient a été traité par cette biothérapie dans le cas de la MC. Une étude suédoise a montré qu'une partie des patients traités par GMB pour une MC ont ressenti des effets cliniques bénéfiques (136). Cependant, d'autres études plus larges doivent être mises en place pour démontrer l'efficacité du golimumab dans la MC.

De plus, un patient est traité par rizankizumab (RZK) (SKYRIZI), un AcM humanisé de type IgG1 ciblant la sous-unité p19 de l'interleukine-23 (IL-23), pour une MC également. Néanmoins il n'est pour l'instant pas indiqué dans les MICI en France : il a cependant l'AMM aux Etats-Unis depuis le 16/06/2022 et au Canada depuis le 20/10/2022 dans le traitement de la MC active, modérée à sévère, chez l'adulte. Sa seule indication en France actuellement est le rhumatisme psoriasique chez l'adulte. Le patient traité par cette biothérapie n'est donc probablement pas français, mais originaire d'un pays francophone tout de même, puisqu'il a pu répondre au questionnaire rédigé en français et transmis notamment via un groupe Facebook.

Quant à l'association adalimumab et infliximab dans la RCH, elle n'est normalement pas recommandée, dans la mesure où le risque infectieux entre autres est majoré. Cependant, un article nord-américain explique que parfois, combiner deux biothérapies est parfois la seule alternative médicale à la chirurgie récurrente, après avoir essayé plusieurs autres thérapies, notamment dans la MC (137). Dans notre enquête, le patient, traité pour RCH par cette biothérapie, avait essayé auparavant ENTYVIO puis STELARA, sans succès. Cela doit donc sûrement être un dernier essai ici, afin, si ce traitement convient, d'éviter la chirurgie.

En prenant en compte toutes les MICI, si l'on regarde la **durée de traitement par leur biothérapie actuelle**, la majorité est traitée depuis 1 à 4 ans (38 patients, soit 43,2 %), 30 patients le sont depuis moins d'1 an (34,1 %), 12 patients depuis 5 à 10 ans (13,6 %), et 8 depuis plus de 10 ans (9,1 %) (Figure 52).

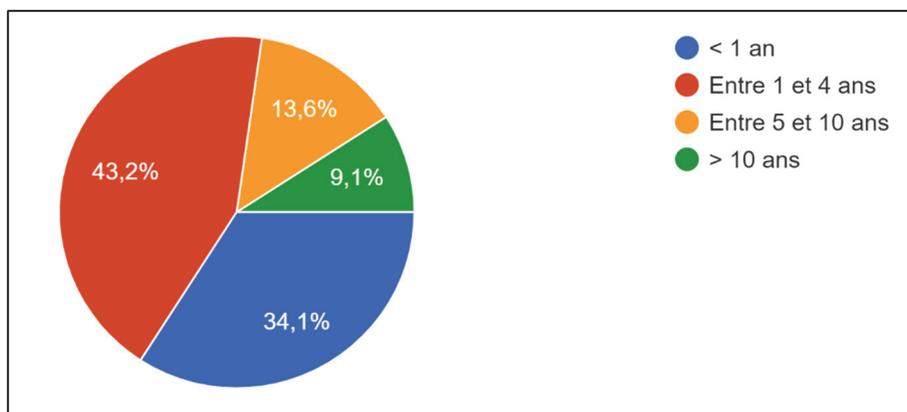


Figure 52 : Début du traitement par leur biothérapie actuelle

Les fréquences d'injections des patients sont indiquées dans la Figure 53.

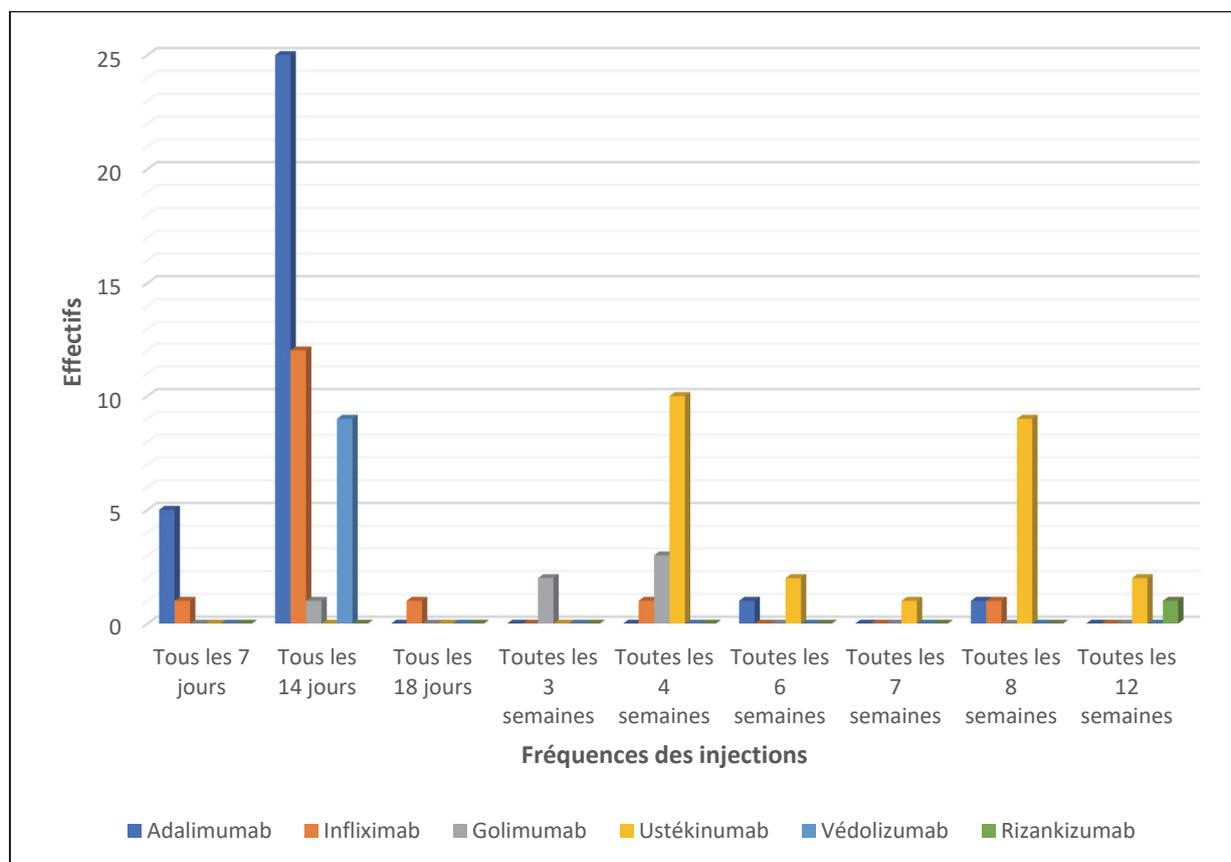


Figure 53 : Fréquences des injections pour les différentes biothérapies

Concernant l'adalimumab, la posologie d'entretien est une injection sous-cutanée toutes les deux semaines, et si la réponse est insuffisante, ce sera alors une injection toutes les semaines ou deux injections toutes les deux semaines.

La majorité des patients traités par adalimumab (25 patients sur les 32, soit environ 78 %) a une posologie adéquate, avec une fréquence d'injection toutes les deux semaines, 5 ont une posologie correcte en cas de réponse insuffisante (environ 16 %), soit une injection par semaine, et 2 ont une posologie inadéquate, avec une injection toutes les six semaines pour l'un, et une injection toutes les huit semaines pour l'autre (mais traité par HUMIRA couplé à l'infliximab).

Concernant l'infliximab (REMSIMA), la posologie d'entretien est une injection sous-cutanée à 120 mg toutes les deux semaines.

Les trois quarts des patients (12 patients) ont une posologie correcte, avec une fréquence d'injections toutes les deux semaines, les 4 patients restants ont une posologie inadéquate (une injection tous les 7 jours / tous les 18 jours / toutes les 4 semaines / toutes les 8 semaines).

Concernant le golimumab (SIMPONI), la posologie d'entretien est une injection sous-cutanée toutes les quatre semaines.

3 patients ont une posologie correcte, avec une fréquence d'injections toutes les quatre semaines, et 3 ont une posologie incorrecte, avec une fréquence d'injection toutes les trois semaines pour 2 patients, et toutes les deux semaines pour 1 patient.

Concernant le védolizumab, la posologie usuelle est d'une injection sous-cutanée à 108 mg toutes les deux semaines.

L'ensemble des 9 patients traités par cette biothérapie ont une posologie correcte, avec une fréquence d'injections toutes les deux semaines.

Concernant l'ustékinumab, la posologie habituelle est d'une injection sous-cutanée à 90 mg toutes les 12 semaines, et, si la réponse est inadéquate, ce sera alors toutes les 8 semaines.

2 patients suivent la posologie usuelle classique, soit une injection toutes les 12 semaines, 9 ont une posologie correcte en cas de réponse insuffisante, soit une injection toutes les 8 semaines, et 13 ont une posologie inadéquate (toutes les 4 / 6 / 7 semaines).

À propos de la forme pharmaceutique utilisée pour ces biothérapies, sur l'ensemble des personnes ayant répondu au questionnaire, la forme majoritaire habituelle est la forme stylo pré-rempli (61 patients, 69,3 %), alors que la forme seringue pré-remplie est utilisée par seulement 30,7 % des patients, soit 27 patients (Figure 54).

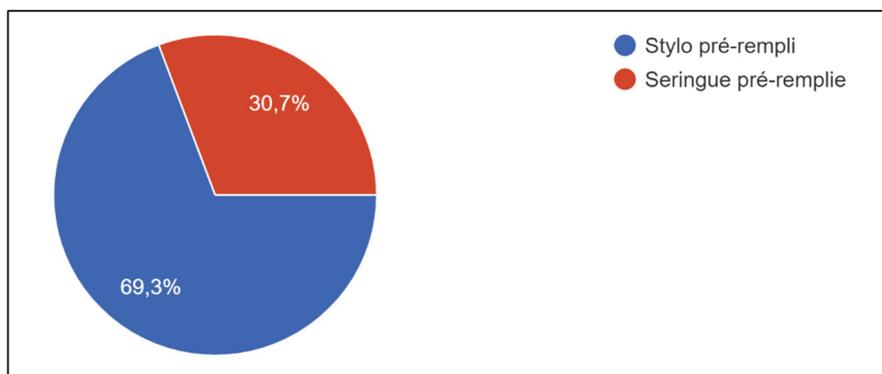


Figure 54 : Pourcentages des formes stylo et seringue

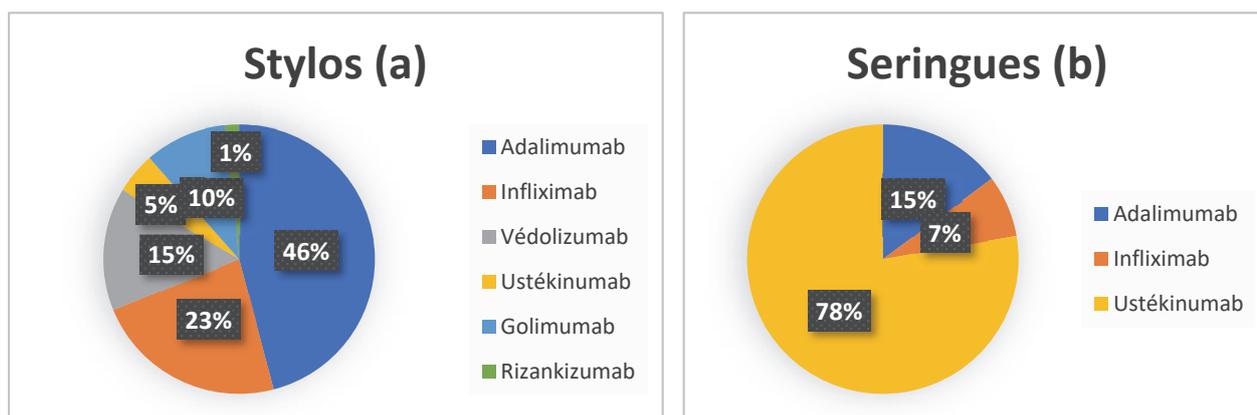


Figure 55 : Pourcentages des biothérapies pour chaque forme stylo (a) ou seringue (b) pré-remplis

Dans notre enquête, la forme stylo pré-rempli est utilisée pour toutes les biothérapies indiquées dans les MICI, tandis que la forme seringue pré-remplie ne l'est que pour trois d'entre elles : l'adalimumab, l'infliximab, et l'ustékinumab (Figure 55, Figure 56).

Parmi les stylos, près de la moitié est représentée par l'adalimumab (28 patients, soit 46 % des stylos), l'autre moitié étant divisée entre l'infliximab pour 14 patients (23 %), le védolizumab

pour 9 patients (15 %), le golimumab pour 6 patients (10 %), l'ustékinumab pour 3 patients (5 %), et le rizankizumab pour 1 patient (1%).

D'un autre côté, parmi les seringues, la majorité correspond à l'ustékinumab (21 patients, soit 78 % des seringues), suivi par l'adalimumab pour 4 patients (15 %) et l'infliximab pour 2 patients (7 %).

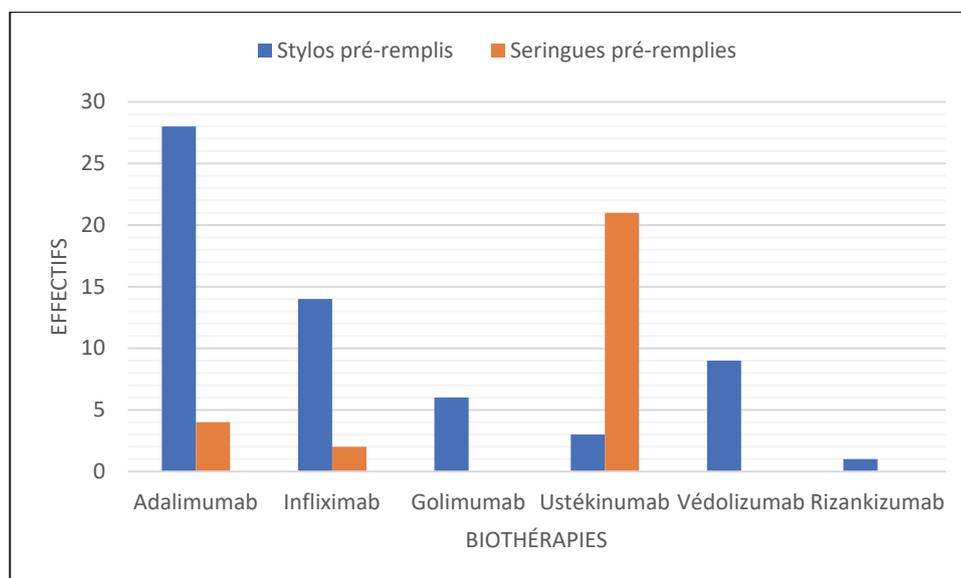


Figure 56 : Effectifs de stylos et seringues pour chaque biothérapie

Pour l'ustékinumab, la forme stylo pré-rempli n'existe pas encore en France à la date de l'étude, mais elle est disponible dans d'autres pays, notamment en Suisse. Les patients utilisant cette forme de biothérapie habitent donc en dehors de France.

L'INJECTION EN PRATIQUE

La majorité des patients s'auto-injecte (71 patients, soit 80,7 %) (Figure 57), et l'utilisation de la seringue ou du stylo leur a été appris, pour le plus grand nombre d'entre eux (50 patients), par un(e) infirmier(e) diplômé(e) d'Etat (IDE), suivi par leur médecin pour 10 d'entre eux, puis la notice du biomédicament pour 6 d'entre eux, et l'hôpital pour 5 patients. L'équipe officinale n'intervient qu'en cinquième position, avec seulement 4 patients ayant appris l'auto-injection de cette manière, suivi par les vidéos Internet pour 3 patients (Figure 58). Il y a donc lieu de se demander quelle est la raison de cette cinquième place pour l'équipe officinale, alors que celle-ci est habituée à expliquer le mécanisme de certains dispositifs au comptoir, comme pour les sprays anti-asthmatiques.

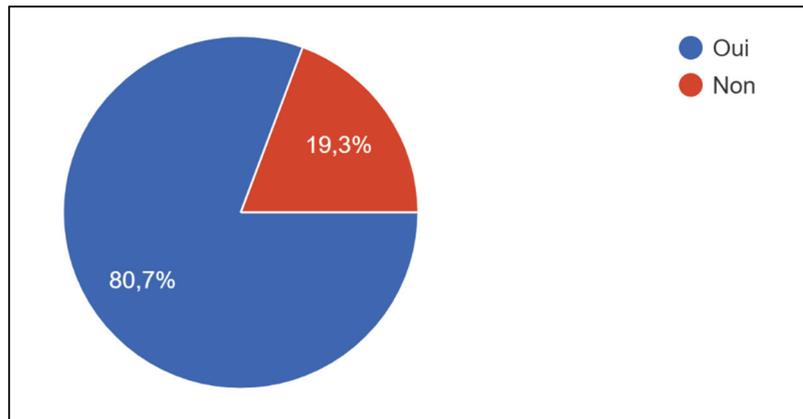


Figure 57 : Pourcentages des réponses à la question « Faites-vous vos injections vous-mêmes ? »

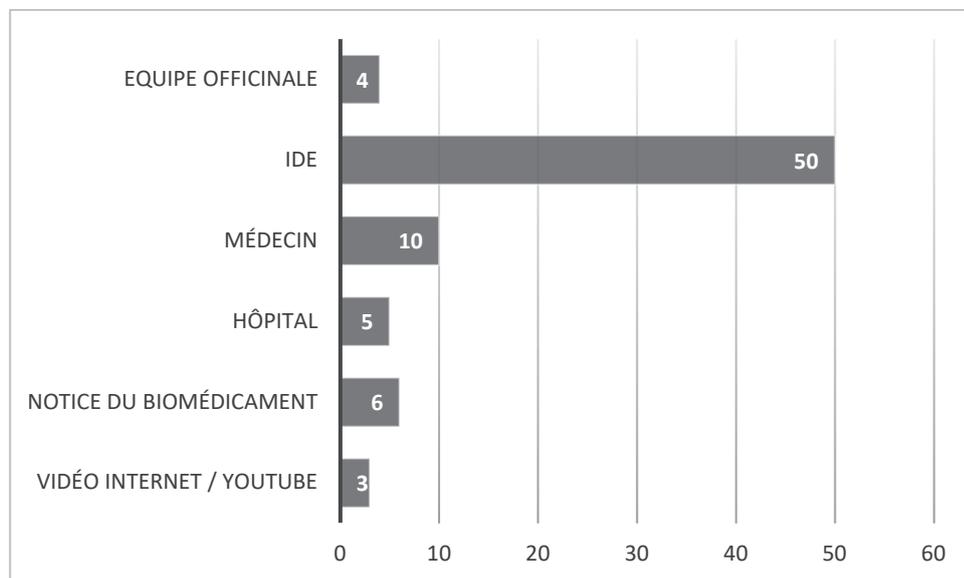


Figure 58 : Pour les patients qui s'auto-injectent, comment ont-ils appris à réaliser leur injection ?

Les 17 patients ayant répondu par la négative à l'auto-injection (19,3 %) expliquent que c'est principalement la peur de mal s'auto-injecter ou le manque de courage qui les empêche de faire eux-mêmes leur injection. Pour certains (3 personnes sur les 17 « Non »), il s'agissait du début de leur traitement, le temps de comprendre le fonctionnement de la seringue ou du stylo injecteur. Une personne a mentionné le fait qu'elle n'arrivait pas à s'injecter le produit seule, probablement par manque d'explications, et une autre pense qu'elle a besoin d'être rassurée par un professionnel de santé.

Dans ce cas, les personnes qui font les injections aux patients peuvent être des proches (mère, mari), mais sont surtout des IDE, qui sont plus habitués à injecter des produits, et en qui les patients ont confiance.

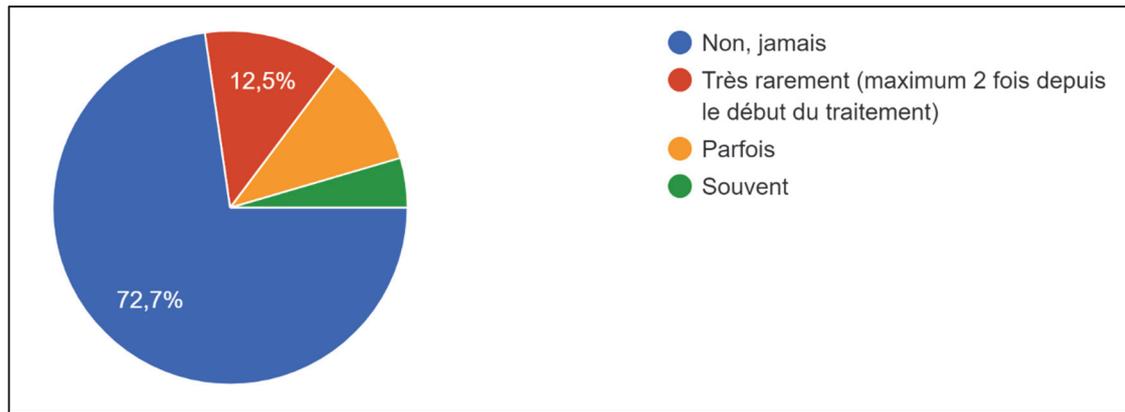


Figure 59 : Pourcentages des réponses à la question « Vous arrive-t-il d'oublier, volontairement ou involontairement, de vous piquer ? »

Concernant l'observance vis-à-vis de leur traitement, près du trois quarts des patients n'a jamais oublié de se piquer, ce qui prouve l'importance de ces biothérapies pour les patients (Figure 59). Au contraire, ceux qui ont souvent oublié, que ce soit volontairement ou involontairement, représentent seulement 4,5 %, soit 4 patients. Parmi ceux qui ne font pas leur injection eux-mêmes : 2 l'oublie très rarement et 1 parfois, les autres jamais.

Pour 25 des 27 patients à qui il arrive parfois d'oublier de se piquer, ils font leur injection dès qu'ils s'en souviennent, le plus rapidement possible, en général le lendemain, voire 2 jours après la date prévue initialement. Pour 3 personnes, cet oubli génère de la panique. Pour une personne, cet « oubli » est volontaire, et est lié à la douleur ressentie par la patiente lors de l'injection faite par son mari.

Pour se rappeler du moment pour réaliser leur injection, plusieurs moyens sont utilisés par les patients (Figure 60). Le principal est l'agenda du téléphone (49 patients), en utilisant notamment Google Agenda ou Outlook. Ensuite, le calendrier papier est le deuxième principal moyen dont les patients se servent (30 patients), suivi par l'agenda papier pour 10 patients. Certains préfèrent les applications (3 patients), avec *Health Apple*, *Hiboot+*, et *For You With You*, disponibles sur l'App Store et Google Play (sauf pour *Health Apple*, uniquement sur l'App Store). Une petite partie des patients a d'autres moyens, comme le rappel par un proche ou par le médecin vu en consultation vidéo, ou encore l'assistant personnel intelligent Alexa.

Cependant, 11 patients n'ont besoin d'aucun moyen pour s'en souvenir, sachant que pour un patient, il sait que son injection se fait tous les dimanches (donc facile à retenir), et que pour 2 d'entre eux, l'injection est faite par une autre personne, comme un(e) IDE.

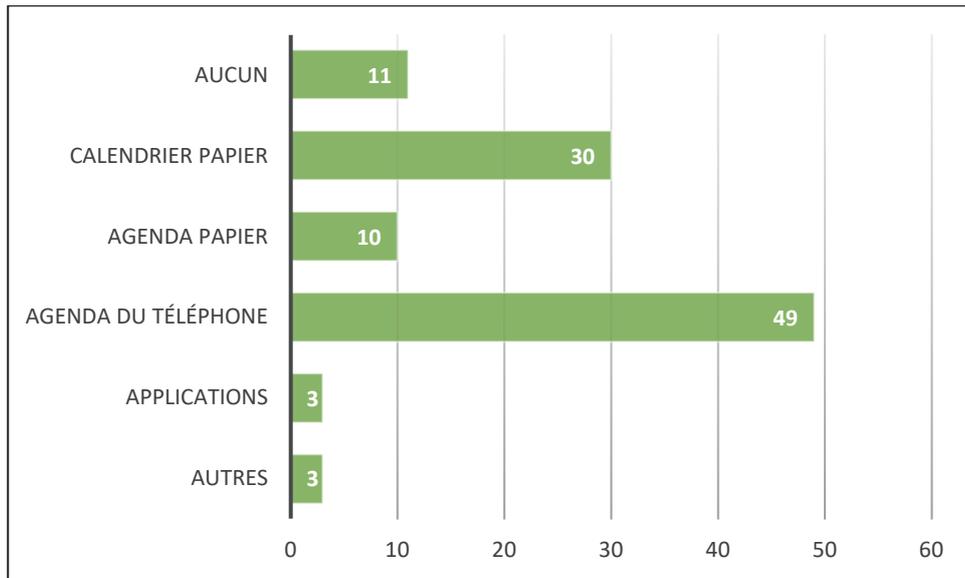


Figure 60 : Moyens utilisés pour se souvenir du moment de l’injection

Concernant la conservation de leur biomédicament, la quasi-totalité des patients (98,9 %) le conserve au réfrigérateur, comme il est recommandé (Figure 61). Personne ne le stocke au congélateur, et seulement une personne le garde à température ambiante : il s’agit d’un patient jeune (entre 18 et 30 ans) traité pour une RCH par REMSIMA toutes les 8 semaines. Pour rappel, celui-ci peut se garder à température ambiante jusqu’à 28 jours, il suffit alors au patient de le récupérer à son officine dans les 28 jours précédant son injection.

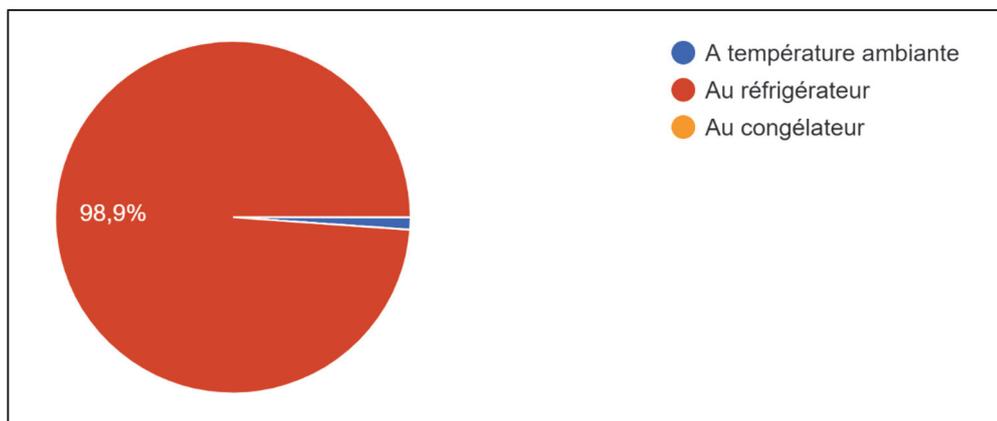


Figure 61 : Conservation de la biothérapie

En cas de départ en voyage, une grande partie des patients (45 patients) emporte sa piqûre avec lui, dans un sac de congélation, pour pouvoir réaliser l’injection comme d’habitude au jour fixé, 31 patients s’arrangent pour partir en dehors des jours d’injection, 25 décalent leur injection de quelques jours si besoin, 4 s’arrangent pour commander leur traitement dans l’officine de leur lieu de vacances, et 3 sautent une, voire plusieurs injections le temps de leur voyage. Cependant, rater le jour d’injection fixe peut représenter une certaine crainte pour certains patients qui n’osent plus partir en vacances (4 patients) (Figure 62).

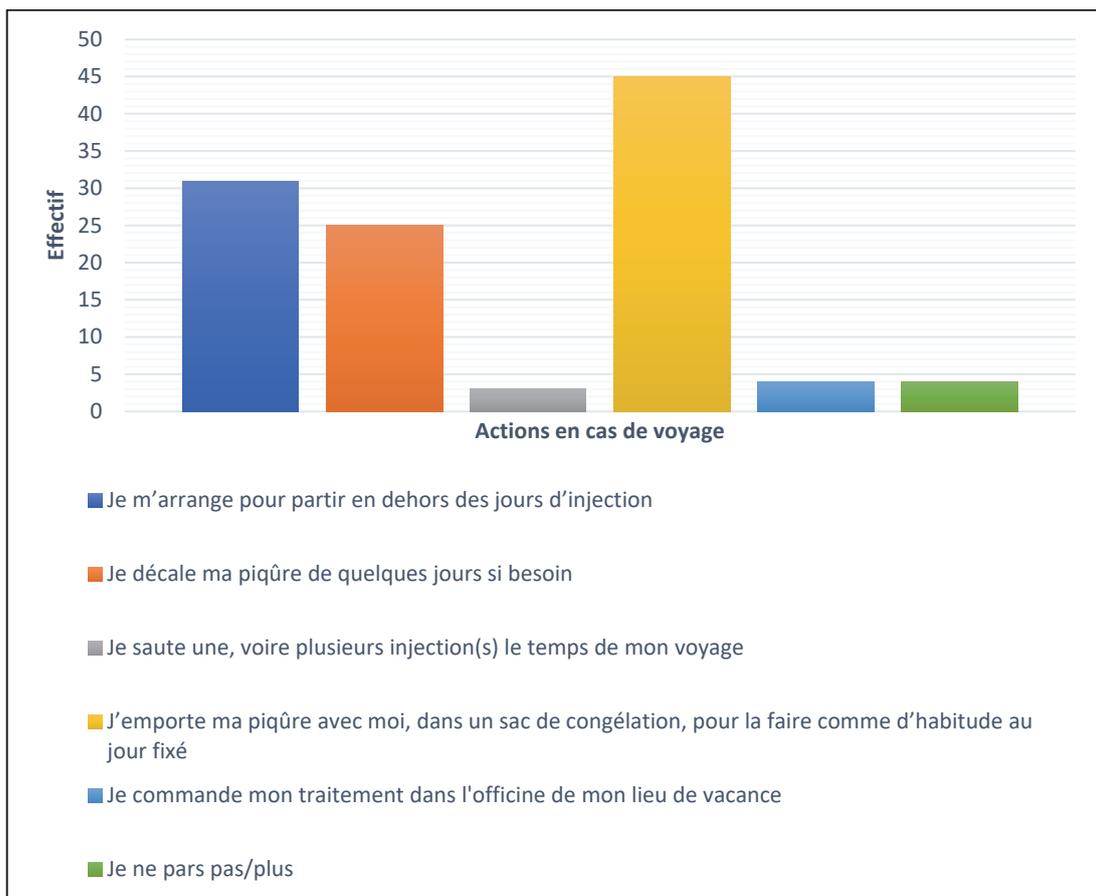


Figure 62 : Gestion du traitement en cas de voyage

Parmi les effets indésirables retrouvés chez les patients, les principaux étaient l'asthénie (68 patients, soit 77,3 % des patients), suivi par les réactions locales au point d'injection comme la douleur, la rougeur... (41 patients, soit 46,6 % des patients), les céphalées (31 patients, soit 35,2 % des patients), l'augmentation du nombre d'infections avec des gripes, candidoses, rhumes... (22 patients, soit 25 % des patients), des troubles cutanés avec des éruptions, cancers, démangeaisons, augmentation et/ou apparition d'eczéma... (16 patients, soit 18,2 % des patients), une altération du bilan biologique, avec notamment une altération de la numération formule sanguine, augmentation des transaminases... (5 patients, soit 5,7 % des patients) et troubles musculo-squelettiques et articulaires (5 patients également, soit 5,7 % des patients). Il s'agit ici des principaux effets indésirables communs aux biothérapies.

Ensuite, on a pu retrouver de l'auto-immunité et donc les anticorps anti-nucléaires devenus indosables, une prise de poids, de l'insomnie, des troubles de l'humeur, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées...), des troubles oculaires (vue trouble, bleue) avec REMSIMA, une perte de cheveux avec STELARA et ENTYVIO (2 patients) et une insuffisance cardiaque gauche, probablement liée à STELARA (le patient ayant testé plusieurs biothérapies). Enfin, 5 patients (soit 5,7 % de l'ensemble des patients répondeurs) n'ont ressenti aucun effet indésirable (EI), et supportent très bien leur traitement (Figure 63).

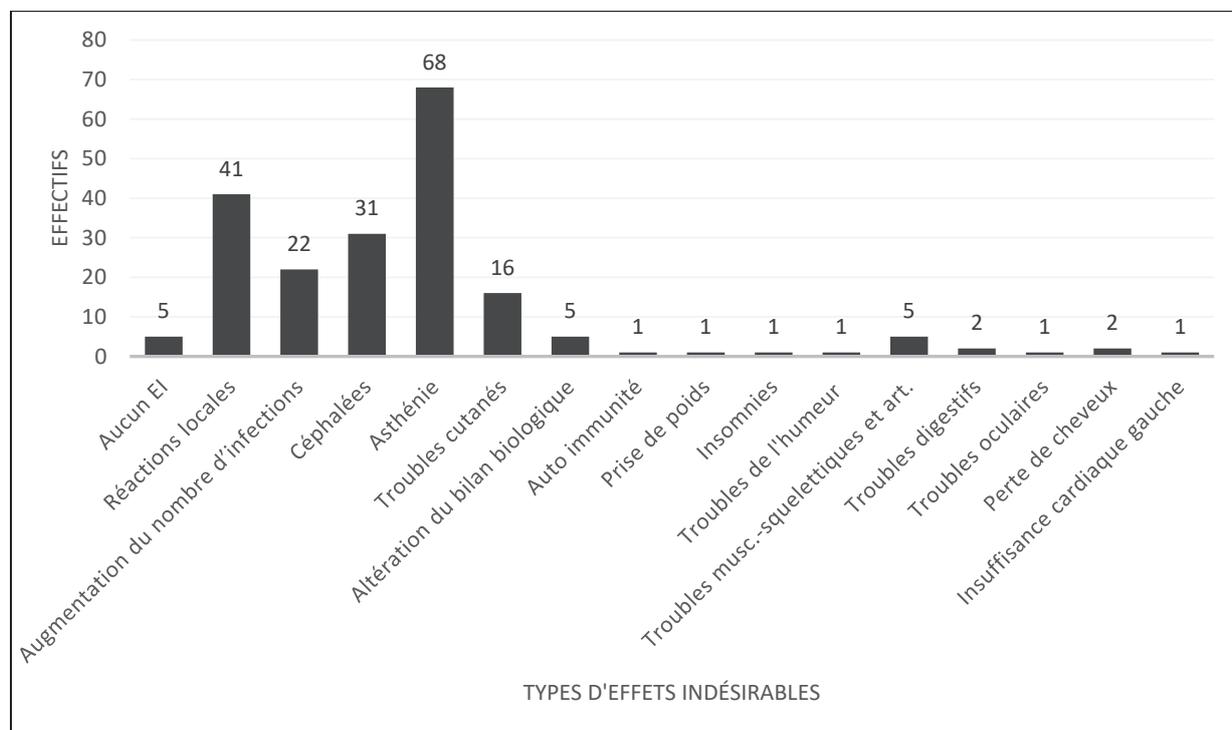


Figure 63 : Effets indésirables ressentis par les patients sous biothérapies

Plus précisément, pour chaque biothérapie, les résultats sont résumés dans le Tableau 10.

L'adalimumab est responsable principalement d'asthénie (24 patients sur les 31 traités, soit 77,4 %), de réactions locales au point d'injection (15 patients sur les 31 traités, soit 48,4 %), de quelques céphalées (8 patients sur les 31 traités, soit 25,8 %), d'une faible augmentation du nombre d'infections (5 patients sur les 31 traités, soit 16,1 %), de quelques troubles cutanés (4 patients sur les 31 traités, soit 12,9 %), 3 patients sur les 31 traités (soit 9,7 %) ont eu des troubles musculo-squelettiques et articulaires, et très peu ont retrouvé des troubles du bilan biologique, de l'auto-immunité, des troubles de l'humeur et des troubles digestifs (1 patient pour chaque anomalie sur les 31 traités, soit 3,2 % chacun). Seulement 1 patient (3,2 %) n'a eu aucun effet indésirable.

L'infliximab (REMSIMA) entraîne principalement de l'asthénie (12 patients sur les 16 traités, soit 75 %), des réactions locales au point d'injection (11 patients sur les 16 traités, soit 68,8 %), des troubles cutanés (5 patients sur 16, soit 31,3 %), quelques céphalées (4 patients sur 16, soit 25 %), une faible augmentation du nombre d'infections (2 patients sur 16, soit 12,5 %) ou altération du bilan biologique (2 patients également, soit 12,5 %), et enfin une prise de poids, des insomnies, des troubles musculo-squelettiques et oculaires (1 patient pour chaque effet secondaire, soit 6,3 % chacun).

Le golimumab semble mieux toléré, avec principalement de l'asthénie (5 patients sur les 6 traités, soit 83,3 %), des céphalées (3 patients sur les 6, soit 50 %), une faible augmentation du nombre d'infections (2 patients sur les 6, soit 33,3 %), et enfin des réactions locales au point d'injection et des troubles cutanés (1 patient pour chaque effet, soit 16,7 % pour chacun).

1 patient (16,7 %) n'a ressenti aucun effet indésirable avec cette biothérapie.

L'ustékinumab est responsable principalement d'asthénie (18 patients sur les 24 traités, soit 75 %), de céphalées (13 patients sur 24, soit 54,2 %), d'une augmentation du risque infectieux (9 patients sur 24, soit 37,5 %), de réactions locales au site d'injection (8 patients sur 24, soit 33,3 %), et de troubles cutanés (4 patients sur 24, soit 16,7 %). Quelques patients (un pour chaque effet indésirable, soit 4,2 % pour chacun) ont eu une altération du bilan biologique, des troubles digestifs, une perte de cheveux, et une insuffisance cardiaque gauche. 3 patients (soit 12,5 % des 24 patients traités par ustékinumab) l'ont très bien supporté, sans aucun effet secondaire.

Le védolizumab est plutôt bien toléré, avec relativement peu d'effets indésirables retrouvés. Les principaux sont l'asthénie (8 patients sur les 9 traités, soit 88,9 %), des réactions locales (5 patients sur 9, soit 55,6 %), un risque infectieux plus prononcé (3 patients sur 9, soit 33,3 %), des céphalées et des troubles cutanés (2 patients pour chacun, soit 22,2 % chacun), des troubles musculo-squelettiques et articulaires et perte de cheveux pour 1 patient (11,1 %).

Pour le rizankizumab, le seul effet indésirable rapporté par le patient est l'altération du bilan biologique.

Le patient traité par HUMIRA + infliximab a connu des réactions locales, une augmentation des infections, des céphalées, et une asthénie.

Tableau 10 : Les différents types d'effets indésirables (EI) en fonction de chaque biothérapie

ADA = Adalimumab ; IFX = Infliximab ; GMB = Golimumab ; USK = Ustékinumab ; VZB = Védolizumab ;
RKZ = Risankizumab

Types d'effets indésirables (EI)	Nombre de patients ayant rencontré ce type d'EI							
	Toutes biothérapies confondues	ADA	IFX	GMB	USK	VZB	RKZ	HUMIRA + infliximab
Aucun EI	5	1	0	1	3	0	0	0
Réactions locales	41	15	11	1	8	5	0	1
Augmentation du nombre d'infections	22	5	2	2	9	3	0	1
Céphalées	31	8	4	3	13	2	0	1
Asthénie	68	24	12	5	18	8	0	1
Troubles cutanés	16	4	5	1	4	2	0	0
Altération du bilan biologique	5	1	2	0	1	0	1	0
Auto-immunité	1	1	0	0	0	0	0	0
Prise de poids	1	0	1	0	0	0	0	0
Insomnies	1	0	1	0	0	0	0	0
Troubles de l'humeur	1	1	0	0	0	0	0	0
Troubles musculo-squelettiques et articulaires	5	3	1	0	0	1	0	0
Troubles digestifs	2	1	0	0	1	0	0	0
Troubles oculaires	1	0	1	0	0	0	0	0
Perte de cheveux	2	0	0	0	1	1	0	0
Insuffisance cardiaque gauche	1	0	0	0	1	0	0	0

À propos des précautions que les patients prennent vis-à-vis de leurs effets indésirables potentiels :

Concernant l'asthénie, 23 patients réalisent leur injection un jour de repos ou le soir, 4 prennent régulièrement des vitamines, pratiquent du sport et ont une bonne hygiène de vie, cependant 1 patient n'a pas trouvé de solution pour contrer cette asthénie.

Concernant le risque infectieux, 10 patients prennent certaines précautions, comme le port du masque chirurgical dans les lieux très fréquentés, l'éviction des gens malades, ou l'information des autres professionnels de santé de leur traitement (dentiste lors de détartrages...). L'asepsie stricte (lavage des mains au savon, désinfection à l'alcool de l'endroit à piquer...) est évidemment obligatoire avant la piqûre.

Les céphalées sont traitées ou prévenues par 11 patients par des antalgiques tels que le paracétamol (DOLIPRANE ou équivalent).

En prévention des troubles cutanés, 7 patients réalisent un suivi dermatologique régulier, 5 utilisent une protection solaire adaptée, surtout l'été, en cas d'exposition prolongée, comme la crème solaire (type Actinica® ou autre), ou des T-shirts anti-UV, et 2 se servent de produits parapharmaceutiques d'origine naturelle.

Au niveau biologique, des bilans sanguins réguliers doivent être effectués : seuls 2 patients les ont mentionnés dans leurs réponses au questionnaire.

2 patients se traitent par anti-histaminiques, probablement pour limiter les réactions locales ou allergiques.

Un patient dit avoir arrêté son traitement au bout de 9 mois suite aux effets indésirables trop nombreux qu'il a ressentis avec l'adalimumab (augmentation du nombre d'infections, céphalées, asthénie, altération du bilan biologique, auto-immunité).

10 patients affirment qu'ils consultent leur médecin prescripteur ou le généraliste en cas d'effet indésirable.

Cependant, 13 patients ne prennent aucune précaution vis-à-vis des effets indésirables de leur biothérapie.

QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS

Tout d'abord, on s'est intéressé au traitement que prenaient les patients avant leur biothérapie actuelle (Figure 64) : sur l'ensemble des patients ayant répondu au questionnaire, 4 patients ne se souviennent plus de leur ancien traitement, 4 n'en avaient aucun, 20 avaient des dérivés aminosalicylés, 18 des corticoïdes, 13 des immunosuppresseurs, et 27 une autre biothérapie.

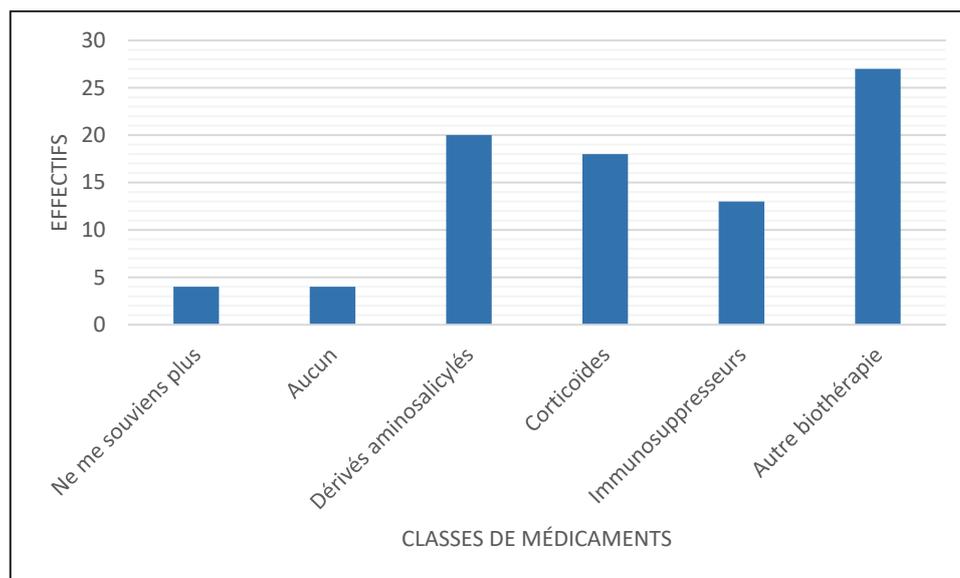


Figure 64 : Ancien traitement des patients avant de passer à leur biothérapie actuelle

Parmi les patients traités par adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires) pour une MC, 4 étaient traités par azathioprine (IMUREL), dont 1 associait, en plus, du budésonide ; 3 prenaient uniquement des corticoïdes (cortisone, budésonide) ; 6 avaient un dérivé aminosalicylé, dont 1 associait en plus un corticoïde local (ENTOKORT) au PENTASA ; 3 patients étaient, quant à eux, traités par une autre biothérapie, à savoir un anti-TNF : l'infliximab (REMICADE). Ce switch d'un anti-TNF (influximab) vers l'autre (adalimumab) est le signe d'un échec de traitement, soit par manque d'efficacité, soit lié à un problème de tolérance. Enfin, 1 patient n'a eu aucun traitement avant l'adalimumab.

Concernant la RCH pour l'adalimumab, 7 patients avaient un dérivé aminosalicylé (FIVASA, PENTASA, ROWASA), avec plus ou moins un corticoïde, et parmi eux, un patient associait PENTASA + ROWASA + lavements ; 4 prenaient de l'azathioprine (IMUREL) ; 1 seulement de la cortisone ; et 1 n'avait aucun traitement avant l'adalimumab. Un patient ne se souvient plus de son ancien traitement.

Parmi les patients traités par infliximab (REMSIMA) pour une MC, 1 prenait du PENTASA (dérivé aminosalicylé), 1 autre avait uniquement des corticoïdes, 1 était sous bi-thérapie cortisone + PENTASA, 2 se traitaient par azathioprine, et 2 avaient une biothérapie anti-TNF, dont 1 par REMICADE et l'autre par combothérapie adalimumab + azathioprine. Un patient n'avait aucun traitement avant REMSIMA.

Quant aux patient RCH traités par REMSIMA, 1 avait un dérivé aminosalicylé (FIVASA), 1 de l'azathioprine, 4 une autre biothérapie anti-TNF : REMICADE, dont 1 en combothérapie avec de l'azathioprine (IMUREL). Un patient ne se souvient plus de son ancien traitement.

Parmi les patients traités par golimumab (SIMPONI), 1 prenait avant de la cortisone pour soigner sa MC, tous les autres le prennent pour une RCH, et leur ancien traitement était : un dérivé aminosalicylé (FIVASA) pour l'un, de la cortisone à 50 mg pour un autre, de l'azathioprine (IMUREL) pour un autre et une biothérapie anti-TNF (REMICADE) pour un dernier.

Parmi les patients traités par védolizumab, 4 avaient une RCH, 1 une MC, et un dernier une colite microscopique.

Pour la RCH, leur ancien traitement était des corticoïdes pour l'un, PENTASA + MEDROL pour l'autre, PENTASA, FIVASA et ENTOKORT pour un troisième, et une biothérapie anti-TNF (HUMIRA) pour un dernier.

Le seul patient traité pour MC n'avait aucun traitement avant.

Pour la colite microscopique, le patient était précédemment traité par azathioprine (IMUREL) ; il est au moment de l'étude sous védolizumab, mais il doit changer pour INFLECTRA car il ne ressent aucun bénéfice en termes de fréquence et/ou d'intensité des crises, et l'amélioration de sa qualité de vie a été notée 0 avec le védolizumab.

Parmi les patients traités par ustékinumab (STELARA) pour une MC, 3 avaient auparavant une corticothérapie, dont 1 par ENTOKORT en traitement d'attaque, 6 une autre biothérapie anti-TNF plus ou moins associée à de l'azathioprine (IMUREL), et un patient avait en plus du méthotrexate, 4 patients avaient une autre biothérapie, dont un traité par sécukinumab (COSENTYX), et un autre par un AcM anti-MAdCAM-1 (ontamalimab) dans un protocole d'essai de phase II (protocole OPERA). Enfin, 2 patients ne se souvenaient plus de leur ancien traitement.

Concernant le STELARA pour traiter la RCH, 1 patient avait un dérivé aminosalicylé associé à de la cortisone ; 1 patient prenait de l'azathioprine (IMURAN) associé à un corticoïde local (CLIPPER) ; 1 autre avait un immunosuppresseur ; 6 patients avaient une autre biothérapie, dont 3 par anti-TNF (1 HUMIRA, et 2 infliximab/REMICADE) et 2 bi-thérapies : REMSIMA associé au PENTASA pour l'un, et IMRALDI associé également au PENTASA pour l'autre.

Si l'on se concentre sur les bénéfiques vis-à-vis de la fréquence et/ou de l'intensité des crises par rapport à leur ancien traitement, 31,8 % des patients ont trouvé un large bénéfice, puisque, d'après eux, ils sont en rémission totale. Une petite partie (11,4 %) n'a trouvé aucun bénéfice, et une large majorité est plus mitigée (56,8 %) (Figure 65).

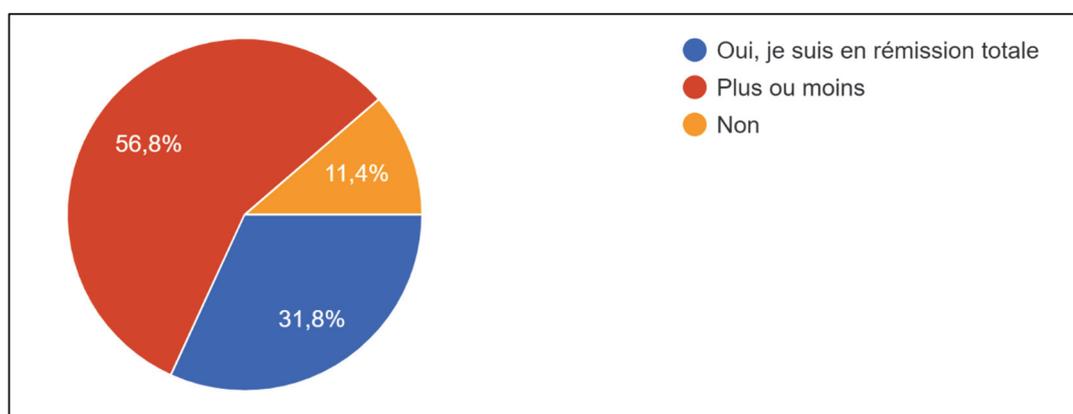


Figure 65 : Pourcentages des réponses des patients à la question « Ressentez-vous un bénéfice, en termes de fréquence et/ou d'intensité des crises, par rapport à votre ancien traitement ? »

En regardant biothérapie par biothérapie, on observe un meilleur taux de rémission totale pour l'adalimumab (ADA) (38,7 %), suivi par l'infliximab (IFX) (37,5 %), l'ustékinumab (USK) (33,3 %) et le védolizumab (VZB) (22,2 %). Cependant, l'ensemble des six patients traités par le golimumab (GMB) ont obtenu une rémission partielle, contrairement aux autres biothérapies pour qui on a pu observer des rémissions totales (sans compter le risankizumab qui n'a pour l'instant pas d'indication pour les MICI en France), mais également, pour un faible effectif, une absence de rémission : il existe donc un échappement thérapeutique pour ces biothérapies (Figure 66).

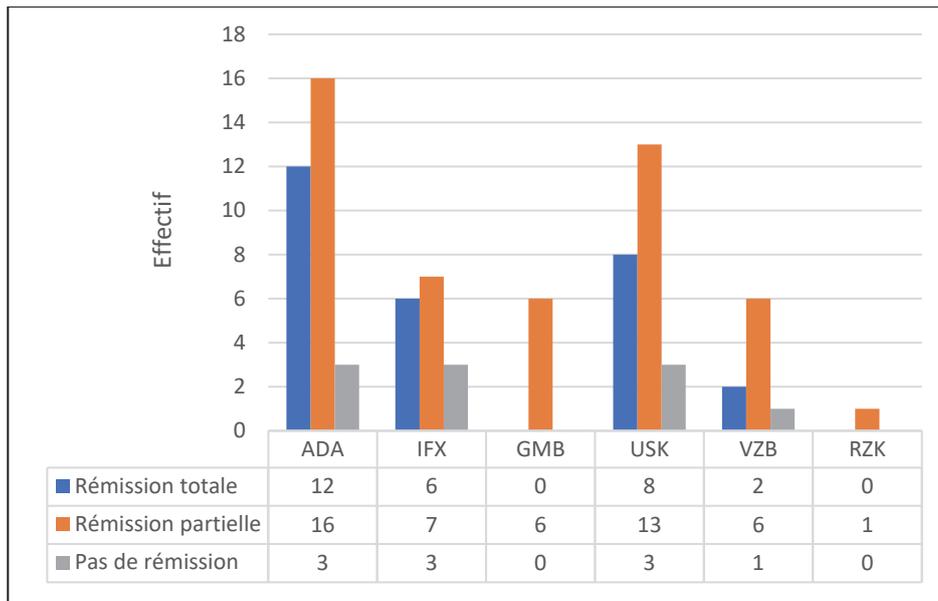


Figure 66 : Effectifs des patients en rémission (totale ou partielle) ou non, pour chaque biothérapie

Il a ensuite été demandé aux patients d'évaluer l'amélioration de leur qualité de vie, à l'aide d'une échelle graduée de 0 (s'il n'y a pas d'amélioration) à 10 (si l'amélioration est maximale), un petit peu à la manière de l'échelle visuelle analogique pour la douleur. Les résultats sont résumés dans la Figure 67. En moyenne, l'amélioration de la qualité de vie a été évaluée à 6,53 (avec un intervalle de confiance à 95 % : $IC_{95\%} = [6,01 ; 7,05]$), et la médiane est de 7.

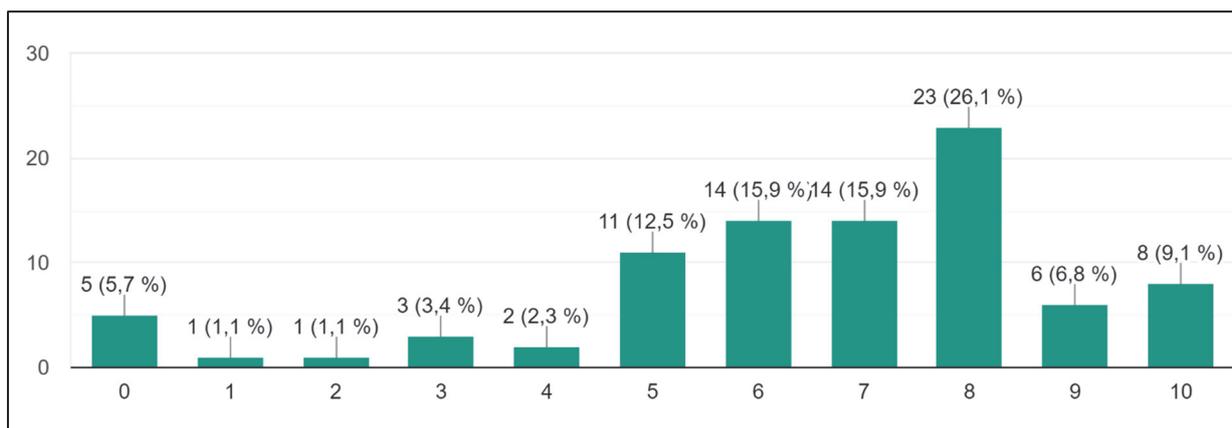


Figure 67 : Evaluation des patients sur l'amélioration de leur qualité de vie : en abscisse, l'échelle de 0 (pas d'amélioration) à 10 (amélioration maximale), et en ordonnée, les effectifs (pourcentages entre parenthèses)

Si on prend chaque biothérapie individuellement pour l'ensemble des MICI, on trouve des moyennes calculées de 6,84 pour l'adalimumab (avec des notes comprises entre 0 et 10), 6,31 pour l'infliximab (avec des notes comprises entre 0 et 9), 5,83 pour le golimumab (avec des notes comprises entre 3 et 8), 6,46 pour l'ustékinumab (avec des notes comprises entre 0 et 10), et 6,56 pour le védolizumab (avec des notes comprises entre 0 et 10). En regroupant les trois anti-TNF α , la moyenne est de 6,54. Selon les patients, l'amélioration de leur qualité de vie a donc été supérieure avec l'adalimumab.

Les résultats des moyennes ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % pour la RCH et la MC sont notés dans le Tableau 11.

Concernant le védolizumab dans la colite microscopique, la moyenne a été de 0 (1 seul patient).

Tableau 11 : Moyennes et, entre crochets, intervalles de confiance à 95 %, de l'amélioration de la qualité de vie pour les différentes biothérapies par maladie et pour les deux MICI (RCH + MC) (arrondies au centième)

Biothérapies	RCH	MC	MICI
ADA	7,50 [6,28 ; 8,72]	6,29 [4,92 ; 7,66]	6,84 [5,98 ; 7,70]
IFX	6,75 [4,18 ; 9,32]	5,88 [4,26 ; 7,50]	6,31 [5,01 ; 7,61]
GMB	5,80 [2,79 ; 8,81]	6,00	5,83 [3,59 ; 8,07]
USK	6,33 [4,06 ; 8,60]	6,53 [4,88 ; 8,18]	6,46 [5,25 ; 7,67]
VDZ	7,71 [6,21 ; 9,21]	5,00	6,56 [4,17 ; 8,95]

PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE SELON LE PATIENT

La vision des patients sur la place du pharmacien dans les biothérapies est divisée. Un peu plus de la moitié d'entre eux (55,7 %) pense qu'elle a reçu assez d'explications et de conseils de la part du pharmacien ou de l'équipe officinale. Pour 20,5 %, les explications et conseils donnés sont insuffisants. Enfin, les patients restants (23,9 %) sont plus ou moins satisfaits de l'équipe officinale (Figure 68).

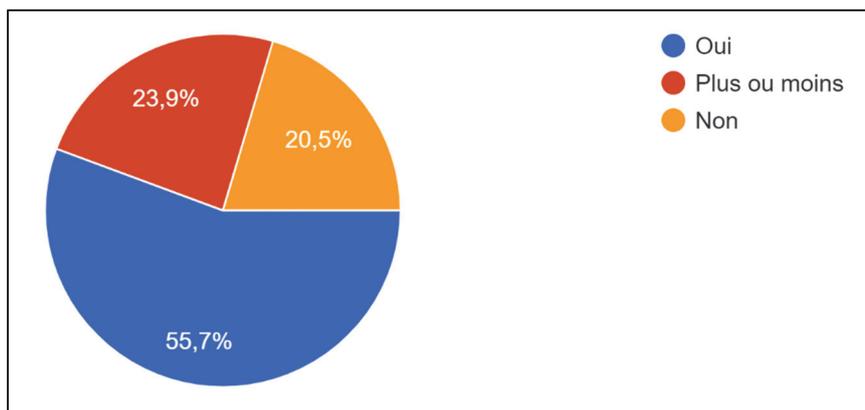


Figure 68 : Pourcentages des réponses à la question « Pensez-vous avoir eu assez d'explications et de conseils concernant votre traitement de la part du pharmacien / de l'équipe officinale ? »

Concernant les attentes des patients vis-à-vis de leur pharmacien, 26 patients auraient aimé, en plus, de la part de leur pharmacien, des conseils pratiques, voire une formation sur l'utilisation du stylo ou de la seringue pour l'auto-injection (5 patients), des informations sur les principaux effets indésirables, comment les gérer, sur les précautions, le mode d'action, les interactions médicamenteuses, la conservation... (16 patients), des informations concernant un oubli ou un décalage et comment réagir face à un voyage (2 patients), et enfin, lors de la délivrance de la biothérapie, fournir une fiche au patient avec les réponses aux principales questions (1 patient). De plus, huit patients ont également pointé du doigt un problème logistique : ils aimeraient que la commande de leur traitement se fasse de manière automatique et qu'ils soient contactés lorsque celui-ci est disponible : en quelque sorte, ils souhaiteraient que le pharmacien anticipe ses besoins. Car, actuellement, il est souvent nécessaire que le patient se déplace à l'officine pour que son médicament soit commandé, et cela l'oblige à revenir une seconde fois pour le récupérer. Quatre patients attendent du pharmacien qu'il leur fournisse le matériel lié à la biothérapie, comme les boîtes DASRI, le sac isotherme pour le transport... Deux patients ont souligné l'importance de l'écoute du pharmacien, deux autres son manque de

connaissances de la maladie, ce qui implique des formations supplémentaires, et trois autres ont insisté sur un meilleur suivi, avec le rappel des différents bilans à réaliser régulièrement.

Enfin, 30 patients n'attendent rien de plus du pharmacien.

D'ailleurs, la majorité (64,8 %) n'est pas intéressée par un ou des entretiens pharmaceutiques qui leur permettrait de mieux gérer et appréhender leur traitement, tandis que seulement 35,2 % ne serait pas contre.

DISCUSSION

ANALYSE DE L'ENQUÊTE

De nombreux patients ont répondu au questionnaire sur une durée assez courte (moins de deux mois), ce qui prouve l'intérêt des patients pour leur traitement et leur engouement pour donner leur avis. En effet, l'objectif des 50 réponses a largement été dépassé. Les différentes voies de diffusion du questionnaire, en format papier et en format numérique, notamment via les réseaux sociaux, aux patients en officine ou dans les cabinets médicaux, ainsi que l'anonymisation des réponses, ont également permis d'obtenir un nombre assez important de réponses. L'avantage de la diffusion par voie numérique est que les réponses ne sont pas limitées à une commune ou à une région spécifiques, on peut ainsi aisément s'affranchir des frontières nationales et toucher un large public.

LIMITES

Bien que le recrutement des patients n'ait au début pas été facile, il s'est accéléré grâce à la diffusion via les réseaux sociaux. Un seul groupe Facebook a cependant accepté la diffusion du questionnaire, les autres groupes ayant été contactés n'ont pas autorisé sa transmission...

Le sexe des patients n'a pas été demandé, mais le sexe ratio des MICI étant approximativement de 1, on peut s'attendre à ce qu'il y ait globalement autant de patients répondeurs masculins que féminins.

La notion de rémission et d'amélioration de la qualité de vie étaient relativement subjectifs, ne faisant pas appel à des critères validés.

La diffusion au format papier n'a pu se faire qu'au niveau local, ce qui peut expliquer en partie le faible nombre de patients répondeurs au-dessus de 70 ans.

Le questionnaire étant rédigé entièrement en français, les patients impliqués sont de fait uniquement francophones. Sa rédaction bilingue français-anglais aurait permis de récolter un plus grand nombre de réponses, notamment européennes, voire internationales.

CONCLUSION

Les biothérapies avec les anticorps monoclonaux sont en plein essor. Elles constituent un véritable trésor dans la prise en charge thérapeutique de nombreuses maladies, principalement auto-immunes, dont font partie les MICI.

Dans notre enquête, il en ressort une bonne observance de la part des patients, conscients de l'importance que représentent pour eux ces traitements. Pour certains d'entre eux, les biothérapies ont permis d'atteindre une rémission totale, avec une forte amélioration dans leur qualité de vie, et une rémission partielle pour d'autres.

Leurs principales attentes vis-à-vis du pharmacien concernent les conseils pratiques sur l'utilisation du stylo ou de la seringue, la logistique avec par exemple la commande de leur traitement à l'avance, plus de connaissances sur leur thérapie et leur maladie, impliquant des formations supplémentaires. La mission d'éducation thérapeutique du pharmacien d'officine apparaît également importante aux yeux d'une partie des patients, qui seraient intéressés par des entretiens pharmaceutiques. Ainsi, le pharmacien a toute sa place dans la prise en charge des MICI.

D'autres thérapies sont également en voie d'exploration, avec des essais cliniques notamment à Marseille, dont l'implantation de cellules souches au niveau intestinal semble donner des résultats prometteurs. Les anticorps monoclonaux ne sont pas pour autant en voie d'extinction, puisque beaucoup sont encore en développement, et certains auront sûrement leur AMM dans les MICI d'ici quelques mois voire quelques années.

BIBLIOGRAPHIE

1. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Your Digestive System & How it Works - NIDDK. Disponible sur: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/digestive-system-how-it-works>
2. Collins JT, Nguyen A, Badireddy M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459366/>
3. Netter FH. Atlas d'anatomie humaine. 4e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2007.
4. Kamina P. Atlas d'anatomie: morphologie, fonction, clinique. Paris: Maloine; 2012.
5. Overview of the Digestive System | Anatomy and Physiology II. Disponible sur: <https://courses.lumenlearning.com/suny-ap2/chapter/overview-of-the-digestive-system/>
6. The Stomach | Anatomy and Physiology II. Disponible sur: <https://courses.lumenlearning.com/suny-ap2/chapter/the-stomach/>
7. The Small and Large Intestines | Anatomy and Physiology II. Disponible sur: <https://courses.lumenlearning.com/suny-ap2/chapter/the-small-and-large-intestines/>
8. Lacombe M. Le Lacombe: précis d'anatomie et de physiologie humaines. 30e éd. Rueil-Malmaison: Lamarre; 2009. (Les fondamentaux).
9. Gelberg HB. Comparative Anatomy, Physiology, and Mechanisms of Disease Production of the Esophagus, Stomach, and Small Intestine. Toxicol Pathol. janv 2014;42(1):54-66.
10. Zouiten-Mekki L, Serghini M, Fekih M, Kallel L, Matri S, Mustapha NB, et al. Rôle de la cellule épithéliale dans l'homéostasie intestinale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. médecine/sciences. 1 déc 2013;29(12):1145-50.
11. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/>
12. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=cellule%20de%20Kulchitsky-Masson&page=4>

13. Sidot E, Gerbe F. Les cellules tuft intestinales : de la régulation de l'immunité de type-2 à la carcinogenèse digestive. *Bull Académie Natl Médecine*. mars 2018;202(3-4):597-609.
14. Microbiote — acadpharm. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Microbiote>
15. Le microbiote intestinal : définition, rôle, et les solutions pour l'améliorer | Revue Santé PiLeJe [Internet]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/microbiote-intestinal-acteur-sante>
16. Cau P, Seïte R. *Cours de biologie cellulaire*. 5e éd. mise à jour. Paris: Ellipses; 2012. (PACES).
17. Saez A, Herrero-Fernandez B, Gomez-Bris R, Sánchez-Martinez H, Gonzalez-Granado JM. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int J Mol Sci*. 2023;
18. Jaouen S. *Immunologie: réussir les QCM et les DBT*. [Éd.] 2018. Paris: VG éditions; 2018. (Pharma+).
19. Antibody | Definition, Structure, Function, & Types | Britannica [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/antibody>
20. Ayurveda Source [Internet]. 2020. Protéger votre essence juteuse ! (Rasa Dhatu). Disponible sur: <https://www.ayurvedasource.fr/post/protéger-votre-essence-juteuse-rasa-dhatu>
21. Leppkes M, Roulis M, Neurath MF, Kollias G, Becker C. Pleiotropic functions of TNF- α in the regulation of the intestinal epithelial response to inflammation. *Int Immunol*. 1 sept 2014;26(9):509-15.
22. Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. mai 2017;14(5):269-78.
23. van Loo G, Bertrand MJM. Death by TNF: a road to inflammation. *Nat Rev Immunol*. mai 2023;23(5):289-303.
24. Beaugerie L. *La Revue du Praticien - Qu'est-ce qu'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ?* 2005;(55).
25. FMC-HGE. Colites microscopiques : recommandations européennes. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2021-paris/colites-microscopiques-recommandations-europeennes/>
26. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. janv 2017;152(2):313-321.e2.

27. Inserm. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
28. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease | Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2021. Disponible sur: [https://www.nature.com/articles/s41575-020-00360-x#:~:text=In%20a%20chronic%2C%20incurable%20disease,Compounding%20Prevalence'1%20\(Fig.](https://www.nature.com/articles/s41575-020-00360-x#:~:text=In%20a%20chronic%2C%20incurable%20disease,Compounding%20Prevalence'1%20(Fig.)
29. MICI et environnement ? Webinaire du Dr Philippe Charlier et du Pr Franck Carbonnel le 16 mai 2023. 2023. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=Bh2y0niWSNA>
30. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. J Crohns Colitis. 1 sept 2021;15(9):1573-87.
31. Hammer T, Langholz E. The epidemiology of inflammatory bowel disease: balance between East and West? A narrative review. Dig Med Res. 30 déc 2020; 3(0). Disponible sur: <https://dmr.amegroups.com/article/view/6855>
32. Fiche « Maladies inflammatoires chroniques intestinales » | L'Assurance Maladie. 2022. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/cartographie-fiche-mici>
33. Roblin X, Barrau M, Nancey S. IBD and epidemiology in 2023: new data. Hépatogastro Oncol Dig. févr 2023;30(2):159-65.
34. Les MICI en France – Observatoire National des MICI. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/les-mici-en-france/>
35. Observatoire National des MICI – Trouver des pistes de recherche, établir des facteurs de risques, améliorer la vie des malades. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/>
36. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, Mak JWY, Kaplan GG, Ng SC, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. Gastroenterology. avr 2022;162(4):1147-1159.e4.
37. Kökten T, Hansmann F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI): Hegel. 1 avr 2016;N° 2(2):119-29.
38. Desreumaux P. La Revue du Praticien - Principaux aspects de la physiopathologie des MICI. 2004;(54).

39. Chu H, Khosravi A, Kusumawardhani IP, Kwon AHK, Vasconcelos AC, Cunha LD, et al. Genemicrobiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science*. 27 mai 2016;352(6289):1116-20.
40. Dubeau MF, Iacucci M, Beck PL, Moran GW, Kaplan GG, Ghosh S, et al. Drug-Induced Inflammatory Bowel Disease and IBD-Like Conditions: *Inflamm Bowel Dis*. févr 2013;19(2):445-56.
41. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease Ulcerative Colitis: 2012.
42. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. sept 2008;103(9):2394-400.
43. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, et al. Hormone Therapy Increases Risk of Ulcerative Colitis but not Crohn's Disease. *Gastroenterology*. nov 2012;143(5):1199-206.
44. Macaigne G. POST'U / FMC-HGE (Association Nationale Française de Formation Continue en Hépto-Gastro-Entérologie). 2023.
45. Haneishi Y, Furuya Y, Hasegawa M, Picarelli A, Rossi M, Miyamoto J. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*. 14 févr 2023;24(4):3817.
46. Do KLG. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 2020;145(1).
47. Zareef R, Younis N, Mahfouz R. Inflammatory bowel disease: A key role for microbiota? *Meta Gene*. sept 2020;25:100713.
48. Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friend of foe? *World J Gastroenterol*. 7 févr 2011;17(5):557-66.
49. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13(9):R79.
50. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci*. 28 oct 2008;105(43):16731-6.

51. MacDermott RP, Lichtenstein GR, Izutani R, Muraki T. Anomalies du système immunitaire de la muqueuse au cours des maladies inflammatoires de l'intestin. *médecine/sciences*. 1993;9(8-9):853.
52. Matricon J, Barnich N, Ardid D. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Self Nonself*. 2010;1(4):299-309.
53. Danne C, Michaudel C, Skerniskyte J, Planchais J, Magniez A, Agus A, et al. CARD9 in neutrophils protects from colitis and controls mitochondrial metabolism and cell survival. *Gut*. 1 juin 2023;72(6):1081-92.
54. Gren ST, Grip O. Role of Monocytes and Intestinal Macrophages in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 1 août 2016;22(8):1992-8.
55. Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, Shin JI. IBD immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev*. 1 avr 2017;16(4):416-26.
56. De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. janv 2016;13(1):13-27.
57. Cătană CS, Berindan Neagoe I, Cozma V, Magdaş C, Tăbăran F, Dumitraşcu DL. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 21 mai 2015;21(19):5823-30.
58. Édition professionnelle du Manuel MSD. Maladie de Crohn - Troubles gastro-intestinaux. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladie-intestinale-inflammatoire/maladie-de-crohn>
59. Rectocolite hémorragique : symptômes, diagnostic et évolution. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/symptomes-diagnostic-evolution>
60. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis*. 26 avr 2019;13(5):541-54.
61. Wils P, Pariente B. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) chez l'adulte et l'enfant - La Revue du Praticien. mars 2018;68.
62. Symptômes, diagnostic et évolution de la maladie de Crohn. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution>

63. Darrius R, Denis B, Abdelghani MB. Early onset colorectal cancer: how to fight the epidemic? *Hépatogastro Oncol Dig.* févr 2023;30(2):180-94.
64. Perlemuter L, Perlemuter G. *Guide de thérapeutique*. 11e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2021.
65. FMC-HGE. Syndrome de grêle court: de la nutrition à la greffe intestinale. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/syndrome-de-grele-court-de-la-nutrition-a-la-greffe-intestinale/
66. FMC-HGE. 2009. De la bonne prise en charge des poussées graves de RCH. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2009-paris/de-la-bonne-prise-en-charge-des-poussees-graves-de-rch-2/>
67. Score de Lichtiger. GETAID. Disponible sur: <https://www.getaid.org/scores/indice-de-lichtiger>
68. Scores endoscopiques pour MICI : comment s'y retrouver ? | Univadis. Scores endoscopiques pour MICI : comment s'y retrouver ? Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/scores-endoscopiques-pour-mici-comment-s-y-retrouver-532586>
69. Score de Mayo UC-DAI. GETAID. Disponible sur: <https://www.getaid.org/scores/score-de-mayo>
70. CREGG. 2012. Crohn's disease activity index (CDAI) ou score de Best. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/scores-de-la-maladie-de-crohn/crohn-s-disease-activity-index-cdai-ou-score-de-best/>
71. Recueil CDAI. GETAID. Disponible sur: <https://www.getaid.org/scores/recueil-cdai>
72. CREGG. 2012. Indice de Harvey-Bradshaw. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/scores-de-la-maladie-de-crohn/indice-de-harvey-bradshaw/>
73. CREGG. 2012. Indice de Van Hees. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/scores-de-la-maladie-de-crohn/indice-de-van-hees/>
74. Viennot S. Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des complications (Reco ECCO-ESGAR 2019).
75. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 1 févr 2019;13(2):144-164K.

76. Leenhardt R. Explorations morphologiques du grêle : quelles techniques pour quelles indications ? In: POST'U / FMC-HGE (Association Nationale Française de Formation Continue en Hépatogastro-Entérologie). 2023.
77. Aufort S. FMC-HGE. Imagerie en coupe dans la maladie de Crohn hors périnée. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/imagerie-en-coupe-dans-la-maladie-de-crohn-hors-perinee/>
78. Boschetti G. Quand et comment utiliser la calprotectine fécale au cours des MICI ? 2019; Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/quand-et-comment-utiliser-la-calprotectine-fecale-au-cours-des-mici/>
79. Humbel RL. Anticorps et autoanticorps dans les maladies du tube digestif. juill 2010;295.
80. Laboratoire Vialle - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin). Disponible sur: <https://www.labovialle.com/archives/55-articles-parus-en-2004/194-diagnostic-biologique-des-mici-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin>
81. Comment se déroule une coloscopie ? Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/exploration/deroulement-coloscopie>
82. Hébuterne X. La Revue du Praticien - Moyens diagnostiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. nov 2014;64.
83. Adamina M, Feakins R, Iacucci M, Spinelli A, Cannatelli R, D'Hoore A, et al. ECCO Topical Review Optimising Reporting in Surgery, Endoscopy, and Histopathology. J Crohns Colitis. 5 juill 2021;15(7):1089-105.
84. Anamorphik S. CREGG. 2022. Vidéo-capsule endoscopique : en quoi ça consiste ? Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/videos-dendoscopie/video-capsule-endoscopique-en-quoi-ca-consiste/>
85. Comment se déroule une échographie abdominale ou abdomino-pelvienne ? Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-echographie-abdomino-pelvienne>
86. Elsan. Scanner abdomino-pelvien : symptômes et traitements. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/maladie-digestive/scanner-abdomino-pelvien-definition-deroulement-suites>

87. FMC-HGE. 2012. Actualité du diagnostic des MICI. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2012-paris/textes-postu-2012-paris/actualite-du-diagnostic-des-mici/>
88. Uzzan M. IBD highlights at CREGG 2022. Hépato-Gastro Oncol Dig. févr 2023;30(2):197-202.
89. Modulen IBD - GETAID. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/modulen-ibd>
90. Stern AF. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Occup Med. 1 juill 2014;64(5):393-4.
91. IBD Disk. AFA. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/vivre-avec-une-mici/apprendre-a-vivre-avec-la-maladie/ibd-disk/>
92. Anamorphik S. CREGG. 2019. MICI – Les étapes du traitement médical. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-etapes-du-traitement-medical/>
93. Dérivés aminosalicylés : ROWASA®, FIVASA®, PENTASA®, DIPENTUM®, SALAZOPYRINE®, QUADRASA®. GETAID. 2019. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-derivees-aminosalicyles-rowasa-fivasa-pentasa-dipentum-salazopyrine-quadrassa>
94. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments. 38e éd. Paris: Maloine; 2018.
95. Haute Autorité de Santé. SALAZOPYRINE (sulfasalazine). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908481/fr/salazopyrine-sulfasalazine
96. Résumé des caractéristiques du produit - QUADRASA 2 g, poudre pour solution rectale - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60382608&typedoc=R>
97. *Corticoïdes : Les points essentiels. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-les-points-essentiels>
98. CREGG. Fiches de recommandations : Corticoïdes et MICI. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/corticoïdes-et-mici/>
99. Résumé des caractéristiques du produit - COLOFOAM, mousse rectale - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65008233&typedoc=R>

100. Résumé des caractéristiques du produit - AZATHIOPRINE VIATRIS 50 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63479140&typedoc=R>
101. VIDAL. Recommandations Crohn (maladie de). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/crohn-maladie-de-3751.html>
102. VIDAL. Recommandations Biomédicaments immunomodulateurs (et autres anticorps et protéines de fusion). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/biomedicaments-immunomodulateurs-et-autres-anticorps-et-proteines-de-fusion-4042.html>
103. Tout savoir sur les biothérapies. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/biotherapies/tout-savoir-sur-les-biotherapies>
104. Herceptin, MabThera, riruximab, ZYNLONTA™ (LONCSTUXIMAB TESIRINE), BESPONSATM (INOTUZUMAB OZOGAMICINE), Anifrolumab (SAPHNELO®), Atezolizumab (TECENTRIQ®), Avelumab (BAVENCIO®), Basiliximab (SIMULECT®), Belantamab mafodotin (BLENREP®), Belatacept (NULOJIX®), Belimumab (BENLYSTA®), Benralizumab (FASENRA®), Besilesomab (SCINTIMUN®), Bevacizumab, Bezlotoxumab (ZINPLAVA®), Bimekizumab (BIMZELX®), Blinatumomab (BLINCYTO®), Brentuximab vedotin (ADCETRIS®), Brodalumab (KYNTHHEUM®), Brolocizumab (BEOVU®). Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/ciblee.html/>
105. pharmacomabs.fr - Nomenclature des AcMo. Disponible sur: <https://www.pharmacomabs.fr/nomenclature-des-acmo>
106. Nomenclature des anticorps monoclonaux thérapeutiques [Acthera]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Nomenclature_.html
107. La Gazette du LABORATOIRE - Production d'anticorps recombinants dans la découverte de médicaments
Par Sino Biological - www.sinobiological.com. Disponible sur: <https://www.gazettelabo.fr/articles/96SINO-BOBIOLOGICAL-production-anticorps.html>
108. Joubert S, Dodelet V, Béliard R, Durocher Y. La bioproduction des anticorps monoclonaux. *médecine/sciences*. 1 déc 2019;35(12):1153-9.
109. ANSM. Actualité - Modification des conditions de prescription et délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie, ophtalmologie. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-de-certaines-biotherapies-utilisees-dans-le-traitement-de-maladies-inflammatoires-chroniques-en-rhumatologie-gastroenterologie-dermatologie-ophtalmologie>

110. Fraude aux médicaments onéreux : contrôle renforcé. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/fraude-medicaments-onereux-controle-renforce>
111. Anti-TNF alpha. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha#:~:text=Les%20anti%2DTNF%CE%B1%20inhibent%20de,k%C3%A9ratocytes%20des%20plaques%20de%20psoriasis>.
112. Petric Z, Goncalves J, Paixao P. Under the Umbrella of Clinical Pharmacology: Inflammatory Bowel Disease, Infliximab and Adalimumab, and a Bridge to an Era of Biosimilars. *Pharmaceutics*. sept 2022;14(9):1766.
113. Monoclonal Antibodies in Treating Inflammatory Bowel Disease. Disponible sur: <https://encyclopedia.pub/entry/27271>
114. Maladies inflammatoires [Acthera]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/module_Acthera_12.html
115. CREGG. 2019. MICI – Historique des MICI. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/historique-des-mici/>
116. Moreno LO, Fernández-Tomé S, Abalo R. Biological Treatments in Inflammatory Bowel Disease: A Complex Mix of Mechanisms and Actions. *Biologics*. sept 2021;1(2):189-210.
117. Claßen M, Hoerning A. Current Role of Monoclonal Antibody Therapy in Pediatric IBD: A Special Focus on Therapeutic Drug Monitoring and Treat-to-Target Strategies. *Children*. avr 2023;10(4):634.
118. Hayes CE, Cerezo CS. Monoclonal Antibody Use in Inflammatory. 2011;94(11).
119. Chappuis S, Ribl C, Spertini F. 1. Anti-TNFα : effets indésirables et implications pratiques.
120. Médicament - HUMIRA®. Disponible sur: <https://www.biomedinfo.fr/medicament/3#pills-step2/>
121. CelltrionHealthcare. Disponible sur: <https://www.celltrionhealthcare.fr/products/productr/>
122. EMA. Golimumab (SIMPONI) - Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx_138861_fr.pdf
123. McDonald BD, Dyer EC, Rubin DT. IL-23 Monoclonal Antibodies for IBD: So Many, So Different? *J Crohns Colitis*. 1 avr 2022;16(Supplement_2):ii42-53.

124. EMA. Ustékinumab (STELARA) Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221109157258/anx_157258_fr.pdf
125. Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An Overview of the Mechanism of Action of the Monoclonal Antibody Vedolizumab. J Crohns Colitis. 1 déc 2016;10(12):1437-44.
126. Cherry LN, Yunker NS, Lambert ER, Vaughan D, Lowe DK. Vedolizumab: an $\alpha 4\beta 7$ integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. Ther Adv Chronic Dis. sept 2015;6(5):224-33.
127. EMA. Védolizumab (ENTYVIO) - Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_fr.pdf
128. EMA. Adalimumab (HUMIRA) - Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2008/2008082549252/anx_49252_fr.pdf
129. Résumé des caractéristiques du produit - REMSIMA. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180430140896/anx_140896_fr.pdf
130. Le Quotidien du Pharmacien. Stylo Simponi : comment éviter les blessures lors de l'injection ? Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/stylo-simponi-comment-eviter-les-blessures-lors-de-linjection>
131. ANSM. Information de sécurité - Simponi (golimumab) 50 mg et 100 mg : Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/simponi-golimumab-50-mg-et-100-mg-modifications-importantes-des-instructions-dutilisation-du-stylo-prerempli-smartject>
132. Takeda. Carte alerte patient sous ENTYVIO. Disponible sur: https://assets-dam.takeda.com/raw/upload/v1675188069/legacy-dotcom/siteassets/fr-fr/home/what-we-do/therapeutic-areas/documents-pgr/entyvio/carte-d_alerte-patient.pdf
133. Le CRAT. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/>
134. FMC-HGE. Quel traitement après échec d'un premier anticorps anti-TNF ? Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/quel-traitement-apres-echec-dun-premier-anti-tnf/>
135. VIDAL. Recommandations Rectocolite hémorragique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rectocolite-hemorragique-4021.html>

136. Rundquist S, Eriksson C, Nilsson L, Angelison L, Jäghult S, Björk J, et al. Clinical effectiveness of golimumab in Crohn's disease: an observational study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(10-11):1257-63.
137. Yang E, Panaccione N, Whitmire N, Dulai PS, Vande Casteele N, Singh S, et al. Efficacy and Safety of Simultaneous Treatment with Two Biologic Medications in Refractory Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2020;51(11):1031-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Score de Lichtiger (67)

	Date :							
Nombre de selles par jour (en plus du nombre habituel)	0-2	0						
	3-4	1						
	5-6	2						
	7-9	3						
	10 et plus	4						
Selles nocturnes	Non	0						
	Oui	1						
Saignement rectal (en % du nombre de selles)	Absent	0						
	<50%	1						
	<50%	2						
	≥50%	3						
	100%	4						
Incontinence fécale	Non	0						
	Oui	1						
Douleurs abdominales	Aucune	0						
	Légères	1						
	Moyennes	2						
	Intenses	3						
Etat général	Excellent	0						
	Très bon	1						
	Bon	2						
	Moyen	3						
	Mauvais	4						
	Très mauvais	5						
Douleur abdominale	Aucune	0						
	Légère et localisée	1						
	Moyenne et diffuse	2						
	Importante	3						
Nécessité d'un antidiarrhéique	Non	0						
	Oui	1						
	Total							

Annexe 2 : Exemple de prescription de médicament d'exception

 n° 12708*02	<h3 style="margin: 0;">ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception</h3> <p style="margin: 0; font-size: small;">article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre</p>	VOLET I à conserver par l'assuré(e)
personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet I)		
personne recevant les soins (le libellé "nom et prénom" est obligatoirement rempli par le médecin)		
nom et prénom [REDACTED] <small>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</small>		
numéro d'immatriculation [REDACTED]		nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)
date de naissance [REDACTED]		
assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))		
nom et prénom [REDACTED] <small>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</small>		
numéro d'immatriculation [REDACTED]		
adresse de l'assuré(e) [REDACTED]		
identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce		
nom et prénom [REDACTED]		raison sociale [REDACTED]
identifiant [REDACTED]		adresse [REDACTED]
		n° structure [REDACTED] <small>(AM, FINESSE ou SIRET)</small>
à compléter par le prescripteur		
<input type="checkbox"/> médicament, indiquer son nom (marque ou générique) : HUMIRA STYLO 40 MG <input type="checkbox"/> produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :		
s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration 1 INJECTION SOUS CUTANEE DE 40 MG D HUMIRA/ 14 JOURS		
s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie		
durée du traitement, le cas échéant ^{en} MOIS		
conditions de prise en charge		
maladie <input type="checkbox"/> soins en rapport avec une ALD : oui <input checked="" type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> soins dispensés au titre de l'art. L. 115 <input type="checkbox"/>		
accident du travail ou maladie professionnelle <input type="checkbox"/> date [REDACTED]		
Je soussigné(e), Docteur [REDACTED] , atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescriptions et de l'administration prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.		
si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement [REDACTED]		
date [REDACTED]	signature du prescripteur [REDACTED] <small>Signé via DocuSign le 25/07/2013</small>	
identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce		
nom et prénom [REDACTED]		raison sociale [REDACTED]
identifiant [REDACTED]		adresse [REDACTED]
		n° structure [REDACTED] <small>(AM, FINESSE ou SIRET)</small>
à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation		
mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance		
date de délivrance [REDACTED]		
Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal et articles L. 144-13 et L.162-1-14 du Code de la sécurité sociale). La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.		
		S 3326E

Annexe 3 : Echelle HAD

Échelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

- | | |
|---|---|
| 1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e) <ul style="list-style-type: none">- La plupart du temps 3- Souvent 2- De temps en temps 1- Jamais 0 | 9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué <ul style="list-style-type: none">- Jamais 0- Parfois 1- Assez souvent 2- Très souvent 3 |
| 2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois <ul style="list-style-type: none">- Oui, tout autant 0- Pas autant 1- Un peu seulement 2- Presque plus 3 | 10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence <ul style="list-style-type: none">- Plus du tout 3- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1- J'y prête autant d'attention que par le passé 0 |
| 3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver <ul style="list-style-type: none">- Oui, très nettement 3- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1- Pas du tout 0 | 11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place <ul style="list-style-type: none">- Oui, c'est tout à fait le cas 3- Un peu 2- Pas tellement 1- Pas du tout 0 |
| 4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses <ul style="list-style-type: none">- Autant que par le passé 0- Plus autant qu'avant 1- Vraiment moins qu'avant 2- Plus du tout 3 | 12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses <ul style="list-style-type: none">- Autant qu'avant 0- Un peu moins qu'avant 1- Bien moins qu'avant 2- Presque jamais 3 |
| 5. Je me fais du souci <ul style="list-style-type: none">- Très souvent 3- Assez souvent 2- Occasionnellement 1- Très occasionnellement 0 | 13. J'éprouve des sensations soudaines de panique <ul style="list-style-type: none">- Vraiment très souvent 3- Assez souvent 2- Pas très souvent 1- Jamais 0 |
| 6. Je suis de bonne humeur <ul style="list-style-type: none">- Jamais 3- Rarement 2- Assez souvent 1- La plupart du temps 0 | 14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision <ul style="list-style-type: none">- Souvent 0- Parfois 1- Rarement 2- Très rarement 3 |
| 7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) <ul style="list-style-type: none">- Oui, quoi qu'il arrive 0- Oui, en général 1- Rarement 2- Jamais 3 | |
| 8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti <ul style="list-style-type: none">- Presque toujours 3- Très souvent 2- Parfois 1- Jamais 0 | |

Scores

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = _____

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = _____

Interprétation

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie

- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

Selon les résultats, il sera peut-être nécessaire de demander un avis spécialisé.

Annexe 4 : Fiche de traçabilité de l'injection de biothérapie

Date de l' injection	Nom / Forme / Dosage du biomédicament	N° de lot / Date d'expiration	Localisation de l'injection	Nom / Prénom / Fonction / Signature de la personne réalisant l'injection

Annexe 5 : Enquête patients biothérapies MICI

Vous souffrez d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) et vous êtes actuellement traité(e) par une biothérapie (anticorps monoclonaux, anti-TNF...) délivrée en officine de ville ?
Votre avis m'intéresse.

Je suis étudiant en Pharmacie et ma thèse porte sur les biothérapies dans les MICI. J'ai réalisé pour cela un questionnaire, anonyme, afin de connaître vos habitudes et votre savoir sur ces biothérapies, ainsi que vos attentes vis-à-vis du pharmacien d'officine. Vous pouvez y répondre directement sur cette feuille, ou en vous rendant sur le site <https://forms.gle/2dg1H1Byjvqzy4WY8>, ou encore en scannant le QR code suivant :



Merci d'avance pour les quelques minutes que vous m'accorderez.

1) Quel âge avez-vous ?

- < 18 ans
- Entre 18 et 30 ans
- Entre 30 et 40 ans
- Entre 40 et 50 ans
- Entre 50 et 70 ans
- > 70 ans

2) Pour quelle MICI êtes-vous traité(e) ?

- Maladie de Crohn
- Rectocolite hémorragique (RCH)
- Colite microscopique

3) Par quelle biothérapie êtes-vous traité(e) ?

- Adalimumab (HUMIRA, AMGEVITA, AMSPARITY, HUKYNDRA, HULIO, HYRIMOZ, IDACIO, IMRALDI, YUFLYMA)
- Infliximab (REMSIMA)
- Védolizumab (ENTYVIO)
- Ustékinumab (STELARA)
- Golimumab (SIMPONI)
- Autre :

4) Depuis combien de temps ?

- < 1 an
- Entre 1 et 4 ans
- Entre 5 et 10 ans
- > 10 ans

5) A quelle fréquence vos injections sont-elles faites ?

.....

6) Quelle est la forme pharmaceutique habituelle de votre biothérapie ?

- Stylo pré-rempli
- Seringue pré-remplie

7) Faites-vous vos injections vous-mêmes ?

- Oui
- Non

8) a) Si oui, comment avez-vous appris à réaliser l'injection ?

- Equipe officinale
- Notice du biomédicament
- Médecin
- Infirmier(e)
- Autre :

b) Si non, quelle en est la raison ?

.....

9) Vous arrive-t-il d'oublier, volontairement ou involontairement, de vous piquer ?

- Non, jamais
- Très rarement (maximum 2 fois depuis le début du traitement)
- Parfois
- Souvent

10) S'il vous arrive d'oublier votre injection, comment réagissez-vous au moment où vous vous en rendez compte ?

.....

.....

11) Quel(s) moyen(s) utilisez-vous pour vous rappeler du jour de votre injection ?

- Calendrier papier
- Agenda papier
- Agenda du téléphone
- Application :
- Autre :
- Aucun

12) Comment conservez-vous votre traitement ?

- A température ambiante
- Au réfrigérateur
- Au congélateur

13) En cas de départ en voyage, comment agissez-vous par rapport à votre traitement ?

- Je m'arrange pour partir en dehors des jours d'injection
- Je décale ma piqûre de quelques jours si besoin
- Je saute une, voire plusieurs injection(s) le temps de mon voyage
- J'emporte ma piqûre avec moi, dans un sac de congélation, pour la faire comme d'habitude au jour fixé
- Autre :

14) Quel(s) type(s) d'effets indésirables avez-vous rencontré au cours de votre traitement ?

- Aucun, je le supporte très bien
- Réactions au point d'injection (douleur, rougeur...)
- Augmentation du nombre d'infections (grippe, candidose...)
- Maux de tête
- Fatigue
- Troubles cutanés : éruptions cutanées, cancers cutanés...
- Altération du bilan biologique : altération de la numération formule sanguine, augmentation des transaminases...
- Autres :
.....
.....

15) Quelle(s) précaution(s) prenez-vous vis-à-vis des effets indésirables potentiels de votre traitement ?

.....
.....
.....

16) Avant de passer à une biothérapie, quel était votre ancien traitement ?

.....

17) Ressentez-vous un bénéfice, en termes de fréquence et/ou d'intensité des crises, par rapport à votre ancien traitement ?

- Oui, je suis en rémission totale
- Plus ou moins
- Non

18) Sur une échelle de 0 à 10, comment évaluez-vous l'amélioration de votre qualité de vie ?

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

(Pas d'amélioration)

(Amélioration maximale)

19) Pensez-vous avoir eu assez d'explications et de conseils concernant votre traitement de la part du pharmacien / de l'équipe officinale ?

- Oui
- Plus ou moins
- Non

20) Qu'auriez-vous aimé de plus de la part de votre pharmacien ?

.....
.....

21) Seriez-vous intéressé(e) par un (des) entretien(s) avec un pharmacien afin de mieux gérer et appréhender votre traitement ?

- Oui
- Non

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BIOThERAPIES DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES A L'OFFICINE : PLACE DU PHARMACIEN ET ENQUÊTE CHEZ LES PATIENTS

Résumé :

La prévalence et l'incidence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, ne cessent d'augmenter ces dernières années, et avec elles, leur prise en charge évolue également. L'apparition des anticorps monoclonaux, biothérapies disponibles en officine en sous-cutané, a constitué un véritable progrès thérapeutique. Quelle est la place du pharmacien dans la délivrance de ces traitements ? Quel est le ressenti des patients, quelles sont leurs connaissances sur leur thérapie, et quelles sont leurs attentes vis-à-vis du pharmacien d'officine ?

Notre enquête montre, sur 88 patients répondeurs, une bonne observance générale, les malades étant conscients de l'importance que représentent pour eux ces traitements. Pour certains d'entre eux, les biothérapies ont permis d'atteindre une rémission totale, avec une forte amélioration dans leur qualité de vie, et une rémission partielle pour d'autres.

Leurs principales attentes vis-à-vis du pharmacien concernent les conseils pratiques sur l'utilisation du stylo ou de la seringue, la logistique avec par exemple la commande de leur traitement à l'avance, plus de connaissances sur leur thérapie et leur maladie, impliquant des formations supplémentaires. La mission d'éducation thérapeutique du pharmacien d'officine apparaît également importante aux yeux d'une partie des patients, qui seraient intéressés par des entretiens pharmaceutiques. Ainsi, le pharmacien a toute sa place dans la prise en charge des MICI.

Mots-clés : MICI, Maladie de Crohn, Rectocolite hémorragique, Biothérapie, Officine, Anticorps monoclonaux, Pharmacien.