



HAL
open science

Problématiques rencontrées dans la gestion des antitnf α en population pédiatrique dans le cadre de la médecine de ville (pédiatrie, médecine générale) : aide à l'élaboration d'une fiche synthèse

Claire Morin

► **To cite this version:**

Claire Morin. Problématiques rencontrées dans la gestion des antitnf α en population pédiatrique dans le cadre de la médecine de ville (pédiatrie, médecine générale) : aide à l'élaboration d'une fiche synthèse. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04659475

HAL Id: dumas-04659475

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04659475v1>

Submitted on 23 Jul 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.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

Année 2024

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Par

ROUANNE (épouse MORIN) Claire

Née le 20/11/1997 à Versailles

Présentée et soutenue publiquement le 31/05/2024

**PROBLÉMATIQUES RENCONTRÉES DANS LA GESTION
DES ANTITNF α EN POPULATION PÉDIATRIQUE DANS
LE CADRE DE LA MÉDECINE DE VILLE (PÉDIATRIE,
MÉDECINE GÉNÉRALE) :
AIDE À L'ÉLABORATION D'UNE FICHE SYNTHÈSE**

Président du jury : Pr MARGUET Christophe, PUPH

Directrice de thèse : Dr RAYMOND Solen, PHC

Membres du jury : Pr SCHUERS Matthieu, PUPH

Pr BELLIEEN Jérémy, PUPH

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023 - 2024

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Thomas CLAVIER	HCN	Anesthésie-Réanimation
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition

Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Sophie DENEUVE	HCN	ORL
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Franck DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Vivien HEBERT	HCN	Dermatologie
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE (<i>disponibilité</i>)	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Mourad OULD SLIMANE	HCN	Chirurgie Orthopédique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>) d'urgence	HCN	Réanimation médicale - Médecine
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES reproduction	HCN	Biologie du développement et de la
Mr Frédéric ROCA	HCN	Médecine Gériatrique
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale

Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mr Kévin ALEXANDRE	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Mme Ivana DABAJ	HCN	Pédiatrie
Mme Charlotte DESPREZ	HCN	Physiologie
Mr Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime FONTANILLES	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney GILARD (<i>disponibilité</i>)	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Maud ROTHARMEL	HCN	Psychiatrie Adultes
Mme Mélanie ROUSSEL	HCN	Médecine d'Urgences
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Noémie MARIE	UFR	Communication
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais
Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Paul BILLOIR (MCU-PH)	Hématologie Biologique
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé

Mr Romain COPPEE	Bio-Informatique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHUYOT (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Thomas DUFLOT (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mr Henri GONDÉ (MCU-PH)	Pharmacie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mr Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
M. Charles CALTOT	DEUST Pharmacie
Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Christine HAIMET-LEROY	DEUST Pharmacie
Mme Lucile LOUIN	DEUST Officine
Mme Stéphanie LAMOUREUX	DEUST Pharmacie
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre BOHN	Radiopharmacie
M. Mikaël DAOUPHARS	Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric **BARAT**

Pharmacie

Mme Marine **CAVELIER**

Pharmacie

M. Guillaume **FEUGRAY**

Biochimie Générale

M. Romain **LEGUILLON**

Pharmacie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III - ODONTOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Rénata **KOZYRAKI**

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Anne-Charlotte **BAS**

MAST

Mme Isabelle **FONTANILLES**

Mr Romain **JACQ**

Mr Benjamin **SOMMAIRE**

IV – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (PU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Lucille **PELLERIN** UFR Médecine Générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Blandine **BILLET** UFR Médecine Générale

Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mme Ségolène **GUILLEMETTE** UFR Médecine Générale

Mr Frédéric **RENOU** UFR Médecine Générale

Mme Charlotte **SIEFRIDT** UFR Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Loïc MARTIN	Sciences Rééducation et Réadaptation
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

PAU

Mme Léopoldine DEHEINZELIN	Orthophonie
Mme Séverine ROBERT	Orthophonie

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation *SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur MARGUET. Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour votre soutien tout au long de mon internat et de la réalisation de mon projet professionnel. Je vous remercie pour votre accompagnement et vos conseils, ainsi que pour la confiance que vous m'accordez pour les années à venir dans votre service. J'espère que mon travail actuel et à venir sera à la hauteur de celle-ci.

A Monsieur le Professeur SCHUERS. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. J'espère qu'il sera à la hauteur du profond respect que j'éprouve pour les médecins généralistes et le travail colossal qu'ils effectuent au quotidien.

A Monsieur le Professeur BELLIEU. Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse. Je suis intimement persuadée que la collaboration entre pharmacien et médecin est un des socles du soin, et j'espère que ce travail sera à la hauteur de la gratitude que je ressens envers votre corps de métier.

A Madame le Docteur RAYMOND. Merci pour tes conseils, ton encadrement, ta disponibilité, ton soutien pendant non seulement tout ce travail mais surtout l'intégralité de mon internat. Merci pour les « ptite mère », « oh mazette », « pétard », les gratgrat de tête et tous les discours d'encouragement dans les moments difficiles. Il est de notoriété publique que tu représentes un de mes modèles dans le corps médical (les rumeurs disent qu'on m'a entendue prononcer « guide spirituel » mais aucune preuve formelle n'a été apportée) et je te serai éternellement reconnaissante pour tout ce que tu m'as appris et tout ce que je l'espère tu continueras de m'apprendre. J'ai hâte de travailler à tes côtés. Merci pour tout.

A Mathilde PALA, pour tes précieux conseils et ton soutien au cours de mon DES, ainsi que pour le temps consacré à mon travail, notamment pour l'inclusion des patients ou la relecture. Merci pour ton accompagnement tout au long de ces années. Merci pour ton soutien et tous ces moments partagés. Tu représentes également un de mes modèles professionnels et j'ai hâte de continuer à travailler à tes côtés au cours des prochaines années. Merci pour tout.

A Dorothee PARAIN, Christophe DUVAL, Julien MOURDIE, Cécile BRICAULT, qui m'ont accompagnée dans mes premiers pas d'interne en plein COVID. Merci pour votre patience, votre confiance, et tous vos précieux conseils. Vous avez été mes premiers chefs en tant qu'étudiante en médecine civile, et m'avez montré un côté de la pratique médicale que je ne connaissais pas. Merci d'avoir cru en moi.

A Damien DUFOUR et à toutes les équipes des Urgences Pédiatriques du Havre. Merci d'avoir cru en moi dès le début, alors que l'on ne se connaissait que si peu. Un merci tout particulier à Manon PASCAL qui a seniorisé ma première garde, j'espère avoir autant de patience et de pédagogie quand ce sera mon tour. Merci de m'avoir fait confiance, et de m'avoir de nouveau accueillie à bras ouverts l'année suivante.

A Faustine DULION, Léa MERLEAU, Juliette RAGHANI, Adrien MACHINAL, Edouard LACOTTE, Hortense PETAT, Edouard MARTINEZ CASADO, Alexandre NACCACHE, Isabelle MICHELET, Clémentine DUMANT-FOREST, Laure COUDERC-KOHEN, Hana BOULKROUN, Amina LASMI, Anthony COURSELLE, Claire CLEMENCEAU pour vos conseils, votre soutien, et votre gentillesse malgré les appels paniqués d'une interne au milieu de la nuit qui a peur d'oublier un truc urgent (qui n'en est en fait pas un).

A Laure SERIS, Sophie FISSON, Claire SARREAU et Anne LAUTRIDOU, merci de m'avoir montré que la pratique de ville était passionnante et aussi variée qu'il y a de praticiens. Merci de m'avoir confié votre patientèle, merci pour votre temps. Merci de m'avoir confortée dans mes projets.

Aux équipes paramédicales de médecine 5, des nourrissons et de Vivaldi. Merci de m'avoir appris tant de chose aux côtés des enfants, merci pour votre sourire même dans les moments les plus difficiles. Merci pour vos mots doux et vos exclamations de joie quand vous avez appris que je reviendrai rapidement dans le service.

Aux paramédicaux du SIHOP, merci pour votre réconfort aussi bien à 4h du matin qu'à 18h un dimanche soir. Merci pour tous les « vous faites comment d'habitude ? » et les « on est d'accord ça te paraît logique ce que je dis ? ».

Aux équipes des Urgences du CHU, pour m'avoir laissée dormir un peu quand ce n'était pas une urgence vitale immédiate, pour m'avoir écoutée réfléchir à voix haute à 6h du matin, pour m'avoir laissée dormir sur le bureau parce que flemme de monter dans la chambre de garde, pour tous les « ça vous paraît cohérent ? », et pour les « c'est toi ce soir ? Cool ! » qui mettent du baume au cœur en début de nuit.

A Clémence, mon Brownie, mon amie d'enfance, j'ai l'impression que tout ce que je pourrais dire ne pourrait exprimer l'amour que j'ai pour toi. Tu as vu toutes les parties de ma vie, toutes les évolutions du Pokémon®, rien ne t'obligeait à rester et tu l'as fait. Merci d'avoir été là dans les moments les plus heureux comme les plus tristes, merci de m'avoir remis les idées en place quand j'en avais besoin. Merci de faire partie de ma famille. J'ai hâte que nos enfants apprennent le pas du poulet ensemble. Merci pour tout.

A Corentin, notre amitié s'est renforcée après des nouvelles difficiles, qui nous ont malgré nous rapprochés dans l'adversité. J'ai beaucoup de chance de t'avoir trouvé, et je suis infiniment contente que vous vous soyez rencontrés avec Clémence. Vous êtes 2 personnes incroyables et j'espère que l'avenir vous offrira tout ce que vous souhaitez. Merci Tchoup.

A Anne, ma Corse sûre, mon cerveau quand le mien est embrumé. Merci d'être la preuve que loin des yeux ne signifie pas loin du cœur. On parle souvent de la meilleure amie d'enfance et on oublie parfois celle rencontrée à l'âge adulte, mais tu peux te gratter pour que je t'oublie. Merci d'illuminer mon quotidien, même si c'est souvent de loin. Merci pour tous les moments à venir. Je t'aime d'amour, merci pour tout.

A Juliette, qui aurait cru que d'un verre où « bon bah on est que deux mais ça me va » démarrerait une amitié aussi fantastique. Merci pour tous ces moments, en tête à tête ou à distance, et merci pour tous ceux à venir. Je n'ai pas rencontré qu'une amie à l'automne 2022, j'ai rencontré une sœur supplémentaire (oui je suis niaise mais je m'en fiche). Merci pour tout.

A Baptiste, mon frère des contrées nordiques. Merci de m'avoir fait sortir de ma zone de confort, et de m'avoir montré que je pouvais être heureuse autrement que dans les limites que je m'étais fixées. Merci pour nos discussions à cœur ouvert, difficiles mais nécessaires. Merci d'avoir choisi de rester dans ma vie, malgré la distance et nos maladresses respectives. Merci d'être l'exemple même du grand cœur des buveurs de bière. J'espère que tu accompliras tout ce que tu souhaites sur le plan professionnel comme personnel, tu le mérites amplement. Merci pour tout.

A Mathilde F, Clémentine, Méryl, Mathilde L, Océane, je ne pensais pas en arrivant en 5^{ème} semestre tomber sur des filles aussi incroyables que vous, devenues presque aussi instantanément des amies aussi chères. Merci d'avoir rendu la fin de mon internat aussi doux.

A Corentin, Julien, Damien, Marine, Ahmed, Joanna, Camille L, Camille H, Esther, Chloé, Dina, Victorine, Valentine, et tous les copains de pédiatrie. Merci pour ces belles rencontres devenues des amitiés dans cette nouvelle région que je ne connaissais pas. Merci de m'avoir fait me sentir chez moi à Rouen.

A mes parents, premières victimes de mes sautes d'humeurs pendant la majorité de ma vie, merci de m'avoir accompagnée même quand vous ne compreniez pas toujours mes choix. Nous n'avons pas toujours été d'accord, mais je ne changerais de parents pour rien au monde.

A Nicolas, Carine, Sophie, Benjamin, Alexandre, Camille, Vincent et Émilie. J'ai eu la chance de naître avec 4 frères et sœur, et après les années j'en ai gagné 4 supplémentaires. Nous n'étions pas forcément proches étant plus jeunes mais je suis fière de voir la manière dont nous avons évolué, je sais que je trouverai toujours porte ouverte chez chacun d'entre vous. Je suis fière de la diversité de caractères et de personnalités que comporte notre fratrie, et que malgré tout nous arrivions toujours à nous soutenir en tout temps. On se le dit rarement, à tort, mais j'espère que vous savez que je vous aime. Merci pour tout.

A Jules, Gaspard, Luce, Gabriel, merci pour tous ces moments partagés avec votre tante qui vous aime. J'ai hâte de vous voir continuer à grandir, et de profiter de tous nos futurs moments ensemble.

A Yann, Laurence, Maëna, Antoine et Christelle. Merci de m'avoir intégrée à votre famille aussi facilement et avec tant de douceur. Je ne me suis jamais sentie de trop, même au cours des premiers instants. Merci pour tous vos conseils, et tous ces moments partagés. C'est toujours une immense joie de vous revoir.

Aux Santards, et plus particulièrement aux Médecins de la Grande Guerre. Merci de m'avoir intégrée à cette 2^{ème} famille que je chérirai toute ma vie. Merci pour toutes ces années, ces amitiés incroyables, ces leçons de vie. Vous êtes en grande majorité responsables de la personne que je suis devenue. Je vous ai quittés pour la vie civile avec le cœur lourd, mais j'espère pouvoir continuer à servir les autres à ma manière et vous rendre fiers. Merci pour votre engagement. Et dédicace à l'équipe polypourrie (#réformés).

A Olivier, camarade au grand cœur parti trop vite. Tu m'as fait ouvrir les yeux sur la nécessité de profiter de chaque instant de la vie, et ton départ a tout simplement bouleversé la mienne, même si j'aurais aimé avoir ces réalisations dans des conditions différentes. Merci pour ta gentillesse, j'espère que nous te rendons fiers de là où tu es. Merci pour tout.

Et enfin à Erwan, mon mari, merci d'être présent depuis maintenant 8 ans et demi (presque 9 !) à mes côtés. Je ne serais jamais arrivée jusqu'ici sans toi. Merci de m'avoir montré ce qu'est le vrai et le grand amour, celui qui survit à tout, celui pour qui « pour le meilleur et pour le pire » ne sont pas que des mots en l'air. Merci pour ton soutien au quotidien, merci de m'avoir choisie et de continuer à me choisir chaque jour, malgré mes moments pas si roses parfois. Merci pour ta force, ton calme, ta gentillesse, ta douceur, ton écoute, ton sourire, ton honnêteté. Je suis fière de voir comment nous avons grandi ensemble toutes ces années, et j'ai hâte de voir la suite. Je t'aime.

Table des matières

1^{ère} partie.....	31
1. Maladies auto-immunes.....	32
2. AntiTNFα	32
2.1. Physiopathologie	32
2.2. Classification des antiTNF α	34
2.3. Effets indésirables et précautions d'usage	36
2.3.1. Effets indésirables	36
2.3.2. Bilan préthérapeutique/Contre-indications.....	37
3. Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin.....	39
3.1. Classification	39
3.1.1. Maladie de Crohn.....	39
3.1.2. Rectocolite Hémorragique	40
3.1.3. Colite Indéterminée	40
3.2. Diagnostic	40
3.3. Évolution.....	43
3.4. Traitement	43
3.4.1. Traitement médical	44
3.4.2. Traitement chirurgical.....	47
3.4.3. Modalités de suivi	47
4. Maladies rhumatismales pédiatriques.....	48
4.1. Arthrite Juvénile Idiopathique	48
4.2. Traitement	51
5. Uvéite	54
6. Ressources existantes	55
2^{ème} partie : Étude.....	57
1. Introduction.....	58
2. Matériel et méthodes	59

3. Résultats	60
3.1. Réponses reçues	60
3.2. Caractéristiques de la patientèle	63
3.3. Problématiques rencontrées	66
3.4. Contenu souhaité des fiches	68
4. Discussion	69
5. Conclusion	73
<i>Annexes</i>	<i>75</i>
<i>Annexe 1</i>	<i>76</i>
<i>Annexe 2</i>	<i>79</i>
<i>Bibliographie</i>	<i>84</i>

Table des figures

Figure 1 : antiTNF α , selon Tracey D et al. Pharmacol Ther. févr 2008. (10).....	34
Figure 2 : Classification de Paris pour la Maladie de Crohn selon Hugo et al. 2011 (27) ...	42
Figure 3 : Classification de Paris pour la Rectocolite Hémorragique selon Higo et al. 2011 (27)	42
Figure 4 : Score ACR selon Seknaji N et al. Quels outils d'évaluation pour les arthrites juvéniles idiopathiques ? (60)	53
Figure 5 : Différents types d'uvéïte selon Sève et al. 2017 (65)	54
Figure 6 : Diagramme de flux du recrutement.....	62
Figure 7 : Nombre de patients suivis par les praticiens interrogés	63
Figure 8 : Pathologie(s) suivie(s) par les praticiens interrogés.....	64
Figure 9 : Répartition des antiTNF α selon les praticiens interrogés.....	65
Figure 10 : Motifs de consultation chez le praticien de ville plutôt que chez le spécialiste	66
Figure 11 : Domaines concernés par les questions aux médecins de proximité.....	67
Figure 12 : Effets indésirables des antiTNF α rapportés aux médecins de proximité.....	67
Figure 13 : Problématiques générales impliquant secondairement une modification du traitement par antiTNF α	68
Figure 14 : Contenu souhaité dans les fiches synthèses de recommandations selon les médecins interrogés.....	69

Table des tableaux

Tableau 1 : Recensement des différentes réponses des praticiens	63
Tableau 2 : Modalités d'administration des traitements	65

Liste des abréviations

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

AJI : Arthrites Juvéniles Idiopathiques

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANCA : Anti Neutrophil Cytoplasmic Antigen (Anticorps anti-cytoplasme des Polynucléaires)

Anti-CCP : Anti-Peptides Cycliques Citrullinés

ASCA : Anti-Saccharomyces Cerevisae Antibodies (Anticorps anti-Saccharomyces Cerevisae)

β HCG : β Human Chorionic Gonadotrophin (Gonadotrophine Chorionique Humaine β)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CI : Colites Indéterminées

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

CM : Colites Microscopiques

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

CQPR : Comité de Qualification des Projets de Recherche

CRI : Club Rhumatismes et Inflammations

CRP : C-Reactive Protein (Protéine C-Réactive)

CSE : Comité Scientifique et Éthique

FAI²R : Filière de santé des maladies Auto-Immunes et Auto-Inflammatoires Rares

Fc : Fragment cristallisable

GETAID : Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif

HAS : Haute Autorité de Santé

HSV : Herpès Simplex Virus

IDE : Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

ILAR : International League of Associations for Rheumatology (Ligue Internationale des Associations de Rhumatologie)

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

IV : Intraveineux

LDH : Lactate Déshydrogénase

LED : Lupus Érythémateux Disséminé

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MC : Maladie de Crohn

MCSF : Macrophage Colony Stimulating Factor (Facteur de Croissance des Macrophages)

NFS : Numération Formule Sanguine

PCDAI : Pediatric Crohn's Disease Activity Index (Index Pédiatrique d'Activité de la Maladie de Crohn)

PEG : Polyéthylène Glycol

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PRINTO : Paediatric Rheumatology InterNational Trials Organisation (Organisation Nationale des Essais en Rhumatologie Pédiatrique)

PUCAI : Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (Index Pédiatrique d'Activité de la Rectocolite Hémorragique)

RCH : Rectocolite Hémorragique

RCIU : Retard de croissance Intra Utérin

RESRIP : Réseau Rhumatismes Inflammatoires Pédiatriques

SAM : Syndrome d'Activation Macrophagique

SARS-COV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Coronavirus 2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère)

SC : Sous-cutané

6-TGN : 6-Thioguanine

TNF α : Tumor Necrosis Factor α (Facteur de Nécrose Tumorale α)

TPMT : Thiopurine MéthylTransférase

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VS : Vitesse de Sédimentation

VZV : Varicelle Zona Virus (Virus Varicelle-Zona)

1^{ère} partie

1. Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont des maladies chroniques, caractérisées par une dysrégulation du système immunitaire. Cette dysrégulation a pour conséquence une réponse inflammatoire incontrôlée dirigée contre les antigènes du soi.

On les classe en fonction de l'atteinte : elles peuvent atteindre un seul organe (on parle alors de maladie spécifique d'organe) ou plusieurs (on parle alors de maladie systémique) (1). Leur traitement repose sur des anti-inflammatoires (pour lutter contre l'inflammation chronique), immunomodulateurs et immunosuppresseurs (pour diminuer l'activité du système immunitaire et donc celle de la maladie).

2. AntiTNF α

2.1. Physiopathologie

Le Tumor Necrosis Factor α (TNF α) est une glycoprotéine identifiée en 1975 (2), impliquée notamment dans les mécanismes de réponse de l'organisme à une infection (3). C'est une cytokine sécrétée essentiellement par les cellules de l'immunité innée (monocytes, macrophages) dans de nombreuses situations (infection, inflammation, fièvre) (4).

Il appartient à la superfamille des TNF, composée de 19 ligands et 29 récepteurs (5). Tous les composants de la superfamille des TNF ont une activité pro-inflammatoire, notamment via l'activation du facteur de transcription NF- κ B.

Il existe une forme soluble et une forme membranaire de TNF α , la forme soluble étant la plus active biologiquement (6).

Il existe 2 récepteurs du TNF α (7) :

- TNFR1 (aussi appelé p55) est présent à la surface de toute cellule de l'organisme (5). Son activation stimule la survie cellulaire, et déclenche la production d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines (IL) 1,6, ou NF- κ B (6). Le blocage de TNFR1 permet donc la diminution de la réponse inflammatoire systémique. Ce récepteur est activé par la forme soluble comme par la forme membranaire du TNF α ;
- TNFR2 (p75) est présent à la surface des cellules hématopoïétiques et endothéliales. Il permet la régulation de la migration, de la prolifération et de l'activation cellulaire, ainsi que la régulation de la présentation des antigènes par les lymphocytes T. L'affinité du TNF α est 5 fois supérieure pour TNFR2 que pour TNFR1 (6,8).

Le TNFR2 n'est activé que par la forme membranaire du TNF α .

Parmi les effets du TNF α , sont décrits notamment (6) :

- La sécrétion d'intégrines par les cellules endothéliales, à l'origine d'une accumulation de Polynucléaires Neutrophiles (PNN), cellules de l'immunité innée, au sein des tissus ;
- La stimulation de l'angiogenèse, majorant l'afflux de cellules inflammatoires ;
- L'activation de fibroblastes et PNN, qui à leur tour sécrètent des cytokines pro-inflammatoires comme l'Interleukine 8 (IL8) ;
- La stimulation des ostéoclastes et de la dégradation osseuse par le biais de cytokines comme le Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) ;
- La transition des chondrocytes d'un anabolisme avec création de matrice, à un catabolisme avec dégradation de la matrice et blocage de la formation osseuse et cartilagineuse.

2.2. Classification des antiTNF α

Les antiTNF α sont des anticorps monoclonaux complètement ou partiellement humanisés, ou des protéines chimériques se comportant comme des récepteurs solubles du TNF α .

Ils peuvent s'administrer en sous-cutané (SC), par un(e) Infirmier Diplômé d'État (IDE) à domicile, ou en intraveineux (IV) en traitement intra-hospitalier. Il n'y a pas de différence significative d'efficacité relevée entre les modes d'administration (9), ainsi le choix d'utilisation d'une biothérapie plutôt qu'une autre relève principalement d'une discussion entre le médecin prescripteur et le patient/ses parents. A ce jour il existe 5 thérapeutiques au sein de la famille des antiTNF α (7) :

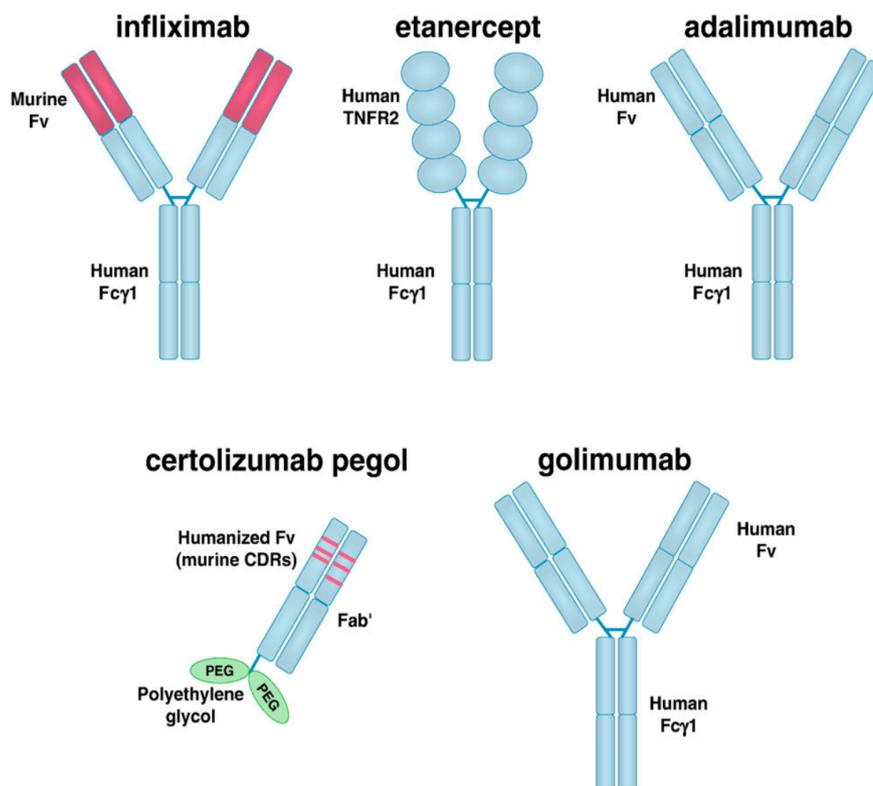


Figure 1 : antiTNF α , selon Tracey D et al. Pharmacol Ther. févr 2008. (10)

Infliximab : anticorps chimérique monoclonal murin/humanisé.

Il se lie aux 2 formes du TNF α (soluble et transmembranaire) (11).

Il existe une possibilité d'effets secondaires immédiats (céphalées, dyspnée, nausées, ...) ou retardés (myalgies, arthralgies, fièvre, urticaire, malaise).

L'apparition d'anticorps anti-Infliximab majore le risque d'effets indésirables, mais le risque d'apparition d'auto-anticorps n'est pas dépendant de la dose d'Infliximab administrée ni de la maladie sous-jacente (12).

L'Infliximab s'administre en intraveineux.

Etanercept : protéine de fusion spécifique du TNFR2.

Il est constitué d'un récepteur soluble TNFR2 couplé à une partie d'une Immunoglobuline de type G (IgG) humaine (13). Il se lie ensuite à la forme soluble du TNF α .

Contrairement à l'Infliximab, l'Etanercept n'est à ce jour pas reconnu comme à l'origine de formation d'auto-anticorps (12).

L'Etanercept s'administre en sous-cutané.

Adalimumab : anticorps monoclonal humanisé à 100%.

C'est le premier anticorps monoclonal humanisé à 100% qui a été développé pour être dirigé contre le TNF α (2002) (14).

L'Adalimumab entraîne une apparition d'auto-anticorps mais de manière moins fréquente et à moins faible titre que l'Infliximab (10) (12). L'Adalimumab s'administre en sous-cutané, et cible les 2 formes du TNF α (15).

Golimumab : anticorps monoclonal humanisé à 100%.

Le Golimumab est l'antiTNF α introduit le plus récemment (2009) (16).

A ce jour, une de ses seules indications dans les pathologies pédiatriques est l'Arthrite Juvénile Idiopathique (AJI) (17).

Le Golimumab s'administre en sous-cutané ou en intraveineux, les 2 voies ayant une efficacité équivalente (17). Comme l'Infliximab et l'Adalimumab, il se lie aux 2 récepteurs du TNF α .

Certolizumab : anticorps monoclonal humanisé lié au Polyéthylène Glycol (PEG).

L'utilisation de PEG augmente la demi-vie du Certolizumab, permettant un intervalle minimal de 2 semaines entre 2 administrations successives (18).

Contrairement aux autres antiTNF α , il ne possède pas de fragment cristallisable (Fc) : il n'induit donc pas de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps, ni de dégranulation des PNN (19).

Le Certolizumab peut induire des valeurs de Temps de Céphaline Activée (TCA) faussement élevées en raison d'interférences avec certains tests de la coagulation (19).

C'est un médicament qui cible les 2 formes du TNF α , et qui s'administre en sous-cutané.

Leur action permet de diminuer la concentration sérique de TNF α , permettant ainsi de contrôler l'inflammation systémique, et par conséquent l'évolution des différentes pathologies inflammatoires.

2.3. Effets indésirables et précautions d'usage

2.3.1. Effets indésirables

Les risques majoritaires des traitements antiTNF α sont :

Risque infectieux (20) : inhérent à leurs propriétés immunosuppressives, comprenant des risques d'infections à germes intracellulaires (tuberculose, bartonellose), d'infections virales (HSV, VZV)(21). Ce risque est par ailleurs commun à toutes les biothérapies que nous évoquerons plus loin dans ce travail.

Manifestations auto-immunes (12,20,22) : elles peuvent aller de la présence isolée d'un auto-anticorps jusqu'à une maladie auto-immune (vascularite, syndrome des anti-phospholipides, pneumopathie interstitielle, sarcoïdose...). L'administration conjointe d'une thiopurine ou de Methotrexate (combothérapie) lors d'un premier traitement par Infliximab/Adalimumab diminue le risque de développement d'un auto-anticorps (23).

Inflammation paradoxale (20) : notamment des lésions cutanées à type de psoriasis. Des lésions cutanées secondaires aux biothérapies sont rapportées chez environ 20% des patients traités par antiTNF α pour une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

(MICI). Des cas d'hépatotoxicité avec augmentation des transaminases, ou d'anémie hémolytique (24)(25)(26) ont également été rapportés. Enfin les antiTNF α peuvent être à l'origine de neuropathies périphériques (démýélinisation), réversibles à l'arrêt du traitement (12). Le traitement doit donc être interrompu en cas d'apparition de symptômes neurologiques, ou de signes cliniques en faveur d'une maladie inflammatoire inconnue avant l'introduction de l'antiTNF α (12).

Réaction à l'injection : lors d'un traitement par voie intraveineuse ou sous cutanée. Des réactions à type de plaques érythémateuses et œdémateuses peuvent notamment apparaître dans les 48h après l'injection : ce sont les effets indésirables les plus fréquents des antiTNF α , et ils régressent généralement spontanément en 3-5 jours (13). Elles sont plus fréquemment décrites lors des premières administrations d'antiTNF α .

2.3.2. Bilan préthérapeutique/Contre-indications

Devant les risques liés à l'instauration d'un traitement par antiTNF α , un bilan préthérapeutique est donc indispensable :

- Recherche de contagie infectieux/voyage à l'étranger récent ;
- Radiographie thoracique ;
- Sérologies virales : VHB, VHC, VIH ;
- Intradermoréaction (IDR) à la Tuberculine ou Quantiferon® ;
- Bilan biologique : Numération Formule Sanguine (NFS), CRP, bilan rénal et hépatique \pm β HCG si nécessaire ;
- Vérification du calendrier vaccinal ;
- Recherche d'une néoplasie récente ;
- Vérification de l'acquisition d'une immunité antivarielleuse.

Concernant la grossesse, l'existence d'une maladie inflammatoire active est en effet un facteur de risque de complications, notamment de prématurité spontanée ou de retard de croissance intra-utérin (RCIU) (27).

La recherche d'une grossesse est nécessaire avant l'instauration d'un traitement par antiTNF α , dans la mesure où il a été démontré que les antiTNF α traversent le placenta dès

le 2^{ème} trimestre de grossesse, avec des dosages médicamenteux résiduels positifs chez le nourrisson jusqu'à plusieurs mois après la naissance (27). Les anticorps maternels sont transportés au travers des villosités choriales par le biais de leur fragment Fc afin d'induire l'immunité du nouveau-né. Seul le Certolizumab ne traverse pas le placenta, du fait de son absence de Fragment Fc (27).

Cependant, il n'a pas été rapporté d'augmentation significative du risque de malformation congénitale ou de RCIU lors de l'utilisation d'antiTNF α au cours de la grossesse (27,28). La décision de poursuite ou de suspension d'un traitement par antiTNF α en cas de grossesse doit donc résulter d'une discussion entre le praticien et la patiente/ses parents en fonction de ses souhaits et de l'activité de sa maladie (27).

Il existe également des contre-indications absolues à l'instauration d'un traitement par antiTNF α , notamment (13) :

- Cancers solides évolutifs ou en rémission complète depuis moins de 5 ans ;
- Hémopathies (lymphoïdes comme myéloïdes) ;
- Infections sévères ou profondes, évolutives ;
- Tuberculose latente non traitée/tuberculose maladie.

Après initiation du traitement, une surveillance régulière des patients sous antiTNF α est nécessaire afin de dépister l'apparition d'effets indésirables : initialement bimensuelle le premier mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois. Elle comporte au minimum un hémogramme, une recherche de syndrome inflammatoire ainsi qu'un bilan hépatique et un dosage de β HCG chez les jeunes femmes (29).

Un suivi dermatologique (recherche de néoplasie) et dentaire (recherche de foyer infectieux) est recommandé une fois par an (29).

3. Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) pédiatriques regroupent la RectoColite Hémorragique (RCH), la Maladie de Crohn (MC) et les Colites Indéterminées (CI).

Leur pic de fréquence est entre 20 et 30 ans, mais 15% d'entre elles sont diagnostiquées chez des enfants (30). Vingt à trente pour cent des enfants atteints auraient un ou plusieurs apparentés également atteint(s) (31).

Les symptômes se caractérisent majoritairement par des douleurs abdominales, des diarrhées et une diminution de l'appétit. Une perte de poids est habituelle dans la MC (32), tandis que des diarrhées sanglantes sont fréquentes en cas de RCH.

Des atteintes extra-digestives sont par ailleurs possibles en cas de MICI : articulaires (arthrites pauciarticulaires), oculaires (uvéites), cutanées (érythème noueux, pyoderma gangrenosum) (33).

3.1. Classification

3.1.1. *Maladie de Crohn*

La MC touche plus souvent les garçons (60% des enfants atteints) que les filles (31) en pédiatrie (comparativement aux atteintes de l'adulte).

Elle est caractérisée par une inflammation chronique évoluant par poussées, touchant potentiellement tous les segments du tube digestif, de la bouche à l'anus. Des intervalles de muqueuse saine peuvent être retrouvés (33).

Les sites les plus souvent atteints sont, comme chez l'adulte, l'iléon terminal et le colon droit (32).

Un retard de croissance est fréquemment présent au diagnostic d'une MC. Le tabac est associé à des formes plus graves de la maladie et plus difficiles à traiter.

3.1.2. Rectocolite Hémorragique

Contrairement à la MC, il n'y a pas de différence significative d'incidence entre les filles et garçons (sex ratio proche de 1) (31).

Le rectum est systématiquement atteint, et il n'existe pas d'intervalle de muqueuse saine au sein des zones atteintes (34).

Les RCH de début pédiatrique sont plus souvent déjà à un stade extensif au diagnostic comparativement à celles découvertes à l'âge adulte (32).

Le tabac est un facteur protecteur : le risque de développer une RCH est 2,5 fois plus faible chez les fumeurs comparativement aux non-fumeurs (30).

3.1.3. Colite Indéterminée

La CI est définie par « *les patients présentant une maladie digestive ne pouvant pas être classée parmi la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn* » (35). Cette notion a été introduite en 2005 (36).

Il a été observé une plus grande prévalence de CI chez l'enfant comparativement à la population adulte (prévalence de 29,6% en population pédiatrique selon une étude américaine de 2006) (37).

La plupart des patients atteints présente une pancolite (atteinte diffuse de l'ensemble des segments du colon) au diagnostic ou évoluera rapidement vers celle-ci. Plus de 30% de ces patients seront requalifiés en MC ou RCH lors du suivi.

3.2. Diagnostic

Un bilan biologique est réalisé lors de la suspicion d'une MICI (38) :

- Recherche d'un syndrome inflammatoire biologique (CRP NFS) ;
- Albuminémie et dosages vitaminiques (D, B9, B12) : l'inflammation intestinale peut causer une malabsorption avec risque de dénutrition ;
- Sérologie Anticorps anti-Saccharomyces Cerevisae /Anticorps anti-cytoplasme des Polynucléaires (ASCA/ANCA) en cas de colite isolée : aide au diagnostic différentiel

entre MC et RCH (les ASCA sont plus souvent élevés en cas de MC, et les ANCA sont plus souvent élevés en cas de RCH) ;

- Bilan hépatique : une cholestase, témoin d'une atteinte inflammatoire des voies biliaires peut être retrouvée, pouvant aller jusqu'à la cholangite sclérosante (39) ;
- Ionogramme sanguin : recherche de complications électrolytiques de diarrhées chroniques (39).

Un examen des selles est réalisé, pour doser la calprotectine fécale. C'est une protéine produite par les PNN, majorés en cas de forte inflammation, qui se retrouve alors en forte quantité dans les selles. Son dosage peut cependant être faussé (prise d'Inhibiteurs de Pompe à Protons (IPP), d'Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), présence de sang ou de glaires).

Une échographie hépatique et abdominale est également nécessaire de principe : recherche d'inflammation digestive, d'épaississement des parois, d'abcès, de fistule, d'iléite et de colite. Elle permet notamment de dépister une atteinte hépatique ou biliaire occulte (40).

L'examen diagnostique de référence est l'endoscopie digestive, permettant la localisation des lésions intestinales et la réalisation de biopsies (1)(38). Ces différents examens permettent ensuite de classer les RCH et MICI avec la classification de Paris selon l'âge au diagnostic, la localisation, l'évolution, ou encore l'impact sur la croissance (31).

Tableau 1. Classifications de Montréal et de Paris pour la maladie de Crohn (d'après Levine A. et al. (réf. 37))

	Montréal	Paris
Âge au diagnostic	A1 : < 17 ans	A1a : < 10 ans
	A2 : 17-40 ans	A1b : 10-17 ans
	A3 : > 40 ans	A2 : 17-40 ans
		A3 : > 40 ans
Localisation	L1 : iléon +/- cœcum	L1 : 1/3 distal de l'iléon +/- cœcum
	L2 : côlon seul	L2 : côlon seul
	L3 : iléon et côlon	L3 : iléon et côlon
	L4 : tube digestif haut*	L4a : tube digestif au-dessus du Treitz*
		L4b : jéjunum et/ou 2/3 proximal de l'iléon*
Évolution	B1 : inflammatoire	B1 : inflammatoire
	B2 : sténosante	B2 : sténosante
	B3 : fistulisante	B3 : fistulisante
	P : maladie périnéale	B2B3 : sténosante ET fistulisant, en un ou plusieurs sites et au cours de la maladie
		P : maladie périnéale
Croissance	-	G0 : pas de retard de croissance
		G1 : retard de croissance

* Les classifications L4 peuvent coexister avec les classifications L1, L2 ou L3

Figure 2 : Classification de Paris pour la Maladie de Crohn selon Hugo et al. 2011 (31)

Tableau 2. Classifications de Montréal et Paris pour la rectocolite hémorragique (d'après Levine A. et al. (réf. 37))

	Montréal	Paris
Extension	E1 : proctite	E1 : proctite
	E2 : colite gauche (distale à l'angle splénique)	E2 : colite gauche (distale à l'angle splénique)
	E3 : colite étendue (proximale à l'angle splénique)	E3 : colite étendue (proximale à l'angle splénique)
		E4 : pancolite (proximale à l'angle hépatique)
Sévérité	S0 : Rémission	S0 : jamais sévère*
	S1 : légère	S1 : au moins une poussée sévère*
	S2 : modérée	
	S3 : sévère	

Figure 3 : Classification de Paris pour la Rectocolite Hémorragique selon Hugo et al. 2011 (31)

3.3. Évolution

Les MICI évoluent habituellement par poussées alternées avec des phases de rémission complète, mais peuvent également progresser de manière continue (34). La sévérité de la MC et de la RCH pédiatriques sont évaluées par des index d'activité, respectivement PCDAI et PUCAI (31).

Le Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) regroupe les différents symptômes sur une semaine (douleur abdominale, nombre de selles par 24h, présence d'une limitation des activités due à la maladie), les dernières valeurs biologiques du patient (VS, hémocrite, albuminémie), et l'examen clinique (douleur abdominale, perte de poids, ralentissement de la croissance staturale, inflammation périnéale, manifestations extradigestives). Le résultat total est compris entre 0 et 100, un score élevé indiquant une maladie active (41).

Le Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) comprend l'évaluation des douleurs abdominales, la présence ou l'absence de rectorragies, la consistance des selles, le nombre de selles par 24h et la présence ou l'absence de selles nocturnes, ainsi que la possible limitation du patient dans ses activités quotidiennes à cause de sa maladie. Le score peut être de 0 à 85 : la maladie est considérée comme sévère au-dessus de 65, modérée entre 35 et 64, légère entre 10 et 34, et en rémission si le score est inférieur à 10.

3.4. Traitement

La prise en charge des MICI consiste en une diminution de la réaction inflammatoire chronique, notamment en diminuant la réponse immunitaire du patient.

Avant toute utilisation de traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur, une vérification des vaccins du patient est nécessaire avec mise à jour vaccinale si besoin (38). Le bilan préthérapeutique contient également une recherche d'un contage tuberculeux.

3.4.1. Traitement médical

Induction

Un traitement par **nutrition entérale** exclusive à base de MODULEN IBD pendant 6 à 8 semaines est recommandé en première intention pour les patients présentant au diagnostic une MC inflammatoire pure (23). Il consiste en une diète polymérique, permettant la diminution de l'inflammation par le biais du TGF- β (limite la production de cytokines au sein de la muqueuse intestinale, et module le microbiote intestinal).

En cas de mauvaise tolérance de la nutrition entérale, ou de résistance après 2 à 4 semaines de traitement, les **corticoïdes** peuvent être envisagés (23).

Ils peuvent cependant induire d'importants effets secondaires, notamment une atteinte des tissus conjonctifs (42) (prise de poids voire obésité), de l'ostéoporose (42) (risque majoré en cas d'âge <15 ans), une ostéonécrose avasculaire (43) (jusqu'à 40% des patients), une cataracte sous-capsulaire (42), ou un ralentissement de la croissance staturale (44) (45).

Chez les patients atteints de MC à haut risque de complication, notamment en cas de fistule périanale au diagnostic ou d'atteinte étendue, et d'autant plus que le patient est jeune et très dénutri, les **antiTNF α** (Infliximab et Adalimumab) sont recommandés en traitement d'induction (23).

Ils sont également recommandés en traitement d'induction en cas de RCH avec atteinte sévère, en l'absence de réponse à un traitement par corticoïdes ou thiopurines (46) (47).

Concernant les autres antiTNF α :

- Le Certolizumab n'a pas l'AMM dans les traitements des MICI de l'adulte en France, et il n'existe pas d'étude concernant la population pédiatrique. Il n'est donc pas indiqué (48) ;
- Le Golimumab est indiqué dans les RCH modérée à sévère de l'adulte, mais aucune donnée n'existe actuellement chez l'enfant (49) ;
- L'Etanercept n'a pas été étudié dans le traitement des maladies digestives.

Le **Vedolizumab**, une IgG anti intégrine- $\alpha 4\beta 7$, est également une biothérapie envisageable chez l'adulte en cas de MICI réfractaire aux traitements de première ligne (50,51). Il permet une diminution de l'inflammation en diminuant la migration des lymphocytes T vers la muqueuse du tube digestif (52) (53).

Il est indiqué chez l'adulte en cas d'atteinte colique d'une MICI modérée à sévère réfractaire aux antiTNF α (53), mais n'a à ce jour pas l'AMM chez l'enfant. Il est donc utilisé au cas-par-cas hors AMM, soit en cas de RCH, soit en cas de MC exclusivement colique (54). A noter que le caractère spécifiquement dirigé contre le tube digestif du Vedolizumab lui confère un risque plus faible d'infection et de carcinogénèse que d'autres biothérapies (54).

L'Ustekinumab est un anticorps monoclonal anti IL-12 et IL-23 (55), cytokines impliquées dans l'inflammation du tube digestif. Comme le Vedolizumab, il constitue un traitement de 3^{ème} ligne. Il se réalise en sous cutané et peut donc être effectué à domicile.

Entretien

Une fois la rémission induite, l'objectif thérapeutique est de prévenir le risque de poussées, par un traitement dit d'entretien.

La poursuite de la **nutrition entérale** en monothérapie, à un seuil minimal de 50% des apports énergétiques quotidiens recommandés, permet de prolonger la rémission chez les patients atteints de MC à faible risque (23).

Cela est cependant très contraignant, et à ce titre particulièrement difficile à mettre en place en pédiatrie.

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine, analogues des purines (**thiopurines**), interfèrent avec la prolifération cellulaire en influant sur le métabolisme des acides nucléiques (56). Elles ont une activité pro apoptotique et antimétabolique (57).

Elles sont le traitement d'entretien de première intention des formes sévères de MICI pédiatriques (56). Leurs effets secondaires incluent un risque d'hématotoxicité (23) (généralement au cours des premiers mois de traitement), de pancréatite, d'hépatotoxicité (23) (nécessitant souvent l'arrêt du traitement) et de carcinogénèse (23) (carcinome cutané/lymphome).

Leur activité enzymatique fait notamment intervenir la Thiopurine Méthyltransferase (TPMT) : son déficit entraîne une majoration de production des métabolites actifs des thiopurines, les 6-Thioguanines (6-TGN), avec risque de toxicité (56). Une vérification de l'activité de la TPMT est donc indispensable avant tout début de traitement (risque majeur de leucopénie (58)).

Les **antiTNF α** peuvent également être utilisés en traitement d'entretien dans les MICI sévères (51), seuls ou en combothérapie avec une thiopurine.

La combothérapie permettrait de réduire le risque d'un échec des antiTNF α (hospitalisation non programmée, recours à un traitement chirurgical, échec thérapeutique avec changement de ligne de traitement notamment pour cause d'immunisation) (51).

L'utilisation d'une combothérapie avec un antiTNF α est cependant associée à un risque supérieur d'infection et de néoplasie (51), avec une nécessité de vigilance accrue des praticiens.

Le **Vedolizumab** et l'**Ustekinumab** sont également des options thérapeutiques possibles en traitement d'entretien en cas de MICI modérée à sévère résistante aux autres thérapeutiques (53).

Le **Methotrexate**, traitement immunosuppresseur antimitotique (59), peut également être utilisé (23,60). Ses risques majeurs sont l'hématotoxicité (parfois jusqu'à la pancytopenie (61)), l'hépatotoxicité, et la toxicité digestive et pulmonaire (pouvant aller jusqu'à la fibrose (62)).

3.4.2. Traitement chirurgical

Un traitement chirurgical est indiqué chez des patients atteints de MC réfractaires aux antiTNF α , ou en cas d'atteinte sténosante avec dilatation en amont de la sténose, ou dans les formes fistulisantes. Une colectomie peut être indiquée chez certains patients atteints de RCH.

Le risque de récurrence est non nul. Les patients doivent être surveillés endoscopiquement 6 à 12 mois après une résection chirurgicale, et un traitement complémentaire par antiTNF α doit être initié chez ceux à risque élevé de récurrence (23).

3.4.3. Modalités de suivi

Une surveillance clinique est indispensable (notamment par les scores de PUCAI et PCDAI), initialement à 3 mois puis tous les 6 mois au minimum.

Un monitoring de la calprotectine fécale est une méthode non invasive de suivi de l'inflammation colique : un taux de calprotectine fécale supérieur à 250 μ g/g est considéré comme un seuil significatif d'inflammation intestinale (35).

La surveillance de la fonction hépatique est recommandée initialement à 3 mois puis à 6 mois de traitement, puis à un rythme biennuel (40) : hémogramme, transaminases, phosphatases alcalines, gammaglutamyltransférase.

Comme précisé antérieurement, sont également préconisées une surveillance dermatologique, dentaire et gynécologique régulières (au minimum annuelle) dans ce contexte d'immunosuppression induite par les thérapeutiques (29).

4. Maladies rhumatismales pédiatriques

Elles sont majoritairement représentées par les Arthrites Juvéniles Idiopathiques (AJI).

4.1. Arthrite Juvénile Idiopathique

Diagnostic

Les AJI sont les maladies rhumatismales pédiatriques les plus fréquentes en pédiatrie (61).

Elles sont décrites comme étant des « *pathologies définies par l'existence d'une arthrite avant l'âge de 16 ans, durant au moins 6 semaines, sans cause identifiée* » (63).

Elles comprennent, selon la classification de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR), 7 catégories :

- La forme systémique, aussi appelée Maladie de Still (jusqu'à 20% des cas d'AJI selon les sources) ;
- La forme oligoarticulaire, touchant au moins 2 à 3 articulations dans ses 6 premiers mois d'expression (27-56% des cas). C'est la forme d'AJI la plus répandue dans les pays développés (61) ;
- La forme polyarticulaire séronégative, sans facteur rhumatoïde (11-28%), et la forme avec facteur rhumatoïde (aussi appelée polyarthrite rhumatoïde juvénile, représentant 2-7% des cas d'AJI) ;
- La forme associée aux enthésopathies (3-11%) ;
- La forme associée au psoriasis (2-11%) ;
- Les arthrites inclassables.

La Maladie de Still survient habituellement entre 1 et 5 ans (63). C'est un diagnostic d'élimination qui nécessite, depuis au moins 6 semaines (61) :

- La présence d'une fièvre quotidienne depuis au moins 15 jours ;
- Une ou plusieurs arthrites ;
- Et un élément parmi les suivants :
 - o Une éruption cutanée : fluctuante, typiquement rose-saumon, d'apparition concomitante aux poussées fébriles ;
 - o Une hépatomégalie, splénomégalie ou des adénomégalies ;
 - o Une sérite (pleurésie, péricardite, épanchement péritonéal).

Nous avons choisi de ne pas expliciter le traitement de la Maladie de Still dans ce travail car celui-ci diffère des prises en charge des autres formes d'AJI.

L'AJI oligoarticulaire touche habituellement les filles avant l'âge de 6 ans (61).

Selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) des AJI, la prise en charge des formes associée au psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde juvénile est similaire aux prises en charge des arthrites de l'adulte.

La forme polyarticulaire séronégative est également plus fréquente chez la fille, avec 2 pics de fréquence : entre 2 et 4 ans, puis entre 6 et 12 ans.

Quant aux formes associées aux entésopathies, leur pic de fréquence se situe entre 10 et 12 ans.

Le traitement des AJI inclassables doit quant à lui tenir compte des similarités de la pathologie avec les autres différents types d'AJI.

Il peut également exister des manifestations extra-articulaires en cas d'AJI, notamment à type d'uvéite : une association entre AJI et uvéite antérieure non granulomateuse est rapportée dans 15 à 67% des cas d'AJI selon plusieurs études Européennes (61).

Explorations

Aucun examen n'est spécifique en cas de suspicion d'AJI (63).

Cependant, le diagnostic étant un diagnostic d'élimination, des explorations sont nécessaires afin d'éliminer un diagnostic différentiel selon l'atteinte clinique (péricardite, hémopathie, virose,...).

Comme pour les MICI, un bilan biologique est systématique lors de la suspicion d'une maladie rhumatismale, avec (63) :

- Hémogramme et étude de frottis sanguin ;
- Recherche de syndrome inflammatoire biologique (VS/CRP) ;
- Bilan hépatique ;
- Dosage de ferritine, fibrinogène, Lactates Déshydrogénase (LDH) à la recherche de complications ;
- Recherche de Facteur Rhumatoïde, et dosage d'anticorps anti-ADN (anti-nucléaires + anti-CCP).

Une vérification du calendrier vaccinal est également indispensable, ainsi qu'une mise à jour si besoin.

La radiographie et l'échographie articulaire régulières sont nécessaires au suivi radiologique des atteintes rhumatismales. L'échographie dépasse cependant la radiographie standard dans la détection des érosions au niveau du capitatum, du lunatum, du radius et de l'ulna. Elle est également plus sensible que l'examen clinique dans la détection des enthésites (64).

Évolution

Les complications peuvent être multiples en cas d'AJI non traitée ou traitée de manière non adaptée. Il peut notamment exister un retard de croissance, une uvéite voire une cécité, ou un syndrome d'activation macrophagique (SAM) (plutôt décrit dans les formes systémiques).

Selon les formes d'AJI, des symptômes peuvent persister à l'âge adulte : 90% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde juvénile présenteront encore des symptômes à l'âge adulte, contrairement à une persistance chez 50% des patients en cas d'AJI associée aux enthésopathies (65).

4.2. Traitement

Les **AINS** constituent la première ligne de traitement des AJI (61) : ils ont une action analgésique dès faible dose et une activité anti-inflammatoire à dose élevée. Un amendement de la douleur est habituellement obtenu en 1 à 3 jours de traitement.

En cas d'inefficacité ou d'efficacité incomplète des AINS, un traitement par **corticoïdes** peut être débuté, localement (injection intra-articulaire dans les formes oligoarticulaires) ou de manière systémique (pour les formes systémiques). Ils restent cependant majoritairement utilisés en cas d'AJI systémique.

Le **Methotrexate** constitue quant à lui la première ligne de traitement de fond des formes non systémiques d'AJI : la plupart des patients montrent une réponse à 2-3 semaines de traitement (61).

Les **antiTNF α** ont également montré leur efficacité dans le traitement des AJI.

Le premier à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les AJI polyarticulaires et résistantes au Methotrexate est l'Etanercept (66), en 2000. L'Adalimumab a ensuite obtenu l'AMM dans les mêmes indications en 2008. L'Infliximab et le Golimumab n'ont pas atteint leur objectif primaire d'efficacité et n'ont donc pas reçu

d'AMM dans ces indications. Le Golimumab a obtenu une AMM européenne mais pas sur le territoire national, et le Certolizumab n'a pas été évalué dans l'AJI.

L'Etanercept est indiqué dès l'âge de 2 ans dans le traitement des AJI, c'est le traitement le plus efficace à ce jour pour les AJI polyarticulaires (61). Il est cependant plus à risque que les autres molécules d'induire des uvéites paradoxales, et n'est donc pas recommandé en cas d'AJI associé à une uvéite.

L'intérêt thérapeutique de l'Adalimumab est prouvé en association avec le Methotrexate dès l'âge de 2 ans dans le cadre du traitement des AJI polyarticulaires. Une monothérapie est cependant possible en cas d'impossibilité de traitement par Methotrexate.

Comme pour les MICI, il existe des traitements de 3^{ème} ligne.

Les **anti-IL1** (Anakinra/Canakinumab) constituent une autre option thérapeutique depuis 2004. Leur risque principal est un risque de thrombopénie (principalement de mécanisme immunoallergique) (67).

Le Tocilizumab, un **anti-IL6**, est également indiqué dès l'âge de 2 ans en cas d'AJI en traitement de 2^{ème} ligne (68). Il peut être utilisé en combothérapie avec le Methotrexate ou seul. Sont décrites des possibilités de cytopénies (souvent réversible), de cytolyse et d'altération du bilan lipidique (sans franche majoration du risque cardiovasculaire) (68).

Des soins de support sont également nécessaires en cas d'AJI, notamment une supplémentation calcique et en vitamine D, ou une nutrition adaptée.

Modalités de suivi

L'efficacité d'un traitement se juge sur le score ACR (American College of Rheumatology). Une évaluation est nécessaire au minimum tous les 3 mois.

Les AJI poly articulaires ou d'évolution poly articulaire, 6 items suivants :
1. Nombre d'articulations inflammatoires (synovite/limitation articulaire+douleur à la mobilisation)
2. Nombre d'articulations de mobilité limitée (hors ankylose irréversible)
3. Score fonctionnel CHAQ (rempli par l'un des parents ou le patient lui-même
4. EVA (0 à 100 mm) du bien-être de l'enfant par les parents
5. EVA (0 à 100mm) de l'activité de la maladie par le médecin
6. VS à H1/CRP.
<ul style="list-style-type: none">• ACR pédiatrique 30 : $\geq 30\%$ d'amélioration de $\geq 3/6$ items du score avec aggravation ≤ 1 item $\geq 30\%$• ACR pédiatrique 50, 70 ou 90 : au moins 50, 70 ou 90% d'amélioration respectivement ≥ 3 items avec aggravation ≤ 1 item $\geq 30\%$• Une poussée/rechute de la maladie : une aggravation $\geq 30\%$ dans ≥ 3 items du score, avec pas ≤ 1 item amélioré de 30% ou plus<ul style="list-style-type: none">- pour les articulations inflammatoires : ≥ 2 articulations supplémentaires- pour l'EVA médecin d'une progression $\geq 20/100$
Critères de réponse proposés pour la forme systémique d'AJI :
<ul style="list-style-type: none">• Réponse = amélioration ACR pédiatrique 30• + amélioration ou normalisation de paramètres biologiques tels la VS ou la CRP.
(absence de définition consensuelle, propositions variant d'un essai thérapeutique à un autre)

Figure 4 : Score ACR selon Seknaji N et al. Quels outils d'évaluation pour les arthrites juvéniles idiopathiques ? (64)

5. Uvéite

L'uvéite est définie par « l'inflammation de l'iris, des corps cristallins, du vitré, de la rétine et de la choroïde » (69). Elle peut atteindre théoriquement tous les segments de l'œil (69), et être d'origine auto-inflammatoire, auto-immune ou infectieuse (70).

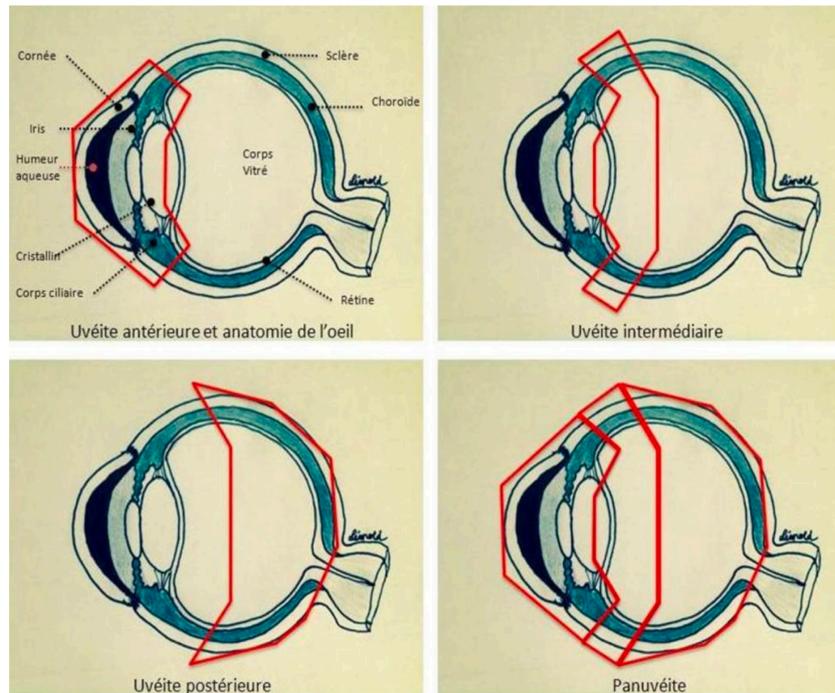


Figure 5 : Différents types d'uvéite selon Sève et al. 2017 (69)

Dans les pays occidentaux, la moitié des uvéites est due à une maladie systémique diagnostiquée ou présumée (69). Une uvéite peut ainsi être soit un symptôme d'une maladie inflammatoire systémique connue (MICI, AJI) ou une maladie auto-inflammatoire spécifique d'organe à part entière.

Les uvéites non infectieuses représentent 69-95% des uvéites de l'enfant (70) : l'uvéite antérieure est l'atteinte la plus fréquente (45% des cas) (71). Elle peut être notamment présente chez jusqu'à 25% des patients atteints d'AJI oligoarticulaire (71).

La *pars planitis* est une forme d'uvéite intermédiaire idiopathique, uvéite non infectieuse non antérieure la plus fréquente chez l'enfant (71).

Une uvéite non traitée peut être à l'origine de multiples complications. La majorité des patients atteints d'uvéite inflammatoire antérieure développera un tableau de cataracte (jusqu'à 83% des patients selon les études) (71).

En cas d'uvéite non traitée de manière chronique, une cécité est possible (5-15% des patients) (71).

Le traitement consiste majoritairement à contrôler la maladie systémique sous-jacente, ou par administration de traitements anti inflammatoires, en premier lieu les **corticoïdes** (71). En cas d'atteinte sévère au diagnostic, le **Methotrexate** ou les **antiTNF α** peuvent être indiqués d'emblée.

Chez les patients atteints d'uvéite antérieure inflammatoire, jusqu'à 82% rechuteront dans les 2 ans après l'arrêt des traitements (71). Il est donc recommandé d'attendre une durée de rémission des symptômes de 2 ans au minimum avant toute tentative de diminution ou d'arrêt des traitements.

6. Ressources existantes

Actuellement, de nombreuses ressources existent dans le cadre de ces différentes pathologies, aussi bien dans l'aide à la prescription initiale qu'au suivi au long cours.

On retrouve notamment :

- Le Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID) : met à disposition une liste de mesures à vérifier avant le début d'un traitement par antiTNF α dans le cadre des MICI (72) ;
- La Filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI²R) : avec mise à disposition du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) des AJI rédigé par la Haute Autorité de Santé (HAS), mis à jour en 2024 (63), et celui des Uvéites non infectieuses (70), mis à jour en 2020 ;
- Le Club Rhumatismes et Inflammations (CRI) : avec fiches pratiques de conduites à tenir pour aider à la gestion des antiTNF α (73, 74,75, 76) ;

- Les fiches de résumés des caractéristiques du produit (RCP) des différents médicaments ;
- Le Vidal (77) ;
- Les avis de la Commission de la Transparence des différents médicaments : émis par la HAS (46) (47) ;
- Le site du Paediatric Rheumatology InterNational Trials Organisation (PRINTO) : qui met à disposition des fiches explicatives sur les différentes formes d'AJI, leur diagnostic et leur traitement, en plusieurs langues (collaboration de 60 pays au moment où nous écrivons cette étude) (78) ;
- Le Réseau Rhumatismes Inflammatoires Pédiatriques Pédiatriques (RESRIP) : qui met à disposition des médecins des fiches concernant notamment la gestion de la fièvre ou les recommandations de prévention concernant les patients atteints de rhumatismes inflammatoires étant sous traitement de fond (79) (80).

2^{ème} partie : Étude

1. Introduction

Tout patient atteint d'une maladie inflammatoire bénéficie d'un suivi pluridisciplinaire coordonné par un médecin spécialiste. Celui-ci peut, au même titre que le praticien de proximité, être l'interlocuteur privilégié du patient et de sa famille pour toute question concernant les thérapeutiques.

Lors de la pandémie de SARS-COV-2, les restrictions d'accès aux soins ont limité les consultations possibles des patients auprès de leur médecin référent (81) (82), renforçant ainsi le rôle des médecins de ville comme interlocuteurs de première ligne. Nous avons donc émis l'hypothèse que certains patients devaient probablement s'orienter vers leur médecin de proximité pour des questions concernant leur traitement par antiTNF α .

Par ailleurs, plusieurs études antérieures montrent que les médecins de ville sont demandeurs de fiches d'aide à la pratique, comme pour la gestion de l'obésité (83) ou de différents cancers (84,85). A ce titre, si de nombreuses sources de recommandations existent sur la gestion des antiTNF α , elles sont diffuses et souvent incomplètes quand prises isolément. Or, la médecine de ville nécessite un accès rapide et facile des praticiens aux différentes recommandations. Enfin, les travaux existant à l'heure actuelle ciblant la gestion des antiTNF α en médecine de ville concernent majoritairement une patientèle adulte (86,87).

L'objectif principal de notre étude était donc de déterminer si les médecins de ville étaient intéressés par l'élaboration d'une fiche synthèse de recommandations pour la gestion des antiTNF α en médecine pédiatrique de ville.

Notre objectif secondaire était de déterminer quelles problématiques ces médecins avaient pu rencontrer dans la gestion de ces traitements, afin d'élaborer une fiche conforme à leurs attentes.

2. Matériel et méthodes

Pour cette étude observationnelle transversale monocentrique, nous avons recensé les médecins généralistes et pédiatres des patients mineurs suivis pour une maladie chronique inflammatoire digestive ou rhumatismale au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen entre 2010 et 2022.

Les dossiers ont été sélectionnés, pour les patients de rhumatologie, à partir de la base de données Banque Nationale de Données Maladies Rares (BaMaRa), et pour les patients de gastro-entérologie à partir des listes de patients des gastropédiatres du CHU et de la base de données Sirrus.

La méthodologie de notre étude a été validée par le Comité de Qualification des Projets de Recherche (CQPR), ainsi que par le Comité Scientifique et Éthique (CSE) du CHU de Rouen, sous le numéro CSE2024-DA010.

Les critères d'inclusion étaient : être suivi pour une maladie inflammatoire digestive ou articulaire, en pédiatrie, au CHU de Rouen, de 2010 à 2022 et avoir bénéficié d'au moins une injection d'antiTNF α (sous-cutanée ou intraveineuse) au cours du traitement de celle-ci.

Les critères d'exclusion étaient : l'absence de médecin traitant ou de pédiatre répertorié dans le dossier médical.

Les praticiens sélectionnés ont ensuite été contactés par courrier en juin 2023 avec transmission d'un questionnaire (Annexe 1) leur demandant des informations sur leur patientèle sous antiTNF α , les problématiques rencontrées lors de la gestion de ces traitements, et leurs souhaits quant à l'élaboration d'une fiche de recommandation. Deux relances ont ensuite été faites, la première par courrier en novembre 2023, puis par appel téléphonique en janvier 2024. La date de clôture de réception des questionnaires était fixée au 20 février 2024.

Afin de réaliser la fiche synthèse, un croisement des différentes recommandations existantes a été fait depuis la FAI²R, le CRI, le Vidal, le GETAID, le PRINTO, les PNDS de la HAS, le RESRIP, et Pubmed.

3. Résultats

Nous avons sélectionné les dossiers de 479 patients mineurs, ayant consulté au CHU de Rouen entre 2010 et 2022 pour une pathologie inflammatoire digestive ou rhumatismale. Parmi eux, 158 avaient été traités au moins une fois par antiTNF α . Trois patients n'avaient aucun médecin traitant renseigné dans leur dossier. Dix-huit patients étaient suivis par un médecin généraliste et un pédiatre simultanément. Dix praticiens étaient médecin traitant de 2 patients inclus chacun, et 2 praticiens étaient médecin traitant de 3 patients inclus chacun. Quatre cabinets médicaux contactés étaient définitivement fermés. Au total, 155 médecins ont donc reçu un questionnaire d'évaluation des pratiques. Les inclusions sont résumées dans le diagramme de flux ci-après (Figure 5).

3.1. Réponses reçues

Nous avons reçu 30 questionnaires remplis, dont un doublon (le même praticien avait rempli 2 fois le questionnaire), et un praticien avait répondu à la place de la personne à qui il avait succédé (initialement visée par le questionnaire mais partie à la retraite depuis). Cela représentait un taux de réponse de 19% (29/156). Parmi les répondants, 97% étaient des médecins généralistes (28/29), contre 3% de pédiatres (1/29).

Parmi les non-répondants, 24 étaient retraités (15%), 1 praticien était décédé (1%), 13 ne se sont pas sentis légitimes à répondre car ne suivaient plus de patients sous antiTNF α (8%), 19 ont indiqué ne pas avoir le temps de répondre devant une surcharge de travail professionnel (12%), 3 n'étaient pas joignables soit pour cause de numéro connu non attribué, soit pour destinataire non retrouvé à l'adresse postale indiquée (2%). Un praticien était devenu médecin du travail (1%), 1 n'exerçait plus en France mais à l'étranger (1%). Enfin, 64 praticiens n'ont pas donné suite malgré les 2 relances (41%). La répartition des

différentes réponses est illustrée dans le tableau 1. Le diagramme de flux en Figure 5 décrit les étapes depuis la sélection des dossiers jusqu'aux questionnaires obtenus.

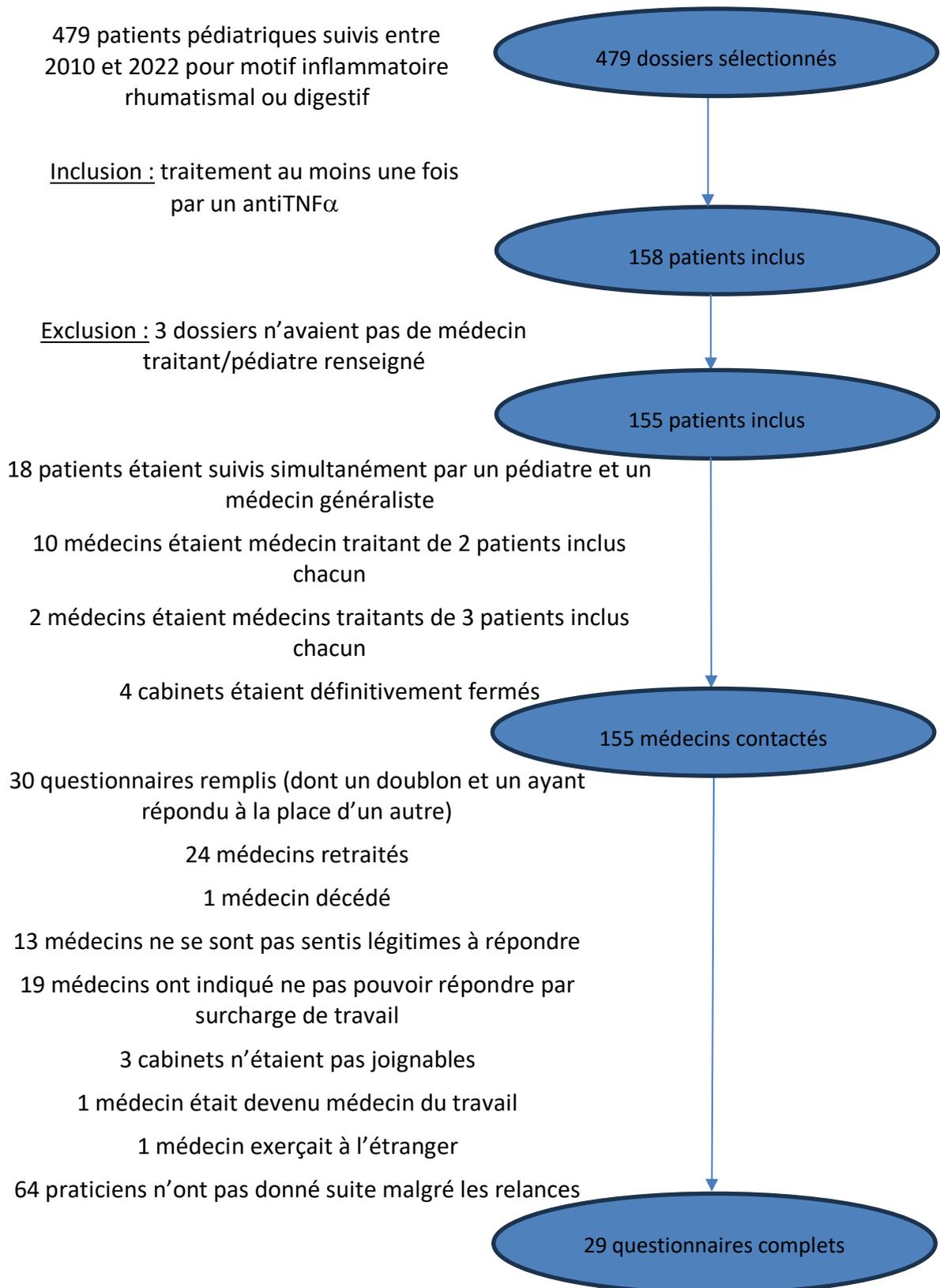


Figure 6 : Diagramme de flux du recrutement

Tableau 1 : Recensement des différentes réponses des praticiens

Par souci de clarté, les pourcentages ont été arrondis au nombre entier le plus proche.

	Effectif	Pourcentage
Réponse	29	19%
Retraite	24	15%
Décédé	1	1%
Ne suit plus le patient	13	8%
N'a pas le temps de répondre	19	12%
Non joignable	3	2%
Changement de pratique d'exercice	1	1%
N'exerce plus en France	1	1%
N'ont pas donné suite	64	41%
	N = 156	

3.2. Caractéristiques de la patientèle

Parmi les 29 praticiens ayant rempli le questionnaire, la majorité (80%) avait un nombre de patients sous antiTNF α inférieur à 5. Trois (10%) en avaient entre 5 et 10, 2 (7%) en avaient entre 10 et 20 et 1 (3%) en avait plus de 20.

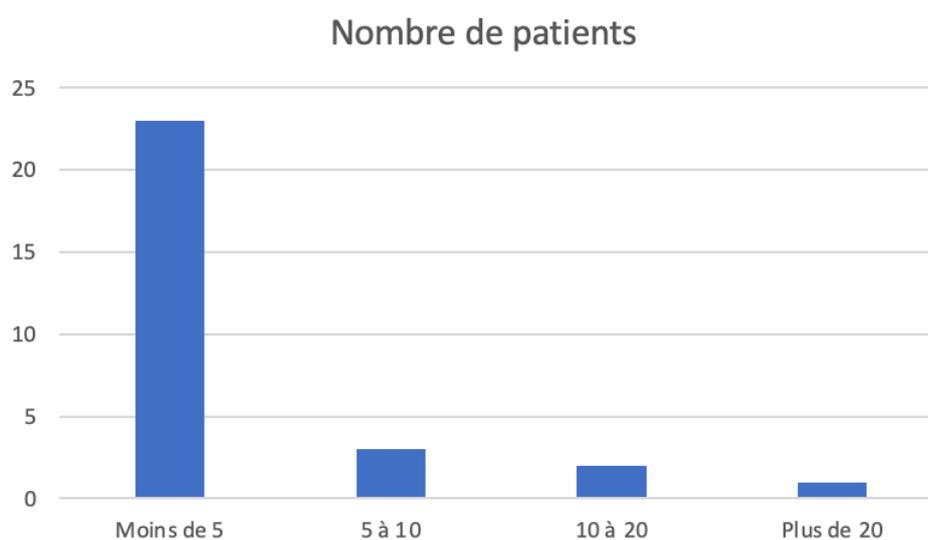


Figure 7 : Nombre de patients suivis par les praticiens interrogés

Onze praticiens (38%) suivaient uniquement des patients atteints de MICI, 8 d'entre eux (28%) suivaient des patients atteints de MICI et des patients atteints de rhumatismes inflammatoires, et 4 (14%) suivaient uniquement des patients atteints de rhumatismes inflammatoires. Deux médecins (7%) suivaient des patients atteints de MICI, des patients atteints de rhumatismes inflammatoires, et des patients atteints d'uvéite inflammatoire. Deux médecins (7%) suivaient des patients atteints de rhumatisme inflammatoire et d'uvéite. Aucun praticien n'a indiqué suivre uniquement des patients atteints d'uvéite.

Enfin, 1 praticien a indiqué suivre un patient dans le cadre d'une urticaire chronique spontanée, et 1 praticien n'a pas indiqué précisément dans quel cadre son/ses patient(s) étai(en)t suivi(s) (a coché « autre réponse » mais aucune précision donnée).

Pathologie suivie



- MICI seule
- Rhumatisme inflammatoire seul
- MICI + rhumatisme + uvéite
- MICI + rhumatisme inflammatoire
- Rhumatisme inflammatoire + uvéite
- Autre réponse

Figure 8 : Pathologie(s) suivie(s) par les praticiens interrogés

Concernant les traitements, 2 médecins ont uniquement indiqué suivre respectivement des patients sous Omalizumab (anti IgE) et Tocilizumab. Parmi les antiTNF α , l'Adalimumab était retrouvé de manière majoritaire chez 59% des médecins répondants, suivi par l'Infliximab chez 48% d'entre eux. Quant à l'Etanercept, le Golimumab et le Certolizumab, ils ont été utilisés respectivement dans 41%, 10% et 3% des cabinets répondants.

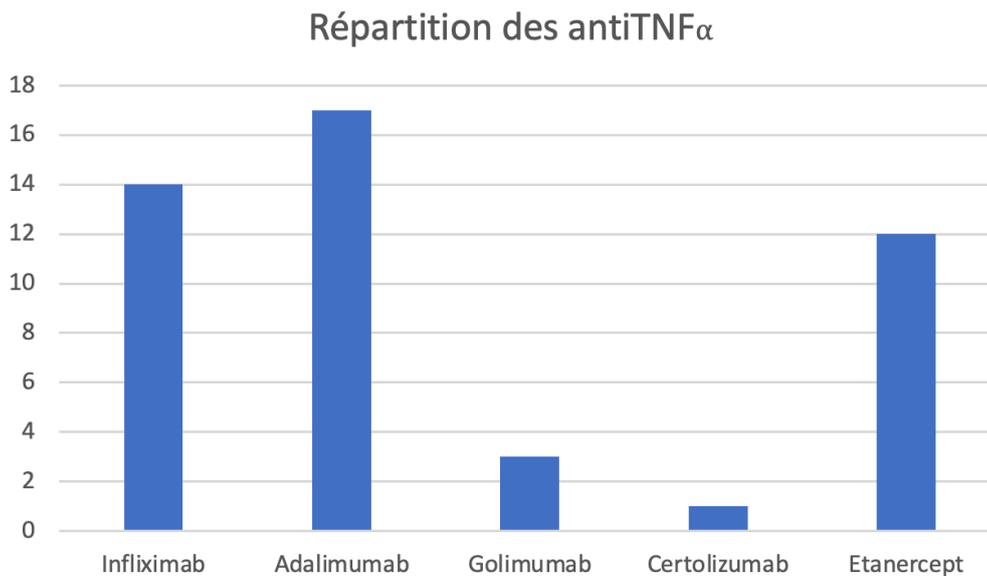


Figure 9 : Répartition des antiTNF α selon les praticiens interrogés

La voie sous-cutanée était majoritairement utilisée (62%).

Tableau 2 : Modalités d'administration des traitements

Voie sous-cutanée	14
Voie intra-veineuse	5
Voie sous-cutanée et intra-veineuse	4
Ne sait pas	6

Les nombres correspondent au nombre de médecins ayant indiqué avoir des patients traités par la voie d'administration indiquée.

3.3. Problématiques rencontrées

Huit médecins ont indiqué avoir déjà été sollicités pour des questions liées aux antiTNF α (28%), les 2 raisons les plus souvent évoquées étant une plus grande facilité de prendre rendez-vous avec le généraliste qu'avec le spécialiste (n=7), et une distance géographique plus courte entre le domicile et le cabinet du généraliste qu'entre le domicile et le centre de référence du spécialiste (n=5). Un praticien évoque une confiance altérée des patients envers le spécialiste (« manque d'informations et de dialogue de la part des spécialistes »). Un praticien rapporte une nécessité de la part des patients « d'avoir un avis sur la réelle nécessité du traitement et la validation du médecin [de proximité] ».

Motifs de consultation chez le praticien de ville concernant un traitement par antiTNF α

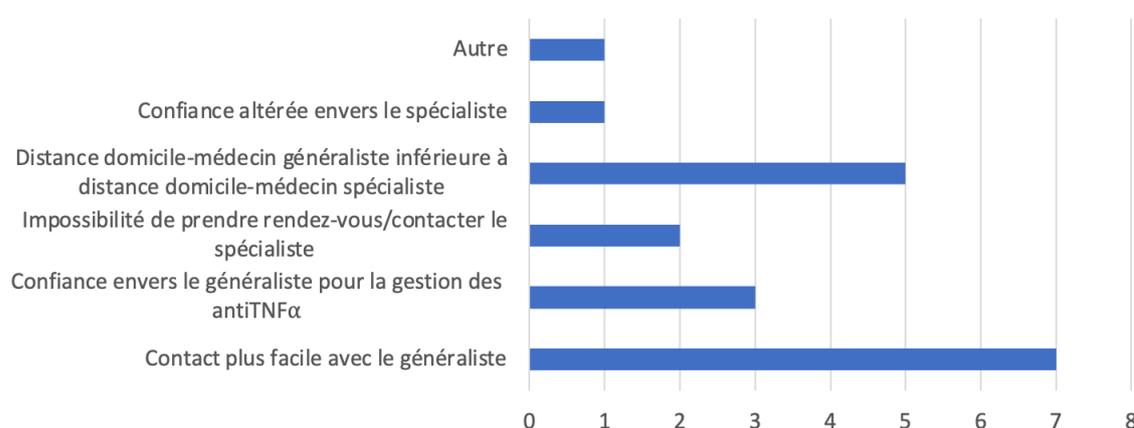


Figure 10 : Motifs de consultation chez le praticien de ville plutôt que chez le spécialiste

Les plus fréquents motifs de recours au médecin de proximité étaient :

- L'organisation de soins d'urgence/programmés (n=6, 21%) ;
- L'oubli d'une prise médicamenteuse (n=5, 17%) ;
- La survenue d'effets indésirables (n=5, 17%), avec en premier lieu des perturbations du bilan biologique et la survenue d'éruptions cutanées.

Un des médecins interrogés a indiqué avoir été sollicité pour des « questions concernant la sécurité et l'efficacité du produit ».

Domaines concernés par les questions

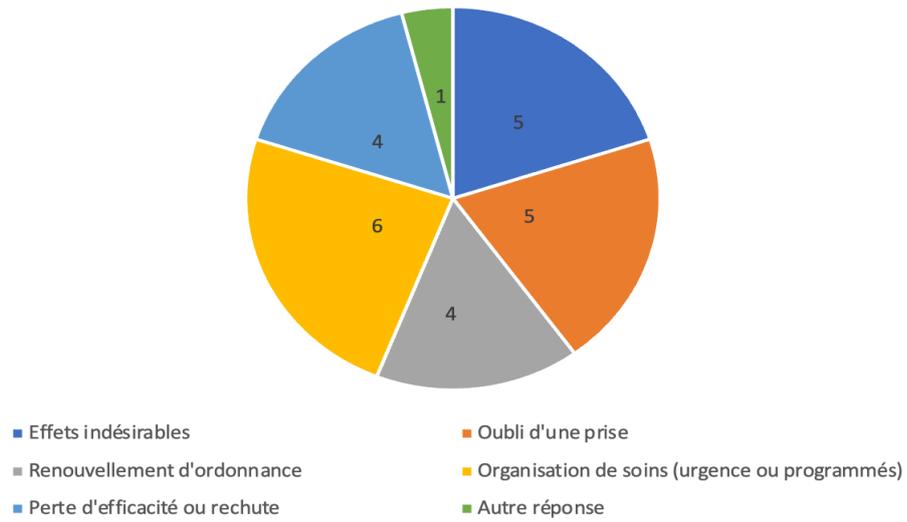


Figure 11 : Domaines concernés par les questions aux médecins de proximité

Effets indésirables des antiTNF α rapportés aux médecins de proximité

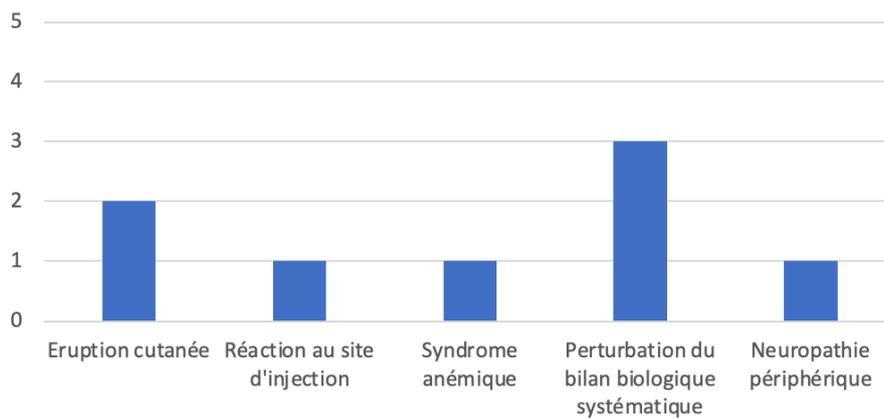


Figure 12 : Effets indésirables des antiTNF α rapportés aux médecins de proximité

Douze praticiens indiquaient avoir déjà été sollicités pour des problématiques générales impliquant secondairement une adaptation de traitement (41%), notamment en cas de syndrome infectieux/hyperthermie (n=12, 41%), de contagé infectieux (n=7, 24%), ou d'infection au SARS-COV-2 (n=6, 21%).

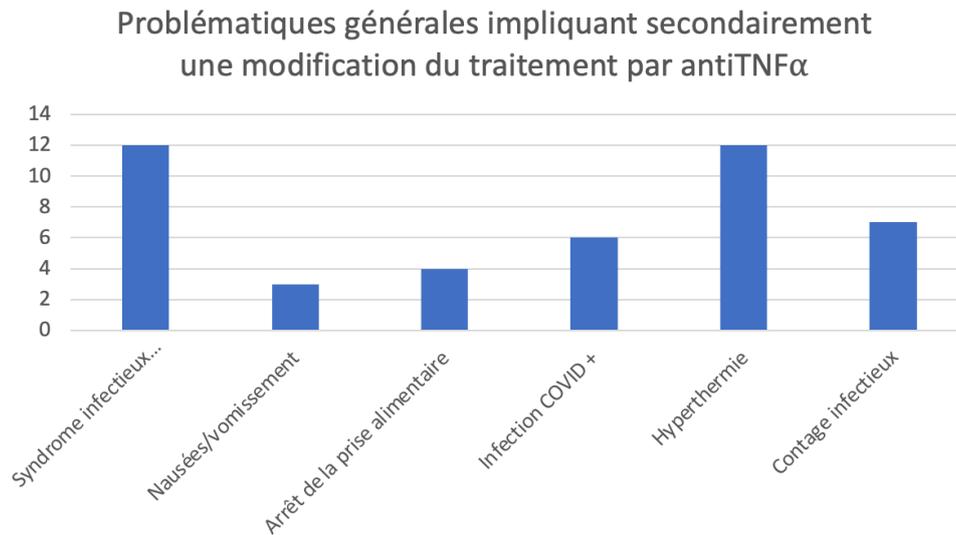


Figure 13 : Problématiques générales impliquant secondairement une modification du traitement par antiTNF α

Parmi l'ensemble des praticiens répondants, 9 ont répondu avoir déjà été mis en difficulté devant une impossibilité de trouver l'information correspondant à la question du patient (31%), 1 a indiqué avoir déjà ressenti une impression de manque de confiance des parents vis-à-vis de sa réponse (3%) et 2 ont rapporté une difficulté par manque de connaissances (7%).

3.4. Contenu souhaité des fiches

L'ensemble des praticiens répondants était favorable à la création d'une fiche synthèse de recommandations. Vingt-sept d'entre eux souhaitaient y voir mentionnées des sources d'informations utiles (93%). Vingt-six d'entre eux (90%) souhaitaient y voir apparaître les indications d'adaptation thérapeutique, notamment des médicaments qu'ils pourraient être amenés à prescrire au quotidien et qui pourraient interagir avec les antiTNF α . Vingt-et-un médecins répondants étaient intéressés par le recensement des examens

complémentaires à proposer si nécessaire (72%), et enfin 25 d'entre eux (86%) souhaitaient voir apparaître sur la fiche des numéros utiles à contacter.

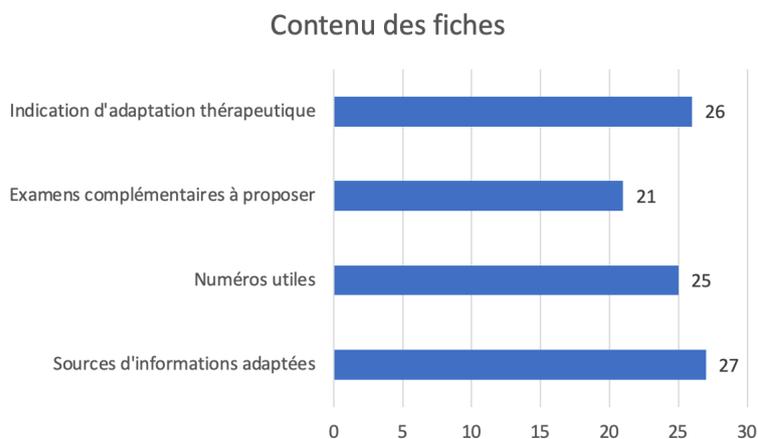


Figure 14 : Contenu souhaité dans les fiches synthèses de recommandations selon les médecins interrogés

4. Discussion

L'objectif principal de notre étude était donc de déterminer si les médecins de ville étaient intéressés par l'élaboration d'une fiche synthèse de recommandations pour la gestion des antiTNF α en médecine pédiatrique de ville. Nous avons pu constater que parmi notre cohorte initiale de 155 praticiens, au moins 32 (21%) ne s'étaient pas sentis assez concerné(e)s pour répondre à notre questionnaire (soit par absence de patient suivi à l'heure actuelle, soit par surcharge de travail).

Cependant, parmi les 19% ayant répondu, l'ensemble de ces médecins s'était exprimé favorablement à cette proposition. Ce résultat est concordant avec ceux d'études antérieures, où les médecins de ville étaient demandeurs de fiches d'aides à la pratique comme pour la gestion de l'obésité (83) ou de cancers (avec les fiches de www.e-cancer.fr, élaborées notamment par l'Institut National du Cancer) (84,85).

Ce résultat est également superposable à celui d'une étude de 2018, où les médecins généralistes interrogés se montraient enclins à une meilleure formation concernant les biothérapies dans les rhumatismes inflammatoires chez l'adulte (87). Ces observations confirment une des hypothèses de départ de notre étude concernant le caractère utile dans la pratique quotidienne de la réalisation d'un tel travail.

Concernant le faible taux de réponse, il est lui aussi concordant à celui d'autres études antérieures menées sur le comportement des médecins généralistes quant à la gestion des biothérapies dans le cadre de rhumatismes chroniques de l'adulte (88) (86). Il peut par ailleurs être expliqué par une diminution des médecins actifs réguliers, et une diminution de l'exercice libéral à temps plein, comme le montre l'Atlas de la Démographie Médicale de juin 2023 (89) publié par le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) : la majoration de la charge de travail des médecins qui en découle peut notamment expliquer les 12% interrogés qui n'ont « pas eu le temps de répondre ».

La majorité des praticiens répondants avait une faible cohorte de patients pédiatriques sous antiTNF α , ce qui est concordant avec la littérature car malgré un pic de fréquence chez l'adolescent/le jeune adulte, les MICI pédiatriques restent des maladies rares (prévalence de 58,9 à 66,3 cas pour 100 000 habitants en Europe de l'Ouest dans une étude internationale multicentrique de 2022 (90)), tout comme l'AJI (8,3 cas sur 100 000 enfants caucasiens selon une étude britannique de 2018 (91)).

Notre objectif secondaire était de déterminer quelles problématiques ces médecins avaient pu rencontrer dans la gestion de ces traitements, afin d'élaborer une fiche synthèse conforme à leurs attentes. Comme dans les études précédemment menées dans le cadre de patientèles adultes, les médecins interrogés étaient majoritairement demandeurs d'une information claire, concise, et facilement accessible (86,87).

L'antiTNF α utilisé le plus fréquemment par les patients des médecins répondants était l'Adalimumab, l'un des antiTNF α le plus fréquemment utilisé dans les pathologies étudiées car son utilisation SC facilite notamment le quotidien de nombreux patients (en comparaison avec un traitement IV). Le fait que la plupart des patients des praticiens répondants soit des patients sous antiTNF α SC peut être expliqué car, les patients sous traitement IV ayant un contact plus régulier avec le personnel intrahospitalier, ils ont plus d'occasions de leur poser des questions si nécessaires (comparativement aux patients sous thérapeutique SC).

Les raisons rapportées par les patients pour expliquer un contact du généraliste et non pas du spécialiste étaient non seulement des justifications sur le plan pratique (facilité de prise de rendez-vous/distance plus courte), mais aussi des arguments concernant la confiance (confiance envers le généraliste/confiance altérée envers le spécialiste/nécessité de validation de l'indication par le spécialiste). Cela est expliqué par la nature même de la médecine de proximité : pour une médecine de proximité efficace, notamment dans la prévention, une relation de confiance est nécessaire (92). Si celle-ci est bien menée, elle permet un système de santé non seulement plus efficace mais aussi de meilleure qualité. Cela peut donc mener non seulement à une relation de confiance envers le médecin de proximité, mais en comparaison, avec un spécialiste vu de manière moins régulière et sur une plus faible durée, une relation de confiance moins ancrée et donc une moins grande facilité à poser des questions si nécessaire.

Concernant les différentes questions posées aux praticiens sur la gestion des antiTNF α , les sujets les plus fréquemment évoqués étaient l'organisation de soins d'urgence/programmés, l'oubli de réalisation d'une dose, ou la survenue d'effets indésirables (en premier lieu éruption cutanée ou perturbation du bilan biologique), ce qui confirme les résultats de Grosdemange et al., 2011 (86), obtenus dans le cadre d'un travail antérieur similaire mené sur une patientèle adulte sous antiTNF α .

Concernant la programmation de soins intercurrents ou l'oubli d'une dose, un des rôles majeurs du médecin de proximité est la coordination des différents intervenants et soins dans le parcours du patient. Il est donc concordant que les patients s'orientent vers leur généraliste pour ce type de question. Par ailleurs, depuis 2020 le renouvellement de prescription des antiTNF α n'est plus limité aux spécialistes : l'Adalimumab, l'Etanercept, le Golimumab et le Certolizumab peuvent être renouvelés par les praticiens de ville (93). Cela contribue donc à augmenter le nombre de consultations pour ce type de motifs.

Comme nous l'avons évoqué plus haut, les réactions au point d'injection sont les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec les antiTNF α . Quant aux perturbations du bilan biologique, elles peuvent être dues aux pathologies inflammatoires (cytolyse, anémie inflammatoire) comme aux thérapeutiques, voire à des événements intercurrents (viroses), et peuvent ainsi susciter de nombreuses questions de la part des patients et de leur famille.

Les médecins interrogés étaient demandeurs de sources d'informations adéquates afin de répondre aux problématiques de leurs patients. Cela est concordant avec des études antérieures (86,88), mettant en évidence que les médecins de proximité se considèrent mal informés sur ce type de thérapeutiques.

L'un des points forts de notre étude a été l'adressage de questionnaires directement aux professionnels de santé avec la possibilité de compléter des réponses (notamment par les « autres réponses »), ce qui a permis aux praticiens d'exprimer avec précision leurs besoins. D'autre part, comparativement au travail mené par Grosdemange et al., 2011 (86), l'avancée de la recherche clinique a permis plusieurs adaptations de

recommandations, l'un des principaux étant que des traitements prophylactiques sont envisageables en cas de contagio infectieux, notamment varicelleux ou tuberculeux.

Les limites de notre étude ont notamment été l'envoi des questionnaires par courrier ou la relance téléphonique, nécessitant à chaque fois l'intervention d'un tiers pour joindre le praticien concerné (employé(e) de poste, secrétaire médical(e)...) majorant ainsi le risque que le praticien ne réponde pas au questionnaire/à la relance.

D'autre part, nous avons arbitrairement intégré les 2 praticiens ayant donné respectivement comme nom de traitement l'Omalizumab et le Tocilizumab comme ayant possiblement également des patients sous antiTNF α , prenant le risque d'artificiellement majorer le taux de réponse.

Enfin, il est également important de noter que les maladies inflammatoires pédiatriques restent des maladies rares, et à ce titre peu d'enfants sont sous antiTNF α : il existe donc peu de recommandations pédiatriques pures, avec parfois la nécessité d'étendre les recommandations adultes aux patients pédiatriques.

5. Conclusion

La médecine de ville est parfois le premier interlocuteur des patients et de leurs parents concernant la gestion quotidienne de leurs traitements, même dans le cadre de maladies chroniques habituellement suivies majoritairement en centre de référence. La pandémie de 2019-2021 nous a montré que ces praticiens pouvaient tendre de plus en plus, devant une limitation de l'accès aux soins, à devoir gérer des interrogations et problématiques qui antérieurement n'étaient pas toujours de leur ressort.

Des études antérieures ont déjà mis en évidence la demande des médecins de proximité de fiches synthèses d'informations pouvant les guider dans leur pratique quotidienne. Cependant, peu d'études ont été menées dans ce thème dans le cadre de patientèles pédiatriques.

D'autre part, l'évolution constante de la recherche médicale nécessite des mises à jour régulières des fiches existantes, notamment sur des thérapeutiques récentes comme les antiTNF α .

Il pourrait donc paraître pertinent d'étendre ce type de travail à d'autres thérapeutiques, afin de répondre le plus possible à la demande des médecins de ville, et ainsi de fluidifier leur pratique.

Annexes

Annexe 1

Problématiques rencontrées dans la gestion des antiTNF α en population pédiatrique dans le cadre de la médecine de ville (pédiatrie, médecine générale) – Aide à l'élaboration d'une fiche synthèse

- 1) Nom du praticien :
- 2) Spécialité :
- 3) Coordonnées de contact :
- 4) Combien de patients sous antiTNF α votre patientèle compte-t-elle ?
 - Moins de 5
 - 5 à 10
 - 10 à 20
 - Plus de 20

- 5) Dans quel contexte sont-ils traités ?
 - Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (RCH, Crohn)
 - Rhumatismes inflammatoires (AJI, LED,...)
 - Uvéite inflammatoire
 - Autre réponse

- 6) Quel(s) est/sont le(s) traitement(s) utilisé(s) ?
 - INFLIXIMAB (REMSIMA[®], REMICADE[®], FLIXABI[®], INFLECTRA[®], ZESSLY[®])
 - ADALIMUMAB (HUMIRA[®], AMGETIVA[®], IMRALDI[®], IDACIO[®], HYRIMOZ[®], HULIO[®], YUFLYMA[®], AMSPARITY[®])
 - GOLIMUMAB (SIMPONI[®])
 - CERTOLIZUMAB (CIMZIA[®])
 - ETANERCEPT (ENBREL[®], BENEPALI[®], ERELZI[®])

- 7) Et sous quelle forme ?
 - Intraveineuse (IV)
 - Sous cutanée (SC)

- 8) Parmi ces patients, certains s'orientent-ils vers vous avec des questions concernant leur traitement ?
 - Oui
 - Non (passez directement à la question 11)

Si oui,

9) Pour quelles raisons ?

- Prise de rendez-vous/contact plus facile avec le généraliste que le spécialiste
- Confiance envers le généraliste pour la gestion des antiTNF α
- Impossibilité de prendre un rdv/de contacter le spécialiste
- Distance domicile-médecin de proximité inférieure à celle domicile-spécialiste
- Confiance altérée envers le spécialiste
- Autre réponse

10) Quels sont les domaines concernés par lesdites questions ?

- Effets indésirables ?
 - o Éruption cutanée
 - o Réaction au site d'injection
 - o Syndrome anémique
 - o Perturbation du bilan biologique systématique : cytolyse, cytopénie
 - o Neuropathies périphériques : trouble de la proprioception, altération de la motricité fine
- Oubli d'une prise ?
- Renouvellement d'ordonnance ?
- Organisation de soins d'urgence ou programmés pouvant intervenir (plaie, soins dentaires, chirurgie programmée)
- Perte d'efficacité ou rechute
- Autre réponse

11) Parmi ces patients, certains s'orientent-ils vers vous initialement pour une problématique générale, impliquant secondairement une adaptation du traitement par antiTNF α ?

- Oui
- Non (passez directement à la question 13)

Si oui,

12) Laquelle/lesquelles ?

- Syndrome infectieux intercurrent
- Nausées/vomissements
- Arrêt de la prise alimentaire
- Infection COVID +
- Hyperthermie
- Contage infectieux
- Autre réponse

13) Vous êtes-vous déjà senti(e) en difficulté quant à la réponse à une de ces questions ?

- Oui
- Non (passez directement à la question 15)

14) Si oui, pour quel motif ?

- Impossibilité de trouver la source d'information adéquate
- Impression d'un manque de confiance des parents/du patient vis-à-vis de votre réponse
- Autre réponse

15) Seriez-vous intéressé(e) par l'élaboration d'une fiche synthèse de recommandations pour la gestion des antiTNF α dans le cadre de la médecine de ville ?

- Oui
- Non

16) Si oui, quels points souhaiteriez-vous voir abordés dans cette fiche ?

- Sources d'informations adaptées
- Numéros utiles à contacter
- Examens complémentaires à proposer
- Indications d'adaptation thérapeutique
- Autre réponse

Merci pour votre temps et votre participation

Claire MORIN

Dr Solen RAYMOND

Annexe 2

Fiche synthèse de recommandations concernant la gestion des antiTNF α à destination des praticiens de ville

Questions concernant les antiTNF α

Effets indésirables :

- Éruption cutanée

40% des patients présentant un psoriasis induit par les antiTNF α verront leurs symptômes s'améliorer par une corticothérapie locale (1). En cas d'échec, un arrêt des antiTNF α est à discuter. Un relais par une autre molécule antiTNF α peut également être envisagé, à discuter au cas par cas avec le médecin spécialiste (1).

- Réaction au site d'injection

Sortir le produit du réfrigérateur (30 minutes à température ambiante avant l'injection) permet une diminution du risque de douleur ou de réaction au point d'injection (2). L'utilisation d'un patch EMLA ou d'une poche glacée avant l'injection est également possible.

- Syndrome anémique/perturbation du bilan biologique

Une pancytopenie, une anémie aplasique ou une anémie hémolytique (3) doivent être recherchés notamment en cas de signe fonctionnel anémique (pâleur, asthénie, gingivorragies, ecchymoses multiples, fièvre prolongée). Elles imposent un arrêt du traitement et une évaluation clinico-biologique rapide à la recherche notamment d'une infection sous-jacente (4).

Une cytolysse >2 fois la normale peut apparaître chez jusqu'à 6% des patients sous antiTNF α (5). La moitié d'entre elles ne sont pas dues au traitement mais à des causes externes : il est indispensable de rechercher des étiologies sous-jacentes (prises de toxiques, viroses). Une résolution spontanée est fréquente, avec une durée médiane de 17 semaines (5).

- Neuropathies périphériques : trouble de la proprioception, altération de la motricité fine.

La survenue de symptômes de neuropathie périphérique doit conduire à une suspension du traitement (6), qui permet habituellement une résolution des signes.

Oubli d'une prise :

En cas d'oubli de réalisation d'une injection sous-cutanée, celle-ci doit être réalisée dès que le patient s'en aperçoit (7). Si l'oubli est inférieur à 2 semaines, la poursuite du calendrier thérapeutique initial est possible. Si l'oubli est supérieur à 2 semaines, un nouveau calendrier est à établir à partir de la date de cette injection (7).

Renouvellement d'ordonnance :

Depuis novembre 2020, le renouvellement de prescription des antiTNF α n'est plus limité aux spécialistes. L'Adalimumab, l'Etanercept, le Golimumab et le Certolizumab peuvent être renouvelés par les praticiens de ville (8).

Organisation de soins d'urgence ou programmés pouvant intervenir dans le traitement (plaie, soins dentaires, chirurgie programmée) :

En cas de brûlure sévère et étendue, une suspension des antiTNF α est recommandée jusqu'à cicatrisation complète (9).

Les soins dentaires peuvent être séparés en 2 catégories : invasifs (susceptibles d'induire une infection locale, à distance ou générale) et non invasifs. En cas de soins non invasifs (soins non sanglants), il n'y a pas d'indication à une antibioprophylaxie, et pas de nécessité d'un arrêt des antiTNF α (9). En cas de soins invasifs, une antibioprophylaxie est recommandée, ainsi qu'un arrêt du traitement pour une durée de 3 à 5 demi-vies avant l'intervention, selon les recommandations de l'American Academy of Dermatology et de la British Society for Rheumatology (9). Quant au détartrage, une antibioprophylaxie peut être mise en place, mais il n'y a pas d'indication à une suspension des antiTNF α .

En cas de chirurgie d'urgence, il est nécessaire d'arrêter les antiTNF α , de discuter une antibioprophylaxie en cas de chirurgie à risque septique, et de ne reprendre le traitement qu'à l'issue de la cicatrisation complète et en l'absence d'infection (9), en pratique au moins 15 jours après la chirurgie.

Pour les endoscopies digestives, avec ou sans biopsie, il n'est pas nécessaire de suspendre le traitement antiTNF α (9).

Perte d'efficacité du traitement/rechute :

En cas de perte d'efficacité, une possibilité d'auto-immunisation contre les antiTNF α est à envisager (10). Une recherche d'auto-anticorps, notamment en cas d'un traitement par Infliximab, est nécessaire.

En cas d'apparition de symptômes en faveur d'une maladie auto-immune/inflammatoire inconnue lors de l'introduction des thérapeutiques (lupus, vascularite,...), une suspension du traitement est nécessaire (6). En cas d'atteinte viscérale prouvée, ou de progression rapide, il est possible d'envisager un traitement spécifique (corticoïdes/immunosuppresseurs/immunoglobulines).

Problématiques générales impliquant potentiellement secondairement une adaptation thérapeutique des antiTNF α

Syndrome infectieux intercurrent, nausées/vomissements, arrêt de la prise alimentaire :

Un arrêt du traitement est nécessaire en cas de suspicion d'infection (bactérienne ou virale) évolutive (11). Le patient doit être hospitalisé en cas de signes généraux. En l'absence de ceux-ci, l'hospitalisation n'est pas requise mais des prélèvements à visée étiologique doivent être réalisés.

En cas d'infection bactérienne des voies aériennes supérieures, la prise en charge est la même que pour la population générale (11).

En cas d'infection herpétique non grave, un traitement par Valaciclovir per os est à débiter dès les premiers symptômes (11).

Si un traitement antiinfectieux a été nécessaire, une reprise des antiTNF α n'est possible qu'après guérison clinique et 8 jours d'arrêt du traitement antiinfectieux (11).

Infection COVID + :

Une positivité au SARS-COV-2 n'est pas en elle-même une contre-indication à la réalisation des antiTNF (12). Elle est à envisager de la même manière que les autres infections virales, en fonction des symptômes. Le caractère fébrile d'une infection à SARS-COV-2 est quant à lui une indication à une suspension temporaire du traitement (au moins 48h) (13).

Hyperthermie :

Une contre-indication temporaire (au moins 48h) des antiTNF α est nécessaire en cas de fièvre (13) (14). Ne pas hésiter à réaliser un bilan biologique (NFS, CRP) selon le contexte (14).

Attention au risque d'insuffisance surrénale si corticothérapie prolongée arrêtée récemment (13).

En cas d'argument pour une poussée inflammatoire (gonflement articulaire, raideur/flessum, douleur, surtout si à prédominance matinale), possibilité de reprendre les AINS à dose adaptée et réévaluation à 1 mois (13). Éviter les corticoïdes per os, sauf protocole particulier (notamment dans l'AJI polyarticulaire faible dose 0,2-0,3mg/kg/j) (13).

Contage infectieux :

En cas de contage varicelleux, des immunoglobulines spécifiques ou polyvalentes peuvent être administrées (10).

En cas de contage tuberculeux (14) :

- Si tuberculose latente, la reprise du traitement antiTNF α est possible après au moins 3 semaines de traitement antituberculeux ;
- Si tuberculose maladie, la reprise du traitement par antiTNF α est possible après guérison et au moins 2 mois de traitement antituberculeux.

Mise à jour vaccinale :

Il est recommandé de maintenir un délai de 4 semaines entre la réalisation d'un vaccin vivant et la (ré)introduction d'un traitement par antiTNF α (15).

Les vaccins inactivés peuvent être administrés sans aucune restriction particulière (10), notamment la vaccination antigrippale annuelle (14).

Lors d'un traitement par biothérapie, les vaccins vivants sont à discuter avec le centre de référence :

- Le rappel ROR peut être envisagé ;
- La vaccination contre le VZV peut être considérée en l'absence d'immunité.

Le délai pour la réalisation d'un vaccin vivant à l'issue de l'arrêt d'une biothérapie est de 3 mois (10).

En cas de voyage, la vaccination anti-hépatite A est recommandée avant un séjour en Afrique, Asie et Amérique du Sud (16).

Numéros à contacter

CHU de Rouen – Consultations de Rhumatologie Pédiatrique
02 32 88 06 96

CHU de Rouen – Consultations d'Hépatogastro-Entérologie Pédiatrique
02 32 88 06 18

Adaptations thérapeutiques

Concernant des possibles adaptations thérapeutiques de médicaments du quotidien du fait de la mise sous antiTNF α d'un patient, nous avons utilisé la fonction « Analyse d'Ordonnance » du Vidal pour évaluer d'éventuelles interactions médicamenteuses.

Aucune adaptation thérapeutique n'est nécessaire pour les médicaments suivants en cas de traitement concomitant par antiTNF α :

- Amoxicilline
- Amoxicilline – Acide Clavulanique
- Cefpodoxime proxétil
- Cetirizine
- Desloratadine
- Fluticasone (avec ou sans Salmétérol)
- Macrogol
- Paracétamol
- Racécadotril

Sources utiles

- (1) Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2016;137(1):19-27.
- (2) Club Rhumatismes et Inflammations. Indications antiTNF dans l’AJI. nov 2020;13.
- (3) AL-Ansari RY, Khuraim AAl, Abdalla L. Remsima (a Tumor Necrosis Factor (TNF) - α Inhibitor) induced hemolysis in a patient with Crohn’s disease - Case report. sept 2021; Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1016/j.amsu.2021.102768>
- (4) Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* août 2006;20(4):757-90.
- (5) Shelton E, Chaudrey K, Sauk J, Khalili H, Masia R, Nguyen DD, et al. New onset idiosyncratic liver enzyme elevations with biological therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* mai 2015;41(10):972-9.
- (6) Caramaschi P, Bambara LM, Pieropan S, Tinazzi I, Volpe A, Biasi D. Anti-TNFalpha blockers, autoantibodies and autoimmune diseases. *Joint Bone Spine.* juill 2009;76(4):333-42.
- (7) Vidal. Simponi. 23 janv 2024;
- (8) Actualité - Modification des conditions de prescription et délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie, ophtalmologie - ANSM. 2 nov 2020; 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>
- (9) Club Rhumatismes et Inflammations. Conduite à tenir concernant les antiTNF en cas de chirurgie. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Chirurgie.pdf
- (10) Quartier-Dit-Maire P, Belot A, Breton S, Carbasse A, Devauchelle V, Fautrel B, et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins pour les AJI. 2023;
- (11) Club Rhumatismes et Inflammations. Conduite à tenir concernant les antiTNF en cas de syndrome infectieux. nov 2020; Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Infections_ViroBacterio.pdf
- (12) Licciardi F, Giani T, Baldini L, Favalli EG, Caporali R, Cimaz R. COVID-19 and what pediatric rheumatologists should know: a review from a highly affected country. *Pediatr Rheumatol Online J.* 22 avr 2020;18:35.
- (13) RESRIP. Fiche à destination du médecin traitant - Urgences.
- (14) Groupe d’Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Checklist antiTNF. Disponible sur: <https://www.getaid.org/recommandations/check-list-anti-tnf>
- (15) Club Rhumatismes et Inflammations. Conduite à tenir concernant les antiTNF en cas de vaccinations. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Vaccination.pdf
- (16) RESRIP. Fiche à destination du médecin traitant - Prévention & traitement de fond. Disponible sur: <https://www.resrip.fr/fiches-pratiques>

Bibliographie

1. Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares. Maladie auto-immune : les réponses à vos questions. Disponible sur: <https://www.fai2r.org/les-types-de-pathologies/maladie-auto-immune/>
2. Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflamm Res.* juill 2013;62(7):641-51.
3. Bradley J. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol.* janv 2008;214(2):149-60.
4. Lindhaus C, Tittelbach J, Elsner P. Cutaneous side effects of TNF-alpha inhibitors. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* mars 2017;15(3):281-8.
5. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood.* 19 janv 2012;119(3):651-65.
6. Moelants EA, Mortier A, Van Damme J, Proost P. Regulation of TNF- α with a focus on rheumatoid arthritis. *Immunol Cell Biol.* juill 2013;91(6):393-401.
7. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol.* 1 janv 2015;27(1):55-62.
8. Van Horssen R, Ten Hagen TLM, Eggermont AMM. TNF- α in Cancer Treatment: Molecular Insights, Antitumor Effects, and Clinical Utility. *The Oncologist.* 1 avr 2006;11(4):397-408.
9. Allen PB, Lindsay H, Tham TC. How do patients with inflammatory bowel disease want their biological therapy administered? *BMC Gastroenterol.* déc 2010;10(1):1.
10. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther.* févr 2008;117(2):244-79.
11. Subedi S, Gong Y, Chen Y, Shi Y. Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events. *Drug Des Devel Ther.* juill 2019;Volume 13:2491-502.
12. Caramaschi P, Bambara LM, Pieropan S, Tinazzi I, Volpe A, Biasi D. Anti-TNFalpha blockers, autoantibodies and autoimmune diseases. *Joint Bone Spine.* juill 2009;76(4):333-42.
13. Descamps V. Étanercept. *Ann Dermatol Vénéréologie.* juin 2019;146(6-7):474-7.
14. Lapadula G, Marchesoni A, Armuzzi A, Blandizzi C, Caporali R, Chimenti S, et al. Adalimumab in the Treatment of Immune-Mediated Diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol.* janv 2014;27(1_suppl):33-48.
15. Ellis CR, Azmat CE. Adalimumab. *StatPearls.* 2023;
16. Mazumdar S, Greenwald D. Golimumab. *MAbs.* 2009 Sep-Oct;1(5):422-31.
17. Melo AT, Campanilho-Marques R, Fonseca JE. Golimumab (anti-TNF monoclonal antibody): where we stand today. *Hum Vaccines Immunother.* 3 juin 2021;17(6):1586-98.
18. Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *MAbs.* 2010 Mar-Apr;2(2):137-47.
19. Charles J. Certolizumab. *Ann Dermatol Vénéréologie.* juin 2019;146(6-7):487-91.
20. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2016;137(1):19-27.
21. Licciardi F, Giani T, Baldini L, Favalli EG, Caporali R, Cimaz R. COVID-19 and what pediatric rheumatologists should know: a review from a highly affected country.

Pediatr Rheumatol Online J. 22 avr 2020;18:35.

22. Yang LS, Dowling D. A Rare Complication of Infliximab. *Gastroenterology*. mai 2018;154(6):e5-6.
23. Van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 1 févr 2021;15(2):171-94.
24. AL-Ansari RY, Khuraim AAl, Abdalla L. Remsima (a Tumor Necrosis Factor (TNF) - α Inhibitor) induced hemolysis in a patient with Crohn's disease - Case report. sept 2021; Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1016/j.amsu.2021.102768>
25. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. août 2006;20(4):757-90.
26. Shelton E, Chaudrey K, Sauk J, Khalili H, Masia R, Nguyen DD, et al. New onset idiosyncratic liver enzyme elevations with biological therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2015;41(10):972-9.
27. De Felice KM, Kane S. Safety of anti-TNF agents in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2021;148(3):661-7.
28. Felley C. TNF-alpha blockers in inflammatory bowel diseases: Practical consensus recommendations and a user's guide. *Swiss Med Wkly*. 16 mai 2009;
29. Faure P. Surveillance sous immunosuppresseurs et anti-TNF. *Hegel*. 2011;N° 2(2):56.
30. Inserm. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
31. Hugot JP, Martinez-Vinson C, Viala J, Cézard JP. Particularités des MICI chez l'enfant. Lévy P, éditeur. *Post'U FMC-HGE*. 2011;95-104.
32. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. juin 2004;18(3):509-23.
33. Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie. Maladie de Crohn - CNPHGE. 2 mars 2020; Disponible sur: <https://www.cnp-hge.fr/maladie-de-crohn/>
34. Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. Rectocolite hémorragique | SNFGE.org. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/rectocolite-hemorragique-0>
35. Aurelien Amiot, Stéphanie Viennot, Mathieu Uzzan, Pauline Rivière, Guillaume Le Cosquer, Clara Yzet, Amélie Biron, Cyrielle Gilletta, Vered Abitbol, Lucine Vuitton, Maria Nachury, Marion Simon, André-Jean Remy, Stéphane Nahon, Patrick Faure, Lucas Guillo, Pauline Wils, Hédia Bixi, Anne Bourrier, Mélanie Serrero, Ludovic Caillo, Guillaume Bouguen, David Laharie. Recommandations de pratique pour le diagnostic et la prise en charge de la rectocolite hémorragique (version courte): *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 mars 2022;29(3):297-333.
36. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. déc 2017;26(6):349-55.
37. Carvalho RS, Abadom V, Dilworth HP, Thompson R, Oliva-Hemker M, Cuffari C. Indeterminate colitis: A significant subgroup of pediatric IBD: *Inflamm Bowel Dis*. avr

2006;12(4):258-62.

38. Beaugerie L, Abitbol V, Amiot A, Faure P. Bilan au diagnostic de MICI. févr 2014;
39. Ponsky T, Hindle A, Sandler A. Inflammatory Bowel Disease in the Pediatric Patient. Surg Clin North Am. 1 juin 2007;87(3):643-58.
40. Larrey D. Complications hépatiques du traitement des MICI. Greff M, éditeur. Post'U FMC-HGE. 2009;13-8.
41. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, et al. Evaluation of the Pediatric Crohn Disease Activity Index: A Prospective Multicenter Experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 41(4).
42. Lester RS, Knowles SR, Shear NH. The risks of systemic corticosteroid use. Dermatol Clin. avr 1998;
43. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. Endocrine. avr 2012;41(2):183-90.
44. Preece MA. The effect of administered corticosteroids on the growth of children. Postgrad Med J. 1 oct 1976;52(612):625-30.
45. Allen DB. Growth suppression by glucocorticoid therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. sept 1996;25(3):699-717.
46. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - Humira. 19 mai 2021; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18987_HUMIRA_RCH_pediatrique_PIC_EI_AvisDef_CT18987_EPI732.pdf
47. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence - Remicade. 23 juin 2021; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19141_REMICADE_PIC_REEV_Psobioteq_AvisDef_CT19141.pdf
48. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Certolizumab Pegol: CIMZIA®. 2 sept 2019; Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/certolizumab-pegol-cimzia>
49. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Golimumab SIMPONI®. juin 2020; Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-golimumab-simoni>
50. Shah P, McDonald D. Vedolizumab: An Emerging Treatment Option for Pediatric Inflammatory Bowel Disease. J Pediatr Pharmacol Ther. 1 déc 2021;26(8):795-801.
51. Amiot A. Quelles biothérapies en première ligne dans la rectocolite hémorragique ? 2021; Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2021-paris/quelles-biotherapies-en-premiere-ligne-dans-la-rch/>
52. Girard A, Rochereau N, Roblin X, Genin C, Paul S. Rôle et ciblage de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ dans la physiopathologie des MICI et de l'infection par le VIH. médecine/sciences. oct 2015;31(10):895-903.
53. Conrad MA, Stein RE, Maxwell EC, Albenberg L, Baldassano RN, Dawany N, et al. Vedolizumab Therapy in Severe Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Inflamm Bowel Dis. oct 2016;22(10):2425-31.
54. Conrad MA, Kelsen JR. The Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Biologic Therapies. Curr Gastroenterol Rep. août 2020;22(8):36.

55. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Stelara - Suivi médical et risques secondaires. 2016; Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lustekinumab-stelara>
56. Amandine Rubio, Frank Ruemmele. Indications et utilisation des immunosuppresseurs dans les MICI. Médecine Thérapeutique Pédiatrie. 1 juill 2011;14(3):197-202.
57. Cara CJ, Pena AS, Sans M, Rodrigo L, Guerrero-Esteo M, Hinojosa J, et al. Reviewing the mechanism of action of thiopurine Published: 2004.11.01 drugs: Towards a new paradigm in clinical practice. Med Sci Monit.
58. Benkov K, Lu Y, Patel A, Rahhal R, Russell G, Teitelbaum J, et al. Role of Thiopurine Metabolite Testing and Thiopurine Methyltransferase Determination in Pediatric IBD. J Pediatr Gastroenterol Nutr. mars 2013;56(3):333-40.
59. Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie. Méthotrexate – CREGG. Disponible sur: <https://www.cregg.org/commissions/mici/outils-mici/comment-prescrire-les-traitements-des-mici/methotrexate/>
60. Coopman S, Willot S, Ley D. Prise en charge médicale de la Maladie de Crohn Pédiatrique : selon la dernière mise à jour des lignes directrices ECCO-ESPGHAN 2021. Disponible sur: <https://www.gfhn.org>
61. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçocu Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. Balk Med J. 15 mars 2017;34(2):90-101.
62. Jakubovic BD, Frčpc AD, Frčpc PMW. Methotrexate-induced pulmonary toxicity. 2013;20(3).
63. Quartier-Dit-Maire P, Belot A, Breton S, Carbasse A, Devauchelle V, Fautrel B, et al. Protocole National de Diagnostic et de Soins pour les AJI. 2023;
64. Seknaji N, Rachidi W, Janani S, Etaouil N, Mkinsi O. Quels outils d'évaluation pour les arthrites juvéniles idiopathiques ?
65. Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares. Formes polyarticulaires d'AJI. Disponible sur: <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/arthrites-juvéniles-idiopathiques/forme-polyarticulaire-fr-2/generalites/#anchor4>
66. Club Rhumatismes et Inflammations. Indications antiTNF dans l'AJI. nov 2020;13.
67. Brevet P, Curie A, Princivil C, Zarnitsky C, Boulay C, Alcaix D. Effet indésirable rare d'un anti-IL-1RA. Rev Médecine Interne. mai 2020;41(5):343-5.
68. Cimaz R, Maioli G, Calabrese G. Current and emerging biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Expert Opin Biol Ther. 2 juill 2020;20(7):725-40.
69. Sève P, Bodaghi B, Trad S, Sellam J, Bellocq D, Bielefeld P, et al. Prise en charge diagnostique des uvéites : recommandations d'un groupe d'experts. Rev Médecine Interne. sept 2018;39(9):676-86.
70. Quartier-Dit-Maire P, Saadoun D, Belot A, Kaplanski G, Kodjikian L, Kone-Paut I, et al. Protocole National de Diagnostic et de soins sur les Uvéites Chroniques Non Infectieuses de l'enfant et de l'adulte. 2020;
71. Chang MH, Shantha JG, Fondriest JJ, Lo MS, Angeles-Han ST. Uveitis in Children and Adolescents. Rheum Dis Clin N Am. nov 2021;47(4):619-41.
72. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif.

Checklist antiTNF. Disponible sur: <https://www.getaid.org/recommandations/check-list-anti-tnf>

73. Club Rhumatismes et Inflammations. Conduite à tenir concernant les antiTNF en cas de vaccinations. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Vaccination.pdf

74. Club Rhumatismes et Inflammations. Conduite à tenir concernant les antiTNF en cas de chirurgie. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Chirurgie.pdf

75. Club Rhumatismes et Inflammations. Conduite à tenir concernant les antiTNF en cas de grossesse. Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Grossesse.pdf

76. Club Rhumatismes et Inflammations. Conduite à tenir concernant les antiTNF en cas de syndrome infectieux. nov 2020; Disponible sur: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/Anti-TNF_Nov2020/Anti_TNF_Infections_ViroBacterio.pdf

77. Vidal. Simponi. 23 janv 2024;

78. PRINTO. Arthrite Juvénile Idiopathique. 2016; Disponible sur: <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/FR/intro/FR>

79. RESRIP. Fiche à destination du médecin traitant - Prévention & traitement de fond. Disponible sur: <https://www.resrip.fr/fiches-pratiques>

80. RESRIP. Fiche à destination du médecin traitant - Urgences.

81. Davin-Casalena B, Jardin M, Guerrera H, J. Mabile, Tréhard H, Lapalus D, et al. L'impact de l'épidémie de COVID-19 sur les soins de premier recours en région Provence-Alpes-Côte d'Azur : retour d'expérience sur la mise en place d'un dispositif de surveillance en temps réel à partir des données régionales de l'Assurance maladie. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. juin 2021;69(3):105-15.

82. White J, Cavenagh D, Byles J, Mishra G, Tooth L, Loxton D. The experience of delayed health care access during the COVID 19 pandemic in Australian women: A mixed methods exploration. Health Soc Care Community. juill 2022;

83. Eschard C. Réalisation d'une fiche de synthèse d'aide à la consultation en Médecine Générale pour les patients adultes en situation de surpoids ou d'obésité de grade I: une revue de la littérature. 2019;

84. Institut National du CAncer. Cancer de l'ovaire en 10 points clés. juin 2020; Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Collections/Outils-pour-la-pratique-des-medecins-generalistes-Du-diagnostic-au-suivi>

85. Institut National du CAncer. Cancers de la thyroïde : du diagnostic au suivi. mars 2023; Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Collections/Outils-pour-la-pratique-des-medecins-generalistes-Du-diagnostic-au-suivi>

86. Grosdemange O. Pertinence d'une fiche pratique sur les conduites à tenir dans le suivi de patients sous antiTNFalpha pour le médecin généraliste. Etude menée auprès des médecins généralistes d'Eure et Loir. avr 2011;

87. Albuquerque S. Patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique sous

biothérapie: limites du suivi en médecine générale de ville et création d'un outil de surveillance optimal. 2018;

88. Flandrin L. Biothérapie des rhumatismes inflammatoires chroniques et médecins généralistes: une enquête `` vraie-vie '' dans le département du Var.

89. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Démographie médicale : situation au 1er janvier 2023. 7 juin 2023; Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/publications/communiqués-presse/publication-latlas-demographie-medicale-2023>

90. 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.

91. Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. avr 2018;32(2):206-22.

92. Starfield B. Primary care: an increasingly important contributor to effectiveness, equity, and efficiency of health services. *SESPAS report 2012*. *Gac Sanit*. mars 2012;26:20-6.

93. Actualité - Modification des conditions de prescription et délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie, ophtalmologie - ANSM. 2 nov 2020; 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>

**Problématiques rencontrées dans la gestion des antiTNF α en population pédiatrique
dans le cadre de la médecine de ville (pédiatrie, médecine générale) :
Aide à l'élaboration d'une fiche synthèse**

Introduction :

La pandémie de 2019-2021 a majoré le rôle de première ligne des praticiens de ville dans la gestion quotidienne des traitements des patients, et les a parfois confrontés à des questions auxquelles ils n'étaient pas toujours habitués à répondre.

Les recommandations actuelles concernant les médecins de ville pour les antiTNF α sont éparses et incomplètes quand prises individuellement.

Objectif :

Évaluer les problématiques rencontrées dans la gestion des antiTNF α par les médecins de ville dans l'optique d'élaborer une fiche synthèse des recommandations existantes afin de fluidifier leur pratique quotidienne.

Matériels et Méthodes :

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale monocentrique réalisée au CHU de Rouen. Ont été inclus les médecins traitants et pédiatres des enfants ayant consulté au moins une fois au CHU de Rouen entre 2010 et 2022 pour pathologie inflammatoire rhumatismale ou digestive et ayant été au moins une fois traités par antiTNF α (sous-cutané ou intraveineux).

Les dossiers de patients ont été tirés des listes de médecins des praticiens, de la base de données BaMaRa et de la base de données Sirrus.

Après exclusion, 155 médecins ont été contactés.

Un questionnaire leur a été adressé recensant les caractéristiques de leur patientèle sous antiTNF α , le nombre de patients impliqués, les problématiques rencontrées, et ce qu'ils souhaiteraient voir apparaître dans une fiche de recommandations.

La fiche synthèse a été établie par regroupement des sources actuelles (GETAID, FAI²R, CRI, Vidal, PRINTO, RESRIP, HAS).

Résultats

Nous avons reçu 29 réponses, dont 97% de médecins généralistes. Les questions relatives aux traitements les plus fréquemment amenées par les patients étaient l'organisation de soins d'urgences/programmés, l'oubli d'une prise médicamenteuse ou la survenue de perturbations biologiques/éruption cutanée. Les problématiques générales impliquant une modification secondaire de traitement les plus évoquées étaient les problématiques infectieuses, en premier lieu la fièvre.

Conclusion

Malgré les recommandations déjà existantes, les médecins de ville sont demandeurs de fiches de recommandations synthétiques dans leur pratique quotidienne.

Une poursuite de ce travail dans d'autres domaines thérapeutiques/avec d'autres traitements pourrait être pertinente. Une mise à jour régulière des fiches déjà existantes est par ailleurs indispensable.

Mots clés : antiTNF α , pédiatrie, synthèse de recommandations