

ANNÉE 2020

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Yann-Aël LAROUR

Présentée et soutenue publiquement le 8 septembre 2020

**LA MALADIE DE CROHN
ENQUETE SUR LA PRISE EN CHARGE OFFICINALE
PAR ADALIMUMAB**

Président : Mme Muriel DUFLOS, Professeur des Universités en Chimie
Organique, Nantes

Membres du jury : M. Stéphane BIRKLÉ, Professeur des Universités d'Immunologie,
Biotechnologies et Biothérapies, Nantes
Mme Élisabeth CHOMBART, Pharmacien, Orvault

REMERCIEMENTS

À Madame Muriel DUFLOS pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance.

À Monsieur Stéphane BIRKLÉ pour sa patience et ses conseils au cours de la réalisation de cette thèse.

À Madame Élisabeth CHOMBART, d'avoir accepté de participer à ce jury après m'avoir accueilli dans son équipe officinale avec laquelle j'ai énormément appris.

À ma sœur Katia, sans laquelle je ne me serais probablement jamais engagé dans cette aventure pharmaceutique, ainsi qu'à Jean-Marie et à mes nièces Kélia, Éline, et Noëlie.

À ma sœur Séverine, sans laquelle je ne me serais probablement pas lancé sur ce sujet de thèse, et à mes neveux Lucas et Léo.

À mes grands-parents Pierre et Antoinette qui m'ont encouragé pendant si longtemps.

À Madame Karina PETIT, pour sa gentillesse et son soutien très précieux dans des moments difficiles.

À Isabelle, Laureline et Anna, vous avez été de supers voisines !

Aux nombreux amis que je me suis fait au cours de ces études : Baptiste, Nolwenn, Marion, Morgane, Édouard, Nadia, Clotilde, ... et tous les autres qu'il me faudrait citer ! Les choses auraient été bien différentes sans vous tous.

Aux copains qui m'ont soutenu et supporté pendant si longtemps, en particulier : Gautier, Yann, Corentin, Benjamin, Agathe, Vianney.

À Valérie et Olivier et leur petite famille, ainsi qu'à Delphine. On est loin les uns des autres mais la distance n'est qu'un obstacle à surmonter !

À Eugénie et à Céline pour leur soutien sans faille à des moments où j'en avais le plus besoin. Vous êtes toutes les deux extraordinaires ! Et encore merci Eugénie, mon experte ès virgules et tournures de phrases, pour ta relecture et tes corrections !

Et enfin, le plus grand de tous les mercis à deux personnes exceptionnelles qui ont fait preuve d'une bravoure, d'un dévouement et d'une patience magistrale. Je ne pourrais jamais assez vous remercier pour absolument tout ce que vous avez fait pour moi. Merci Papa, merci Maman. Je vous aime.

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	5
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES FIGURES	8
PARTIE 1 : LA MALADIE DE CROHN	12
I) DEFINITION	12
II) ÉPIDEMIOLOGIE	12
III) ÉTIOLOGIE	14
A) Facteurs génétiques	14
1) Gène <i>NOD2/CARD15</i>	14
2) Gène <i>OCTN</i>	15
3) <i>De nombreuses autres pistes génétiques</i>	15
B) Facteurs environnementaux	16
1) <i>Tabac</i>	16
2) <i>Stress</i>	16
3) <i>Microbiote intestinal</i>	17
4) <i>Habitudes alimentaires</i>	19
5) <i>Vitamine D</i>	19
C) Facteurs iatrogènes	20
1) <i>Appendicectomie</i>	20
2) <i>Contraception</i>	20
3) <i>Vaccination</i>	20
4) <i>AINS</i>	21
IV) SIGNES CLINIQUES ET COMPLICATIONS	21
A) Signes digestifs	21
B) Altération de l'État Général	23
C) Signes extra-digestifs	23
1) <i>Rhumatologiques</i>	24
2) <i>Atteintes osseuses : ostéoporose et fractures</i>	24
3) <i>Dermatologiques</i>	24
4) <i>Ophtalmologiques</i>	27
5) <i>Hépto-biliaires</i>	27
6) <i>Risque cardiovasculaire</i>	27
7) <i>Cancers</i>	28
8) <i>Chez l'enfant et l'adolescent</i>	28
D) Signes biologiques	29
E) Examens	29
F) Évaluation de l'activité	29
V) PRISE EN CHARGE	30
A) Hygiéno-diététique	32
1) <i>Alimentation</i>	32
2) <i>Activité physique</i>	35
B) Anti-inflammatoires	36
1) <i>Dérivés aminosalicylés</i>	36
C) Immunosuppresseurs (hors biomédicaments)	42
1) <i>Azathioprine et Mercaptopurine : thiopurines</i>	42
2) <i>Méthotrexate</i>	45
3) <i>Ciclosporine</i>	46

4) Thalidomide.....	46
D) Les différents biomédicaments.....	47
1) Définition des biomédicaments.....	47
2) Les anti-TNF-alpha.....	50
3) Coûts des traitements par biomédicament.....	52
4) Les biomédicaments anti-TNF-alpha.....	53
5) Les biomédicaments avec une autre cible que le TNF-alpha.....	58
E) Traitements complémentaires.....	60
1) Fer.....	60
2) Vitamine D.....	60
3) Traitement symptomatique de la MC.....	60
4) Contraception.....	61
5) Compression veineuse.....	61
F) Antibiotiques.....	61
G) Chirurgie.....	62
1) Intestin grêle.....	62
2) Colon-rectum.....	63
3) Stomie.....	64
4) Prise en charge des LAP.....	64
H) Traitements expérimentaux.....	65
1) Transplantation du microbiote fécal.....	65
2) Neurostimulation vagale.....	66
3) Aphérèse leucocytaire.....	66
I) Vaccinations associées.....	66
J) Traitements contre-indiqués.....	67
VI) LE “VIVRE-AVEC”.....	68
A) Suite au diagnostic.....	68
B) La RQTH : Reconnaissance de Qualité de Travailleur Handicapé.....	68
C) Aides et services à la personne.....	69
D) Assurances.....	69
E) Projets d'enfants.....	69
F) Don de sang.....	70
G) Voyages.....	70
VII) TECHNIQUES D'APPOINT DE MEDECINE “NON CONVENTIONNELLE”.....	71
A) Acupuncture.....	71
B) Hypnose.....	72
C) Ostéopathie.....	73
D) Homéopathie.....	73
PARTIE 2 : ENQUÊTE SUR LA PRISE EN CHARGE OFFICINALE DE LA MALADIE DE CROHN PAR UN BIOMÉDICAMENT : L'ADALIMUMAB.....	78
I) METHODOLOGIE.....	78
A) Introduction.....	78
B) Réalisation du questionnaire.....	78
1) Population concernée.....	78
2) Le choix des questions.....	79
3) Diffusion du questionnaire.....	82
II) RESULTATS.....	83
A) Bloc 1 : Questionnement initial.....	83
1) Démographie des répondants.....	83

2) Formation reçue par les répondants.....	85
3) Pratique professionnelle à la dispensation.....	86
4) Formation souhaitée.....	88
B) Bloc 2 : Questions de connaissances.....	90
1) Effets indésirables.....	90
2) Conservation.....	91
3) Procédure d'administration.....	92
4) Le don du sang.....	93
5) Législation de la prescription.....	93
PARTIE 3 : ANALYSE DES RÉSULTATS ET DISCUSSION	94
I) ANALYSE DES RESULTATS	94
A) Répartition des tranches d'âge et du statut officinal.....	94
B) Formations reçues.....	95
1) La faculté.....	95
2) Les Laboratoires.....	96
3) Développement Professionnel Continu.....	97
4) Formation littéraire par publications scientifiques.....	99
5) Autres formations.....	100
C) Formations souhaitées.....	101
1) Formation sur place à l'officine.....	103
2) Formation en ligne.....	104
3) Formation par le DPC.....	105
4) Formation par la faculté.....	106
5) Formation par des Associations de Patients ou des Patients-Experts.....	106
D) Statut "Suffisamment formé" et questions de connaissances.....	108
1) Effets indésirables.....	108
2) Conservation.....	109
3) Procédure d'administration.....	110
4) Don de sang.....	112
5) Législation de la prescription.....	113
6) Conclusions sur le statut "Suffisamment formé".....	113
E) Les conseils complémentaires.....	115
1) Conservation.....	115
2) Effets indésirables.....	117
3) Procédure d'administration.....	118
II) DISCUSSION	119
A) Représentativité du questionnaire.....	119
B) Faiblesses du questionnaire.....	121
C) Conséquences du questionnaire.....	122
1) Une envie / un besoin de formation.....	122
2) Prises de contacts.....	124
CONCLUSION	125
RÉFÉRENCES	126
LISTE DES ANNEXES.....	137

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-ASA : Acide 5-Amino-Salicylique
6-MP : 6-Mercaptopurine
6-MMP : 6-Méthylmercaptopurine
6-MMPN : 6-Méthylmercaptopurine ribonucléotides
6-TGN : 6-Thioguanines Nucléotides
6-TIMP : 6-Thioinosine Monophosphate
AD : Adulte
ADN : Acide Désoxyribo Nucléique
aHR : Adjusted Hazard Ratio
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALD : Affection Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CARD : Caspace Recrutement Domain
CDAI : Crohn's Disease Activity Index
CDEIS : Crohn's Disease Endoscopic Index Score
CMV : Cytomégalovirus
Cp : comprimé
CRP : Protéine C-Réactive
CSP : Cholangite Sclérosante Primitive
DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux
DPC : Développement Professionnel Continu
DTPC : Diphtérie Tétanos Poliomyélite Coqueluche
EBV : Epstein-Barr Virus
Enf : Enfant
ETP : Éducation Thérapeutique du Patient
FMCHGE : Association Française de Formation Médicale Continue en Hépto-Gastro-Entérologie
G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
GETAID : Groupe d'Études Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif
HBI : Indice de Harvey Bradshaw
HGPRT : Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyltransférase
HPV : Human Papilloma Virus
IC : Intervalle de Confiance
IH : Insuffisance Hépatique
IgG : Immunoglobuline de type G
IL : Interleukine
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRR : Incidence Rate Ratio

IV : Intra Veineuse
LAP : Lésions anopérinéales
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
miRNA : Micro ribonucleic acid
MC : Maladie de Crohn
NFS : Numération Formule Sanguine
NFκB : Nuclear Factor Kappa B
OR : Odd Ratio
PG : Pyoderma Gangrenosum
PIH : Prescription Initiale Hospitalière
RCH : Rectocolite Hémorragique
SC : Sous Cutanée
SIR : Standardized Incidence Ratio
SMR : Service Médical Rendu
SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
Suppo. : Suppositoire
Susp. rect. : Suspension Rectale
TMTP : Thiopurine Méthyltransférase
TNF-alpha : Tumor Necrosis Factor alpha
VHB : Virus de l'Hépatite B
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VPC13 : Vaccin Pneumococcoque Conjugué 13-valent
VPP23 : Vaccin Pneumococcoque Polyosidique non conjugué 23-valent
VZV : Virus de la Varicelle et du Zona

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Microorganismes importants au sein du microbiote intestinal et leur place dans la phylogénie

Tableau 2 : Phénotype de l'atteinte intestinale de la maladie de Crohn

Tableau 3 : Classification de Cardiff

Tableau 4 : Régime d'épargne intestinal pouvant être proposé lors d'une poussée modérée à sévère de la MC

Tableau 5 : Réintroduction et élargissement alimentaire en fin de poussée

Tableau 6 : Méسالazine : Formes galéniques et posologies

Tableau 7 : Corticoïdes : Formes galéniques et posologies

Tableau 8 : Coût des traitements (ville et hôpital) des biomédicaments de la MC

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence en fonction de l'âge de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique

Figure 2 : Classifications de Montréal et de Paris pour la maladie de Crohn

Figure 3 : Algorithme thérapeutique devant une maladie de Crohn du grêle non compliquée en poussée

Figure 4 : Traitement d'entretien dans la maladie de Crohn du grêle

Figure 5 : Algorithme thérapeutique devant une maladie de Crohn du grêle compliquée

Figure 6 : Métabolisme simplifié de l'Azathioprine

Figure 7 : Production d'un anticorps monoclonal : la technique de l'hybridome

Figure 8 : Humanisation des anticorps monoclonaux

Figure 9 : Algorithme de traitement chirurgical dans la maladie de Crohn de localisation colorectale

Figure 10 : Transplantation de microbiote fécal : questions non résolues sur la TMF au cours des MICI

Figure 11 : Mécanismes d'action potentiels de l'acupuncture sur l'amélioration des MICI

Figure 12 : Carte interactive au 23/06/2020 : COVID-19 chez les patients atteints de MICI d'après la SECURE-IBD Database

Figure 13 : Répartition des statuts des répondants dans l'équipe officinale

Figure 14 : Tranche d'âge des répondants

Figure 15 : Localisation par départements des répondants

Figure 16 : Types de Formations reçues par les répondants

Figure 17 : Nombre de types de formation reçus par les répondants

Figure 18 : Conseils complémentaires apportés à la dispensation par les répondants

Figure 19 : Nombre de conseils complémentaires apportés à la délivrance

Figure 20 : Questionnement par les répondants sur le tabagisme et proposition d'aide au sevrage

Figure 21 : Questionnement par les répondants sur la présence d'une contraception pour une femme en âge de procréer

Figure 22 : Sentiment de formation suffisante ou insuffisante sur la prise en charge d'une maladie de Crohn par biomédicament

Figure 23 : Types de formations souhaitées par les répondants

Figure 24 : Nombre de types de formations souhaitées par les répondants

Figure 25 : Réponses correctes par les répondants, par effet indésirable proposé (première question)

Figure 26 : Réponses correctes par les répondants, par effet indésirable proposé (seconde question)

Figure 27 : Répartition des notes des répondants sur 8 sur les questions sur les effets indésirables

Figure 28 : Propositions par les répondants des modes et durées maximales de conservation

Figure 29 : Propositions par les répondants à propos de la procédure d'administration

Figure 30 : Propositions par les répondants sur le don su sang d'un patient MC

Figure 31 : Proposition par les répondants à propos de la législation sur l'Adalimumab

Figure 32 : Nombre de répondants par statut officinal en fonction de la tranche d'âge

Figure 33 : Nombre de répondants par tranche d'âge en fonction du statut officinal

Figure 34 : Formation à la Faculté des répondants en fonction de leur statut officinal

Figure 35 : Formation à la faculté des répondants en fonction de leur tranche d'âge

Figure 36 : Formation par les laboratoires des répondants en fonction du statut officinal

Figure 37 : Pourcentage de formation par les laboratoires exploitants en fonction de l'âge des répondants.

Figure 38 : Formation par DPC des répondants en fonction de la tranche d'âge

Figure 39 : Formation par DPC des répondants en fonction du statut officinal

Figure 40 : Formation par la littérature des répondants en fonction de l'âge

Figure 41 : Pourcentage de formation littéraire scientifique en fonction de l'âge

Figure 42 : Absence de formation en fonction du statut officinal

Figure 43 : Absence de formation en fonction de la tranche d'âge

Figure 44 : Sentiment des répondants d'être suffisamment formés en fonction de leur statut officinal.

Figure 45 : Sentiment des répondants d'être suffisamment formés en fonction de leur statut officinal

Figure 46 : Sentiment des répondants d'être suffisamment formés en fonction du nombre de formations reçues

Figure 47 : Sentiment des répondants d'être suffisamment formés en fonction de la présence de patients atteints de la MC dans l'officine.

Figure 48 : Formation demandée par les répondants au niveau de l'officine en fonction du statut officinale.

Figure 49 : Formation demandée par les répondants au niveau de l'officine en fonction de la tranche d'âge.

Figure 50 : Formation en ligne demandée par les répondants en fonction du statut officinal.

Figure 51 : Formation en ligne demandée par les répondants en fonction de la tranche d'âge

Figure 52 : Formation demandée par DPC par les répondants en fonction du statut officinal

Figure 53 : Formation demandée par DPC par les répondants en fonction de la tranche d'âge.

Figure 54 : Formation à la faculté demandée par les répondants en fonction du statut officinal

Figure 55 : Formation par Patient-Expert demandée par les répondants en fonction du statut officinal

Figure 56 : Formation par Patient-Expert demandée par les répondants en fonction du statut officinal

Figure 57 : Note sur 8 des répondants sur les effets indésirables en fonction de la demande de formation(s)

Figure 58 : Courbes des notations sur les effets indésirables en pourcentages en fonction de la demande de formation(s)

Figure 59 : Propositions par les répondants de conservation au congélateur en fonction de la demande de formation(s).

Figure 60 : Propositions par les répondants de conservation au réfrigérateur 24 à 36 mois, en fonction de la demande de formation(s).

Figure 61 : Propositions par les répondants de conservation à température ambiante pendant 14 jours, en fonction de la demande de formation(s).

Figure 62 : Propositions par les répondants d'une absence de désinfection en cas d'utilisation d'un stylo pré-rempli, en fonction de la demande de formation(s)

Figure 63 : Propositions par les répondants de masser suite à l'injection, en fonction de la demande de formation(s). Pas de relation significative

Figure 64 : Propositions par les répondants d'une élimination à la poubelle des stylos pré-remplis, en fonction de la demande de formation(s).

Figure 65 : Propositions par les répondants d'une administration à un site différent à chaque fois, en fonction de la demande de formation(s)

Figure 66 : Propositions par les répondants sur le don de sang, en fonction de la demande de formation(s).

Figure 67 : Propositions des répondants à la question de législation sur l'Adalimumab, en fonction de la demande de formation(s).

Figure 68 : Statut officinal des répondants en fonction de la demande de formation(s).

Figure 69 : Présence dans l'officine des répondants de patients atteints de la MC, en fonction de la demande de formation(s).

Figure 70 : Propositions de congélation par les répondants, en fonction de l'apport de conseils liés à la conservation.

Figure 71 : Propositions de congélation par les répondants, en fonction de la présence de patients MC dans l'officine.

Figure 72 : Propositions par les répondants d'une administration à un site différent à chaque fois, en fonction de la proposition de congélation.

Figure 73 : Propositions par les répondants d'une conservation 14 jours à température ambiante, en fonction de l'apport de conseils liés à la conservation.

Figure 74 : Propositions par les répondants d'une durée de conservation à température ambiante, en fonction de l'apport de conseils liés à la conservation.

Figure 75 : Notes des répondants sur 8 aux questions sur les effets indésirables, en fonction de l'apport de conseils liés à ceux-ci.

Figure 76 : Propositions par les répondants d'une désinfection préalable en cas d'utilisation de stylo pré-rempli, en fonction de l'apport de conseils liés à la procédure d'administration.

Figure 77 : Propositions des répondants d'utiliser un site d'injection différent à chaque administration, en fonction de l'apport de conseils liés à la procédure d'administration.

Figure 78 : Propositions par les répondants d'un massage de la zone suite à l'injection, en fonction de l'apport de conseils liés à la procédure d'administration. Pas de relation significative

Figure 79 : Propositions par les répondants d'une élimination des stylos pré-remplis à la poubelle, en fonction de l'apport de conseils liés à la procédure d'administration.

INTRODUCTION

La maladie de Crohn est une MICI (Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin), dont l'incidence augmente dans les pays développés. Ses mécanismes sont encore mal connus, et ses répercussions intestinales et extra-intestinales en font une pathologie qui peut être difficile à gérer pour les patients et qui affecte leur qualité de vie. Elle se caractérise par des phases de poussée inflammatoire et des phases de rémission où le patient ne ressent que peu ou pas de symptômes.

Sans traitements curatifs, la prise en charge cherche à contrôler les poussées et à en limiter les récurrences. L'un des traitements possible consiste en une biothérapie par anticorps monoclonaux, des biomédicaments récemment arrivés dans l'univers médical. Leurs modes d'administrations (perfusion intraveineuse ou injection sous cutanée), leurs modalités de conservation spécifiques (chaîne du froid) et leur coût financier font de ces spécialités des médicaments très particuliers et distincts d'un grand nombre de thérapeutiques.

Cette thèse a pour but la réalisation d'une enquête sur la dispensation de l'un d'entre eux (l'Adalimumab) à l'officine, en particulier au sujet de la formation reçue par les professionnels de santé officinaux associés à cette dispensation.

PARTIE 1 : LA MALADIE DE CROHN

I) Définition

La Maladie de Crohn (MC) est une MICI : une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin. Elle a été décrite pour la première fois en 1932 par un médecin américain, Burril B Crohn, et se manifeste sous forme de périodes de poussées (crises) et de rémissions.⁽¹⁾ Elle peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif, de la bouche à l'anus, bien que trois localisations soient fréquemment retrouvées : l'iléon de façon isolée (18% à 30% des cas), l'iléon et le côlon (12% à 44% des cas) et uniquement le côlon (20% à 48% des cas).⁽²⁾

Les principales manifestations sont intestinales. Il s'agit de douleurs abdominales, de diarrhées impérieuses (sanglantes ou non), d'une atteinte de la région anale (par abcès, fistule, ou fissure). Au cours des poussées une altération de l'état général peut survenir sous la forme d'une fatigue (asthénie), d'un manque d'appétit, d'un amaigrissement, ou de fièvre.⁽¹⁾ Des atteintes extradiigestives peuvent également être retrouvées dans certains cas, comme des douleurs articulaires, des manifestations cutanées ou oculaires.⁽³⁾

La MC est caractérisée par une dysrégulation de la réponse immunitaire de la muqueuse digestive, dirigée contre la flore intestinale.⁽⁴⁾ Des cellules pro-inflammatoires de la muqueuse sont stimulées et activent des voies de transduction qui aboutissent à la production de médiateurs inflammatoires (cytokines, chimiokines), une surexpression de molécules d'adhésion et un recrutement de cellules inflammatoires dans la paroi.⁽⁴⁾ Une inhibition de l'apoptose de ces cellules provoque une chronicité de l'inflammation.⁽⁴⁾ La pathologie est souvent diagnostiquée entre 15 et 30 ans, bien que pouvant survenir à tout âge. Chez l'enfant et l'adolescent, elle peut être responsable d'un ralentissement de la croissance, précédant les signes digestifs. L'efficacité des traitements peut néanmoins permettre une reprise de la croissance.⁽⁵⁾

II) Épidémiologie

Les données statistiques de l'Assurance Maladie Française concernent l'ensemble des pathologies dites ALD (Affections Longues Durées). Les données recueillies sont la prévalence (le nombre de cas d'une pathologie à un instant donné) et l'incidence (le nombre de nouveaux cas d'une pathologie sur une période donnée), pour la population française dans son ensemble et en fonction de différents critères tels que l'âge, le sexe, ou le taux de décès.

En 2017, en France, 17% des assurés par l'Assurance Maladie, soit 10,7 millions de personnes, bénéficient du dispositif d'ALD.⁽⁶⁾ Celui-ci permet une exonération du ticket modérateur pour les soins en rapport avec l'affection, c'est à dire leur prise en charge à 100%. Trente ALD différentes ont été codées, numérotées

de 1 à 30. La MC ainsi que la Rectocolite Hémorragique (RCH) sont ainsi regroupées au sein de l'ALD N°24. Cette ALD concerne en 2017 un effectif de 162 940 patients, soit une prévalence de 263 pour 100 000.⁽⁶⁾ Les patients sont à 56% des femmes et présentent un âge moyen de 49 ans, avec un taux de décès en 2017 de 0,8%.⁽⁶⁾ Pour la MC en particulier, les effectifs sont en 2017 de 92 060 patients avec une prévalence de 149 pour 100 000, et les patients sont à 59% des femmes, avec un âge moyen de 46 ans. Le taux de décès est de 0,7%.⁽⁶⁾ Les nouvelles exonérations de l'ALD N°24, pour l'année 2017, sont au nombre de 17 270 avec un taux d'incidence de 28 pour 100 000.⁽⁷⁾ Elles concernent à 53% des femmes, avec un âge moyen de 40 ans.⁽⁷⁾ Les MICI peuvent survenir à tout âge, cependant la courbe d'incidence forme un pic entre les âges de 15 et 30 ans (Cf. Figure 1).⁽⁵⁾ Des formes pédiatriques sont néanmoins possibles avec des MICI diagnostiquées avant l'âge de 8 ans, bien que très rares. Les cas pédiatriques se déclarent généralement à l'adolescence avec un âge moyen de découverte de 14 ans.⁽⁵⁾

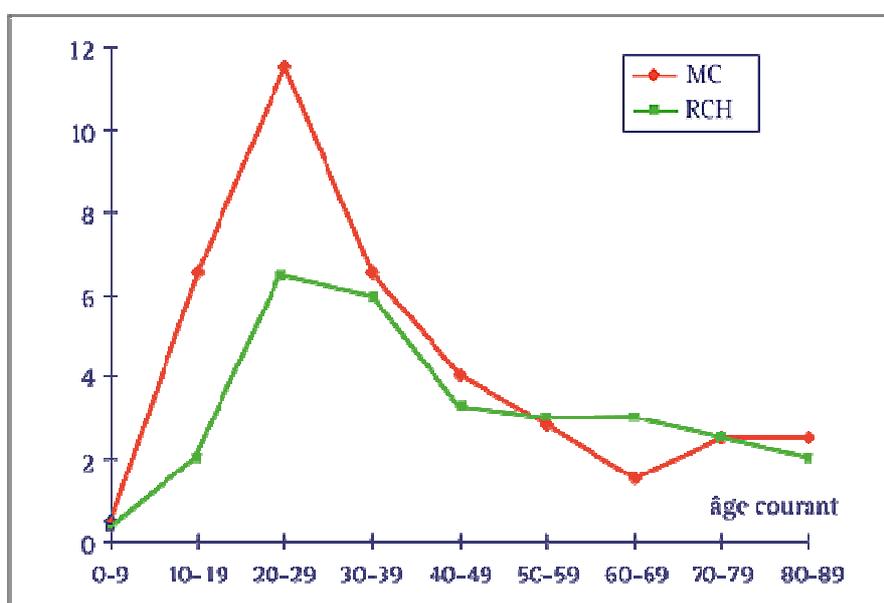


Figure 1 : Incidence en fonction de l'âge de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique Réalisé par la FMCGHE d'après Gower-Rousseau et al. *Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). Gut. oct 1994;35(10):1433-8.*

Le registre EPIMAD a été mis en place depuis 1988 dans les départements Nord, Pas de Calais, Somme et Seine-Maritime, qui font partie des départements à forte incidence en France. Il collecte les cas des patients présentant des symptômes compatibles avec une MICI (MC ou RCH) auprès de 262 spécialistes, y compris certaines données telles que l'âge, le sexe, le délai diagnostique, et les variables cliniques, radiologiques, endoscopiques et histologiques.⁽⁸⁾ Une fois le cas validé comme MICI, les données peuvent être utilisées pour études, y compris les données de suivi.⁽⁸⁾ Ce registre indique une forte augmentation des MICI, entre 1988 et 2007, de près de 22%, pour les deux sexes, et l'incidence a particulièrement augmenté chez les adolescents en trente ans (+126%).⁽⁸⁾⁽⁹⁾ Une hétérogénéité spatiale et temporelle a cependant été mise en évidence à l'échelle du canton, ce qui peut permettre la mise en place d'études analytiques d'épidémiologie afin d'identifier les facteurs de risques environnementaux associés.⁽⁸⁾ À titre de comparaison, ces résultats sont également retrouvés par une étude de cohorte entre 1980 et 2013 au Danemark à l'échelle de la nation, montrant une augmentation d'incidence de 5,2 à

9,1 pour 100 000.⁽¹⁰⁾ L'augmentation est indépendante du genre, bien que plus élevée chez les femmes. Ces augmentations d'incidence sont particulièrement élevées pour la population pédiatrique (<15 ans).⁽¹⁰⁾

Un gradient Nord/Sud avec une fréquence plus importante des MICI dans l'hémisphère Nord a été rapporté. Un rapprochement a été fait avec la diffusion du mode de vie occidental, des facteurs socio-économiques et des facteurs environnementaux.⁽¹¹⁾ Il est à noter que l'augmentation d'incidence peut également relever en partie d'un meilleur diagnostic de la maladie, notamment par l'amélioration des techniques de diagnostic.

III) Étiologie

La maladie de Crohn est une maladie cryptogénétique dont la survenue chez un patient serait liée à différents facteurs tels qu'une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux et potentiellement des facteurs iatrogènes.⁽¹²⁾

A) Facteurs génétiques

Les formes familiales de la MC représentent 8 à 40% des cas.⁽¹³⁾ Une étude suédoise montre un taux de 58% de concordance pour les jumeaux monozygotes contre un taux de 3,9% pour les jumeaux dizygotes, qui est équivalent à celui du risque relatif aux parents de premier degré.⁽¹³⁾ La composante génétique semble donc importante mais n'est pas exclusive, le taux de concordance étant loin des 100%.⁽¹³⁾

1) Gène NOD2/CARD15

Le gène NOD2/CARD15 est situé sur le chromosome 16 dans sa région péricentromérique.⁽¹⁴⁾ Il est le plus fortement associé à la MC et participe à la reconnaissance ainsi qu'à la réponse de l'organisme aux bactéries. Le gène NOD2/CARD15 code pour une protéine exprimée par la lignée monocyte-macrophage et par les cellules des épithéliums digestifs et pulmonaires.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾ Cette protéine interagit avec les composants de la paroi bactérienne, grâce à deux domaines CARD (Caspase Recruitment Domain). Ces domaines permettent une liaison à des protéines pouvant activer la production du TNF-alpha (Tumor Necrosis Factor Alpha) puis l'apoptose et la voie du NFκB (le Nuclear Factor Kappa B).⁽¹⁶⁾ Un polymorphisme sur ce gène peut modifier la réponse immunitaire et inflammatoire.

Ce sont 50% des patients qui présentent une mutation sur un chromosome et 15% sur leurs deux chromosomes.⁽¹³⁾ Il n'est en revanche pas muté pour la RCH, ce qui peut différencier les deux pathologies. La présence des mutations est associée à un début plus précoce de la maladie et à une localisation iléale, ainsi qu'à davantage

de sténoses.⁽¹³⁾ Les trois mutations les plus fréquentes de ce gène sont R702W, G908R et 1007fs, mais une trentaine d'autres mutations ont été observées.⁽¹⁴⁾ Aucun lien n'a été démontré entre une mutation et la réponse aux traitements. En pratique, la détermination du génotype n'a que peu d'intérêt clinique, y compris pour le diagnostic de colites inclassées (7% de valeur prédictive positive selon une étude belge).⁽¹³⁾

2) Gène OCTN

Le gène OCTN est situé sur le locus IBD5 du chromosome 5q31. Il code pour un transporteur de cations organiques exprimé par les lymphocytes T, les macrophages et les cellules épithéliales.⁽¹²⁾ Une méta-analyse sur la population caucasienne (adultes et enfants) et sur les variations du locus IBD5 a permis d'associer cinq variations à une augmentation significative du risque de maladie de Crohn : les variants OCTN1 C1672t (Odd Ratio : OR à 1,23 avec un Intervalle de Confiance : IC à 95%), OCTN2 G-207C (OR à 1,20 avec un IC à 95%), IGR2096a_1 (OR à 1,36 avec un IC à 95%), IGR2198a_1 (OR à 1,34 avec un IC à 95%) et enfin IGR2230a_1 (OR à 1,23 avec un IC à 95%). Cette augmentation est aussi retrouvée pour l'haplotype TC OCTN1-2 (OR à 1,32 avec un IC à 95%).⁽¹⁷⁾

3) De nombreuses autres pistes génétiques

Une méta-analyse bio-informatique chinoise récente, reprenant des données construites sur les 10 dernières années, met en évidence l'expression différente de 432 gènes en comparant les tissus de sujets sains et de patients atteints de la maladie de Crohn.⁽¹⁸⁾ L'expression est augmentée pour 229 gènes qui sont majoritairement impliqués dans la régulation de la réponse inflammatoire, la réponse immunitaire innée, la dégranulation des mastocytes, la réponse cellulaire au TNF et les défenses faces aux bactéries.⁽¹⁸⁾ Cela montre l'importance des facteurs immunitaires et du microbiote dans l'inflammation induite par la maladie de Crohn. L'expression est diminuée pour 203 gènes qui sont impliqués dans la transcription, la réponse au stress et de nombreux processus métaboliques.⁽¹⁸⁾ Plusieurs miRNA (Micro Ribonucleic Acid) ont été mis en évidence comme régulant les différents gènes. Ainsi, miR-3148 et miR-6756 régulent une majorité de gènes, alors que miR-149-3p et miR-4447 régulent uniquement des gènes à expression augmentée.⁽¹⁸⁾ Ces différences d'expression de gènes et de régulation peuvent être des pistes diagnostiques ou thérapeutiques.

B) Facteurs environnementaux

1) Tabac

Le tabac favorise le développement de la maladie de Crohn et aggrave son évolution. Plusieurs études ont montré un risque doublé de développer une MC pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs.⁽¹⁹⁾ Ce sur-risque n'est pas dépendant de la dose quotidienne ou cumulée de cigarettes, en revanche une relation dose-effet a été mise en évidence sur l'activité de la MC. Les gros fumeurs présentent en effet une maladie plus active et un risque plus important de rechutes.⁽¹⁹⁾ Il est cependant à noter qu'un tabagisme à moins de 10 cigarettes/jour présente déjà un risque augmenté par rapport aux non-fumeurs.⁽¹⁹⁾ Le recours aux traitements chez les tabagiques est plus fréquent et on observe également une augmentation des risques de récurrences post chirurgicales.⁽¹⁹⁾ Le tabac semble aussi augmenter la prévalence iléale de la MC avec une atteinte colique moindre.⁽¹⁹⁾

Les bénéfices de l'arrêt du tabac sont déjà perceptibles après un an, le risque de poussées est alors diminué de 65% et les patients nécessitent moins une prise de corticoïdes ou immunosuppresseurs.⁽¹⁹⁾ Le taux de récurrences post chirurgicales rejoint également celui des non-fumeurs. La substitution nicotinique n'augmente pas les symptômes de la MC : les effets délétères sur la MC sont probablement dus aux autres substances du tabac.⁽¹⁹⁾

Plusieurs hypothèses sont avancées sur les causes de l'effet du tabac sur la MC. La première est que le tabac joue localement un rôle immuno-modulateur avec une modification des réponses immunitaires de la muqueuse intestinale.⁽¹⁹⁾ La production de cytokines va en être influencée, dont le TNF-alpha. La seconde hypothèse est que l'effet procoagulant du tabac, associé à l'augmentation de la concentration de monoxyde de carbone, provoquerait des micro-thromboses.⁽¹⁹⁾ Le tabac aggraverait les lésions de la muqueuse et les risques de complications par perforation ou fistulation. De plus, ce ralentissement du flux sanguin pourrait être l'une des explications au fait que, dans la RCH, le tabac est perçu comme un élément protecteur. On a en effet observé que celui-ci est anormalement élevé au niveau rectal dans la RCH.⁽¹⁹⁾ La troisième hypothèse est que le tabac provoque l'augmentation de la présence de radicaux libres, qui entretiennent les lésions inflammatoires en diminuant le potentiel antioxydant.⁽¹⁹⁾ La quatrième hypothèse est une diminution de la motilité intestinale avec altération de la perméabilité intestinale et un défaut de clairance bactérienne lié à une déficience fonctionnelle des macrophages.⁽¹⁹⁾

2) Stress

Une étude récente s'intéresse au rôle du stress dans les maladies gastro-intestinales et plus particulièrement aux maladies intestinales inflammatoires. Elle révèle une plus grande incidence des désordres émotionnels chez les patients atteints d'une MC par rapport à la population générale.⁽²⁰⁾ De plus, dépression et anxiété influencent ces pathologies en termes d'évolution et de sévérité, une approche psychologique peut donc être une thérapie à considérer.⁽²⁰⁾ Une autre étude récente américaine révèle des facteurs de risques significatifs : tabagisme en

cours (adjusted Hazard Ratio : aHR 2,7 pour un IC à 95%), antécédents de syndrome de l'intestin irritable (aHR 4,7 pour un IC à 95%) et deux ou plus événements stressants (aHR 2,8 pour un IC à 95%).⁽²¹⁾ Aucune association significative avec des antécédents de gastro-entérites infectieuses n'y est relevée.⁽²¹⁾ Il est à noter que les événements de vie stressants peuvent être différemment perçus par chaque patient car tous ne réagissent pas de la même façon à un événement donné. Cela peut expliquer les conclusions contradictoires de certaines études sur le stress et les MICI.⁽¹²⁾

3) Microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est constitué de l'ensemble des micro-organismes présents au sein du tube digestif. Il diffère en fonction de la section du tube étudiée, au sein d'un même individu, du fait de différentes pressions de sélection (telles que le pH, la concentration en oxygène, ou les acides biliaires).⁽²²⁾ Le pouvoir pathogène des microorganismes endogènes est généralement nul ou réprimé. A contrario ils présentent souvent des rôles bénéfiques : effet de barrière, modulation du système immunitaire, dégradation des fibres, fermentation produisant des acides gras à chaîne courte, synthèse de vitamine B et K.⁽²²⁾ Chaque individu possède en effet un microbiote à la fois très similaire et unique (Cf. Tableau 1).⁽²²⁾

<i>Phylum (concentration approximative par g de selles)</i>	<i>Classe</i>	<i>Ordre</i>	<i>Famille/cluster</i>	<i>Représentants célèbres</i>
<i>Actinobacteria (10¹⁰)</i>	<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinomycetales</i>	<i>Actinomycetaceae Corynebacteriaceae</i>	
		<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
<i>Bacteroidetes (10¹¹)</i>	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Bacteroidaceae Prevotellaceae Porphyromonadaceae</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Firmicutes (10¹¹)</i>	<i>Bacilli</i>	<i>Bacillales</i>		
		<i>Lactobacillales</i>	<i>Lactobacillaceae Lactococcaceae Leuconostocaceae Streptococcaceae</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>
	<i>Clostridia</i>	<i>Clostridiales</i>	<i>Cl cluster IV, XIV, ...</i>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
<i>Fusobacteria (10¹⁰)</i>	<i>Fusobacteria</i>	<i>Fusobacteriales</i>	<i>Fisobacteriaceae</i>	
<i>Proteobacteria (10⁸)</i>	<i>Alphaproteobacteria</i>			
	<i>Gammaproteobacteria</i>	<i>Aeromonadales</i>		
		<i>Enterobacteriales</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Escherichia coli</i>
		<i>Pasteurellales</i>		
		<i>Pseudomonadales</i>		
		<i>Vibrionales</i>		
	<i>Deltaproteobacteria</i>	<i>Desulfovibrionales</i>		
<i>Epsilonproteobacteria</i>	<i>Campylobacteriales</i>	<i>Campylobacteraceae Helicobacteraceae</i>	<i>Campylobacter jejuni Helicobacter pylori</i>	
<i>Verrucomicrobia (10⁹)</i>	<i>Verrucomicrobia</i>	<i>Verrucomicrobiales</i>	<i>Verrucomicrobiaceae</i>	<i>Akkermansia muciniphila</i>
<i>Euryarchaeota (10⁹)</i>	<i>Methanobacteria</i>	<i>Methanobacteriales</i>	<i>Methanobacteriaceae</i>	<i>Methanobrevibacter smithii</i>
<i>Ascomycota (10⁴)</i>	<i>Euromycetes</i>	<i>Eurotiales</i>	<i>Trichomaceae</i>	
	<i>Saccharomycetes</i>	<i>Saccharomucetales</i>	<i>Saccharomycetaceae</i>	<i>S. cerevisiae</i>

Tableau 1 : Microorganismes importants au sein du microbiote intestinal et leur place dans la phylogénie

D'après *Le microbiote intestinal – Un organe à part entière*. Marteau P, Doré J, eds. JOHN LIBBEY EUROTEXT 2017

Au cours de diverses pathologies, des anomalies du microbiote ont été relevées. Il s'agit soit d'un excès de micro-organismes délétères, soit d'une insuffisance en micro-organismes bénéfiques ou, enfin, d'une perte de la structure de l'écosystème (avec une restriction de la biodiversité et/ou de la richesse microbienne).⁽²²⁾ De telles dysbioses ont été retrouvées chez les patients atteints de MC.

Des modifications du microbiote peuvent également être associées à la localisation de la MC ou au tabagisme.⁽²³⁾ Huit groupes de microorganismes notamment peuvent être, soit augmentés, soit diminués par rapport à des patients non atteints et pourraient être utilisés pour différencier une MC d'une autre pathologie. Ces différents groupes sont : *Faecalibacterium*, une *Peptostreptococcaceae* inconnue, *Anaerostipes*, *Methanobrevibacter*, une *Christensenellaceae* inconnue, *Collinsella*, *Fusobacterium* et *Escherichia*.⁽²³⁾ Des bactéries aux propriétés anti-inflammatoires voient ainsi leur nombre diminué, telle *Faecalibacterium prausnitzii*.⁽²²⁾ Des pathogènes ou des pathobiontes (microorganismes opportunistes présents dans la flore commensale) pro-inflammatoires peuvent être augmentés et manifester alors un effet délétère, comme les *Escherichia coli* adhérents et invasifs (AIEC). Ces AIEC sont capables de proliférer dans les macrophages sans provoquer leur mort et entraînent une sécrétion de TNF-alpha.⁽²²⁾⁽²³⁾ Au 29 janvier 2020, la SNFGE ne recommande cependant aucun test basé sur l'analyse du microbiote intestinal par un praticien tant que ces tests n'auront pas été validés par des études plus poussées.⁽²⁴⁾

Il est à noter que des bouleversements du microbiote induits pourraient jouer un rôle dans le développement des MICI. Une infection gastro-intestinale aiguë ou une antibiothérapie (en particulier au cours de la petite enfance) pourraient être à risque.⁽²⁵⁾ L'antibiothérapie apparaîtrait alors comme un facteur iatrogène, bien que influençant un facteur environnemental.⁽²⁵⁾ Selon une autre hypothèse, la dysbiose serait favorisée par l'amélioration des conditions d'hygiène et par un manque d'exposition à une grande variété de micro-organismes. Ce mécanisme pourrait expliquer le gradient Nord/Sud d'incidence de la MC.⁽²⁵⁾

4) Habitudes alimentaires

Une alimentation riche en graisses et glucides provoque une augmentation des pathobiontes et une diminution des bactéries commensales. Cela induit une réaction inflammatoire par la production de cytokines pro-inflammatoires.⁽²⁶⁾ Une consommation excessive de sucres, graisses et de matières grasses doublerait le risque de développer une MC, alors que les fibres des fruits et légumes auraient un rôle protecteur vis à vis de ce développement.⁽²⁵⁾ Cette hypothèse d'une dysbiose liée à l'alimentation expliquerait le gradient Nord/Sud et l'augmentation de prévalence de la MC avec la propagation du mode de vie "à l'Occidental", comportant un régime alimentaire riche en graisses et protéines, mais pauvre en fibres.⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

5) Vitamine D

De nombreuses études ont été réalisées sur les rôles de la Vitamine D. Une méta-analyse récente sur 14 études montre que les patients atteints d'une maladie inflammatoire intestinale ont plus de 64% de chances de présenter une carence en Vitamine D.⁽²⁷⁾ On ne sait pour l'instant pas encore si cette carence est due à une malabsorption liée aux dommages des muqueuses intestinales, ou s'il s'agit d'une cause possible d'apparition de la pathologie et de sa progression.⁽²⁷⁾ Une étude prospective sur 5 ans et sur 965 patients (dont 61,9% affectés par la MC) montre que

les patients avec des concentrations plasmatiques basses en vitamine D présentent davantage de douleurs, une sévérité de la pathologie plus élevée et une qualité de vie plus faible, malgré une plus grande utilisation de traitements et d'hospitalisations.⁽²⁸⁾ Les patients supplémentés en vitamine D présentent, eux, une diminution des soins liés à leur santé.⁽²⁸⁾

C) Facteurs iatrogènes

1) Appendicectomie

Les effets de l'appendicectomie sont discutés par la communauté scientifique car peu d'études ont été réalisées sur son effet sur les MICI. Il en ressort que l'appendicectomie aurait un effet protecteur contre la RCH⁽²⁹⁾, mais pas contre la MC. Il est également important de noter que les pathologies appendiculaires peuvent entraîner un problème de diagnostic différentiel avec une MC sans antécédents. En cas de lésions évoquant une MC, il est préférable d'éviter toute résection chirurgicale pour limiter le taux de récurrences et de poser un diagnostic complet de MC, puis d'initier un traitement.⁽³⁰⁾⁽³¹⁾ Entre 1953 et 2000, 156 cas de MC limitée à l'appendice ont été rapportés.⁽³²⁾

2) Contraception

Plusieurs méta-analyses révèlent un risque augmenté de 24 à 46% de développer une MC pour des patientes utilisant une contraception orale.⁽³³⁾⁽³⁴⁾ Ce risque dépend du dosage de la contraception utilisée et de la durée d'exposition.⁽³³⁾ Cette augmentation de risque est réversible à l'arrêt du traitement pour revenir à celui d'une population non exposée.⁽³³⁾

3) Vaccination

Les vaccinations pratiquées au cours de l'enfance ont été suspectées comme des facteurs pouvant jouer un rôle dans l'apparition d'une MICI.⁽³⁵⁾ Une méta-analyse portant sur un grand nombre de sujets (2 399 patients avec une MICI et 33 747 non atteints) ne montre cependant aucun lien de cause à effet entre l'utilisation des vaccins, pour 10 pathologies, et la survenue d'une maladie de Crohn : tuberculose, diphtérie, tétanos, poliomyélite, variole, coqueluche, rougeole, oreillons, rubéole, H1N1.⁽³⁶⁾ Cette étude est d'autant plus intéressante que la vaccination représente une avancée majeure dans la lutte contre les infections graves, alors même qu'un fort sentiment "anti-vaccin" (efficacité et/ou dangerosité) est actuellement présent en France avec 19% de rejet concernant leur efficacité. Près d'un Français sur 10 ne croit pas qu'il soit important de vacciner les enfants (sondage Gallup pour l'ONG *Wellcome* publié le 19 juin 2019).⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾

4) AINS

L'ANSM recommande une utilisation avec prudence des AINS en cas d'antécédents de MICI, dans son "Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens", de juillet 2013.⁽³⁹⁾ Plusieurs études montrent que l'utilisation d'AINS peut favoriser l'apparition d'une poussée de la maladie.⁽⁴⁰⁾ Des études plus récentes semblent indiquer que l'ampleur du risque serait moindre qu'estimé, mais de son côté la FMCGHE considère que l'utilisation des AINS en cas de MICI n'est pas recommandée en l'état actuel des connaissances.⁽⁴⁰⁾

IV) Signes cliniques et complications

Le diagnostic de la MC se fait sur un ensemble de signes et est confirmé par une combinaison d'investigations : endoscopie, histologie, radiologie et/ou biochimie. Le bilan initial peut nécessiter de nombreux intervenants comme le généraliste, un pédiatre, un hépato-gastroentérologue, un interniste, un dermatologue, un anatomopathologiste, ou un diététicien.⁽⁴¹⁾

A) Signes digestifs

La maladie de Crohn se caractérise par des lésions inflammatoires sur le tube digestif. N'importe quel segment peut être touché, de la bouche à l'anus, bien que certaines localisations soient plus fréquentes. (Cf. Tableau 2)⁽⁴²⁾

	Au diagnostic	Évolution au long cours
Localisation purement iléale exclusive	Un tiers des patients	Pourcentage stable au cours du temps
Localisation purement colique	Un tiers des patients	Pourcentage stable au cours du temps
Localisation iléo-colique	Un tiers des patients	Pourcentage stable au cours du temps
Forme non compliquée	60-80% des patients	50% des patients
Sténoses et/ou fistules	20-40% des patients	50% des patients
Fistules ano-périnéales	10% des patients	Présentes chez un quart à un tiers des patients

Tableau 2 : Phénotype de l'atteinte intestinale de la maladie de Crohn
D'après *Histoire naturelle de la maladie de Crohn*, FMCGHE

Les lésions sont discontinues et alternent avec des zones de muqueuse saine.⁽⁴⁾ Au niveau macroscopique, on relève un érythème, des ulcérations de taille variable et évoluant d'un aspect aphte vers une forme serpiginieuse ou en carte de géographie, des sténoses et des fistules.⁽⁴⁾ L'atteinte est souvent transmurale et la paroi fortement épaissie.⁽⁴⁾ Au niveau microscopique, des follicules lymphoïdes néoformés sont retrouvés dans toutes les couches de la paroi.⁽⁴⁾ Dans 30 à 50% des cas, des lésions très caractéristiques sont mises en évidence : les granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires, avec une couronne lymphocytaire au sein de la muqueuse qui semble saine.⁽⁴⁾ Cependant, si leur présence est très évocatrice de la MC, ils peuvent également être retrouvés dans d'autres pathologies telles que tuberculose intestinale, yersiniose, sarcoïdose.⁽⁴⁾ L'épaississement macroscopique est dû à une sclérose dans la sous-muqueuse et dans la séreuse.⁽⁴⁾

Les lésions conduisent à des symptômes peu spécifiques, ce qui peut amener à un retard de diagnostic pouvant être de plusieurs mois.

Ces symptômes sont :

- Des douleurs abdominales sous forme de spasmes, pouvant être forts voir similaires à ceux de l'appendicite. Des douleurs à type de syndrome de Koenig peuvent également apparaître (douleurs et ballonnement post prandial qui disparaît après un bruit de gargouillis)
- Des diarrhées chroniques parfois abondantes et liquides
- Des douleurs anales et/ou écoulement de sang ou de glaires
- Des nausées et vomissements.⁽³⁾⁽⁴⁾

Les signes digestifs sont l'un des facteurs aggravant sur la qualité de vie des patients. Des complications peuvent également survenir au niveau intestinal : sténoses, fistules (ano-périnéales, recto-vaginales, entéro-entérales, entéro-cutanées, entéro-vésicales), abcès abdominaux ou pelviens et hémorragies.⁽⁴⁾ Plusieurs classifications sont utilisées pour la MC. La classification de Montréal est la classification la plus fréquente et prend en compte l'âge au diagnostic, la localisation et l'évolution de la MC. La classification de Paris a été adaptée pour mieux prendre en compte les spécificités de la MC pédiatrique (Cf. Figure 2).⁽⁵⁾

	Montréal	Paris
Âge au diagnostic	A1 : < 17 ans A2 : 17-40 ans A3 : > 40 ans	A1a : < 10 ans A1b : 10-17 ans A2 : 17-40 ans A3 : > 40 ans
Localisation	L1 : iléon +/- cœcum L2 : côlon seul L3 : iléon et côlon L4 : tube digestif haut*	L1 : 1/3 distal de l'iléon +/- cœcum L2 : côlon seul L3 : iléon et côlon L4a : tube digestif au-dessus du Treitz* L4b : jéjunum et/ou 2/3 proximal de l'iléon*
Évolution	B1 : inflammatoire B2 : sténosante B3 : fistulisante P : maladie périnéale	B1 : inflammatoire B2 : sténosante B3 : fistulisante 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 : Classifications de Montréal et de Paris pour la maladie de Crohn

Réalisé par la FMCGHE d'après Levine A. et al. *Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. Inflamm Bowel Dis. juin 2011;17(6):1314-21*

B) Altération de l'État Général

Les lésions intestinales conduisent à un phénomène de malabsorption des nutriments. Des signes généraux peuvent alors apparaître : fatigue, amaigrissement, anorexie (par peur de l'alimentation du fait de diarrhées et/ou douleurs), fièvre, pâleur, dyspnée, anémie (par carence en fer ou en vit B12).⁽⁴¹⁾⁽⁴³⁾ La présence d'une fièvre doit entraîner la recherche de complication infectieuse, telle qu'un abcès. La fatigue est rapportée dans 44 à 86% des cas lors des poussées et persiste dans 22 à 41% des cas chez des patients en phase de rémission.⁽⁴⁴⁾ Elle est souvent associée à des troubles du sommeil et impacte fortement la qualité de vie des patients. Une baisse significative de la qualité de vie étant observée chez 53% des patients (études réalisées sur 1185 patients français).⁽⁴⁴⁾

C) Signes extra-digestifs

D'autres manifestations peuvent également être révélatrices d'une MC. Environ 50% des patients sont concernés à un moment où un autre de leur vie par des manifestations extra-digestives.⁽⁴⁵⁾

1) Rhumatologiques

Les manifestations rhumatologiques de la MC prennent la forme de rhumatismes articulaires périphériques, ou axiaux (sacro-iliite), ou de spondylarthrite ankylosante (qui est davantage un diagnostic de probabilité car repose sur un faisceau d'arguments).⁽⁴¹⁾ Les manifestations périphériques concernent 10 à 20% des patients atteints de la MC et sont plus fréquentes chez les femmes et dans les cas d'atteinte colique, mais également en présence d'autres facteurs : érythème noueux, aphtes, *pyoderma gangrenosum* et uvéites.⁽⁴⁵⁾ La majorité sont des arthralgies inflammatoires à deux formes dominantes : pauci-articulaire (une seule articulation) ou polyarticulaire.⁽⁴⁵⁾ L'atteinte axiale semble moins fréquente : 3 à 5% des patients de MICI, bien que des cas dans la littérature évoquent une fréquence de 25%.⁽⁴⁵⁾ Elle concerne plus souvent les hommes, elle est souvent indépendante de l'activité de la MC et est fréquemment asymptomatique (détectée par radiographie).⁽⁴⁵⁾ Des manifestations articulaires peuvent apparaître sous traitement anti-TNF comme un lupus induit, ou des manifestations paradoxales pouvant prendre toutes les présentations topographiques.⁽⁴⁵⁾

2) Atteintes osseuses : ostéoporose et fractures

La prévalence de l'ostéoporose chez les patients atteints de MICI est variable dans la littérature et difficile à évaluer : entre 5% et 70% en fonction des études, mais beaucoup d'auteurs s'accordent à l'estimer entre 20 et 30%.⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾ L'ostéopénie est un facteur de risque de la fracture ostéoporotique et est évaluée à 36% pour la maladie de Crohn.⁽⁴⁶⁾ Le déficit en vitamine D est fréquemment retrouvé chez ces patients et est facteur de risque d'ostéoporose.⁽⁴⁶⁾ Une méta-analyse rapporte un risque augmenté significativement de 38% de fractures et de diminution de la densité minérale osseuse par rapport à la population générale.⁽⁴⁶⁾ Les sites de fractures étudiés montrent un risque augmenté de fracture vertébrale radiologique avec un odd ratio de 2,26 et un intervalle de confiance compris entre 1,04 et 4,90.⁽⁴⁶⁾ Le risque de fracture du col du fémur est augmenté de façon modérée mais non significative, et le risque de fracture des os du bras et de l'avant-bras n'est pas augmenté.⁽⁴⁶⁾

3) Dermatologiques

a) Lésions ano-périnéales

Les lésions anopérinéales (LAP) sont les lésions dermatologiques les plus fréquentes alors que le rectum est souvent épargné par les lésions.⁽⁴⁸⁾ Il s'agit de fissures péri-anales, d'ulcérations, d'abcès, ou de fistules.⁽⁴⁸⁾ Leur évolution est marquée par des successions de poussées et de rémissions mais indépendantes de l'activité de la MC.⁽⁴⁸⁾ Les LAP touchent le canal anal, la peau du périnée, le bas-rectum et la cloison recto-vaginale.⁽⁴⁹⁾ Elles sont représentées par des ulcérations (lésions primaires), des suppurations et des sténoses (lésions secondaires) et sont caractérisées par un processus très inflammatoire, un épaissement de la peau

périanale et des marisques œdémateuses.⁽⁴⁹⁾ Dans la moitié des cas, une ulcération anale est compliquée d'une suppuration.⁽⁴⁹⁾ Des fistules peuvent prendre naissance dans une ulcération ou une cicatrice.⁽⁴⁹⁾ Les LAP sont caractérisées selon la classification de Cardiff (Cf. Tableau 3) et exposent à un risque de dysplasie et de cancer du canal anal ou du rectum.⁽⁵⁰⁾

<i>U pour Ulcération</i>	<i>F pour Fistule et abcès</i>	<i>S pour Sténose</i>
0 = Absence	0 = Absence	0 = Absence
1 = Fissure superficielle <ul style="list-style-type: none"> • postérieure ou antérieure • latérale 	1 = Fistule basse / superficielle <ul style="list-style-type: none"> • périanale • intersphinctérienne • anovaginale 	1 = Réversible <ul style="list-style-type: none"> • canal anal (spasme) • rectum distal (diaphragme) • spasme douloureux sans sepsis
2 = Ulcère creusant <ul style="list-style-type: none"> • canal anal • rectum distal • ulcération périnéale extensive / agressive 	2 = Fistule haute / profonde <ul style="list-style-type: none"> • extension supralevatorienne • direction haute • complexe haute (anorectale) • recto-vaginale • iléo périnéale 	2 = Irréversible <ul style="list-style-type: none"> • sténose anale • sténose rectale (tunnélaire)

Tableau 3 : Classification de Cardiff
D'après Hugues LE. *Clinical classification of perianal Crohn's disease. Dis Colon Rectum.* 1992;35(10):928-32.

Un patient sur trois présente une atteinte anale dans les 15 ans après le début de sa MC. Ces lésions sont signes d'une évolutivité de la MC.⁽⁴⁹⁾ Les lésions sont souvent symptomatiques et handicapantes. Beaucoup de patients présentent ainsi des manifestations douloureuses, des phénomènes de suintement et d'émission de pus, des difficultés à l'évacuation ou des troubles de la continence fécale.⁽⁴⁹⁾ Il n'y a pas d'argument impliquant la responsabilité de l'accouchement par voie basse dans la survenue ou l'aggravation de lésions anales : les événements liés à l'histoire de la maladie de Crohn conditionnent davantage leur survenue que les conditions obstétricales.⁽⁴⁹⁾

b) Lésions oro-faciales

Ces lésions constituent une extension de l'inflammation digestive et peuvent concerner 8 à 9% des patients.⁽⁴⁸⁾ Elles apparaissent comme des ulcérations, des lésions polypoïdes, une hypertrophie gingivale ou un œdème induré d'une ou des deux lèvres.⁽⁴⁸⁾

c) Lésions granulomateuses spécifiques

Ces lésions correspondent à l'atteinte directe de la peau par un processus inflammatoire identique à celui du tractus digestif. Elles se présentent comme un granulome giganto-cellulaires sans nécrose-caséuse. Ces lésions sont dites "métastatiques".⁽⁴⁸⁾

d) Lésions génitales

Les lésions génitales s'observent le plus souvent chez des patients déjà atteints d'une forme colique ou colorectale de MC depuis plusieurs années.⁽⁴⁸⁾ Pour les femmes, elles se présentent sous la forme d'ulcérations vulvaires profondes ou d'un œdème labial induré douloureux et souvent asymétrique. Pour les hommes, plus exceptionnelles, elles se présentent sous la forme d'œdème scrotal et/ou pénien, de phimosis serré acquis ou d'ulcérations chancrifformes ou linéaires.⁽⁴⁸⁾

e) Dermatoses réactionnelles

Ces dermatoses n'ont pas toujours une évolution concomitante aux poussées. Elles ne sont pas toujours sensibles aux traitements de la MC. Trois dermatoses sont plus fréquentes : l'érythème noueux, l'aphtose buccale et le *Pyoderma Gangrenosum* (PG).⁽²⁾ L'érythème noueux survient plus préférentiellement chez la femme jeune (10 à 30 ans), souvent pendant la première année d'évolution d'une MICI. C'est la manifestation cutanée la plus fréquente (6 à 15% des cas).⁽²⁾ Il consiste en une éruption douloureuse, bilatérale, faite de papules surélevées, de nodules érythémato-violacés, fermes et mobiles par rapport aux plans profonds, et prédominants sur les faces d'extension des bras et jambes.⁽²⁾

L'aphtose buccale possède une prévalence de l'ordre de 20% mais il est difficile d'évaluer sa relation avec l'évolution de la MC car c'est un symptôme courant dans la population générale.⁽⁴⁸⁾ Elle peut précéder les manifestations digestives : une aphtose récidivante peut donc servir de point d'appel au diagnostic en poussant à rechercher une carence en fer, en vitamine B6 ou B12 en rapport à une mauvaise absorption de l'intestin, surtout en cas d'antécédents familiaux de MICI.⁽⁴⁸⁾

Le PG complique 1 à 3% des MICI, sans être corrélé à la sévérité de l'affection digestive.⁽⁴⁸⁾ Il débute par l'apparition de pustules qui progressent vers des ulcères algiques de profondeurs et tailles variées, aux bords bleu-violacé, entourés d'un érythème.⁽⁴⁸⁾ Une uvéite est fréquemment associée. Le PG ne suit pas toujours l'évolution de la MICI et ne répond pas toujours aux traitements de celle-ci.⁽⁴⁸⁾

f) Manifestations carentielles

Des manifestations cutané-muqueuses sont fréquentes et variées. Elles surviennent du fait d'une malabsorption qui provoque des carences globales ou sélectives en vitamines, folates, fer, protides, acides gras essentiels et zinc.⁽⁴⁸⁾ Ces manifestations peuvent prendre diverses formes comme une éruption photodistribuée, une hyperkératose folliculaire, une glossite, ou une dermite d'aspect séborrhéique ou eczématiforme.⁽⁴⁸⁾

4) Ophtalmologiques

Des manifestations ophtalmologiques peuvent survenir au cours d'une MC. Elles concernent moins de 10% des cas, le plus souvent en cas d'atteinte colique ou iléo-colique, et sont plus fréquentes chez la femme.⁽²⁾ L'uvéite est inflammation de la partie antérieure de l'œil (iris) et est souvent bilatérale. Elle peut être asymptomatique mais, dans le cas contraire, apparaissent une gêne oculaire, des douleurs, une rougeur oculaire, une photophobie et un larmoiement.⁽²⁾ Une atteinte de la cornée peut aussi survenir, bien que ce phénomène soit plus rare. Elle se traduit par une douleur oculaire, une irritation, une sensation de corps étranger avec parfois une baisse de l'acuité visuelle.⁽²⁾

5) Hépto-biliaires

La prévalence de signes hépto-biliaires est élevée, jusqu'à 50% dans certaines études.⁽⁵¹⁾ La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une atteinte inflammatoire et fibrosantes des voies biliaires dont les principaux risques sont l'apparition d'une cirrhose biliaire secondaire ou d'un cholangiocarcinome.⁽⁵¹⁾ Il s'agit d'une affection rare mais très spécifique. L'hépatite granulomateuse a une prévalence très faible, avec moins de 1% des MICI qui sont concernées.⁽⁵¹⁾ Le plus souvent elle est asymptomatique, mais elle peut se manifester par une fièvre et une hépatosplénomégalie.⁽⁵¹⁾ La stéatose hépatique est généralement asymptomatique et peut atteindre une prévalence de 40% : c'est l'anomalie hépto-biliaire la plus fréquente en cas de MICI.⁽⁵¹⁾ La stéatose n'a habituellement pas d'incidence clinique. Son incidence a diminué les 20 dernières années en raison d'une meilleure prise en charge des MICI.⁽⁵¹⁾

6) Risque cardiovasculaire

La MC est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Une publication montre que le risque ischémique est augmenté avec un Incidence Rate Ratio (IRR) à 1,26 avec un IC à 95%.⁽⁵²⁾ Le risque vasculo-cérébral est augmenté avec un IRR à 1,32 pour un IC de 95%, en revanche, le risque de thrombose artérielle n'est pas significativement augmenté pour les MICI.⁽⁵²⁾ Une étude de cohorte sur 85 428 sujets dont 13 756 atteints d'une MICI montre un plus haut risque

de thrombose veineuse au cours d'une MICI, avec un rapport de risque à 3,4 pour un IC à 95%. Ce rapport de risque est plus élevé au cours d'une poussée et monte à 8,4.⁽⁵³⁾ En 2019, au cours d'une étude pédiatrique sur 28 132 patients atteints de la MC, le risque de développer une thrombose veineuse était augmenté de 2,24 fois.⁽⁵⁴⁾ Ce risque est donc également présent pour une population jeune et une prophylaxie est par conséquent à envisager y compris chez cette population.⁽⁵⁴⁾

7) Cancers

Une augmentation du risque de cancers a été rapportée pour la MC. Une étude suédoise sur les risques et localisations de cancers chez 21 788 patients atteints d'une MC montre une augmentation significative particulièrement pour l'intestin grêle (Standardized Incidence Ratio : SIR à 13,8), le côlon (SIR à 2,9), le foie (SIR à 2,57) et les lymphomes non Hodgkiniens (SIR à 5,54).⁽⁵⁵⁾ D'autres localisations montrent également un SIR augmenté bien qu'en moindre mesure : rectum, pancréas, poumons, prostate, testicule, reins, cutané, glandes endocrines et leucémies.⁽⁵⁵⁾ Pour toutes les localisations, le SIR est augmenté à 1,54 avec un IC95%.⁽⁵⁵⁾

8) Chez l'enfant et l'adolescent

Les signes d'une MICI pédiatrique sont, dans 80% des cas, des diarrhées chroniques et/ou des douleurs abdominales avec ou sans rectorragies.⁽⁵⁾ Le retard de diagnostic est fréquent, particulièrement pour la MC par rapport à la RCH, qui est généralement révélée par des rectorragies.⁽⁵⁾ Ce retard s'explique par la fréquence de douleurs abdominales bénignes et la faible incidence des MICI pédiatriques. La MC est cependant associée dans les cas pédiatriques à un retard de croissance affectant le poids, la taille, le développement pubertaire et la minéralisation osseuse.⁽⁵⁾ Il précède souvent les signes et peut donc être révélateur. Près de 90% des enfants ont une vitesse de croissance diminuée au moment du diagnostic.⁽⁵⁾ Le retard peut s'expliquer par plusieurs facteurs : malabsorption, anorexie, pertes digestives et inflammation chronique.⁽⁵⁾ Les MC pédiatriques sont souvent plus évolutives que celles de l'adulte. Dans 30% des cas, la probabilité d'extension des lésions initiales est grande au cours des premières années. Le risque d'intervention chirurgicale est similaire à celui des adultes.⁽⁵⁾

D) Signes biologiques

La MC ne présente pas de signes biologiques spécifiques. Il s'agit d'un syndrome biologique inflammatoire sans marqueurs spécifiques. Son diagnostic se fait sur un faisceau d'arguments et les examens biologiques ont pour but de confirmer un caractère organique des symptômes ou d'éliminer une cause infectieuse.⁽⁴¹⁾ On recherche principalement une anémie par carence martiale ou à composante inflammatoire avec une NFS, CRP et ferritinémie.⁽⁴¹⁾ L'état nutritionnel et des carences en vitamines et micronutriments sont recherchés, les lésions intestinales pouvant provoquer une malabsorption.⁽³⁾ On recherche également une déshydratation, alors que l'équilibre ionique peut être perturbé. La fonction rénale (créatininémie) est explorée, ainsi que la fonction hépatique (ALAT, gamma-GT, phosphatases alcalines).⁽⁴¹⁾ L'inflammation intestinale peut être estimée par la recherche de marqueurs, comme la calprotectine fécale, et une coproculture ou un examen parasitologique des selles peuvent être réalisés pour éliminer une cause infectieuse.⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁴¹⁾⁽⁵⁶⁾

E) Examens

Des examens endoscopiques peuvent être réalisés pour retrouver les zones lésées de la paroi intestinale : iléo-coloscopie, endoscopie œso-gastro-duodénale, avec ou sans biopsie des zones malades et saines.⁽⁴¹⁾⁽⁵⁶⁾ D'autres examens d'imagerie non invasive peuvent être proposés : échographie, scanner, IRM, ou endoscopie par vidéocapsule.⁽⁵⁷⁾ La vidéocapsule permet une imagerie tout au long du tube digestif, en moyenne 57 000 images sont obtenues en huit heures d'examen.⁽⁵⁸⁾ Elle est cependant contre-indiquée en cas de la présence d'une sténose. Un entéroscanner, ou un transit du grêle par entéroclyse peuvent être proposés en cas de doutes. Une capsule de test soluble, et de même dimensions, peut être utilisée sous contrôle radiologique car en cas de blocage, la capsule se délite en une cinquantaine d'heures.⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾

F) Évaluation de l'activité

Plusieurs scores sont utilisés pour évaluer l'activité d'une MC. Le consensus recommande d'obtenir une rémission clinique et endoscopique afin d'obtenir une rémission profonde et prolongée. L'utilisation de scores permet donc une meilleure évaluation de la maladie, aussi bien en activité qu'en sévérité.⁽⁵⁹⁾ Les fiches de calcul des scores réalisées par le GETAID sont jointes en annexe.

Le premier score clinique est le CDAI (Crohn Disease Activity Index), ou score de Best, et est le plus utilisé en recherche clinique. Il est cependant plus compliqué pour une pratique quotidienne. Il évolue l'activité de la MC sur les 7 derniers jours. Quatre tranches d'activité sont retenues : MC non active (CDAI < 150), MC légèrement active (150 ≤ CDAI < 220), MC modérément active (220 ≤ CDAI < 450) ou MC à activité sévère (CDAI > 450).⁽⁶⁰⁾

L'Indice de Harvey Bradshaw (HBI) est étroitement corrélé au CDAI mais d'utilisation plus facile en pratique quotidienne. Quatre tranches d'activité sont

retenues : MC non active ($HBI < 4$), MC légèrement active ($4 \leq HBI \leq 8$), MC modérément active ($8 < HBI \leq 12$), ou MC à activité sévère ($HBI > 12$).⁽⁶¹⁾

Le CDEIS est un indice endoscopique qui évalue la sévérité des lésions intestinales. Il varie de 0 (absence de lésion) à 44 (lésions les plus sévères), avec une rémission endoscopique définie à $CDEIS \leq 7$. Il s'agit du score endoscopique recommandé en pratique clinique.⁽⁶²⁾

L'indice de Rutgeerts, quant à lui, est un indice endoscopique d'utilisation simple. Il permet l'évaluation du risque de récurrence clinique après une résection iléocolique. La sévérité des lésions est décrite en 5 stades (de i,0 à i,4) et est corrélée avec le délai de récurrence des symptômes. À partir du stade i,2, une optimisation thérapeutique est recommandée.⁽⁶³⁾

V) Prise en charge

La MC est une maladie évolutive caractérisée par une inflammation chronique de l'intestin. L'objectif thérapeutique n'est à ce jour pas d'obtenir une guérison totale, mais d'atteindre un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante pour le patient. On cherche à traiter les poussées et à prévenir les rechutes afin de limiter les complications de la maladie.⁽⁴¹⁾ Les complications intestinales sont souvent détectées tardivement et nécessitent un recours à la chirurgie. Plus de 60% des patients atteints d'une MC subiront une opération au moins une fois dans leur vie.⁽⁵⁷⁾ Pour limiter au maximum les risques de survenue d'insuffisance intestinale par syndrome de grêle court, il est nécessaire d'utiliser les thérapies majeures suffisamment tôt chez les patients à risques. Le choix des thérapeutiques se fait en fonction de la forme de la MC, de son activité et de la tolérance du patient aux traitements. (Cf. Figures 3, 4 et 5)⁽⁵⁷⁾

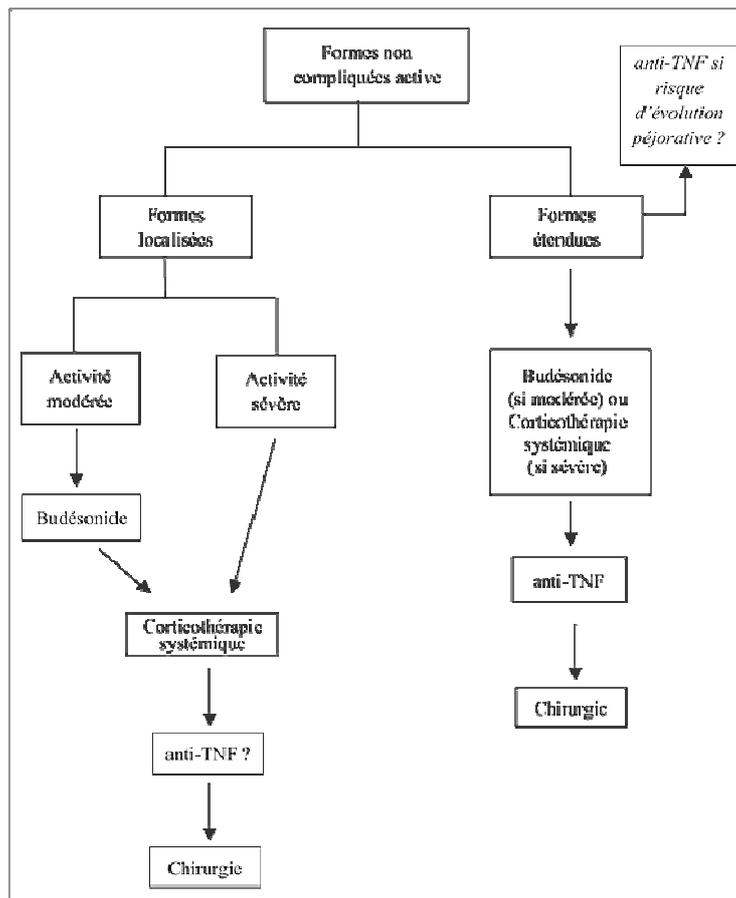


Figure 3 : Algorithme thérapeutique devant une maladie de Crohn du grêle non compliquée en poussée

Réalisé par la FMCGHE d'après Dignass A, et al. *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : Current management.* févr 2010;4(1):28-62.

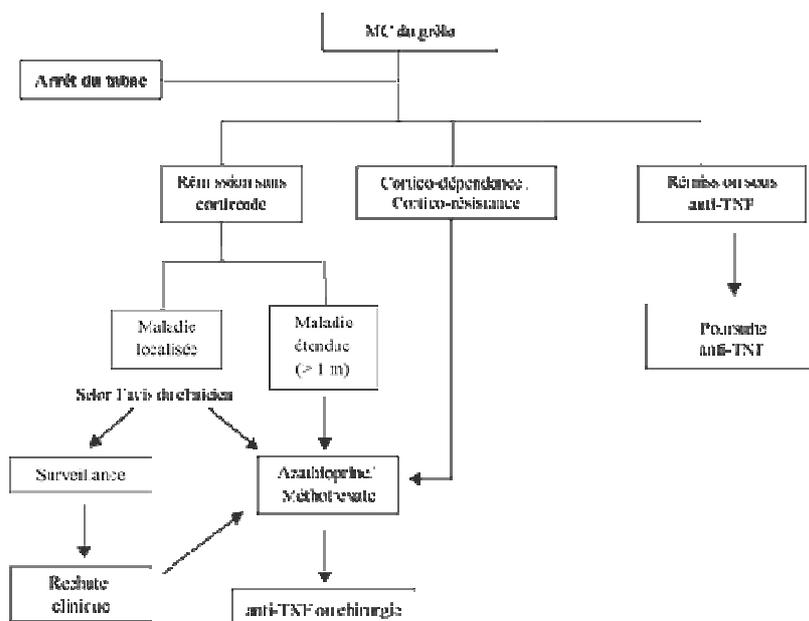


Figure 4 : Traitement d'entretien dans la maladie de Crohn du grêle

Réalisé par la FMCGHE d'après Dignass A, et al. *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : Current management.* févr 2010;4(1):28-62.

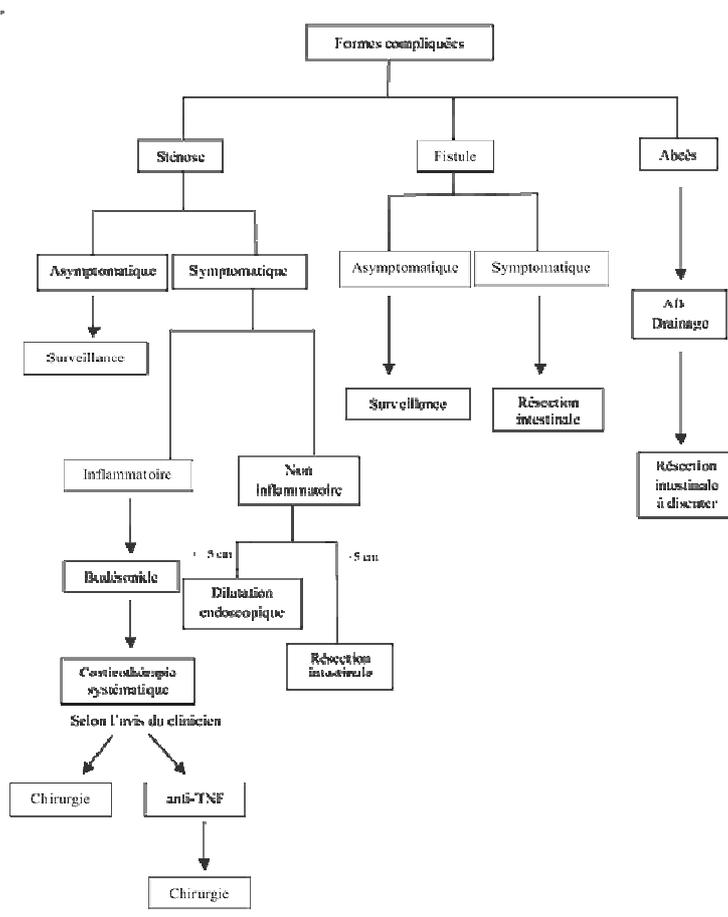


Figure 5 : Algorithme thérapeutique devant une maladie de Crohn du grêle compliquée Réalisé par la FMCGHE d'après Van Assche G, et al. *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : Special situations*. févr 2010;4(1):63-101.

Le tabac est un facteur aggravant de la MC, son arrêt est donc conseillé au patient et à son entourage proche. En cas de nécessité, l'utilisation de traitements substitutifs peut être mise en place.⁽⁵⁷⁾ Des programmes d'ETP (éducation thérapeutique du patient) peuvent se révéler intéressants, car ils peuvent permettre de favoriser l'autonomie et l'observance médicamenteuse des traitements par le patient. Une prise en charge psychologique peut également se révéler nécessaire, il s'agit cependant d'une décision qui doit relever du patient, bien qu'elle puisse être conseillée par les différents acteurs du système de soin.⁽⁴¹⁾

A) Hygiéno-diététique

1) Alimentation

La MC est caractérisée par des phases de poussée alternant avec des phases de rémission. La fonction digestive peut être atteinte en fonction de la zone touchée. Cependant la MC n'est pas directement liée à l'alimentation : il n'y a pas d'aliments reconnus comme déclenchant des poussées ou permettant la rémission. L'alimentation en dehors des périodes de poussée doit par conséquent être variée et diversifiée afin d'assurer au patient un bon équilibre nutritionnel.⁽⁶⁴⁾ Aucun régime spécifique n'est nécessaire lors des phases de rémission. Les régimes d'exclusion

(gluten, lactose, fibres) n'ont pas fait preuve de leur efficacité et risquent, au contraire, de développer des états de carences.⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾

En poussée modérée, un régime d'épargne intestinale peut néanmoins être instauré. Il a pour but de réduire les résidus, ainsi que le lait, de l'alimentation afin de diminuer les diarrhées, les douleurs et les risques d'occlusion.⁽⁴¹⁾ Le régime sans résidus strict est détaillé dans le tableau 4, ci-après. Ce régime est proposé dans le cadre d'un examen endoscopique, mais peut également être proposé à un patient lors d'une poussée de la MC. Il pourra, dans ce cas, éventuellement être assoupli en fonction de la tolérance du patient. On cherche, par ce régime, à diminuer le transit et le volume des selles, mais également à éviter l'irritation de la muqueuse intestinale.⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾

Régime sans résidus		
	Aliment autorisé	Aliment interdit
Fruits et légumes	Bouillon de légumes filtrés	Cuits, crus ou conserves
Laitages	Lait sans lactose fromages à pâte dure (gruyère, cantal, tomme,...)	Lait Fromages fermentés, riches en matières grasses, fromages frais
Matières grasses (MG)	MG crues : beurre, margarine, huiles	MG cuites
Viandes	Viande rouge maigre, lapin, volailles, jambon maigre Cuisson : eau, vapeur, paillote, four, micro-onde	Viandes fumées, grasses, crues, charcuteries
Poissons	Frais ou surgelés, non panés et cuits sans matière grasse	Fumés, salés, séchés, en sauce
Coquillages et crustacés	Tous (sauf escargots)	Escargots
Œufs	Cuits sans matière grasse (à la coque, mollet, durs)	Cuits avec matières grasses (au plat, omelette), mayonnaise
Pain	Pain blanc, biscottes	Pain complet ou frais, céréales, etc.
Autres féculents	Riz, pâtes, semoule, tapioca	Pommes de terre
Boissons	Eau plate ou gazeuse, sodas sans pulpe, jus de fruits sans pulpe, infusions, thé et café légers	Alcool, jus de fruits ou soda avec pulpe, thé et café fort.
Produits sucrés	Sucre, miel, chocolat (sans fruits secs), gelées de fruits, miel, biscuits secs	Pâtisseries, glaces ou sorbet, confitures
Assaisonnements	Jus de citron (sans pulpe ni pépins), sel, aromates sans feuilles	
Condiments		Moutarde, cornichons, sauces pimentées, aromates en feuilles, sauce tomate, épices fortes, vinaigre

Tableau 4 : Régime d'épargne intestinal pouvant être proposé lors d'une poussée modérée à sévère de la MC

La réintroduction alimentaire doit se faire progressivement à la fin de la poussée et en petites quantités (Cf. Tableau 5). Il convient d'élargir l'alimentation petit à petit, avec un temps d'observation entre chaque réintroduction qui devrait être suivi afin de s'assurer de la tolérance digestive. Il est également conseillé de varier les modes de préparation et de cuisson. En cas de la survenue de troubles, le patient doit cesser le protocole de reprise d'alimentation avant de recommencer par petites quantités. Il est également possible de se faire accompagner par un diététicien nutritionniste pendant cette période.⁽⁶⁴⁾

Type d'aliment	Alimentation élargie
Fruits	Confitures Fruits cuits et épluchés : pomme, poire, banane, coing, pêche, abricot Compotes : tous Fruits au sirop Banane crue écrasée
Légumes	Veloutés ou purées : tous Cuits et épluchés : courgette, haricots verts, potiron, carotte, tomate (sans peau ni pépin), pointes d'asperges, aubergine, betterave, endive
Féculents	Pommes de terre (cuite sans matière grasse), céréales non complètes, pâtes à tarte (brisée, sablée, feuilletée)
Produits laitiers	Yaourts, fromages blanc, lait en faible quantité (150 mL/j dans une préparation avec amidon), fromage frais
Viande	Rôties, grillées, sautées avec peu de MG
MG	Crème fraîche

Tableau 5 : Réintroduction et élargissement alimentaire en fin de poussée

En cas de sténose, la lumière du tube digestif est rétrécie. Des précautions alimentaires doivent donc être prises pour permettre le passage des aliments par la sténose et les aliments "mous" sont privilégiés. La mastication est une étape particulièrement importante du processus digestif car elle doit être suffisante avec une durée minimum de prise de repas de 20 min.⁽⁷⁰⁾ Les fruits et légumes sont consommés cuits, sous forme de purées, potages, râpés, moulinés, après avoir été épluchés et épépinés. Les aliments riches en fibres tel que poireaux, asperges, épinards, salades, choux, ainsi que les oléagineux (comme les noix, les noisettes, ou les amandes) et légumes secs ne peuvent être consommés qu'à la seule condition d'être mixés très finement.⁽⁷⁰⁾

En cas de perte d'appétit due aux symptômes digestifs, il est conseillé au patient de conserver les principaux repas, mais en diminuant les volumes, tout en ajoutant des collations légères.⁽⁷¹⁾ Si la peur des symptômes est la cause de cette perte d'appétit, le patient peut chasser de son alimentation les aliments qui lui posent souci et les réintroduire progressivement en petite quantité (une cuillère à café) au cours d'un repas. La fatigue chronique peut également amener le patient à limiter le temps consacré à ses courses alimentaires, à sa cuisine, ainsi qu'à la durée et la

quantité des repas. Le risque, à terme, est alors la perte de poids et la dénutrition. Plusieurs conseils peuvent donc être apportés au patient :

- choisir des recettes simples et rapides
- préparer en une fois plusieurs portions d'un même repas
- planifier les menus à l'avance
- prendre le repas principal de la journée au moment où l'appétit est le plus grand
- manger en cas de faim, même en dehors des repas
- maintenir la convivialité des repas avec les proches
- choisir des aliments appétissants ou appréciés
- présenter les aliments dans l'assiette de façon appétissante
- se faire livrer les courses si cela est possible
- demander l'aide des proches si nécessaire⁽⁷¹⁾

En cas de perte de poids, une optimisation alimentaire peut être recherchée avec un apport de matières grasses et/ou de protéines (beurre, crème, fromage râpé, œufs, viande hachée).⁽⁷¹⁾ La prescription de compléments nutritionnels peut également s'avérer nécessaire, les spécificités (hyper protidique et/ou hyper calorique) étant choisies en fonction de l'état nutritionnel du patient. Les différents goûts et textures peuvent ensuite être définis par le patient avec le pharmacien qui l'accompagne.⁽⁷¹⁾

2) Activité physique

L'activité physique réalisée par le patient peut être diminuée, en particulier au cours des crises. Pour autant, elle est recommandée chez les patients atteints de MICI. En effet, la pratique d'une activité physique n'est pas directement corrélée à une diminution de l'activité de la maladie, en revanche, elle est liée à une diminution du stress et à une amélioration de la qualité de vie.⁽⁷²⁾ Une activité d'endurance est donc encouragée, mais le choix doit être fait par le patient en fonction de ses capacités et désirs. Tous les sports sont autorisés, sauf en période post-opératoire, et la marche à pied peut être une première étape en cas d'asthénie très importante.⁽⁶⁶⁾⁽⁷³⁾

B) Anti-inflammatoires

1) Dérivés aminosalicylés

a) Mésalazine : Pentasa[®], Rowasa[®], Fivasa[®]

La Mésalazine (ou acide 5-amino-salicylique ou 5-ASA) est un dérivé d'acide salicylique aux propriétés d'anti-inflammatoire non stéroïdien. Son mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé, mais il implique l'activation de récepteurs par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR- γ) et l'inhibition du facteur nucléaire kappa B (NF κ B).⁽⁷⁴⁾ Il a été démontré une diminution de 50% du nombre de cancers colorectaux, chez des patients souffrant de RCH traités par 5-ASA, par rapport aux patients non traités. Cette diminution serait à la fois liée aux propriétés anti-inflammatoires et aux propriétés antitumorales intrinsèques du 5-ASA.⁽⁷⁴⁾

Les indications de la Mésalazine sont la prévention des récives et le traitement d'attaque pour les formes légères à modérées, principalement pour les formes coliques de la pathologie.⁽⁷⁵⁾ Les différentes spécialités, formes, dosages et posologies sont détaillées dans le Tableau 6.⁽⁷⁶⁾ Les formes orales sont à prendre au cours d'un repas.

Nom de spécialité	Forme	Dosage	Posologie
Pentasa [®]	Cp	500 mg et 1 g	AD : Attaque : 4 g/j en 2 à 4 prises Entretien : 2 g/j en 2 prises
	Granulés	1 g et 2 g	Enf > 6 ans : Attaque : 30-50 mg/kg/j, jusqu'à 75 mg/kg/j (sans dépasser 4 g/j) Entretien : 15-30 mg/kg/j
	Suppo.	1 g	1 / jour (soir au coucher)
	Susp. rect.	1 g / 100 mL	
Rowasa [®]	Cp	250 mg et 500 mg	1,5 à 2 g/j en 3 à 4 prises
	Suppo	500 mg	2 à 3 / jour
Fivasa [®]	Cp	400 mg et 800 mg	AD : 1,6 à 2,4 g/j Enf > 6 ans : 30-50 mg/kg/j jusqu'à 75 mg/kg/j (max 4 g/j)
	Suppo	500mg	2 à 3 / jour

Tableau 6 : Mésalazine : Formes galéniques et posologies

i) Pharmacocinétique :

Les comprimés de Mésalazine se désagrègent dans l'heure suivant l'administration, celle-ci est libérée des microgranulés tout le long du tractus gastro-intestinal. La dose est retrouvée à 65% à l'entrée du côlon pour la forme comprimé et, pour la forme sachet, 80% de la dose est libérée dans l'intestin grêle.⁽⁷⁴⁾ L'absorption des formes orales de Pentasa[®] est de 60% de la dose ingérée et se fait à 35% dans l'intestin grêle, 25% dans le côlon.⁽⁷⁴⁾ La demi-vie du 5-ASA est d'une heure et sa métabolisation en ac-5-ASA se fait dans le foie. Le métabolite a une demi-vie de l'ordre de 24 heures.⁽⁷⁴⁾ L'élimination se fait à 40-50% dans les selles (dont 65-70% sous forme de métabolite) et à 35-50% dans l'urine (dont 90% de métabolite).⁽⁷⁴⁾

Les suppositoires, quant à eux, se dissolvent lentement dans l'ampoule rectale. Pour les formes rectales, 99% de la quantité de produit excrété sont retrouvés dans les 24h après l'administration, sous forme inchangée (urines et selles) et sous la forme d'un dérivé acétylé (urine).⁽⁷⁴⁾

ii) Contre-indications :

Les contre-indications à la prise de Mésalazine sont l'hypersensibilité à l'un des composants, une IRC (Insuffisance Rénale Chronique) et une IH (Insuffisance Hépatique). Il existe des allergies croisées avec les AINS.⁽⁷⁴⁾

iii) Précautions d'emploi

Une surveillance particulière est nécessaire pendant la durée de la prescription. La surveillance biologique consiste en une évaluation des fonctions hématologiques, hépatiques et rénales. Pour limiter les risques rénaux, il faut veiller à des apports hydriques suffisants. Les patients atteints de maladies pulmonaires (asthme) doivent également faire l'objet d'une surveillance renforcée.⁽⁷⁴⁾

iv) Effets indésirables

En début de traitement, les effets indésirables suivants ont été rapportés : maux de tête, nausées, vomissements, asthénie et vertiges. Des troubles hématologiques peuvent survenir comme une leucopénie/thrombopénie, une aplasie et une agranulocytose. Des allergies peuvent se manifester par des cas de rash cutané, de myocardite ou de péricardite, de pancréatite aiguë et de photosensibilité (signalées chez des patients avec une affection cutanée préexistante, la dermatite atopique).⁽⁷⁴⁾

v) Interactions médicamenteuses

L'association avec l'Azathioprine et la Mercaptopurine présente un risque de majoration de l'effet myélosuppresseur par inhibition du métabolisme hépatique ; notamment pour les patients présentant un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT).⁽⁷⁴⁾

vi) Grossesse et allaitement

L'utilisation pendant la grossesse est possible, uniquement si le bénéfice attendu est supérieur au risque possible, et cela en évitant de dépasser 2 g/j, auquel cas il convient de chercher une autre thérapeutique. Si le traitement est cependant maintenu, une surveillance rénale fœtale est souhaitable (un cas d'atteinte rénale fœtale a été documenté). L'utilisation est possible au cours de l'allaitement (l'enfant reçoit jusqu'à 6% de la dose maternelle, en cas de troubles du transit une réévaluation du traitement pourra être faite).⁽⁷⁷⁾

b) Sulfasalazine : Salazopyrine®

La Sulfasalazine est un anti-inflammatoire intestinal non stéroïdien, qui est un dérivé sulfamide de l'acide salicylique : il s'agit d'un dérivé du 5-ASA étant associé à une molécule de sulfapyridine par un pont azoïque.⁽⁷⁴⁾ Une seule forme galénique existe : un comprimé à 500 mg, indiqué pour la RCH (Service Médical Rendu : SMR faible), pour la MC colique (SMR insuffisant) et pour la polyarthrite rhumatoïde (SMR important).⁽⁷⁶⁾ La posologie adulte est de 4 à 6 g/j répartis en 3 à 6 prises. Pour un enfant, on instaure une posologie progressive de 100 à 150 mg/kg/j en traitement d'attaque, et de 50 à 75 mg/kg/j en entretien. Les comprimés sont à avaler avec un verre d'eau, tels quels et sans croquer, de préférence après un repas.⁽⁷⁴⁾ Un tiers de la dose administrée est absorbée, le reste atteint le côlon où la flore bactérienne le métabolise en 5-ASA (partiellement absorbé et éliminé par les selles) et en sulfapyridine (presque entièrement absorbée, puis métabolisée par le foie pour une élimination urinaire).⁽⁷⁴⁾

i) Contre-indications

Les contre-indications à l'utilisation de la salazopyrine sont l'hypersensibilité aux composants, aux salicylés ou aux sulfamides, mais également un déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (risque d'hémolyse) et la porphyrie hépatique. Les prématurés et nouveau-nés sont également des patients contre-indiqués du fait de leurs systèmes enzymatiques immatures (de plus la forme galénique ne leur est pas adaptée).⁽⁷⁴⁾

ii) Précautions d'emploi

Les précautions d'emploi sont similaires à celles du 5-ASA. À celles-ci s'ajoutent que des manifestations cutanées ou des muqueuses imposent l'arrêt immédiat du traitement, de même en cas d'infection grave. Des signes tels qu'un mal de gorge, une fièvre, une pâleur, un purpura, et un ictère peuvent être annonciateurs d'une myélosuppression, d'une hémolyse ou d'une hépatotoxicité. L'arrêt du traitement sera alors nécessaire en attendant les résultats sanguins. La Sulfasalazine peut inhiber l'absorption de l'acide folique et donc être la cause de problèmes hématologiques.⁽⁷⁴⁾

iii) Effets indésirables

Certains effets indésirables, en plus de ceux des aminosalicylés, sont rapportés du fait de la présence de la sulfapyridine. Il s'agit :

- d'effets liés à la posologie : perte de l'appétit, nausées, vomissements, céphalées, malaise, coloration des urines (brun/orange).
- d'effets non liés à la posologie mais de manifestation allergiques : éruption cutanée, fièvre, hépatite, pneumopathie, anémie, leucopénie, thrombopénie.⁽⁷⁵⁾

iv) Interactions médicamenteuses

L'association avec l'Azathioprine ou la Mercaptopurine peut être une cause de myélosuppression et de leucopénie du fait d'une inhibition de la TPMT. Aucune modification pharmacocinétique n'est observée en cas d'association avec le méthotrexate, mais une augmentation de l'incidence des effets gastro-intestinaux (nausées) a été rapportée. En cas d'association avec la digoxine, la digoxinémie peut être diminuée de 50%. Une surveillance clinique, une digoxinémie et un ECG sont conseillées, et une adaptation de posologie de la digoxine est réalisée si nécessaire.⁽⁷⁴⁾

v) Grossesse et allaitement

La Sulfasalazine passe la barrière placentaire, mais le maintien de la thérapeutique est possible quel que soit le terme de la grossesse. Une supplémentation en acide folique sera cependant conseillée.

Au cours de l'allaitement, 2% de la dose maternelle est reçu par l'enfant, il s'agit de sulfapyridine, le 5-ASA, quant à lui, n'est pas détecté. L'utilisation est envisageable avec une réévaluation en cas de troubles du transit chez l'enfant. Le déficit en G6PD ou la prématurité restent cependant des situations à risque où l'allaitement n'est pas conseillé.⁽⁷⁷⁾

D'autres dérivés salicylés peuvent être utilisés au cours des MICI, mais n'ont une indication que pour la RCH : Olsalazine (Dipentum[®]) et Acide para-aminosalicylé (Quadrassa[®]).⁽⁷⁶⁾

c) Corticoïdes

Les glucocorticoïdes ont des effets anti-inflammatoires par inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, IL8 et le TNF-alpha), par inhibition de l'expression de molécules d'adhésion (ICAM), par inhibition de la phospholipase A2 ainsi que de la cyclooxygénase de type 2 (et donc diminution de la synthèse de prostaglandines, thromboxane, leucotriènes) et par inhibition de la NO synthase. Ils ont également un effet immunosuppresseur en diminuant la production d'IL2 et l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité 2.⁽⁷⁸⁾

Les corticoïdes constituent l'un des principaux traitements pour les poussées modérées à sévères de la maladie de Crohn. Ils permettent une régression rapide des symptômes dans 60 à 90% des cas.⁽⁷⁹⁾ Ils ne peuvent cependant pas être utilisés sur le long terme, afin de limiter leurs effets indésirables. De plus, ils peuvent présenter des phénomènes de cortico-dépendance (rechute lors de la diminution de dose après 3 mois de traitement) et de cortico-résistance (persistance des poussées malgré plus de 4 semaines de traitement). En cas de primo-poussée, ils sont souvent utilisés comme pont thérapeutique vers les thiopurines pendant 3 mois.⁽⁷⁴⁾ Les différentes spécialités, formes, dosages et posologie sont présentées dans le Tableau 7.⁽⁷⁶⁾

DCI (spécialité [®])	Forme	Dosage	Posologie
Prednisone (Cortancyl [®])	Cp	1 mg, 5 mg et 20 mg	AD : Attaque : 0,35 mg/kg/j à 1,2 mg/kg/j Entretien : 5 à 15 mg/j
Prednisolone (Solupred [®])	Cp	5 et 20 mg	Enfant > 6 ans : Attaque 0,5 à 0,2 mg/kg/j Entretien 0,25 à 0,5 mg/kg/j
Méthylprednisolone (Medrol [®])	Cp	4 et 16 mg	AD : Attaque : 0,4 à 1 mg/kg/j Entretien : 4 à 16 mg/j Enfant > 6 ans : Attaque : 1 à 2 mg/kg/j Entretien : 0,2 à 0,4 mg/kg/j
Bétaméthasone (Célestène [®])	Cp	2 mg	Réservé à l'adulte 0,05 à 0,2 mg/kg/j
	Solution buvable	0,05%	Nourrissons et enfants Attaque : 0,075 à 0,3mg/kg/j soit 6 à 24 gouttes/kg/j Entretien : 0,03mg/kg/j soit 3 gouttes/kg/j
Budésonide (Entocort [®] , Mikicort [®])	Gélules	3 mg	3 gélules/j en une prise le matin
Hydrocortisone (Colofoam [®])	Mousse rectale	10%	1/j (2 à 3 semaines)
Bétaméthasone (Betnesol [®])	Solution rectale	5%	Attaque : 1 poche par jour (15 à 20 jours) Entretien : 4 à 6 par mois.

Tableau 7 : Corticoïdes : Formes galéniques et posologies

Une forme buvable de Prednisolone était disponible mais n'est plus commercialisée depuis le 08/06/2018.⁽⁷⁴⁾

Le Budésonide est libéré après un temps de latence de 2 à 3h, c'est à dire dans l'iléon et le caecum, par des granulés gastro-résistants contenus dans les gélules. Il possède une forte liaison aux protéines plasmatiques et est fortement métabolisé au niveau hépatique (à près de 90%). Sa demi-vie d'élimination est comprise entre 3 et 5 heures, les métabolites à faible activité glucocorticostéroïde (moins de 1%) sont éliminés par voie urinaire.⁽⁷⁴⁾ Le Budésonide a donc une action principalement locale et présente donc moins d'effets indésirables qu'une corticothérapie systémique plus classique. Il est recommandé en cas de forme localisée au cours d'une poussée légère à modérée.⁽⁸⁰⁾

La dose d'attaque est poursuivie jusqu'au contrôle de la maladie (dans le cas de l'instauration d'un traitement par thiopurines, jusqu'à ce que celui-ci soit effectivement efficace), avant d'être progressivement diminuée afin d'obtenir un sevrage à raison de 10% tous les 8 à 15 jours. Une dose d'entretien (dose minimale efficace) peut parfois être utilisée. Le traitement doit être pris au cours du repas le matin.⁽⁷⁴⁾

Les formes rectales de corticoïdes sont utilisées dans le cas d'atteintes du côlon. En cas de poussée sévère, des formes injectables (Solumédrol[®] : Méthylprednisolone, ou Hydrocortisone) peuvent être utilisées.⁽⁷⁹⁾

i) Contre-indications

Les contre-indications aux corticoïdes sont l'hypersensibilité à un composant, les infections sévères (herpès, varicelle/zona, hépatite virale, tuberculose), le glaucome, la cataracte et les troubles psychotiques graves. L'ulcère gastro-intestinal est également une contre-indication en l'absence d'un traitement anti-ulcéreux. L'utilisation de vaccins vivants et de salicylés à forte dose est également contre-indiquée. Pour le Colofoam[®] et le Betnesol[®], du fait de leur forme, des contre-indications supplémentaires sont présentes comme la présence d'abcès, de fistules, d'une obstruction intestinale, d'une péritonite ou d'une anastomose intestinale récente.⁽⁷⁴⁾

ii) Précautions d'emploi

En cas de tuberculose, un traitement prophylactique doit être mis en place si les séquelles radiologiques sont importantes ; mais également si l'on ne peut pas s'assurer qu'un traitement de 6 mois par la rifampicine a bien été effectué. Des pathologies préexistantes, comme le diabète et l'hypertension artérielle, peuvent se voir déséquilibrer par l'utilisation de corticoïdes. Une surveillance adaptée est également requise en cas de colite ulcéreuse, d'IRC, d'IH, d'ostéoporose ou de myasthénie.⁽⁷⁴⁾

Lors d'un traitement au long cours, un régime particulier devra être apporté. Les rétentions hydrosodées impliquent une réduction de l'apport en sel, pour des posologies supérieures à 15 à 20 mg/j d'équivalent prednisone, et un apport modéré est recommandé pour un traitement au long cours à dose faible. L'hyperglycémie et

l'augmentation du catabolisme protidiques indiquent un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique. Une supplémentation potassique peut être justifiée en cas de traitement long ou de risques de troubles du rythme. Un apport en vitamine D et calcium est recommandé.⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁸⁾ Il est à noter que la prise de glucocorticoïdes est interdite en compétition sportive, ces thérapeutiques figurant sur la liste des interdictions qu'ils soient administrés en voie orale, intraveineuse, intramusculaire, ou rectale.⁽⁸¹⁾

iii) Effets indésirables

Les effets indésirables des corticoïdes sont fréquents et ce, d'autant plus que la durée de traitement est longue ou la posologie élevée. Certains sont réversibles à l'arrêt, mais d'autres peuvent persister (atteintes osseuses, cataracte).

- Troubles hydroélectriques : rétention hydrosodée, hypokaliémie. Ces troubles peuvent entraîner des crampes et des troubles du rythme cardiaque.
- Prise de poids, arrondissement du visage et "bosse de bison" (bourrelet graisseux sur la nuque) (réversibles)
- Modifications de la peau et des phanères : acné, fragilité, urticaire, hirsutisme
- Déminéralisation osseuse, ostéonécrose, retard de croissance
- Myalgies, tendinopathies
- Cataracte, glaucome
- Troubles psychiques (nervosité, confusion, irritabilité)
- Déséquilibre de pathologies préexistantes : diabète, hypertension artérielle
- Augmentation du risque infectieux
- À l'arrêt brutal : insuffisance de la glande surrénale. Pour éviter cet effet la posologie est décroissante en fin de traitement au long cours.⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁸⁾

iv) Grossesse et allaitement

Les corticoïdes sont utilisables pendant la grossesse quel que soit le terme. L'allaitement est possible si la dose est inférieure ou égale à 60 mg/j de Prednisone et, au delà pour une prise au long cours, il est préférable d'attendre 4 heures (2 demi-vies d'élimination dans le lait) entre la prise de traitement et la tétée.⁽⁷⁷⁾

C) Immunosuppresseurs (hors biomédicaments)

Les traitements immunosuppresseurs sont les traitements à la base de la prise en charge au long cours de la MC.

1) Azathioprine et Mercaptopurine : thiopurines

Les thiopurines comportent deux spécialités : l'Azathioprine (Imurel[®]) et la 6-Mercaptopurine (Purinéthol[®]), mais seul l'Azathioprine a l'AMM pour la MC. Cependant, l'Azathioprine est métabolisé dans l'organisme en 6-Mercaptopurine par

des glutathion S-transférases. La 6-MP est métabolisée ensuite selon trois voies en compétition (Cf. Figure 6)⁽⁸²⁾ :

- voie de la xanthine oxydase : aboutit à un métabolite inactif excrété dans les urines (l'acide thiourique).
- voie de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) qui conduit à la 6-méthylmercaptopurine (6-MMP).
- et la voie de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT), qui conduit à la 6-thioinosine monophosphate (6-TIMP). La 6-TIMP est métabolisée ensuite pour former les métabolites actifs, les 6-TGN (thioguanines nucléotides). La 6-TIMP est également métabolisée par la TPMT, formant les 6-méthylmercaptopurine ribonucléotides (6-MMPN).⁽⁸²⁾

Les 6-MMPN sont responsables de la toxicité hépatique. Les 6-TGN, quant à eux, sont les médiateurs de l'activité pharmacologique puisqu'ils inhibent la synthèse des purines. En étant incorporés dans les acides nucléiques, ils peuvent aussi provoquer des cassures simples brins de l'ADN et donc un arrêt de la réplication cellulaire. Un phénomène d'apoptose des lymphocytes est également facilité par l'inhibition d'une enzyme, la Rho guanosine triphosphatase. Ces mécanismes expliquent le délai avant l'efficacité clinique de l'Azathioprine, lors d'une instauration de traitement pour la MC.⁽⁸²⁾

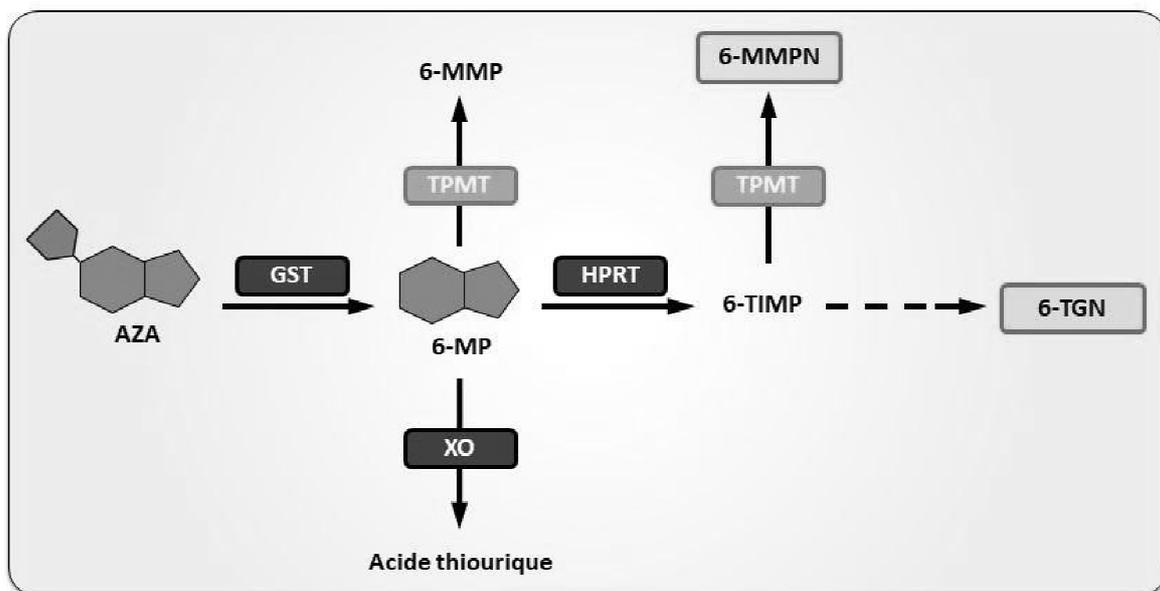


Figure 6 : Métabolisme simplifié de l'Azathioprine
D'après le Collège National de Pharmacologie Médicale

L'Azathioprine étant métabolisée en 6-MP, tout en ayant une AMM pour la MC, on l'utilise de préférence bien que le Purinéthol[®] soit considéré comme ayant une action équivalente. La réponse au traitement peut être complète ou incomplète (rémission avec une dose de corticoïdes plus faible que la dose initiale avant le traitement par immunosuppresseur) et est obtenue dans 40 à 70% des cas, bien que lente : en moyenne 3 mois sont nécessaires pour l'obtention d'une efficacité clinique.⁽⁸³⁾ La dose de départ en Azathioprine est comprise entre 1 et 3 mg/kg/j et

doit être ajustée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique.⁽⁷⁴⁾

i) Contre-indications

Les contre-indications à l'utilisation de l'Azathioprine sont l'hypersensibilité à l'un des composants ou métabolites (notamment en cas de déficit en TPMT), l'aplasie médullaire, et les infections sévères ou les cancers évolutifs. Les vaccins vivants sont contre-indiqués du fait du risque infectieux, ainsi que l'allopurinol, car il augmente fortement les risques de toxicité en bloquant la xanthine oxydase.⁽⁷⁴⁾

ii) Précautions d'emploi

Un bilan biologique est à réaliser avant la prescription d'Azathioprine : NFS, fonction rénale, hépatique, et un bilan sérologique VIH, hépatite B et C. Une recherche d'un déficit en TPMT est également fortement recommandée : la TPMT joue un rôle important dans le métabolisme de l'Azathioprine. Or, l'activité de cette enzyme dépend du génotype du patient : un patient homozygote sauvage a une activité élevée, un patient hétérozygote avec un variant allélique (10% des sujets) présente une activité diminuée (déficit partiel en TPMT) et un patient portant deux variants alléliques (0,6% des sujets) présente un déficit complet en TPMT, soit une activité très faible voir indétectable.⁽⁷⁴⁾

Trois allèles sont majoritairement mis en cause : TPMT*2, TPMT*3A et TPMT*3C. Cette baisse d'activité métabolique entraîne une hausse des 6-TGN et de leur cytotoxicité. Pour un déficit partiel, la posologie peut être adaptée et réduite à 30 à 70% de la posologie standard, avec évaluation en fonction de la réponse et de la tolérance. Il faudra alors attendre entre 2 et 4 semaines entre chaque changement de posologie.⁽⁷⁴⁾ Pour un déficit total en TPMT, il est préférable d'utiliser une autre thérapeutique. Si l'Azathioprine doit néanmoins être utilisé chez ce patient, la posologie initiale doit être réduite à 10% de la posologie standard, soit trois fois par semaine. Tout changement de posologie nécessite alors d'attendre 4 à 6 semaines.⁽⁷⁴⁾

iii) Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont hématologiques : leucopénie, myélosuppression et thrombopénie. Une surveillance rigoureuse des prises de sang peut permettre de les éviter ou les minimiser : à l'instauration du traitement, une surveillance de la NFS est nécessaire toutes les semaines pendant 8 semaines. Elle peut ensuite être portée à une fois tous les trois mois lorsqu'un équilibre est atteint.⁽⁷⁴⁾ Du fait de l'effet immunosuppresseur du traitement, une augmentation du risque d'infection est induite, il convient donc de demander au patient de prendre contact avec le prescripteur en cas d'infection ou de fièvre. De même, en cas de contusions ou de saignements inexplicables du fait de la toxicité hématologique.⁽⁷⁴⁾

Un risque accru de cancers est également relevé, notamment des cancers cutanés et des lymphomes. Une exposition solaire minimisée et protégée est recommandée, tout comme un suivi régulier par un dermatologue. Des manifestations allergiques peuvent également survenir, généralement dans le

premier mois du traitement, comme des pancréatites aiguës (3% des cas⁽⁸³⁾) et des troubles digestifs intenses (nausées, vomissements, diarrhées). Un arrêt du traitement immédiat permet la disparition des symptômes, sauf dans les cas de pancréatites où on peut parfois remplacer le Purinéthol[®] par l'Azathioprine ou inversement (environ un cas sur deux de tolérance à l'autre spécialité). La toxicité hépatique possible nécessite un suivi de la fonction hépatique.⁽⁷⁴⁾⁽⁸³⁾

iv) Grossesse et allaitement

L'Azathioprine peut être utilisé au cours de la grossesse, après avis du prescripteur, s'il est nécessaire à l'équilibre maternel. Un risque accru d'infection materno-fœtale est cependant présent du fait de l'immunosuppression induite. Les vaccins vivants sont donc contre-indiqués pour le nouveau-né pendant les 6 premiers mois de vie. Un nouveau-né peut, en effet, présenter des troubles des lignées sanguines. Une diminution de la posologie maternelle au troisième trimestre peut limiter, voir éviter, cet effet. L'allaitement est possible.⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁷⁾

2) Méthotrexate

Le Méthotrexate est un immunosuppresseur pouvant être utilisé dans la MC, cependant, les laboratoires exploitants n'ont pas fait de demande d'AMM pour cette indication.⁽⁸⁴⁾ Un consensus européen le considère néanmoins comme traitement possible à la MC. Son emploi se fait à des doses bien plus faibles que celles des autres indications, si bien que les effets secondaires sont plus limités pour des patients traités par Méthotrexate pour une MC que pour une leucémie ou un carcinome.⁽⁸⁴⁾

Il agit comme un antimétabolite en inhibant l'enzyme dihydrofolate-réductase, nécessaire à la synthèse de l'ADN.⁽⁷⁴⁾ Il entraîne ainsi une inhibition de la prolifération cellulaire. Réservé à des formes sévères, une réponse complète (sans corticoïdes) est obtenue dans 40% des cas.⁽⁸⁴⁾ Il est utilisé préférentiellement sous forme injectable IM ou SC (la forme orale semble moins efficace dans le cas d'une MC), à la dose de 25 mg/semaine en une injection. Cette dose peut, par la suite, être diminuée à 15 mg/semaine en cas de réponse positive au traitement.⁽⁸⁴⁾ Une supplémentation en acide folique est néanmoins recommandée à la dose de 5 mg une fois par semaine (en général deux jours après la prise de Méthotrexate).⁽⁷⁴⁾

i) Contre-indications

Le Méthotrexate est contre indiqué en cas de grossesse et d'allaitement, d'IRC ou d'IH grave, d'infection sévère et de déficit immunitaire. Les vaccins vivants sont contre indiqués, ainsi que le Bactrim[®] (Sulfaméthoxazole-Triméthoprine), la Phénylbutazone, le Probenécide et l'Acide Acétylsalicylique (sauf à dose anti-agrégante plaquettaire). Un risque de toxicité hématologique et rénale déconseille également l'utilisation d'AINS, de pénicillines, de la Ciprofloxacine, des inhibiteurs de la pompe à protons, et des médicaments néphrotoxiques.⁽⁷⁴⁾

Pour la femme, une contraception efficace est indispensable tout au long du traitement, du fait du risque de malformations fœtales. Une fois le traitement arrêté, la contraception peut être stoppée. Pour l'homme, un délai de trois mois entre l'arrêt d'un traitement par Méthotrexate et la conception est cependant nécessaire.

Il est préférable d'attendre au moins 24 heures après la dernière administration de Méthotrexate pour l'allaitement.⁽⁷⁷⁾

ii) Précautions d'emploi

Une surveillance de la NFS (toutes les semaines en instauration de traitement, puis tous les 3 mois) des fonctions hépatiques et rénales est nécessaire. Il est conseillé de réaliser la prise de sang 1 à 2 jours avant l'injection suivante, car une augmentation transitoire des transaminases peut survenir dans les 48 heures après l'injection.⁽⁸⁴⁾

iii) Effets indésirables

Les lignées sanguines peuvent être diminuées et des anomalies hépatiques peuvent également survenir. Une toux persistante peut être signe d'une intolérance pulmonaire, pouvant intervenir à n'importe quel moment du traitement. Les atteintes pulmonaires sont rares (moins de 1%), mais potentiellement graves.⁽⁸⁴⁾ Des manifestations allergiques sont possibles : éruption cutanée, fièvre. Une photosensibilisation peut également survenir, imposant une protection solaire. De plus, en tant que immunosuppresseur, les risques de cancers, notamment cutanés, sont augmentés.⁽⁷⁴⁾

3) Ciclosporine

La Ciclosporine est utilisable hors AMM, de même que le Méthotrexate, mais si son efficacité est bien établie pour la RCH, elle est moins bien démontrée pour la MC et est donc rarement utilisée.⁽⁸⁵⁾

4) Thalidomide

Le Thalidomide fait l'objet d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation depuis le 05/05/2015 à une dose de 1,5 à 2,5 mg/kg/j (le soir préférentiellement) dans des cas qui n'ont pas répondu à un corticoïde, un immunosuppresseur ou un anti-TNF, ou qui sont contre-indiqués pour ces traitements. Il est cependant peu utilisé pour la MC.⁽⁷⁴⁾

D) Les différents biomédicaments

1) Définition des biomédicaments

Le Code de la santé publique définit un médicament biologique comme “tout médicament dont la substance active est produite à partir d’une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d’essais physiques, chimiques, et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle” (article L5121-1 alinéas 14).⁽⁸⁶⁾ On parle également des médicaments biologiques comme de biothérapies. Il s’agit donc de biomédicaments obtenus par un procédé biotechnologique qui implique une source biologique. Au contraire d’une spécialité pharmaceutique, les biomédicaments ne peuvent pas avoir de médicaments génériques en raison de différences liées à la variabilité de la matière première ou des procédés de fabrication. Ils peuvent en revanche avoir des biosimilaires : “de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique”.⁽⁸⁶⁾

Les biosimilaires sont interchangeable et, à l’initiative du prescripteur, un médicament biologique peut être remplacé par un autre similaire, à tout moment du traitement.⁽⁸⁷⁾ Le patient doit en être informé et donner son accord, une surveillance clinique appropriée doit être effectuée et la traçabilité du produit doit être assurée (le produit prescrit doit être inscrit dans le dossier du patient). La substitution par le pharmacien d’un biomédicament par un biosimilaire n’est pas possible, au contraire des spécialités avec génériques.⁽⁸⁷⁾ L’article 47 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2014 permettait cette substitution par un biosimilaire sous trois conditions :

- en initiation de traitement ou pour permettre la continuité d’un traitement déjà initié par le même biosimilaire
- absence d’exclusion par le médecin prescripteur de cette possibilité de substitution
- inscription sur l’ordonnance du nom du médicament délivré par le pharmacien qui doit également informer le prescripteur de cette substitution.⁽⁸⁸⁾

Cependant le décret d’application de cette loi n’a jamais été publié et la Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2020 supprime cette possibilité de substitution pour des raisons de “traçabilité et de sécurité sanitaire de mettre en œuvre une substitution au moment de la délivrance du produit”.⁽⁸⁹⁾ La prescription médicale de ces médicaments biologiques se fait donc sous dénomination commune et en nom de marque, en l’absence de laquelle le pharmacien est invité à prendre contact avec le prescripteur pour déterminer le médicament à délivrer.⁽⁸⁹⁾

Encadré 1 : Production des anticorps monoclonaux

Dans le cas de la maladie de Crohn, les biomédicaments utilisés sont des anticorps monoclonaux. Un anticorps (immunoglobuline) est une glycoprotéine produite par les plasmocytes du système immunitaire en réponse à une stimulation par un antigène.⁽⁹⁰⁾ Les anticorps sont spécifiques à un antigène-cible : leur site de liaison à l'antigène, le paratope, se lie à un épitope (déterminant) de l'antigène spécifiquement.⁽⁹⁰⁾ Des anticorps polyclonaux sont des anticorps qui reconnaissent et se fixent à un même antigène, mais à des épitopes différents (anticorps monospécifique), ou à différents antigènes (anticorps polyspécifiques).⁽⁹⁰⁾ Des anticorps monoclonaux sont des anticorps qui présentent tous un même paratope et sont donc tous dirigés contre un seul épitope.⁽⁹⁰⁾ Ils sont produits par un même clone de plasmocyte. L'obtention de ce clone est réalisée par la technique d'hybridome.⁽⁹⁰⁾ Cette technique consiste à sélectionner des cellules myélomateuses qui ne produisent pas d'anticorps et dont le gène codant pour l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) est déficient. Ces cellules sont ensuite fusionnées grâce au polyéthylène glycol à des lymphocytes B de souris immunisées à un antigène sélectionné.⁽⁹⁰⁾ L'HGPRT est une enzyme impliquée dans la voie de sauvetage de la synthèse des nucléotides de type purine. Les cellules obtenues par cette fusion sont les hybridomes. Un milieu de culture contenant hypoxanthine, aminoptérine et thymidine permet la sélection des hybridomes : les lymphocytes B non fusionnés meurent rapidement, et les cellules déficientes en HGPRT ne peuvent suivre la voie de sauvetage qu'elle permet et ne peuvent donc pas survivre.⁽⁹⁰⁾ Le mélange d'hybridome est dilué et distribué dans les puits d'une microplaque afin que chaque puits ne contienne qu'un hybridome. L'identification des anticorps produits par chaque hybridome peut ensuite être réalisée (par technique ELISA ou par cytométrie) afin de ne sélectionner que les clones produisant l'anticorps souhaité. (Cf. Figure 7)⁽⁹⁰⁾

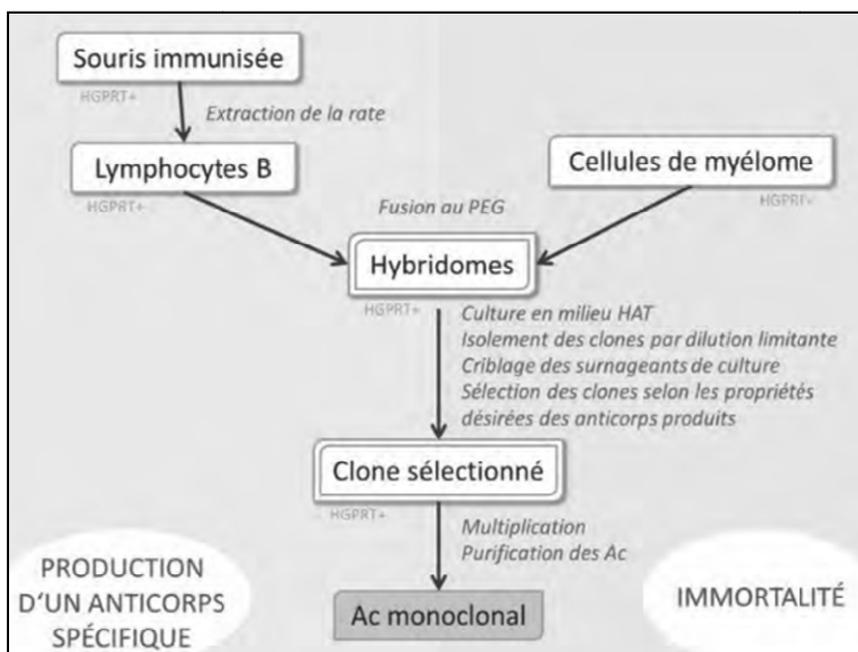


Figure 7 : Production d'un anticorps monoclonal : la technique de l'hybridome
D'après Broutin M, Watier H. Les biomédicaments 2e partie : les anticorps thérapeutiques. Biologie Géologie n°2

Encadré 2 : Humanisation des anticorps monoclonaux

Les anticorps ainsi produits sont des anticorps monoclonaux de souris.⁽⁹⁰⁾ En cas d'administration à un patient, ils induisent une immunisation avec la production par le patient d'anticorps anti-immunoglobuline de souris. L'anticorps monoclonal est neutralisé par l'organisme du patient, entraînant une perte d'efficacité.⁽⁹⁰⁾ Pour limiter, voir éviter ce phénomène, des techniques de génie génétique ont permis de combiner des ADN de souris (venant des hybridomes) avec des ADN codants des anticorps humains.⁽⁹⁰⁾ Ces gènes artificiels sont transférés dans des cellules-usines pour produire des anticorps monoclonaux recombinants. Ces anticorps sont classés en fonction de leur degré d'humanisation : anticorps chimériques Homme-Souris à 75% humain et à 25% murin (suffixe -ximab), anticorps humanisés à 90% humain et 10% murin (suffixe -zumab) et anticorps intégralement humains à 100% (suffixe -(m)umab)⁽⁹¹⁾. Ces derniers sont produits à l'aide de phages, qui expriment des domaines variables d'anticorps humains, ou à l'aide de souris transgéniques, qui n'expriment que des gènes d'immunoglobulines humaines, et seuls leurs paratopes sont issus de l'anticorps de souris d'origine. L'immunogénicité diminue avec l'humanisation de l'anticorps recombinant, mais même un anticorps humanisé à 100% peut provoquer une immunisation. (Cf. Figure 8)⁽⁹⁰⁾

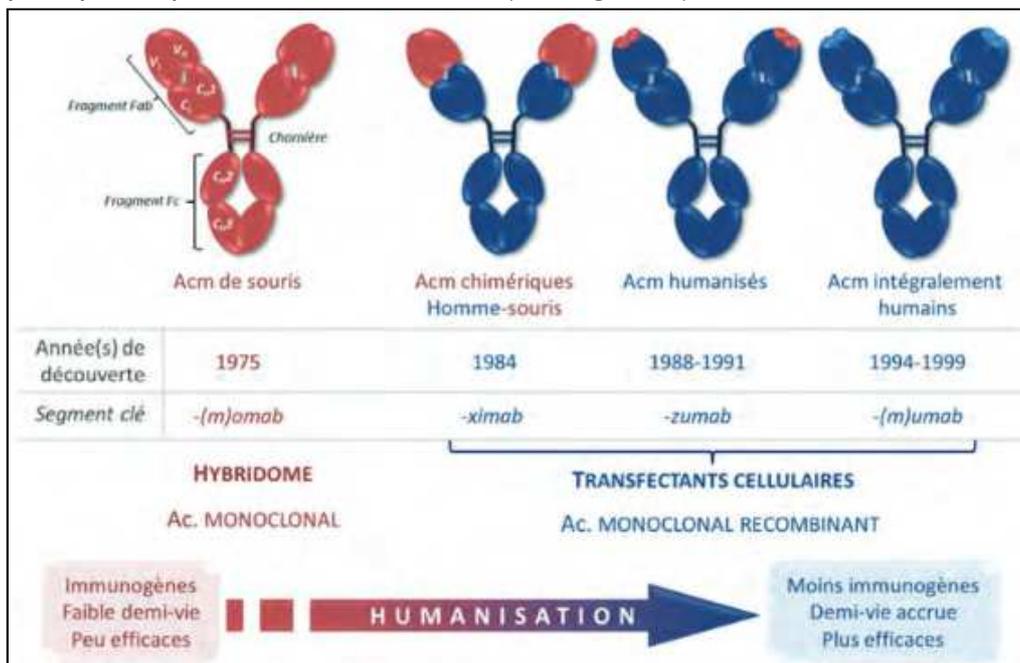


Figure 8 : Humanisation des anticorps monoclonaux

D'après Broutin M, Watier H. *Les biomédicaments 2e partie : les anticorps thérapeutiques. Biologie Géologie n°2*

Les anticorps monoclonaux ont trois mécanismes d'action. Ils peuvent être des anticorps neutralisants, qui se fixent sur un site normalement indispensable à la fonction d'un antigène et empêchent toute interaction entre l'antigène et sa cible (exemples : anti-venins ou anti-cytokines).⁽⁹⁰⁾ Ils peuvent être des anticorps antagonistes, qui se fixe à un récepteur membranaire pour empêcher sa liaison avec son ou ses ligands (exemples : anti-récepteurs de cytokines ou anti-molécules d'adhérence).⁽⁹⁰⁾ Enfin, ils peuvent être des anticorps cytolytiques, qui se fixent à une cellule et provoquent sa destruction par activation du complément ou par recrutement de cellules cytotoxiques ou phagocytaires.⁽⁹⁰⁾

2) Les anti-TNF-alpha

Encadré 3 : le TNF-alpha

Le TNF-alpha (Tumor Necrosis Factor) est une cytokine à effet pro-inflammatoire. Il est produit par les cellules immunitaires (monocytes, macrophages, lymphocytes et mastocytes) ainsi que d'autres types cellulaires (comme les fibroblastes ou les cellules musculaires lisses,) en réponse à divers stimuli (par exemple endotoxines bactériennes ou chimiokines).⁽⁹²⁾ Il est codé sur le chromosome 6⁽⁹³⁾ et sa sécrétion est stimulée par le lipopolysaccharide des membranes bactériennes ; mais également par de nombreux autres pathogènes ainsi que par des cytokines comme l'IL-1, l'IL-2 ou l'interféron gamma.⁽⁹⁴⁾ Le NFκB (Nuclear Factor Kappa B), qui est inductible par le TNF-alpha, peut également activer sa transcription. Certaines cytokines (IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13 et TGF) ainsi que la dexaméthasone inhibent sa production.⁽⁹³⁾⁽⁹⁴⁾ Il est produit sous la forme d'un propeptide transmembranaire de 26 kilodaltons qui est ensuite clivé par une métalloprotéinase (la TACE : TNF-alpha-Converting Enzyme) en un peptide soluble de 188 acides aminés.⁽⁹¹⁾ Il se fixe à des récepteurs spécifiques, TNFR1/p55 et TNFR2/p75, qui existent également sous forme transmembranaire et sous forme soluble.⁽⁹¹⁾ La forme soluble agit comme un leurre qui limite l'action du TNF sur les récepteurs membranaires.⁽⁹²⁾ TNFR1 est couplé aux effecteurs de l'apoptose et TNFR2 est associé à des systèmes de transduction impliqués dans la prolifération cellulaire.⁽⁹²⁾

Le TNF-alpha à de nombreux effets directs et indirects :

- activation de la voie du NFκB par cascade réactionnelle suite à l'activation de TNFR1. Le NFκB est un facteur transcriptionnel pour de nombreux gènes dont des cytokines pro-inflammatoires, des facteurs de croissance, des chimiokines, ou des molécules d'adhésion. Il est considéré comme un élément clé de la réaction inflammatoire.⁽⁹⁵⁾
- pyrogène direct
- pro-inflammatoire et pyrogène indirect par libération de cytokines IL-1 et IL-6
- anti-tumoral et anti-infectieux par stimulation de la phagocytose des leucocytes
- stimulation de l'expression de molécules d'adhésion : meilleur recrutement et infiltration de cellules de l'immunité
- procoagulant indirect via le fibrinogène
- augmentation du métabolisme (il a longtemps été appelé "cachectine")
- facteur de stress par libération de médiateurs (ACTH, GH, TSH, catécholamines)
- sécrétions des protéines de l'inflammation (CRP)
- diminution de la concentration plasmatique en Zinc et Fer, captés par le foie.⁽⁹¹⁾⁽⁹⁴⁾

Par toutes ces actions le TNF-alpha est très impliqué dans la physiopathologie des maladies inflammatoires, dont les MICI.

i) Les médicaments anti-TNF-alpha

Plusieurs traitements existants permettent de neutraliser le TNF-alpha. Il s'agit d'anticorps monoclonaux, administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Ces anticorps peuvent être chimériques (Infliximab), humanisés (Certolizumab pegol, Védolizumab) ou humains (Adalimumab, Golimumab).⁽⁹¹⁾ Un traitement par anti-TNF-alpha diminue les taux sériques d'IL6 et de CRP, la vitesse de sédimentation et augmente les taux d'hémoglobine.⁽⁹¹⁾ Dans le cas de la maladie de Crohn, l'inflammation est significativement diminuée car ils diminuent l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin et aident à la cicatrisation des muqueuses. Ils sont administrés soit par voie IV soit SC.⁽⁹¹⁾

Les anticorps monoclonaux présentent un haut poids moléculaire et sont hydrophiles, leur volume de distribution est décrit entre 2,5L et 5L.⁽⁹¹⁾ Leur poids moléculaire élevé empêche également une élimination rénale directe. Trois voies d'élimination sont décrites à ce jour :

- captation par endocytose passive par les cellules de l'endothélium et dégradation par les lysosomes.
- transport des IgG par le récepteur FcRn (neonatal Fc Receptor), qui internalise l'anticorps dans la cellule avant de le relarguer à sa surface pour qu'il rejoigne la circulation générale : la dégradation est donc retardée, ce qui prolonge la demi-vie d'élimination
- immunisation de l'organisme (immunogénicité) : perception de l'anti-TNF-alpha comme faisant partie du non-soi, et l'organisme peut alors développer des anticorps dirigés contre les anticorps anti-TNF-alpha. Ces nouveaux anticorps accélèrent l'élimination du traitement et peuvent diminuer son efficacité voire induire des effets indésirables. Moins le traitement est humanisé, plus son potentiel immunogène est élevé.⁽⁹¹⁾

Du fait de ces mécanismes d'élimination différents des voies habituelles, les anti-TNF-alpha sont moins sujets aux interactions médicamenteuses que des thérapeutiques plus classiques.⁽⁹¹⁾

ii) Effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont une augmentation du risque infectieux, un risque accru de cancer (tumeur solide ou lymphome), une hypersensibilité locale ou systémique : immunisation contre le traitement, éruptions cutanées, insuffisance cardiaque, IH, leucopénie, lupus, dépression ou insomnie. D'autres effets, comme des douleurs musculo-squelettiques ou des maux de tête, peuvent survenir suite à l'injection et nécessiter une prise d'antalgique.⁽⁹¹⁾

iii) Précautions d'emploi

Il convient de s'assurer de l'absence d'infection (en particulier hépatite B et C, VIH, EBV, CMV, tuberculose), de maladie cardiaque, de maladie neurologique (névrite optique, sclérose en plaque) et de l'absence de cancer les 5 dernières années. Du fait de l'effet immunosuppresseur des biomédicaments utilisés dans le traitement de la MC, un avis médical est requis en cas de fièvre.⁽⁹⁶⁾

3) Coûts des traitements par biomédicament

Ces thérapeutiques sont innovantes et produites par génie génétique. Leur coût est, par conséquent, plus élevé que celui de bien d'autres médicaments. (Cf. Tableau 8)⁽⁷⁶⁾

DCI	Nom commercial et forme galénique	Coût du traitement	
		Officine (Prix TTC)	Hôpital : tarif de responsabilité par UCD (tarification à l'activité) (Prix HT)
Infliximab	Inflectra [®] 100 mg : Un flacon (poudre à diluer)	<i>non concerné</i>	203,37€
	Remicade [®] 100 mg : Un flacon (poudre à diluer)		
	Remsima [®] 100 mg : Un flacon (poudre à diluer)		
	Flixabi [®] 100mg : Un flacon (poudre à diluer)		
Adalimumab	Humira [®] 20 mg / 0,2 mL : Deux seringues préremplies	363,69€	139,094€
	Humira [®] 40 mg / 0,4 mL : Deux seringues préremplies	647,01€	251,038
	Humira [®] 40 mg / 0,4 mL : Deux stylos préremplis		
	Humira [®] 80 mg / 0,8 mL : Une seringue préremplie	647,01€	502,75€
	Humira [®] 80 mg / 0,8 mL : Un stylo prérempli		
	Amgevita [®] 20 mg / 0,4 mL : Une seringue préremplie	136,97€	139,094€
	Amgevita [®] 40 mg / 0,8 mL Une / Deux / Six seringue(s) préremplie(s)	246,53€ ou 491,88€	251,038€
	Amgevita [®] 40 mg / 0,8 mL Un / Deux / Six stylo(s) prérempli(s)	1415,94€	
	Hulio [®] 40 mg / 0,8 mL : Deux flacons	543,12€	278,185€
	Hulio [®] 40 mg / 0,8 mL : Deux seringues préremplies	491,88€	251,038€
	Hulio [®] 40 mg / 0,8 mL : Deux stylos préremplis		
	Hyrimoz [®] 40 mg / 0,8 mL : Deux seringues préremplies		
	Hyrimoz [®] 40 mg / 0,8 mL : Deux stylos préremplis		
	Idacio [®] 40 mg / 0,8 mL : Deux seringues préremplies		
	Idacio [®] 40 mg / 0,8 mL : Deux stylos préremplis		
	Idacio [®] 40 mg / 0,8 mL : Un flacon (solution)	273,07€	278,185€
	Imraldi [®] 40 mg / 0,8 mL Une / Deux seringue(s) préremplies	246,53€ ou 491,88€	251,038€
	Imraldi [®] 40 mg / 0,8 mL Un / Deux stylo(s) prérempli(s)		

Golimumab	Simponi [®] 50 mg / 0,5 mL : Une seringue préremplie	746,57€	666,67€
	Simponi [®] 50 mg / 0,5 mL : Un stylo prérempli		
	Simponi [®] 100 mg / 1 mL : Une seringue préremplie		
	Simponi [®] 100 mg / 1 mL : Un stylo prérempli		
Certolizumab pegol	Cimzia [®] 200 mg / 1 mL : Deux seringues préremplies	665,59€	295,565€
	Cimzia [®] 200 mg / 1 mL : Deux stylos préremplis		
Vedolizumab	Entyvio [®] 300 mg : Un flacon (poudre à diluer)	<i>Non concerné</i>	1337,875€
Ustekinumab	Stelara [®] 45 mg / 0,5 mL : Un flacon (solution)	2310,71€	2135,47€
	Stelara [®] 45 mg / 0,5 mL : Une seringue préremplie		
	Stelara [®] 90 mg / 1 mL : Une seringue préremplie		
	Stelara [®] 130 mg / 26 mL : Un flacon (solution)	<i>Non concerné</i>	2135,47€

Tableau 8 : Coût des traitements (ville et hôpital) des biomédicaments de la MC

4) Les biomédicaments anti-TNF-alpha

a) Infliximab : Remicade[®], Inflectra[®], Remsima[®], Flixabi[®]

i) Administration

L'Infliximab est une IgG1 (Immunoglobuline de type G1) chimérique (murin).⁽⁹¹⁾ Il s'administre par voie IV (intra-veineuse), à la posologie de 5 mg/kg une première fois, puis, une seconde fois après deux semaines et enfin une troisième fois six semaines après la première perfusion. Les perfusions se poursuivent ensuite au rythme d'une toutes les 8 semaines. La posologie peut être montée à 10 mg/kg et le temps entre deux perfusions peut aussi être réduit en cas de diminution d'efficacité.⁽⁹⁶⁾ La demi-vie est de 9 à 12 jours. Jusqu'à 62% des patients peuvent présenter une formation d'anticorps anti-Infliximab⁽⁹¹⁾ et des manifestations allergiques peuvent survenir dans 5% des cas, généralement pendant la perfusion du produit⁽⁹⁶⁾ mais le traitement peut être maintenu en prenant des précautions renforcées si la réaction n'est pas trop forte. L'administration est réalisée en hospitalisation de jour (il s'agit d'un médicament de la réserve hospitalière, non disponible en officine de ville).⁽⁷⁶⁾ La perfusion dure 2 heures les premières fois et est ramenée à 1 heure si la tolérance est bonne. Une surveillance est maintenue en hôpital pendant 1 à 2 heures après chaque perfusion.⁽⁹⁶⁾

ii) Conservation

Ce traitement peut être stocké au réfrigérateur entre 2 et 8°C pendant 36 mois ou être conservé à température ambiante (moins de 25°C) pendant 6 mois. Cependant, une fois sorti du réfrigérateur, il ne doit pas être remis en conditions réfrigérées. Après reconstitution, il a une stabilité démontrée de 24h à température ambiante mais doit être administré immédiatement pour limiter le risque microbiologique. Il ne doit en aucun cas être congelé.⁽⁷⁶⁾

iii) Grossesse et allaitement

Ce traitement peut être utilisé au cours de la grossesse, si cela est justifié pour le contrôle de la maladie, et le choix est fait au cas par cas par le prescripteur. Au delà du 6^{ème} mois de la grossesse, il franchit la barrière placentaire et peut être détecté jusqu'à 6 mois après la naissance : une immunosuppression du nourrisson est possible. Une surveillance accrue est donc nécessaire et les vaccinations doivent être réalisées. Les vaccins vivants doivent en revanche être retardées jusqu'à l'âge de 1 an. L'allaitement est possible car du fait de sa structure polypeptidique, l'anticorps monoclonal est probablement détruit dans le tube digestif.⁽⁷⁷⁾

b) Adalimumab : Humira[®], Amgevita[®], Imraldi[®], Idacio[®], Hyrimoz[®], et Hulio[®]

L'Adalimumab est une IgG1 humaine recombinante⁽⁹¹⁾ qui s'administre par voie SC (sous-cutanée). L'administration initiale se fait en induction à une dose double de celle qui sera utilisée par la suite, soit 160 mg pour une posologie ultérieure de 80 mg, et 80 mg pour une posologie ultérieure de 40 mg. Les injections sont réalisées toutes les 2 semaines, et peuvent être rapprochées à une fois par semaine si le prescripteur le juge nécessaire.⁽⁹⁶⁾ Pour les enfants de 10 à 30 kg, la posologie sera de 20 mg toutes les deux semaines et, à partir de 30 kg, elle sera de 40 mg toutes les deux semaines.⁽⁷⁶⁾ La demi-vie de l'Adalimumab est de 10 à 20 jours.⁽⁹¹⁾

i) Législation particulière

L'Adalimumab est un médicament d'exception nécessitant une ordonnance spécifique à 4 volets. Il s'agit d'un traitement à PIH (Prescription Initiale Hospitalière) et réservé à certains spécialistes : dermatologues, rhumatologues, hépato-gastroentérologues, internistes, ophtalmologistes et pédiatres. Le renouvellement de la prescription peut se faire en ville par l'un de ces spécialistes.⁽⁹⁷⁾

ii) Conservation

L'Adalimumab doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8°C dans son emballage d'origine. Il ne doit pas être congelé et peut être conservé à température ambiante (moins de 25°C et à l'abri de la lumière) pendant 14 jours.⁽⁷⁶⁾

iii) Mode d'administration

L'administration de l'Adalimumab se fait en SC. Elle peut soit être réalisée par une infirmière à domicile, soit directement par le patient ou encore par quelqu'un de son entourage après une formation à la technique de l'injection.⁽⁹⁸⁾ Le médicament doit être placé à température ambiante environ 30 minutes avant pour diminuer les douleurs à l'injection et il ne faut en aucun cas le réchauffer d'une quelconque autre manière. L'injection se fait sur le dessus de la cuisse ou sur l'abdomen (à au moins 5 cm du nombril) et chaque nouvelle injection doit être espacée d'au moins 3 cm du site de la dernière injection.⁽⁹⁸⁾ Une rotation entre plusieurs sites peut être conseillée au patient. Le site d'injection doit être sain (pas de peau rougie ou meurtrie) et désinfecté à l'alcool, l'administration ne doit pas se faire à travers les vêtements et se réalise après lavage des mains.⁽⁹⁸⁾

Pour une administration avec un stylo pré-rempli, l'injection est réalisée à 90° avec la peau. Pour une injection dans la cuisse, il est conseillé d'étirer la peau avec la main libre. Enfin, pour une injection dans l'abdomen, il est recommandé de pincer la peau pour créer une zone d'environ 5 cm de largeur (il faut maintenir la peau pincée pendant toute la durée de l'injection).⁽⁹⁸⁾ Le bouton déclencheur du stylo émet un clic au début de l'injection et il doit être maintenu pendant 10 secondes contre le site d'injection. L'aiguille est ensuite automatiquement rétractée et le patient ne doit pas masser ou frotter le site une fois l'injection terminée. En cas de saignement, le maintien d'une compresse ou d'un pansement peut se révéler nécessaire.⁽⁹⁸⁾ Le stylo doit ensuite être jeté dans un collecteur de déchet de type DASRI. Pour une administration avec une seringue pré-remplie, l'injection est réalisée à 45° avec la peau.⁽⁹⁸⁾ Une fois l'administration terminée, la seringue doit être jetée sans être recapuchonnée dans un collecteur de type DASRI. Chez certains fabricants, le capuchon du protège aiguille peut contenir un dérivé du latex, ce qui peut provoquer des réactions allergiques.⁽⁹⁸⁾

iv) En cas d'oubli

En cas d'oubli d'administration, l'injection doit être faite dès que possible et la suivante avoir lieu à la date initialement prévue.⁽⁹⁸⁾ Il est conseillé d'avoir une observance du rythme d'injection la plus régulière possible afin d'obtenir une efficacité thérapeutique optimale. L'utilisation d'applications gratuites de rappels peut être conseillée au patient.

v) Grossesse et allaitement

L'Adalimumab peut être utilisé au cours de la grossesse, après avis du prescripteur, s'il est nécessaire à l'équilibre maternel. Du fait de la demi-vie longue, la dernière administration doit être réalisée, si possible, au début du troisième trimestre pour diminuer l'immunosuppression néonatale. L'allaitement est possible.⁽⁷⁷⁾

c) Golimumab : Simponi®

Le Golimumab est une IgG1 humaine recombinante.⁽⁹¹⁾ Il s'administre par voie SC. L'administration initiale est réalisée en induction avec une première injection de 200 mg, puis, une seconde injection de 100 mg deux semaines plus tard. Une dose d'entretien est ensuite administrée toutes les 4 semaines et celle-ci est dépendante du poids corporel du patient : de 50 mg pour un sujet en dessous de 80 kg et de 100 mg pour un sujet de 80 kg ou supérieur.⁽⁹⁶⁾ La demi-vie du Golimumab est comprise entre 9 et 15 jours⁽⁹¹⁾ et l'administration se fait en SC, à l'aide d'un stylo pré-rempli, ou d'une seringue pré-remplie, et est similaire à la description réalisée pour l'Adalimumab. Attention néanmoins, le capuchon des protèges aiguilles contient du latex, ce qui peut provoquer des phénomènes allergiques.⁽⁹⁸⁾

i) Législation particulière

Il s'agit d'un médicament d'exception, nécessitant une ordonnance spécifique à 4 volets. C'est un traitement à PIH qui est réservé à certains spécialistes : hépatogastroentérologues, internistes, pédiatres et rhumatologues. Le renouvellement de la prescription peut se faire en ville par l'un de ces spécialistes.⁽⁹⁷⁾ Le Golimumab a une AMM pour la RCH mais pas pour la MC.⁽⁷⁶⁾

ii) Conservation

Le Golimumab se conserve au réfrigérateur entre 2 et 8°C, mais il peut également être conservé à une température allant jusqu'à 25°C à l'abri de la lumière, pendant une durée de 30 jours. Cependant à partir du moment où il a été conservé à température ambiante, il ne doit pas être remis en conditions réfrigérées.⁽⁷⁶⁾

iii) En cas d'oubli

En cas d'oubli d'administration, l'injection doit être faite dès que possible. Si le retard est de moins de 2 semaines, l'injection suivante aura lieu à la date initialement prévue. Si le retard est de plus de 2 semaines, les injections suivantes seront reprises à partir de la date de cette injection de rattrapage.⁽⁷⁶⁾ Il est conseillé d'avoir une observance du rythme d'injection la plus régulière possible afin d'obtenir une efficacité thérapeutique la plus optimale. L'utilisation d'applications gratuites de rappels peut être conseillée au patient.

iv) Grossesse et allaitement

Le Golimumab peut être utilisé au cours de la grossesse si les autres options thérapeutiques ont été écartées et qu'il s'avère indispensable. La dernière injection doit alors être réalisée au début du troisième trimestre de la grossesse, du fait de la longue demi-vie d'élimination. Le nourrisson doit être considéré comme immunodéprimé pendant 6 mois après la dernière injection maternelle. Il n'y a en revanche quasiment pas de données publiées sur l'allaitement et le Golimumab.⁽⁷⁷⁾

d) Certolizumab pegol : Cimzia®

Le Certolizumab pegol correspond au fragment Fab' d'un anticorps humanisé recombinant, conjugué au polyéthylène glycol.⁽⁹¹⁾ L'administration se fait par voie SC à la posologie de 400 mg toutes les deux semaines en initiation de traitement, puis toutes les quatre semaines. Si nécessaire, les injections suivantes peuvent être rapprochées à toutes les deux semaines.⁽⁹⁶⁾ La demi-vie d'élimination du Certolizumab pegol est de 14 jours.⁽⁹¹⁾

i) Législation particulière

Le Certolizumab n'a pas d'AMM en France pour la MC, mais il en a une aux USA, au Canada et en Suisse.⁽⁹⁶⁾ Il peut cependant être utilisé en cas d'échec des autres thérapies, bien que le patient doit alors être informé d'une utilisation hors AMM. Il s'agit d'un médicament d'exception, nécessitant une ordonnance spécifique à 4 volets. Il s'agit d'un traitement à PIH qui est réservé à certains spécialistes : dermatologues, internistes et rhumatologues. Le renouvellement de la prescription peut se faire en ville par l'un de ces spécialistes.⁽⁹⁷⁾

ii) Conservation

Le Certolizumab pegol doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8°C mais il peut être conservé à température ambiante (moins de 25°C) pendant 10 jours maximum.⁽⁷⁶⁾ La technique d'administration est similaire à celle décrite pour l'Adalimumab.⁽⁹⁸⁾

iii) En cas d'oubli

En cas d'oubli d'administration, l'injection doit être faite dès que possible. L'injection suivante aura lieu à la date initialement prévue.⁽⁷⁶⁾ Il est conseillé d'avoir une observance du rythme d'injection la plus régulière possible afin d'obtenir une efficacité thérapeutique la plus optimale. L'utilisation d'applications gratuites de rappels peut être conseillée au patient.

iv) Grossesse et allaitement

L'utilisation pendant la grossesse est possible, s'il est nécessaire à l'équilibre de la MC de la mère. Le nourrisson sera alors considéré comme immunodéprimé pendant deux mois et demi après la dernière injection maternelle. L'allaitement est possible.⁽⁷⁷⁾

5) Les biomédicaments avec une autre cible que le TNF-alpha

a) Védolizumab : Entyvio®

Le Védolizumab est un anti-intégrine alpha4-beta7 (qui permet normalement le recrutement de lymphocytes au niveau intestinal).⁽⁹⁶⁾ Il s'agit d'une IgG1 humanisée à 100% dont la demi-vie est de 25 jours⁽⁷⁶⁾ et dont l'administration est réalisée en hôpital de jour. En instauration de traitement, 300 mg sont administrés une première fois puis une seconde après 2 semaines et enfin après 6 semaines. Les perfusions auront ensuite lieu toutes les 8 semaines, bien que pouvant être rapprochées à toutes les 4 semaines si nécessaire.⁽⁹⁶⁾ Il s'agit d'un médicament de la réserve hospitalière qui n'est pas disponible en officine.⁽⁷⁶⁾

i) Précautions d'emploi

Bien que le mode d'action soit différent des anti-TNF-alpha, il convient de s'assurer de l'absence d'infections, de façon similaire aux anti-TNF. L'intégrine cible est également exprimée au niveau ORL, bronchique et dans les voies biliaires, une augmentation théorique des infections de ces zones cibles est donc possible.⁽⁹⁶⁾ Certains anticorps anti-intégrine ont été associés à une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), mais à ce jour aucun cas de LEMP n'a été observé sous Védolizumab selon le GETAID.⁽⁹⁶⁾ Bien que entièrement humanisé, une immunisation est possible ce qui peut induire une baisse de l'efficacité du traitement.⁽⁹⁶⁾

ii) Conservation

Le Védolizumab doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Après reconstitution sa stabilité à été démontrée pour 12 heures entre 20 et 25°C et pour 24 heures entre 2 et 8°C. Cependant il doit être administré immédiatement pour limiter le risque microbiologique.⁽⁷⁶⁾

iii) Grossesse et allaitement

Dans la mesure du possible on préférera une alternative mieux connue (comme le Certolizumab) dans le cas d'une grossesse, son utilisation est cependant envisageable au cas par cas. La demi-vie est particulièrement longue, il faut

programmer la dernière administration vers la 22^{ème} semaine d'aménorrhée et prévenir les intervenants qui prennent en charge le nouveau-né. L'allaitement est envisageable selon le CRAT.⁽⁷⁷⁾

b) Ustekinumab : Stelara®

L'Ustekinumab est une IgG1 humaine, qui se lie à la sous-unité protéique p40 qui est commune aux interleukines IL-12 et IL-23.⁽⁷⁶⁾ Ces IL ont été associées à des maladies à médiation immunitaire (psoriasis, MC, RCH).⁽⁷⁶⁾ La p40 permet aux IL de se lier aux cellules immunitaires par un récepteur membranaire et l'Ustekinumab empêche cette liaison.⁽⁷⁶⁾ La demi-vie de l'Ustekinumab est d'environ 3 semaines.⁽⁷⁶⁾ La première administration se fait en milieu hospitalier par voie intraveineuse selon une dose dépendant du poids du patient : 260 mg sous 55 kg, 390 mg entre 55 et 85 kg, et 520 mg au delà de 85 kg. Les injections suivantes sont réalisées à domicile à la dose de 90 mg toutes les 8 à 12 semaines.⁽⁹⁶⁾

i) Précautions d'emploi

Les IL-12 et IL-23 participent à la lutte contre les infections, il convient donc de s'assurer de l'absence d'infection évolutive. La baisse de l'immunité induite contre-indique également le traitement en cas de cancer dans les 5 dernières années. Peu d'éléments suggèrent la présence d'interactions médicamenteuses. Une étude in vitro suggère qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de substrats du CYP450.⁽⁹⁶⁾ La seringue pré-remplie comporte un protège-aiguille, fabriqué à partir de caoutchouc naturel, pouvant contre-indiquer le traitement pour un patient allergique au latex.⁽⁹⁶⁾

ii) Législation particulière

Il s'agit d'un médicament d'exception, nécessitant une ordonnance spécifique à 4 volets. L'Ustekinumab est un traitement à PIH et réservé à certains spécialistes : dermatologues, rhumatologues, hépato-gastroentérologues, internistes. Le renouvellement de la prescription peut se faire en ville par l'un de ces spécialistes.⁽⁹⁷⁾

iii) Conservation

L'Ustekinumab se conserve au réfrigérateur entre 2 et 8°C.⁽⁷⁶⁾ La procédure d'administration est similaire à celle décrite pour l'Adalimumab.⁽⁹⁸⁾

iv) En cas d'oubli

En cas d'oubli d'administration, l'injection doit être réalisée dès que possible et les administrations ultérieures seront décalées d'autant de jours que le temps de l'oubli.⁽⁷⁶⁾

v) *Grossesse et allaitement*

Nous possédons peu de données sur un traitement par Ustekinumab au cours de la grossesse, mais, selon le CRAT, l'utilisation est envisageable si le traitement est indispensable à la prise en charge et si les alternatives ne conviennent pas. La dernière administration se fera alors au début du troisième trimestre de la grossesse et l'enfant sera considéré comme immunodéprimé les 15 semaines qui suivent la dernière injection maternelle. Concernant l'allaitement il n'y a pas de données publiées pertinentes.⁽⁷⁷⁾

E) Traitements complémentaires

1) Fer

L'anémie est fréquente chez les patients atteints d'une MICI, par des saignements chroniques ou par inflammation.⁽⁶⁶⁾ Un suivi régulier de l'hémogramme, de la ferritine et de la CRP est conseillé pour limiter les risques de carence martiale et d'anémie. La supplémentation doit se faire en première intention par du fer oral, mais peut se faire, suivant les cas, par voie intraveineuse.⁽⁶⁶⁾

2) Vitamine D

Les taux plasmatiques en vitamine D chez les patients atteints d'une MC sont souvent diminués. Ces taux bas sont associés à un risque plus élevé de chirurgie et d'hospitalisations liées à la MC et à une augmentation du risque ostéoporotique.⁽⁶⁶⁾ Une recherche de carences est particulièrement conseillée chez ces patients, d'autant plus en cas de présence d'autres facteurs de carences tels qu'une faible exposition au soleil, du tabagisme, une corticothérapie prolongée, et d'autant plus si le patient est âgé. Une supplémentation est utilisée pour obtenir un taux sérique d'au moins 30 à 36 mg/L.⁽⁶⁶⁾

3) Traitement symptomatique de la MC

Les symptômes les plus fréquents de la MC sont des douleurs abdominales et des diarrhées. Des traitements symptomatiques peuvent donc être proposés aux patients afin d'améliorer leur qualité de vie : antalgiques de palier 1 et 2, antispasmodiques ou antidiarrhéiques.⁽⁴¹⁾

4) Contraception

De nombreuses patientes atteintes de la MC sont diagnostiquées jeunes et sont en âge de procréer. La fertilité est normale en période de rémission⁽⁹⁹⁾, mais, en période de poussée, la MC est associée à un sur-risque de prématurité, de retard de croissance, de fausse-couche et de mortalité néo-natale. Une contraception efficace est conseillée pendant ces périodes et la conception doit donc être encouragée en période de rémission.⁽⁹⁹⁾ Les Contraceptifs Hormonaux Combinés (CHC, aussi appelés Contraceptifs Oraux Œstroprogestatifs) sont associés à un risque thromboembolique, or, parmi les complications possibles de la MC figure un risque accru de thrombose. La prescription de CHC est donc déconseillée à une patiente atteinte d'une MC et en cas de contraception orale, une contraception progestative est conseillée.⁽¹⁰⁰⁾

5) Compression veineuse

Le risque de thrombose veineuse est augmenté au cours de la MC.⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾ Il s'agit d'une affection grave pouvant se compliquer d'une embolie pulmonaire ou d'un syndrome post-thrombotique. Elle peut se prévenir soit par l'utilisation d'anti-coagulants en cas de risque élevé, ou par le port de chaussettes ou de bas de compression.⁽¹⁰¹⁾ L'utilisation de ces bas peut être à conseiller à un patient atteint d'une MC, en particulier en présence d'autres facteurs de risque (comme un âge supérieur à 75 ans, un surpoids, un traitement hormonal, ou l'immobilité). La HAS recommande l'utilisation d'une compression de 15 à 20 mmHg, c'est à dire de classe 2.⁽¹⁰²⁾

F) Antibiotiques

Une méta-analyse a été réalisée en 2019 sur l'utilisation des antibiotiques pour la MC. Plusieurs antibiotiques ont été étudiés : ciprofloxacine, métronidazole, clarithromycine, rifaximine, cotrimoxazole.⁽¹⁰³⁾ L'étude révèle qu'ils offrent un avantage modeste par rapport à un placebo pour obtenir une rémission (45% de rémission contre 36% pour un placebo) et un impact incertain sur la prévention des rechutes.⁽¹⁰³⁾ Les antibiotiques ne font pas partie des recommandations de traitement de la MC en dehors des complications septiques comme les abcès et les LAP.⁽⁴¹⁾ Les plus utilisés dans cette indication sont la ciprofloxacine et le métronidazole. Il a été démontré que la ciprofloxacine associée à l'Adalimumab doublait la proportion de réponse complète par rapport au placebo (65% contre 33%) pour les fistules périanales.⁽²²⁾⁽⁴⁹⁾

G) Chirurgie

La chirurgie dans la MC concerne 5% des patients par an. Une chirurgie d'exérèse intestinale est nécessaire pour 15 à 20% des patients à 1 an du diagnostic initial de MC, et pour 50% à 10 ans.⁽¹⁰⁴⁾ Le taux de récurrence clinique nécessitant un nouveau geste d'exérèse est estimé entre 25 et 65% à 10 ans.⁽¹⁰⁴⁾ L'objectif est de permettre un contrôle satisfaisant des lésions, tout en maintenant le plus possible le schéma corporel (sans stomie) et la qualité de vie du patient. En plus des risques anesthésiques, la chirurgie intestinale présente les risques d'exposer le patient à des conséquences nutritionnelles (syndrome de grêle court), psychologiques (stomie définitive) ou fonctionnelles (diarrhée, incontinence).⁽¹⁰⁴⁾ La chirurgie n'est utilisée qu'après l'utilisation d'un traitement médical, en cas d'échec de ceux-ci. Elle doit cependant rester une option à ne pas retarder si elle permet d'améliorer la qualité de vie du patient et de l'éloigner d'hospitalisations répétées.⁽¹⁰⁴⁾

1) Intestin grêle

Pour une forme sténosante de la MC, les résections iléocœcale sont les interventions les plus fréquentes.⁽¹⁰⁴⁾ Elles doivent toujours être précédées d'un traitement médical qui peut être réévalué suite à l'opération. Les résections larges ne sont plus recommandées et doivent être plus économiques afin de permettre au patient de maintenir son schéma corporel.⁽¹⁰⁴⁾ Le rétablissement de la continuité digestive est généralement réalisé dans le même temps opératoire. Cependant quatre facteurs de risques de complications peuvent pousser à mettre en place une stomie temporaire au lieu de réaliser immédiatement l'anastomose : une albuminémie inférieure à 30 g/L, une corticothérapie pré-opératoire, la découverte d'une fistule ou la découverte d'un abcès en peropératoire.⁽¹⁰⁴⁾ Une étude montre un risque de complications septiques à 5% si aucun de ces facteurs n'est présent, mais qu'il monte en fonction de leur nombre jusqu'à 50% si les quatre sont réunis.⁽¹⁰⁴⁾ En cas de multiples sténoses éloignées, le principe d'une résection à minima empêche de pratiquer une résection unique. Le choix doit alors se faire entre de multiples résections ou un élargissement des sténoses par stricturoplasties. Les récurrences surviennent au niveau de l'anastomose ou au dessus. Les conséquences fonctionnelles sont faibles en cas de résection limitée pour une forme sténosante de la MC.⁽¹⁰⁴⁾

Pour une forme perforante de la MC, plusieurs indications à la chirurgie peuvent être retrouvées :

- * Péritonite : potentiellement une intervention d'urgence avec mise en place d'une stomie temporaire.⁽¹⁰⁴⁾
- * Abcès : ce diagnostic est suspecté en cas de masse douloureuse chez un patient avec une iléite terminale et de la fièvre. L'abcès est traité par drainage sous contrôle radiologique pendant 6 à 10 jours avec antibiothérapie adaptée aux prélèvements bactériologiques. Une résection locale sera envisagée après 6 semaines.⁽¹⁰⁴⁾
- * Fistules (internes ou externes) :
 - iléo-vésicales : la chirurgie consiste en une suture simple si l'orifice est mis en évidence, mais, dans le cas contraire, le maintien d'une sonde vésicale 10 jours permet la fermeture de la fistule.

- iléo-sigmoïdienne : dans 25% des cas la découverte est peropératoire. La plupart du temps une simple suture est nécessaire ou une résection colique à minima, mais une colectomie segmentaire est parfois nécessaire.
- entérocutanées : le traitement chirurgical a longtemps été la règle, mais l'utilisation des anti-TNF alpha semble permettre de pouvoir refermer la fistule.⁽¹⁰⁴⁾

La FMCHGE recommande de proposer à la majorité des patients une voie d'abord laparoscopique, à l'exception des cas de péritonite généralisée, pour lesquels une laparotomie reste indispensable.⁽¹⁰⁴⁾

2) Colon-rectum

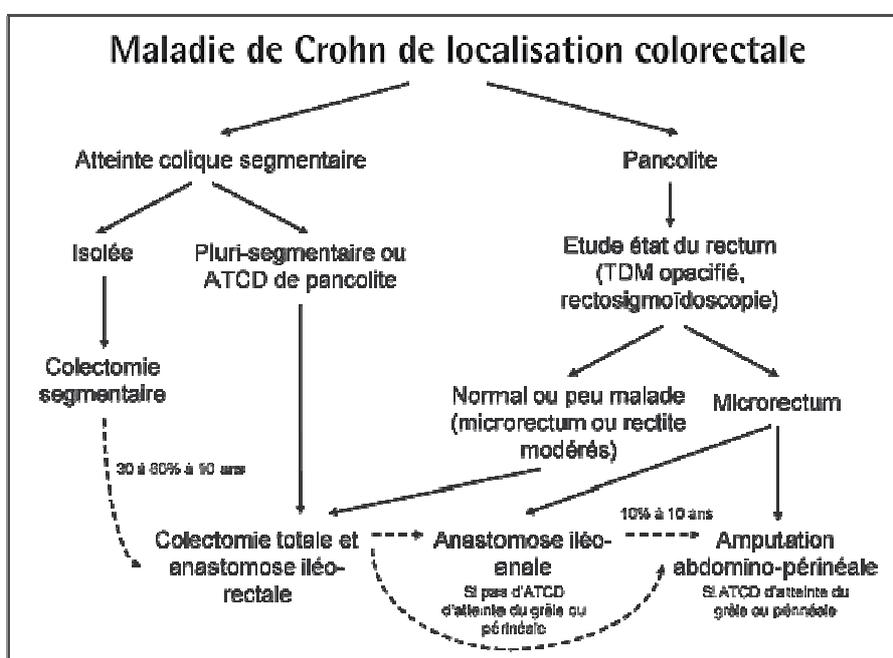


Figure 9 : Algorithme de traitement chirurgical dans la maladie de Crohn de localisation colorectale Réalisé par la FMCGHE d'après Champault A, Benoist S, Alvès A, Panis Y. [Surgical therapy for Crohn's disease of the colon and rectum]. *Gastroenterol Clin Biol.* oct 2004;28):882-92

En cas d'atteinte colique ou rectale de la MC, le but de la prise en charge par chirurgie est de retarder au maximum la réalisation d'une coloproctectomie totale avec iléostomie terminale définitive. Plusieurs types d'intervention sont possibles : colectomies segmentaires (avec une résection limitée), coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale, colectomie totale avec anastomose iléorectale, et la coloproctectomie totale avec iléostomie terminale définitive. (Cf. Figure 9)⁽¹⁰⁴⁾

La colite aiguë grave est la principale indication de chirurgie d'urgence, elle est plus rare dans la MC que dans la RCH. Pour les patients atteints de la MC, elle représente 5 à 10% des patients avec une atteinte colorectale.⁽¹⁰⁴⁾ Elle peut prendre des formes compliquées et être alors une indication d'urgence : mégacôlon toxique, péritonite, ou hémorragie massive. Le consensus est de réaliser une colectomie subtotalaire sans rétablissement de la continuité digestive, avec double iléostomie et sigmoïdostomie, afin de réduire les risques de complications post-opératoires. Une

anastomose peut être réalisée par la suite sur un autre temps opératoire, en général deux à trois mois après. En cas d'échec d'une anastomose iléo-rectale et échec des traitements médicamenteux et chirurgicaux, une amputation abdomino-périnéale avec iléostomie terminale définitive est réalisée.⁽¹⁰⁴⁾

Pour les interventions chirurgicales du côlon en dehors des urgences, les possibilités sont la colectomie totale avec anastomose iléorectale, la coloproctectomie totale avec iléostomie définitive et enfin la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale (ne concerne qu'un faible nombre de patients).⁽¹⁰⁴⁾ La colectomie segmentaire peut être proposée, mais il n'y a pas de recommandations entre elle et la colectomie subtotalaire, l'une présentant des risques de récurrence et l'autre un impact sur le résultat fonctionnel. La laparoscopie est contre indiquée dans les formes compliquées de colite aiguë grave, mais peut en revanche être proposée pour les autres situations.⁽¹⁰⁴⁾

3) Stomie

Une stomie est un abouchement à la peau d'une partie de l'intestin ou de l'urètre.⁽¹⁰⁵⁾ Visuellement, la muqueuse ressemble à celle à l'intérieur de la bouche et n'est pas douloureuse au toucher. Elles peuvent être temporaires et réalisées en attente d'une anastomose, qui rétablira la continuité digestive, ou elles peuvent être définitives, notamment lorsque le rectum a été retiré. Dans le cas de la MC, les patients pourront être porteurs d'une colostomie ou d'une iléostomie, en fonction de la chirurgie réalisée.⁽¹⁰⁵⁾ Elles nécessitent le port d'une poche de stomie afin de recueillir les selles. En fonction de la localisation de la stomie et de la quantité d'intestin qui a subi une résection, les selles seront plus ou moins liquides ou moulées.⁽¹⁰⁵⁾ Celles recueillies par une colostomie gauche sont moulées, alors que celles d'une colostomie droite sont semi-liquides ou pâteuses et les selles d'une iléostomie sont liquides. Une poche de colostomie est changée entre une à trois fois par jour en fonction de la quantité de selles, alors qu'une poche d'iléostomie est vidangée plusieurs fois par jour et changée en moyenne tous les jours.⁽¹⁰⁵⁾

4) Prise en charge des LAP

La chirurgie des lésions ano-périnéales dépend de la présentation de la lésion. La prise en charge d'une suppuration anale consiste principalement en un drainage des collections.⁽⁴⁹⁾ Il peut y avoir une indication de chirurgie urgente en proctologie du fait du risque de suppuration sous tension, en présence d'abcès de 2 cm de diamètre ou plus, de manifestations douloureuses avec perception de tension d'une fistule anale ou d'une induration palpatoire sensible.⁽⁴⁹⁾ Le geste de drainage ne doit pas être différé, les antibiotiques ne peuvent constituer la seule prise en charge de l'abcès. On prescrit le plus fréquemment comme antibiotiques le métronidazole et la ciprofloxacine. Les biomédicaments doivent être quant à eux suspendus jusqu'au drainage et les AINS sont absolument contre-indiqués.⁽⁴⁹⁾

En cas d'insuffisance pour obtenir la fermeture de la fistule par une stratégie de drainage de la suppuration puis d'utilisation de biomédicaments, des stratégies d'obturation ont été mises en place. Le but est alors de diminuer l'inconfort, le risque de récurrences et d'épargner l'appareil sphinctérien pour limiter les séquelles sur la

continence.⁽⁴⁹⁾ Elles ne peuvent être mises en place que lorsque le trajet est bien drainé, peu inflammatoire, sans collection résiduelle et sans atteinte inflammatoire rectale.

La première technique consiste en une obturation par l'utilisation d'une colle biologique (33% d'arrêt des écoulements contre 16% avec un placebo, mais la persistance dans le temps est mauvaise), ou de bio-collagène, ou par injection de cellules souches mésenchymateuses (avec un bénéfice supplémentaire de 20% contre un placebo, qui est maintenu dans le temps sur un suivi de 1 à 2 ans).⁽⁴⁹⁾ La seconde technique consiste en l'utilisation d'un lambeau muco-musculaire interposé dans l'orifice interne de la fistule (peu d'études réalisées, mais une étude randomisée multicentrique indique qu'il présente plus de bénéfices que le bouchon de bio-collagène, avec 38% de rechutes à 12 mois, contre 66% avec le bouchon).⁽⁴⁹⁾ D'autres techniques consistent en une ligature du trajet fistuleux dans sa traversée inter-sphinctérienne. Il est également possible de réaliser une coagulation du trajet fistuleux par laser ou radiofréquence.⁽⁴⁹⁾

H) Traitements expérimentaux

1) Transplantation du microbiote fécal

Cette technique consiste à "introduire les selles d'une personne saine dans le tube digestif d'un patient pour reconstituer la flore intestinale et l'aider à lutter contre les bactéries pathogènes".⁽¹⁰⁶⁾ Elle est utilisée en deuxième ligne de traitement pour l'infection récidivante à *Clostridium difficile* (80 à 90% de succès).⁽¹⁰⁷⁾ Pour les MICI, la recherche suit son cours, mais de nombreux questionnements se posent : composition, voie d'administration, préparation du receveur, effets indésirables (transmission de pathogènes et, sur des modèles animaux dans des cas extrêmes, la transmission de phénotypes de dépression, ou d'obésité. Le questionnement se pose sur les risques d'un changement métabolique profond) (Cf. Figure 10).⁽²²⁾⁽¹⁰⁷⁾ Actuellement, les seuls résultats d'études concernent la RCH, mais ils semblent indiquer une efficacité moindre pour les MICI que pour *Clostridium difficile*. Ces résultats, malgré la complexité de la technique (liée à la complexité de la physiopathologie des MICI, d'un effet "donneur" et de facteurs encore non identifiés), restent cependant encourageants.⁽²²⁾⁽¹⁰⁶⁾

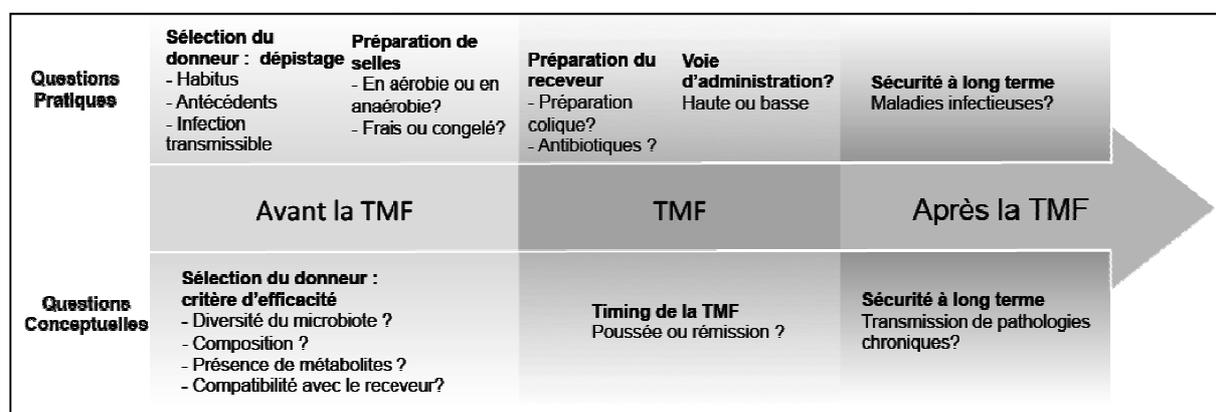


Figure 10 : Transplantation de microbiote fécal : questions non résolues sur la TMF au cours des MICI
D'après la FMCGHE

2) Neurostimulation vagale :

Le nerf vague est un nerf crânien formant l'axe neuro-digestif qui permet une communication à double sens entre le cerveau et le tube digestif.⁽¹⁰⁸⁾ Il est constitué de fibres afférentes (80%) et efférentes (20%).⁽¹⁰⁹⁾ Le cerveau peut ainsi réguler la digestion et déclencher des réactions immunitaires de défense. Le nerf vague libère de l'acétylcholine, qui inhibe la libération de TNF-alpha par les macrophages, et présente donc une activité anti-inflammatoire.⁽¹⁰⁹⁾ Ce rôle anti-inflammatoire est également renforcé par une libération de glucocorticoïdes par les glandes surrénales, après une stimulation par les fibres afférentes du nerf vague.⁽¹⁰⁹⁾ Cette activité peut être induite par une stimulation électrique. Un neurostimulateur implanté active une électrode reliée au nerf vague au niveau du cou et va le stimuler fréquemment et à faible intensité.⁽¹⁰⁹⁾ Une étude pilote, réalisée à Grenoble sur 9 patients atteints de la MC, semble l'indiquer comme une alternative intéressante à un traitement médicamenteux conventionnel. Elle nécessite cependant la réalisation d'études de plus grande envergure pour confirmer ces résultats et permettre son utilisation.⁽¹⁰⁹⁾

3) Aphérèse leucocytaire

L'aphérèse est une technique de prélèvement de composés du sang par circulation extracorporelle.⁽¹¹⁰⁾ Dans ce cas, le sang est ponctionné et les cellules inflammatoires en sont extraites et le sang est ensuite réinjecté au patient. L'aphérèse dite GMA consiste à extraire les granulocytes, les monocytes et les macrophages, sans toucher aux lymphocytes.⁽¹¹⁰⁾ Ainsi ce sont les cellules responsables du syndrome inflammatoire qui sont supprimées. Elle pourrait notamment se révéler intéressante pour les patients corticodépendants, ou pour lesquels les traitements immunosuppresseurs ou anti-TNF-alpha ne pourraient être utilisés. L'aphérèse est bien tolérée avec peu d'effets indésirables, mais les résultats sont hétérogènes.⁽¹¹⁰⁾ Parmi les études réalisées, peu sont menées sur la MC mais plutôt sur la RCH. Une étude récente sur 104 patients atteints de la MC avec un CDAI compris entre 200 et 450 (soit une MC modérément active) obtient un taux de rémission de 35%.⁽¹¹¹⁾ Une autre étude de 2019 indique elle que les résultats, chez les patients présentant des ulcérations profondes avec perte importante du tissu muqueux, ne sont pas encourageants alors que les patients sans ces caractéristiques répondent bien, avec une évolution favorable à long terme.⁽¹¹²⁾

I) Vaccinations associées

Dès le diagnostic de la MICI, la prévention des risques infectieux doit être envisagée, notamment du fait des effets immunosuppresseurs des traitements. L'immunosuppression expose à un risque accru d'infections sévères, l'historique des vaccinations doit donc être reconstitué. Un contrôle du statut sérologique est recommandé pour le virus de l'hépatite B (VHB) et pour le virus de la varicelle et du zona (VZV).⁽¹¹³⁾ Pour les patients non immunisés, une vaccination contre VHB et VZV est recommandée. Pour les sujets jeunes (entre 11 et 19 ans) la vaccination

contre l'HPV est également recommandée, et jusqu'à 26 ans pour les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes.⁽¹¹³⁾ Il est recommandé de suivre les rappels prévus par le calendrier vaccinal⁽¹¹⁴⁾, et les schémas vaccinaux classiques s'appliquent en l'absence de traitement immunosuppresseur. En cas d'immunosuppression, des schémas vaccinaux renforcés sont conseillés, du fait de la diminution de l'immunogénicité des vaccins et les vaccins vivants atténués sont contre indiqués : BCG, ROR, VZV, fièvre jaune, Polio oral, grippe par voie nasale.⁽¹¹³⁾

On considère comme immunodéprimés les patients traités par :

- * Corticoïdes systémiques à plus de 20 mg d'équivalent prednisolone par jour pendant plus de deux semaines.
- * Thiopurines.
- * Méthotrexate.
- * Ciclosporine.
- * Anti TNF-alpha ou autre traitement biologique modifiant la réponse immunitaire.⁽¹¹³⁾

Pour ces patients, le respect des vaccinations obligatoires en fonction des professions est primordial. Le patient est fortement encouragé à réaliser également les vaccinations spécifiques qui sont simplement recommandées pour sa profession, mais non obligatoires.⁽¹¹⁴⁾ L'obligation de vaccination contre la fièvre jaune pour un patient séjournant ou devant séjourner en zone d'endémie doit être respectée⁽¹¹⁴⁾ et le vaccin DTPC a lui un schéma renforcé avec un rappel tous les 10 ans pour l'adulte.⁽¹¹⁴⁾ On recommande également la vaccination contre la grippe saisonnière tous les ans, ainsi que la vaccination contre le pneumocoque avec une primo vaccination VPC13, puis après huit semaines VPP23, suivie d'un rappel tous les 5 ans avec VPP23.⁽¹¹⁴⁾

J) Traitements contre-indiqués

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas d'immunodépression. Si la vaccination par l'un de ces vaccins est envisagée, il est nécessaire d'appliquer un délai de trois mois entre l'arrêt des immunosuppresseurs et la vaccination et un délai de trois semaines entre la fin de la vaccination et le lancement de l'immunosuppresseur.⁽¹¹³⁾

L'ANSM recommande une utilisation avec prudence des AINS en cas d'antécédents de MICI dans son "Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens" de juillet 2013.⁽³⁹⁾ Plusieurs études montrent que l'utilisation d'AINS peut favoriser l'apparition d'une poussée de la maladie bien que des études plus récentes semblent indiquer que l'ampleur du risque serait moindre qu'estimé initialement. De son côté, la FMCGHE considère donc que l'utilisation des AINS en cas de MICI n'est pas recommandée en l'état actuel des connaissances.⁽⁴⁰⁾

VI) Le “vivre-avec”

A) Suite au diagnostic

Le diagnostic d'une maladie chronique est souvent un bouleversement dans la vie des patients. Les MICI ne sont pas des maladies rares ou orphelines, mais ne sont pas nécessairement connues par le patient avant le diagnostic.⁽¹¹⁵⁾ Le gastro-entérologue et l'équipe médicale au sens large peut aider le patient en répondant à ses questionnements. Les associations de patients jouent souvent un rôle extrêmement important, par l'accompagnement des patients mais aussi en aidant à la mise en place d'études ou au financement de la recherche. Elles peuvent également avoir parfois un rôle de lobbying, notamment pour la mise en place de RTU (Recommandations Temporaires d'Utilisation).

L'AFA (Association François Aupetit) est l'association de patients française dédiée à la MC et à la RCH.⁽¹¹⁶⁾ Elle peut également accompagner les patients suite au diagnostic en proposant divers services et informations.⁽¹¹⁵⁾ Parmi les services proposés, on notera un accompagnement varié sous la forme d'une permanence d'écoute, d'assistance sociale, ou de diététiciens et de juristes. Des actions locales, comme des conférences, des ateliers de nutrition ou de soutien, ou des groupes d'échanges sont menés.⁽¹¹⁶⁾ Un magazine tri-annuel d'information est distribué aux adhérents et ceux ci peuvent également bénéficier d'une carte Urgence-toilettes pour trouver rapidement ceux ci dans l'espace public. L'AFA participe également au financement de la recherche. Il est possible de conseiller à un patient, qu'il soit nouvellement diagnostiqué ou non, de s'orienter vers cette association.⁽¹¹⁶⁾⁽¹¹⁵⁾

Association François Aupetit, le site internet : <https://www.afa.asso.fr/>

B) La RQTH : Reconnaissance de Qualité de Travailleur Handicapé

La RQTH est une décision administrative qui peut permettre l'accès à des aides spécifiques pour les personnes en situation de handicap.⁽¹¹⁷⁾ La demande en est réalisée auprès de la MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées).⁽¹¹⁷⁾ Les délais d'obtention peuvent être de plusieurs mois, le patient peut faire une demande préventive sans nécessairement la présenter à son employeur s'il n'en attend pas de bénéfices immédiats.⁽¹¹⁸⁾⁽¹¹⁹⁾ Les aides ont plusieurs formes pour la recherche d'emploi : soutiens spécialisés, actions spécifiques, aides financières pour l'employeur afin de favoriser l'embauche ou l'aménagement du poste de travail.⁽¹¹⁹⁾ Des mesures particulières de formation peuvent également être prises, comme un accueil à temps partiel ou une validation de la formation suivant des modalités adaptées. La RQTH peut également jouer un rôle de protection dans certaines situations complexes d'emploi ou de litiges avec l'employeur.⁽¹¹⁸⁾⁽¹¹⁹⁾

C) Aides et services à la personne

Des aides à domicile, que ce soit AVS (auxiliaire de vie sociale) ou TISF (technicien de l'intervention sociale et familiale) peuvent parfois s'avérer indispensable en cas de MC particulièrement invalidante. Sous conditions, la CPAM et la CAF peuvent apporter des aides financières permettant au patient de recourir à des organismes d'aide à domicile.⁽¹²⁰⁾ Un aménagement de la scolarité est possible pour les enfants atteints d'une MICI. Un PAI (projet d'accueil individualisé) peut être mis en place et permettre de mieux gérer des besoins spécifiques (notamment l'accès aux toilettes). Un tiers-temps peut également être attribué pour les examens.⁽⁵⁾

D) Assurances

Les personnes qui souhaitent souscrire à un prêt bancaire dans un but immobilier, professionnel ou de consommation ont presque systématiquement à souscrire à une assurance qui couvre les risques de décès et d'incapacité. Or les patients avec un "risque de santé aggravé" (patients avec une pathologie à longue durée ou chronique) peuvent soit se voir refuser un contrat d'assurance, ou payer des surprimes, ou être assurées mais avec des exclusions de garantie.⁽¹²¹⁾ La convention AERAS a été signée entre l'État, les fédérations d'assureurs et les associations de personnes malades et des consommateurs.⁽¹²¹⁾ Elle s'applique dès que le patient présente un risque de santé aggravé afin de repousser les limites de l'assurabilité de ces patients. Elle garantit trois niveaux d'analyse des risques pouvant permettre une proposition d'assurance, assortie d'une exclusion ou d'une surprime.⁽¹²¹⁾ Tous les assureurs appliquent cette convention, mais certains n'ont pas la même approche du risque aggravé de santé. Il est donc conseillé de contacter plusieurs assureurs pour réaliser des devis et l'AFA peut conseiller des courtiers spécialisés pour des patients atteints d'une MC.⁽¹²²⁾

E) Projets d'enfants

La MC possède des facteurs génétiques, mais n'est pas une maladie héréditaire à proprement parler, c'est-à-dire une maladie liée à un seul gène qui serait responsable de l'apparition de la pathologie. Le risque qu'un enfant développe une MICI s'il est né d'un parent atteint est estimé à 1%, bien qu'il s'élève à 33% si les deux parents sont atteints d'une MICI.⁽¹²³⁾ La grossesse est déconseillée en période de poussée et la fertilité est identique en période de rémission à celle de la population générale.

La plupart des traitements de la MC ont une utilisation possible au cours de la conception, de la grossesse et de l'allaitement.⁽¹²⁴⁾⁽¹²⁵⁾ Le Méthotrexate est contre-indiqué, un patient masculin devra arrêter le traitement au minimum trois mois avant la conception. Pour les patientes, la conception sera possible après l'arrêt du traitement et un délai d'au moins 24 heures. Ce traitement est contre-indiqué tout au long de la grossesse et l'allaitement ne peut se faire que suite à un délai de 24h après la dernière prise.⁽⁷⁷⁾ La Salazopyrine interfère avec l'absorption intestinale et le

métabolisme des folates : une supplémentation en acide folique à 5 mg/j est recommandée pendant la période de conception et pendant la grossesse.⁽⁷⁷⁾ Pour les biomédicaments, le Vedolizumab et l'Ustekinumab ne disposent pas de données suffisantes pour une utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement. Le CRAT considère que leur utilisation est seulement envisageable au cas par cas en l'absence d'alternative et si la prise en charge est nécessaire.⁽⁷⁷⁾ Les autres biomédicaments peuvent être utilisés au cours de la grossesse, avec un arrêt au début du troisième trimestre de la grossesse. Le nourrisson doit alors être considéré comme immunodéprimé dans les premiers mois de sa vie.⁽⁷⁷⁾ Les antibiotiques Métronidazole et Ciprofloxacine sont les plus utilisés pour le traitement des complications de la MC, ils peuvent être utilisés au cours de la grossesse bien qu'un traitement de courte durée soit conseillé.⁽⁷⁷⁾ L'accouchement par voie basse, en l'absence de comorbidités, est l'option la plus recommandée, à l'exception des patientes avec une LAP active et importante ou des patientes qui présentent des séquelles importantes (lésions sphinctériennes et troubles de la continence).⁽⁴⁹⁾

F) Don de sang

Le don de sang en France est nécessaire pour les secours d'urgence, les interventions chirurgicales, certaines maladies du sang ou cancers. Il repose sur 4 valeurs clefs : anonymat, volontariat, non-profit et bénévolat.⁽¹²⁶⁾ Certains patients atteints d'une MICI se demandent s'ils peuvent participer à cet effort collectif. L'annexe 2 à l'arrêté du 17 novembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang indique une contre-indication permanente pour les maladies du système gastro-intestinal chroniques. Même en cas d'absence de traitements ou d'anémie, un patient atteint d'une MICI ne peut donner son sang.⁽¹²⁷⁾

G) Voyages

Avant de partir à l'étranger, il est conseillé d'être à jour dans ses vaccins. En cas de destination nécessitant la vaccination contre la fièvre jaune, il est indispensable d'arrêter le traitement immunosuppresseur au moins trois mois avant le vaccin et jusqu'à trois semaines après.⁽¹¹³⁾

À l'étranger, les soins médicaux urgents et imprévus peuvent être remboursés dans la limite des tarifs forfaitaires en vigueur en France par l'Assurance Maladie. Il est conseillé d'avoir si possible une assurance qui couvre les frais médicaux sur place et le rapatriement.⁽¹²⁸⁾ Beaucoup d'assurance privées refusent cependant les patients atteints d'une pathologie chronique, mais la plupart d'entre elles acceptent si la maladie est en rémission depuis plus de 6 mois.⁽¹²⁸⁾ Il est néanmoins nécessaire de les contacter pour les informer de sa situation et obtenir un écrit prouvant leur connaissance de cette situation.⁽¹²⁸⁾

Il est conseillé de prévoir dans la trousse à pharmacie les traitements habituellement utilisés par le patient en début de crise.⁽¹²⁹⁾ La chaîne du froid doit être respectée et pour des médicaments à conservation à basse température, il est nécessaire de prévoir des pochettes isothermes.⁽¹³⁰⁾ Il est indispensable d'avoir une ordonnance pour chaque traitement en nécessitant une et celle ci doit être rédigée

en DCI (Dénomination Commune Internationale). Lors d'un voyage en avion il est conseillé de conserver les traitements en cabine et pas en soute, pour limiter les risques de perte. Un certificat médical rédigé en français et en anglais et justifiant que le patient prend un traitement et doit le conserver en cabine peut s'avérer nécessaire, notamment pour les médicaments injectables.⁽¹³⁰⁾ Pour un patient qui part à l'étranger plus d'un mois, il est possible de demander une dérogation à l'Assurance Maladie pour se faire délivrer la totalité du traitement en une fois.⁽¹³¹⁾ Il est nécessaire d'en faire la demande auprès de sa caisse d'Assurance Maladie qui acceptera, ou non, cette dérogation exceptionnelle. En cas d'acceptation, le patient recevra un document notifiant cet accord, qu'il devra présenter en plus de la prescription comportant l'accord du médecin prescripteur pour se faire délivrer les traitements.⁽¹³¹⁾

VII) Techniques d'appoint de médecine "non conventionnelle"

Diverses techniques dites "non conventionnelles" peuvent également être associées à une MICI. Il est estimé que près de la moitié des patients atteints d'une pathologie intestinale recherchent des thérapies complémentaires ou alternatives.⁽¹³²⁾ Il est cependant souvent difficile d'évaluer l'impact de ces techniques du fait d'un manque de données, ou du fait que ces techniques sont souvent très fortement personnalisées par le praticien au patient qu'il a en face de lui.⁽¹³³⁾ Une approche randomisée est alors impossible. Les faiblesses méthodologiques et des interprétations différentes des limitations des données amènent à des conclusions différentes des autorités de santé. Par exemple dans le cas de l'acupuncture, l'OMS considère que son efficacité a été prouvée par des essais contrôlés alors que la HAS considère que "l'efficacité de l'acupuncture n'apparaît pas spécifiquement démontrée dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde, au vu des données actuelles de la littérature".⁽¹³³⁾ Plus de 400 pratiques thérapeutiques sont recensées par l'OMS comme dites "alternatives" et ce nombre augmente encore. Certaines sont cependant plus facilement évoquées dans le cas de la MC.⁽¹³⁴⁾

A) Acupuncture

L'acupuncture est une discipline issue de la médecine traditionnelle chinoise. Elle consiste à une stimulation de "points d'acupuncture" par divers moyens physiques (mécanique, électrique, magnétique, thermique, lumineux) ou physicochimiques.⁽¹³³⁾ Cette approche thérapeutique est reconnue en France et son enseignement est dispensé dans les facultés de médecine, sous la forme d'un Diplôme InterUniversitaire.⁽¹³⁴⁾ Les essais et méta-analyses sont nombreux. D'après l'évaluation de l'efficacité de l'acupuncture par l'INSERM en 2017, on peut affirmer avec suffisamment de certitude que l'acupuncture a une efficacité supérieure à une absence de soins contre les douleurs chroniques et pour le traitement des nausées et vomissements. Pour les autres indications il est difficile d'être aussi tranché.⁽¹³³⁾ Les risques d'effets indésirables graves semblent extrêmement limités. Différents

mécanismes peuvent expliquer l'action de l'acupuncture sur les MICI : par action sur le nerf vague, sur le microbiote intestinal, directement sur l'intestin (motilité, hypersensibilité, douleurs) et/ou sur la composante anxieuse ou dépressive. (Cf. Figure 11)⁽¹³²⁾

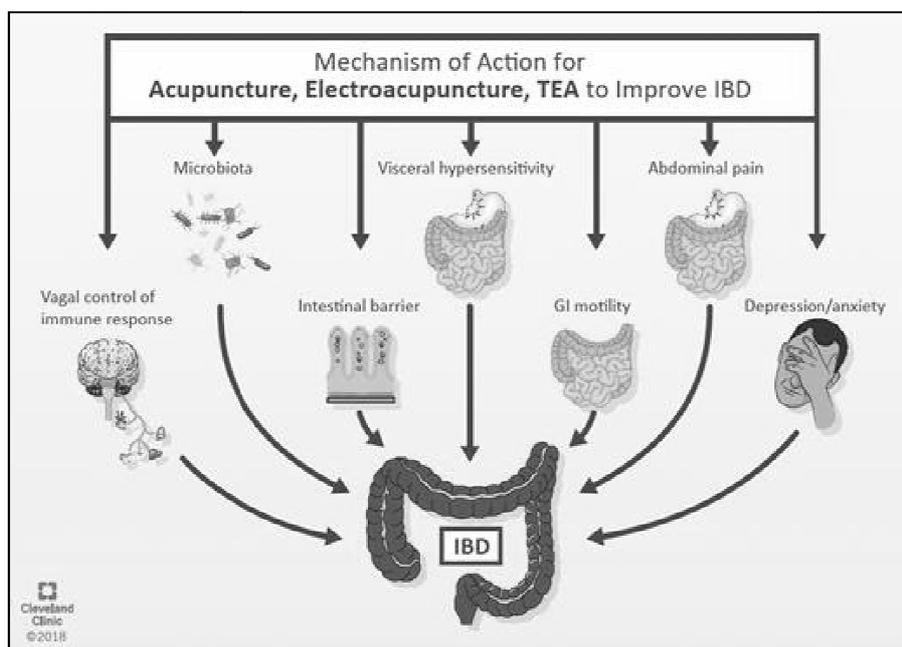


Figure 11 : Mécanismes d'action potentiels de l'acupuncture sur l'amélioration des MICI
D'après Song G, Fiocchi C, Achkar J-P. Acupuncture in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 18 juin 2019;25(7):1129-39.

Une étude montre un apport pour la maladie de Crohn de l'acupuncture par une réduction du score CDAI et une amélioration de la qualité de vie des patients. D'un point de vue endoscopique aucun changement n'a été relevé par rapport à un groupe témoin.⁽¹³²⁾ Une méta-analyse de 2019 sur la place de l'acupuncture dans le traitement des MICI conclut qu'il s'agit d'une option thérapeutique sûre, non invasive et largement accessible, qui a un rôle potentiel parmi les thérapies adjuvantes des MICI.⁽¹³²⁾

B) Hypnose

L'hypnose est une technique ancienne pratiquée depuis plus de 200 ans. Le praticien induit chez le patient un état de conscience dit "hypnotique". Cet état de conscience est caractérisé par une indifférence à l'extérieur et une hyper suggestibilité. Elle recouvre plusieurs sortes de pratiques : hypnosédation, hypnoanalgésie, hypnothérapie (psychothérapeutique).⁽¹³⁵⁾ Les formations à l'hypnose sont nombreuses : elles peuvent être universitaires, associatives, ou privées. Elles ne sont cependant pas reconnues par l'Ordre des Médecins.⁽¹³⁵⁾ Le statut d'hypnothérapeute est non réglementé et peut donc être revendiqué par n'importe qui.⁽¹³⁶⁾ Les médecins ne peuvent donc mentionner ces pratiques sur leur plaque professionnelle ou sur leurs ordonnances. La Cour de Cassation du 9 mars 2010 instaure cependant une jurisprudence qui considère l'hypnose comme un acte médical⁽¹³⁷⁾ et certaines formations sont réservées à des professionnels du milieu

médical. Les chirurgiens-dentistes peuvent au cas par cas demander à l'Ordre National des Chirurgiens-Dentistes une reconnaissance d'un DU ou DIU.⁽¹³⁵⁾

L'Assurance Maladie ne prend en charge l'hypnothérapie que dans le cadre d'une consultation d'un médecin conventionné, mais certaines complémentaires santé proposent un remboursement partiel ou forfaitaire des séances d'hypnose, selon la qualification du praticien (psychiatre, médecin, psychologue).⁽¹³⁵⁾ Peu d'études ont été réalisées pour l'apport de l'hypnose dans les MICI. Cependant ses indications reconnues, notamment ses effets antalgiques et son apport en psychiatrie et psychologie, peuvent en faire une technique complémentaire intéressante afin de permettre au patient une amélioration de sa qualité de vie.⁽¹³⁶⁾

C) Ostéopathie

L'ostéopathie se définit "par une pratique exclusivement manuelle dont le but est de pallier aux dysfonctionnements de mobilité des tissus du corps humain".⁽¹³⁸⁾ Elle vise à prévenir ou à remédier à des troubles fonctionnels : une perte de la mobilité des organes les uns par rapport aux autres entraîne des conséquences au niveau des muscles, tendons, viscères, du crâne ou des enveloppes, ce qui induit des dysfonctionnements.⁽¹³⁹⁾ Le titre d'ostéopathe est réservé aux professionnels de santé titulaires d'un DU ou DIU reconnu par l'ordre des médecins, ou aux titulaires d'un diplôme délivré par un établissement agréé par le ministère de la Santé.⁽¹³⁴⁾

L'Association Française d'Ostéopathie lui reconnaît trois types d'indications : pour des troubles fonctionnels musculo-squelettiques, pour des troubles fonctionnels viscéraux (sphère pulmonaire, abdominale, ou génitale) ou pour des troubles fonctionnels du système nerveux (par exemple dystonie neurovégétative ou syndrome des jambes sans repos).⁽¹⁴⁰⁾ Cette thérapeutique fait cependant l'objet de peu d'études comparatives et randomisées évaluant son efficacité. Dans le cadre de la maladie de Crohn, une étude sur 38 patients indique une amélioration des symptômes et de la sévérité de la fatigue de patients traités par Infliximab et recevant des séances d'ostéopathie par rapport à des patients traités mais ne recevant pas de séances. La dépression et l'anxiété des patients restent cependant inchangées.⁽¹⁴¹⁾ Un apport sur la qualité de vie des patients est intéressant, cependant plus d'études sont nécessaires pour pouvoir conclure et confirmer d'un réel apport de l'ostéopathie sur la MC.⁽¹³⁸⁾

D) Homéopathie

L'homéopathie consiste en l'utilisation de préparations à doses très faibles de substances dont l'administration à une concentration plus élevée chez un individu en bonne santé est susceptible de provoquer des manifestations similaires aux symptômes ciblés.⁽¹⁴²⁾

Elle se fonde sur quatre principes fondamentaux :

- Principe de similitude : ce qui peut rendre malade à forte dose peut guérir à faible dose.
- Principe de l'infinitésimalité : les doses administrées doivent être extrêmement faible pour limiter la toxicité et maximiser l'effet.

- Principe de dynamisation : chaque dilution doit être suivie d'une étape d'agitation du récipient la contenant.
- Principe d'individualisation : approche globale du patient plutôt que la pathologie, et personnalisation du traitement en fonction du patient.⁽¹⁴²⁾

Les thérapeutes (médecins, dentistes, sages-femmes, vétérinaires) peuvent suivre un DU ou un DIU d'homéopathie reconnu par l'Ordre des Médecins.⁽¹³⁴⁾ Ils peuvent ensuite le revendiquer sur leur plaque professionnelle ou sur leurs ordonnances. Dans le cadre de la MC, l'intérêt de l'homéopathie serait une atténuation des symptômes et donc une amélioration de la qualité de vie du patient, sans contre-indication.⁽¹⁴³⁾ L'homéopathie fait cependant débat au sein de la communauté scientifique.⁽¹³⁴⁾ Les études réalisées sont nombreuses mais contradictoires. Une commission de transparence de la HAS tranche le 26 juin 2019 en recommandant l'arrêt de la prise en charge par l'Assurance Maladie des médicaments homéopathiques.⁽¹⁴²⁾ L'arrêté du 4 octobre 2019 statue sur ce remboursement en l'arrêtant à partir du 1er janvier 2021, l'utilisation de l'homéopathie à une date ultérieure sera donc entièrement à la charge du patient.⁽¹⁴⁴⁾

Encadré 4 : Actualités : MICI et Covid-19

Le Covid-19 est la maladie à Coronavirus 2019, aussi appelé SARS-CoV-2. Il s'agit d'une épidémie à l'échelle mondiale, dont le point de départ serait Wuhan en Chine.⁽¹⁴⁵⁾ Il s'agit d'une infection respiratoire dont les symptômes sont généralement bénins et progressifs : fièvre, fatigue, toux sèche. Près de 80% des patients guérissent sans avoir besoin de traitement particulier.⁽¹⁴⁵⁾ Des symptômes digestifs ont été rapportés dans 5 à 10% des cas⁽¹⁴⁶⁾ et des symptômes plus graves peuvent toutefois survenir : dyspnée, syndrome respiratoire aigu sévère.⁽¹⁴⁵⁾ Ces troubles ont plus de risques de survenir chez les personnes âgées ou en présence d'autres comorbidités : hypertension artérielle, problèmes cardiaques ou diabète par exemple.⁽¹⁴⁵⁾ La mortalité est cependant difficile à établir du fait que les cas bénins ou asymptomatiques sont probablement sous-déclarés. La transmission du virus se fait par l'intermédiaire des gouttelettes respiratoires ou par la toux. Une contamination des objets par ces gouttelettes peut également être source de contamination.⁽¹⁴⁵⁾ Sa contagiosité importante et la gravité potentielle des symptômes pouvant nécessiter la mise en place d'une respiration artificielle sous respirateur font que les autorités françaises ont décidé d'un confinement de la population à compter du 17 mars jusqu'au 11 mai 2020.

Aucun lien n'a été établi entre une MICI et le Covid-19 quand au risque de développer une infection à Covid-19 grave. Pour les traitements utilisés contre la MC, il n'a été démontré formellement d'aucun d'entre eux qu'il confère un risque accru d'attraper le Covid, bien que les personnes sous immunosuppresseurs puissent être par principe de précaution considérée comme potentiellement plus à risque par de nombreuses recommandations.⁽¹⁴⁶⁾⁽¹⁴⁷⁾⁽¹⁴⁸⁾ En cas de traitement par 5-ASA, le traitement a une activité anti-inflammatoire non stéroïdienne, mais n'a pas les effets délétères des autres AINS vis à vis du Covid.⁽¹⁴⁷⁾⁽¹⁴⁸⁾ En cas de traitement par corticoïdes, il s'agit d'un facteur de risques de complications graves, mais il ne faut pas arrêter le traitement sans avis médical. Le risque d'insuffisance surrénale aiguë en cas d'arrêt brutal est majeur. Il ne faut pas entamer non plus un traitement sans avis médical.⁽¹⁴⁷⁾⁽¹⁴⁸⁾ En cas de traitement par immunosuppresseurs et par biomédicaments, les signaux sont rassurants dans le monde entier. Ainsi, il n'y a pas de cas critique de Covid sur 14 000 patients traités par anti-TNF à l'hôpital Saint Antoine.⁽¹⁴⁷⁾ Ces chiffres semblent être corrélés par les résultats mondiaux. Une hypothèse en cours est que les traitements par biomédicaments utilisées contre la MC permettraient une protection contre le phénomène inflammatoire de l'"orage de cytokines" qui est à l'origine des cas très graves de Covid.⁽¹⁴⁷⁾⁽¹⁴⁸⁾ Des essais sont en cours (incluant l'Infliximab). Quelque soit le traitement utilisé, en cas de symptômes du Covid il faut contacter le médecin et ne pas arrêter le traitement sans avis médical. L'ensemble des données est donc très rassurant sur les risques encourus par les patients atteints de MICI vis à vis du Covid-19.⁽¹⁴⁶⁾ Il est encore trop tôt pour dire si celui-ci peut déclencher de fortes poussées. Il semblerait à ce jour que non, les premiers éléments sont rassurants et il ne déséquilibrerait pas la maladie quel que soit le traitement. Les symptômes digestifs du Covid-19 pourraient être plus importants chez les patients atteints d'une MICI.⁽¹⁴⁶⁾⁽¹⁴⁷⁾

Plusieurs organisations ont mis en place la SECURE-IBD Database, une cohorte prospective internationale de déclaration des cas confirmés de Covid-19 chez les patients atteints d'une MICI.⁽¹⁴⁹⁾ Elle a été constituée par 5 partenaires principaux : l'IOIBD (International Organization for the study of Inflammatory Bowel Disease), l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation), l'AOC (Asian Organization for Crohn's and Colitis), la NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology And Nutrition) et la Crohn's and Colitis Foundation.⁽¹⁴⁹⁾ De nombreuses autres organisations y participent également et plusieurs partenaires pharmaceutiques soutiennent l'étude. Les cas rapportés doivent l'être après un délai de minimum 7 jours avec un temps d'observation suffisant pour décrire l'évolution de la maladie jusqu'à sa résolution (guérison ou décès).⁽¹⁴⁹⁾ Sont également rapportés :

- Le pays originaire du cas.
- Les caractéristiques du patient : sexe, origine ethnique, taille et poids.
- Le type de MICI et son activité.
- Si le patient est tabagique ou non.
- Les comorbidités présentes chez le patient.
- Quels traitements sont administrés pour la MICI.⁽¹⁴⁹⁾

Au 23/06/2020, le nombre de cas reportés est de 1 572 dans 51 pays, dont 455 hospitalisations. Ce sont 85 patients qui ont été admis en soins intensifs, et 69 placés sous respirateurs, alors que 51 cas de décès ont été rapportés. (Cf. Figure 12)⁽¹⁴⁹⁾



Figure 12 : Carte interactive au 23/06/2020 : COVID-19 chez les patients atteints de MICI d'après la SECURE-IBD Database

Visuels réalisés par le Dr Gilaad G. Kaplan, Cumming School of Medicine, university of Calgary.

L'étude ICARE (cohorte prospective internationale depuis 2016 sur 12 000 patients) sur les MICI et leurs traitements va enregistrer les cas de COVID-19 et leur évolution en fonction du traitement.⁽¹⁴⁸⁾ A Nantes, la cohorte MICI-SARS-Cov-2 a été mise en place par le Pr Boureille : il espère recruter plusieurs centaines de malades en hôpital de jour, avec des prélèvements réguliers sur un semestre pour évoluer le taux de séroconversion, décrire les formes y compris asymptomatiques, les déterminants immunologiques (groupes sanguins, enzyme de conversion de l'angiotensine 2) et le portage dans les selles.⁽¹⁴⁸⁾ Cette cohorte a servi de point d'ancrage pour la formation par le GETAID d'une cohorte prospective GETAID-SARS-Cov-2 (sur 50 centres) qui s'intéressera aux descriptions cliniques et radiologiques des cas, aux manifestations digestives, au traitement des poussées de la MICI et à l'impact de l'arrêt des traitements. Les résultats de ces études ne pourront cependant pas être connus avant quelques temps.⁽¹⁴⁸⁾

PARTIE 2 : ENQUÊTE SUR LA PRISE EN CHARGE OFFICINALE DE LA MALADIE DE CROHN PAR UN BIOMÉDICAMENT : L'ADALIMUMAB

I) Méthodologie

A) Introduction

Les traitements de la maladie de Crohn comportent l'utilisation de biomédicaments. Ces traitements innovants créés par génie génétique sont d'apparition et d'utilisation relativement récente en comparaison des autres thérapeutiques utilisées. Certains de ces biomédicaments sont disponibles sur prescription pour une dispensation au patient en ville par les équipes officinales. Ces thérapeutiques sont particulières au regard des dispensateurs : plus récentes que d'autres traitements, elles peuvent être moins bien connues. De plus, il s'agit de médicaments très coûteux, dépendants de la chaîne du froid et donc disposants de procédures de conservation différentes d'une majorité de spécialités pharmaceutiques. De même pour leur mode d'administration : il s'agit pour les spécialités disponibles en ville d'une administration sous-cutanée réalisée avec une seringue (pré-remplie ou non) ou avec un "stylo" pré-rempli. La fréquence des administrations est variable et peut aller d'une fois par semaine, à une fois toutes les 12 semaines, en fonction de la thérapeutique utilisée et du tableau clinique du patient. Leur prescription relève également d'une législation différente : ce sont des médicaments d'exception qui nécessitent une ordonnance spéciale à 4 volets, à Prescription Initiale Hospitalière et réservés à certains types de spécialistes listés.

Toutes ces particularités amènent à plusieurs interrogations. Quelle formation ont reçu les acteurs de la dispensation des biomédicaments ? Comment se déroule cette dispensation et quels conseils ou recommandations sont formulés ? Et surtout, les dispensateurs se sentent-ils assez formés sur ces thérapeutiques et comment voudraient-ils être formés dans le cas contraire ? Pour répondre à ces interrogations, la mise en place d'une enquête par questionnaire auprès des équipes officinales a été décidée. Pour limiter l'ampleur des données à recueillir, le choix a été fait de cibler spécifiquement un biomédicament, l'Adalimumab, dont plusieurs biosimilaires venaient d'être commercialisés. Une version papier du questionnaire envoyé aux officines est jointe en annexe à la fin de ce manuscrit.

B) Réalisation du questionnaire

1) Population concernée

Avant de choisir le contenu des questions à soumettre aux répondants, il a fallu déterminer la population ciblée. Avec un questionnaire destiné à des équipes

officinales, un questionnaire à la fois court et rapide d'exécution était indispensable. Il était impensable que le répondant doive s'isoler du reste de l'équipe pour une longue durée pour répondre aux questions, ou qu'il lui soit nécessaire de s'y reprendre à trop de fois en cas de coupures. De plus, un questionnaire trop long aurait pu décourager les répondants et les pousser à ne pas le terminer. De même, des questions de connaissances étaient indispensables pour pouvoir valider les réponses sur la formation, cependant des questions trop techniques auraient pu pousser des répondants peu sûrs d'eux à ne pas soumettre le questionnaire, alors qu'ils en formaient précisément le cœur de cible. Ce type de questionnement devait donc rester bref et relativement simple.

Un questionnaire anonyme était également indispensable. Les buts de ce questionnaire n'étaient pas de juger les répondants et leurs réponses : au contraire les réponses "mauvaises" sont autant d'indicateurs potentiels pouvant être utilisés. Une identification des répondants était cependant nécessaire en fonction de trois critères : statut dans l'équipe officinale (étudiant, pharmacien, ou préparateur), tranche d'âge du répondant et code départemental de l'officine.

Concernant le statut dans l'équipe officinale, le choix a été fait d'inclure tout personnel de l'équipe pouvant réaliser une dispensation : aussi bien pharmaciens que préparateurs ou étudiants. Les étudiants réalisent leurs dispensations sous contrôle direct d'un pharmacien, mais le questionnement ayant un rapport avec la formation sur les biomédicaments, il était légitime de les interroger, en anticipation de leur futur statut de pharmacien. Une différenciation a été mise en place entre les étudiants de 6^{ème} année et ceux de 3^{ème} à 5^{ème} année. Ceux-ci n'ont, en dehors des stages obligatoires, pour seule expérience de la pratique officinale que leur expérience personnelle en tant qu'étudiants pharmaciens, pouvant être très variable d'un étudiant à un autre. De leur côté les étudiants de 6^{ème} année sont les étudiants les plus proches du statut de pharmacien et ils réalisent tous un stage de 6 mois en officine. Au moment du questionnaire (soumis en mai et juin 2019), ce stage approchait donc de sa fin ou était terminé. Une différenciation a été mise en place entre les pharmaciens adjoints et les pharmaciens titulaires, pour éviter de considérer certaines réponses comme des doublons en cas de pharmaciens répondants d'une même officine et aux réponses similaires.

La différenciation par tranches d'âge a été décidée car elle pouvait permettre d'expliquer des disparités de formations (par exemple, un répondant dans la tranche d'âge 50-60 ans ne pouvait pas avoir été formé à la faculté). La différenciation par code départemental pouvait également permettre d'expliquer certaines disparités et a donc été incluse. Le choix du code départemental, plutôt que du code postal, a été réalisé dans un souci d'anonymat total, y compris pour les cas de pharmacies isolées et seules pour un code postal donné.

2) Le choix des questions

Une fois la population cible définie ainsi que les modalités permettant sa différenciation, s'est posé la problématique du choix des questions. Deux types de questions se sont avérés nécessaires à la réalisation du questionnaire : le questionnement initial sur les formations reçues ou voulues et sur le déroulement de la dispensation, et des questions de connaissances permettant une validation des

questions précédentes ou évaluant des besoins de formations plus spécifiques. Le choix a été fait de séparer ces deux types de questions en deux blocs de questions, chacun sur une page du questionnaire, avec les questions de connaissances sur le second bloc. Ainsi ces questions ne pouvaient pas induire de biais par effet de halo en apportant des réponses ou éléments de réponses pour des questions ultérieures, en particulier pour les questions sur le déroulement de la dispensation. Le choix des questions s'est porté sur des questionnaires à choix simples ou multiples pour assurer un questionnaire rapide. Des cases d'expression libre étaient intégrées pour les questions à choix multiples portant sur les formations antérieures ou potentiellement voulues par le répondant. Ainsi, toute situation non prévue à l'élaboration du questionnaire pouvait malgré tout être rapportée.

Les questions de pratique professionnelle et les questions de connaissances intégrées au questionnaire avaient deux buts principaux, l'un avoué et l'autre caché. Le but avoué était de permettre une réponse au questionnement initial et une validation de ces réponses, en vérifiant l'état actuel des connaissances des dispensateurs sur divers sujets en lien avec le traitement et sa dispensation au comptoir. Le but caché était que si les questions avaient été choisies dans l'ensemble comme relativement simples, certaines formulations ou certains items puissent pousser malgré tout le répondant à s'interroger par la suite, ce d'autant plus qu'aucune correction n'était fournie à la fin du questionnaire. Ainsi, à défaut d'une formation supplémentaire, le répondant pouvait obtenir des informations complémentaires pouvant lui servir dans sa pratique professionnelle. Il est cependant impossible de savoir dans quelle proportion ce but a pu être atteint bien que quelques uns des retours laissent penser qu'il a été au moins en partie atteint.

a) Bloc 1 : identification des répondants et questionnement initial

L'identification des répondants est complétée par une question sur la présence ou non de patients dans l'officine atteints de la MC et traités par Adalimumab. En l'absence de tels patients, le reste du questionnaire devenait principalement théorique et l'expérience du dispensateur dépendait uniquement des formations antérieures, sans comporter l'aspect pratique de la dispensation. Les informations recueillies pouvaient néanmoins se révéler pertinentes.

Le questionnement sur la formation portait sur les formations réalisées par le répondant, et sous quelle(s) forme(s) il souhaiterait recevoir une formation, s'il ne se sentait pas suffisamment formé. Cette dernière question permettait d'identifier les attentes du répondant quant à un besoin de formation.

Trois questions ont été soumises concernant le déroulement de la dispensation. La première, en choix multiples, correspondait aux conseils apportés par le répondant, pouvant montrer les tendances des points qui semblaient particulièrement importants. En l'associant au sentiment d'une formation insuffisante cette question pouvait servir d'indicateur pour le quantifier (en particulier avec l'item "pas de conseils particuliers"). Les deux autres questions, en choix simples, étaient plus en rapport avec la MC. La formation à la dispensation d'un traitement devant inclure des informations sur la pathologie traitée, ces questions me semblaient pertinentes. La première question en choix simple concernait la consommation

tabagique qui est un important facteur de risque de la MC ; il est parfois estimé que l'arrêt du tabac correspond pour un patient atteint de la MC à l'instauration d'un traitement immunosuppresseur quand à l'évolution de sa MC. Le traitement par biomédicament constituant l'une des dernières lignes du traitement de la maladie de Crohn, un patient tabagique serait particulièrement gagnant à parvenir au sevrage. La seconde question en choix simple concernait la présence d'une contraception chez les femmes en âge de procréer. Cette question était posée pour deux raisons principales. D'une part les traitements par biomédicaments sont des traitements relativement récents et onéreux, donc peu prescrits dans la population générale. L'état actuel des connaissances sur leur utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement est donc moins avancée que pour des thérapeutiques plus anciennes ou d'utilisation plus démocratisée, bien que le CRAT soit rassurant sur une utilisation en cours de grossesse. D'autre part cette question était soumise car la grossesse est déconseillée au cours des poussées de la maladie de Crohn. Les patientes doivent être encouragées à ne tenter la procréation qu'en période de rémission, si possible.

b) Bloc 2 : questions de connaissances

Ce bloc est constitué de 6 questions sur des thèmes pouvant facilement revenir en situation de dispensation auprès d'un patient. Ces thèmes sont plus souvent abordés au cours des premières délivrances lorsque le patient connaît peu la thérapeutique, mais peuvent être repris ponctuellement avec le patient. Ces questions concernent : certains effets secondaires possibles du traitement, les modalités de conservation du traitement, le déroulement de l'administration, la possibilité de don du sang et enfin une question de législation concernant la prescription.

Concernant les effets secondaires choisis, l'Adalimumab étant un immunosuppresseur et la population cible un public averti, le choix a été fait de ne pas mentionner le risque accru de développer une infection. Des effets rapportés fréquents ou graves ont été mêlés dans les questions avec des effets secondaires non rapportés pour l'Adalimumab. Ceux-ci sont rapportés avec une autre thérapeutique sans lien avec la maladie de Crohn (choix arbitraire) : l'Escitalopram (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine utilisé comme antidépresseur).

L'item "Pancréatite aiguë" correspond à un effet indésirable, peu fréquent mais potentiellement grave et commun à un traitement par Azathioprine. Or ces deux traitements peuvent être administrés concomitamment à un patient atteint de la MC. L'item "Grossesse extra-utérine", qui n'a été rapporté avec aucune des deux thérapeutiques, a été ajouté comme effet indésirable potentiel pour son aspect grave. De plus, il pouvait potentiellement amener le répondant à une interrogation ultérieure sur les grossesses pendant la MC ou pendant un traitement par biomédicament. En effet, après la question de pratique professionnelle sur la contraception féminine, un second indicateur apparaissait sur l'éventualité d'une grossesse. La possibilité d'un biais par effet de halo sera prise en compte dans l'analyse des résultats. Les effets secondaires ont été séparés en deux questions différentes pour limiter l'impact éventuel de réponses aléatoires. De plus, le fait d'avoir deux questions séparées permettaient de présenter huit effets possibles, sans donner l'impression d'une question trop complexe.

La question sur les modalités de conservation était longue, car elle comportait 7 items de réponses possibles. Cela permettait cependant d'avoir dans une même question les possibilités de congélation, de conservation au réfrigérateur et de conservation à température ambiante. Les risques étaient ainsi limités qu'une réponse positive soit apportée aux items "congélation" par inadvertance, en confusion avec la conservation au réfrigérateur. Pour la même raison, les températures de conservation étaient indiquées pour la réfrigération et pour la température ambiante. De plus, il était spécifié pour chaque durée qu'il s'agissait de la durée maximale possible pour éviter une validation des durées inférieures à la vraie durée maximale, selon un principe de "qui peut le plus peut le moins".

La question du déroulement de l'administration peut revenir auprès des patients débutant un traitement par Adalimumab. L'administration est faite par voie sous-cutanée et est réalisée, soit par une infirmière, soit par le patient ou un proche qui a été formé à la technique de l'injection. Ce genre de question survient donc moins souvent au comptoir qu'une question sur la conservation, mais il est parfois nécessaire de redonner certains conseils. Par exemple de varier le site d'injection à chaque administration ou de ne pas masser la zone ensuite.

La question sur le don du sang était plus en lien avec la pathologie qu'avec le traitement, mais peut être posée au comptoir par un patient, c'est pourquoi il a été décidé de l'ajouter au questionnaire. La dernière question était une question sur la législation de la délivrance de l'Adalimumab. Elle permettait un rappel déguisé des conditions de prescription. Enfin, une case d'expression libre permettait aux répondants d'ajouter des informations ou commentaires au questionnaire. De même une adresse mail était spécifiée au début du questionnaire pour d'éventuels retours.

3) Diffusion du questionnaire

Pour des raisons pratiques, le choix a été fait de réaliser le questionnaire via l'outil informatique. La diffusion du questionnaire a été réalisée d'après deux canaux principaux :

- le groupe Pharmagest (Cf. annexe), gestionnaire du logiciel d'aide à la dispensation en officine LGPI, a publié le questionnaire auprès des pharmacies de son réseau du 13/05/2019 au 19/05/2019.
- Un questionnaire "Google Forms" a été publié et transmis par réseaux sociaux spécialisés (groupes de discussion d'étudiants Nantais, et un groupe national de discussion de préparateurs) et transmis par mail à l'Association des Maîtres de Stage des Pays de la Loire.

Avant la diffusion du questionnaire, un objectif préliminaire de 100 à 150 réponses a été fixé. Un tel nombre de réponses étant considéré comme suffisamment élevé pour permettre une analyse, mais également assez faible pour ne pas avoir à relancer les équipes afin d'obtenir suffisamment de réponses. Le mode de diffusion et de recueil des questionnaires ne permettait pas de s'assurer d'obtenir un nombre beaucoup plus important de réponses. En effet, pour aboutir au recueil d'une réponse, il faut que le questionnaire parvienne jusqu'à une équipe officinale, que cette équipe (ou au moins l'un des membres) soit intéressée par le

sujet, et enfin que ce membre remplisse puis valide le questionnaire pour le renvoyer. Une étude de plus grande ampleur pourrait par la suite confirmer ou infirmer les résultats de cette enquête.

II) Résultats

Les résultats bruts du questionnaire et les détails des calculs statistiques peuvent m'être demandés par mail à l'adresse : larour.yann.ael@gmail.com.

Le principal test statistique utilisé était le test exact de Fisher, avec une valeur de significativité à $p < 0,05$. Lorsque les conditions au test du Chi-deux étaient remplies, ce test a également pu être utilisé, à une valeur de significativité à $p < 0,05$.

A) Bloc 1 : Questionnement initial

1) Démographie des répondants

Ce sont 168 participants qui ont répondu au questionnaire. Parmi eux, 125 ont répondu par le questionnaire publié par le groupe Pharmagest (74,4%) depuis 119 pharmacies différentes, et 43 ont répondu par le questionnaire diffusé par réseaux sociaux spécialisés (25,6%). Près de la moitié des répondants étaient des pharmaciens (83 soit 49,4%), près d'un tiers des préparateurs (53 soit 31,5%) et les autres répondants étaient des étudiants (32 soit 19,0%). (Cf. Figure 13)

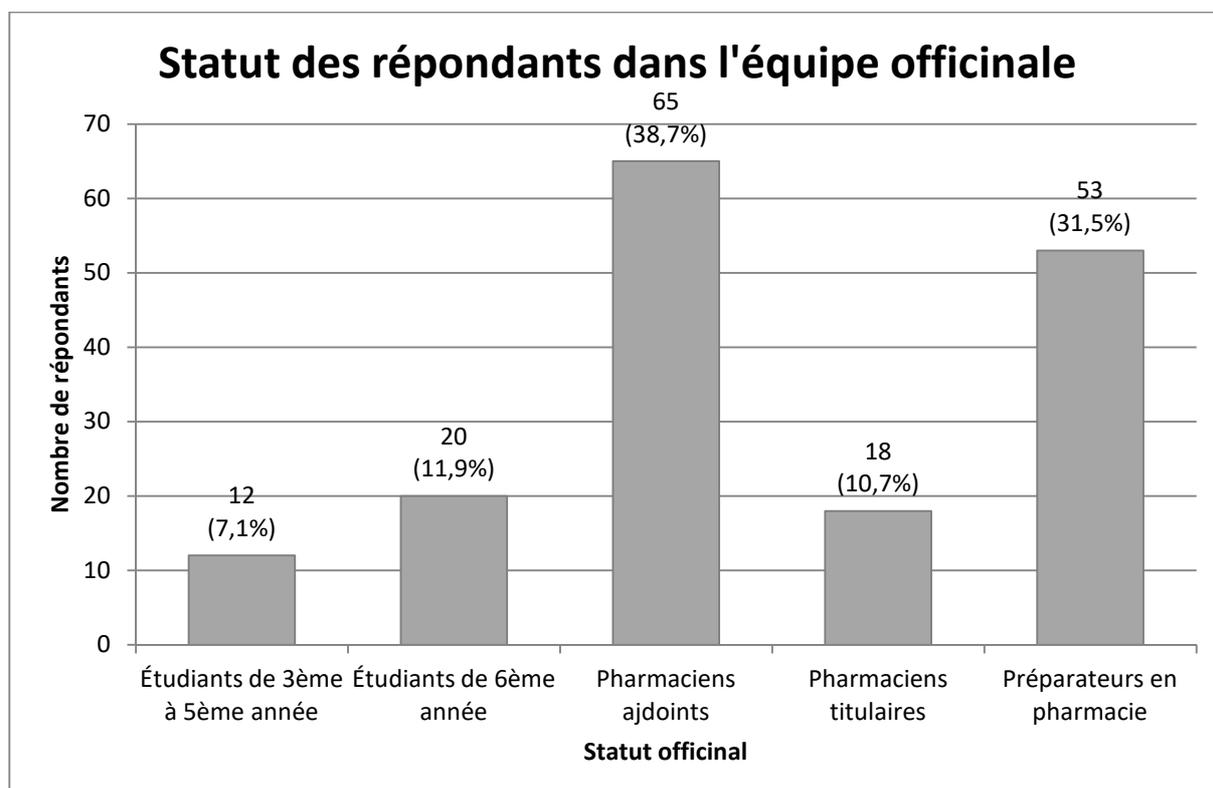


Figure 13 : Répartition des statuts des répondants dans l'équipe officinale

L'âge moyen des répondants était de 34,4 ans. (Calcul par la moyenne pondérée de l'âge médian de chaque tranche d'âge. L'âge de 62 ans, âge légal de départ à la retraite a été sélectionné comme limite haute de tranche "plus de 60 ans" pour approximation. Cette tranche ne concernait cependant que 4 répondants et n'a donc que peu d'impact sur la moyenne.) L'âge médian était de 35,5 ans. (Cf. Figure 14)

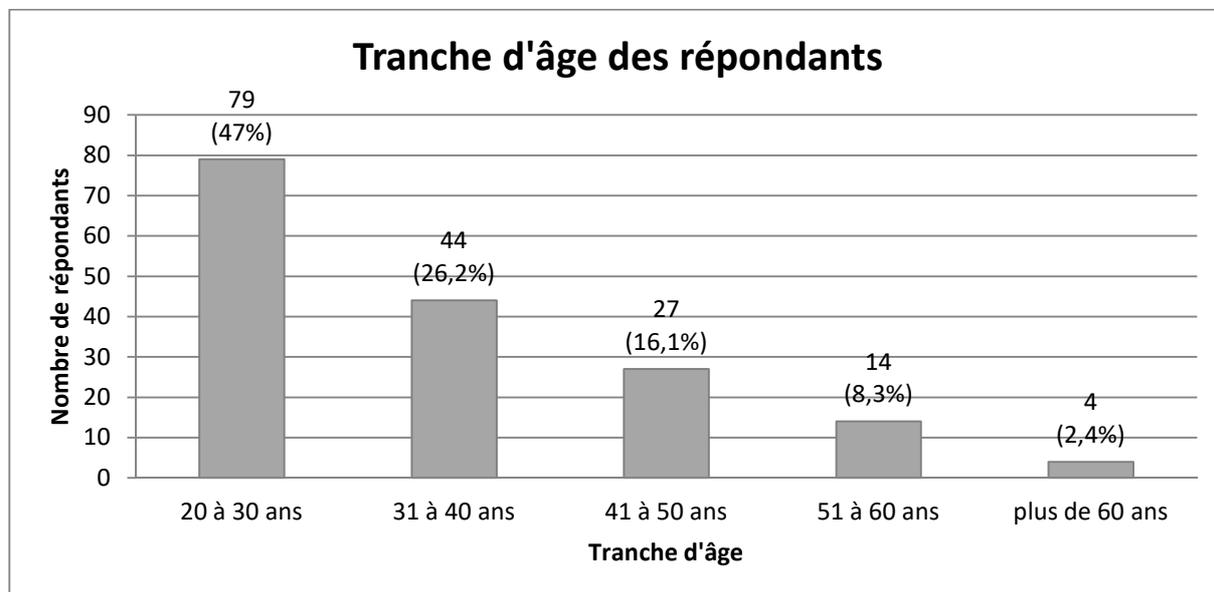


Figure 14 : Tranche d'âge des répondants

Les répondants provenaient de 60 départements différents. Les départements les plus répondants étaient la Loire-Atlantique, les Bouches-du-Rhône, le Bas-Rhin, la Côte-d'Or et le Pas-de-Calais. Ces cinq départements représentent près d'un tiers des réponses avec 55 réponses (32,9%). L'ensemble de la Région Pays de la Loire représente 20,2% des répondants. (Cf. figure 15)

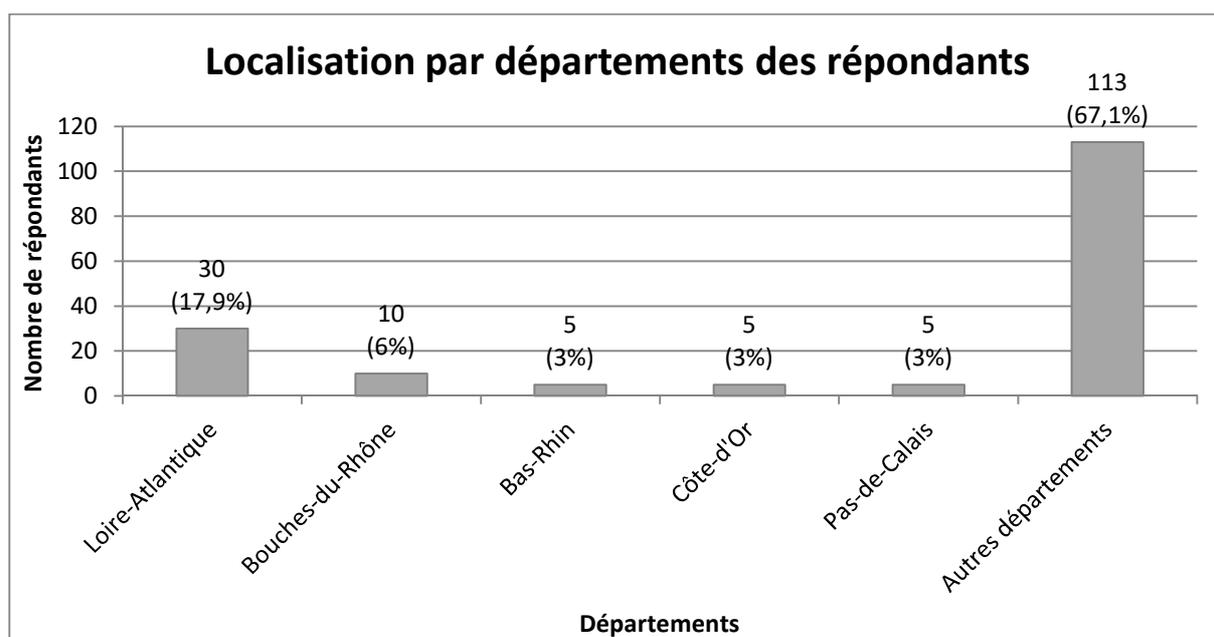


Figure 15 : Localisation par départements des répondants

Parmi les répondants, 138 avaient parmi leur patientèle des patients atteints de la MC traités par Adalimumab (82%). Cependant 11 répondants (6,5%) ne pouvaient cependant pas estimer précisément combien. Le nombre total de patients estimé par les autres répondants est de 375, avec un nombre moyen pour 127 répondants de 2,95 patients par répondant.

2) Formation reçue par les répondants

Les répondants ont déclaré avoir suivi au total 211 formations différentes. Les trois formations de type "autres" mentionnées sont : une formation à l'hôpital (seule formation déclarée du répondant), une formation par l'association UTIP (Union Technique Intersyndicale Pharmaceutique) et une formation par l'APEPPU (Association Pharmaceutique pour l'Éducation Permanente Post-Universitaire). (Cf. figure 16)

Un total de 9 répondants (5,3%) ont répondu n'avoir pas reçu de formation ou uniquement une formation dans la pharmacie ("sur le tas"). La majorité des répondants (119 soit 70,8%) a reçu un seul type de formation. (Cf. figure 17)

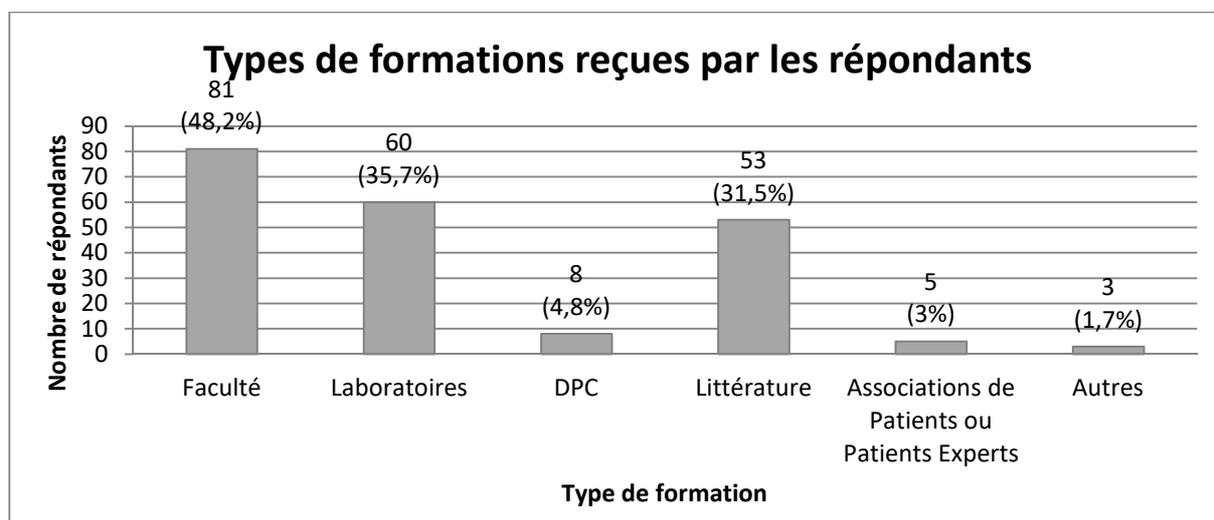


Figure 16 : Types de Formations reçues par les répondants

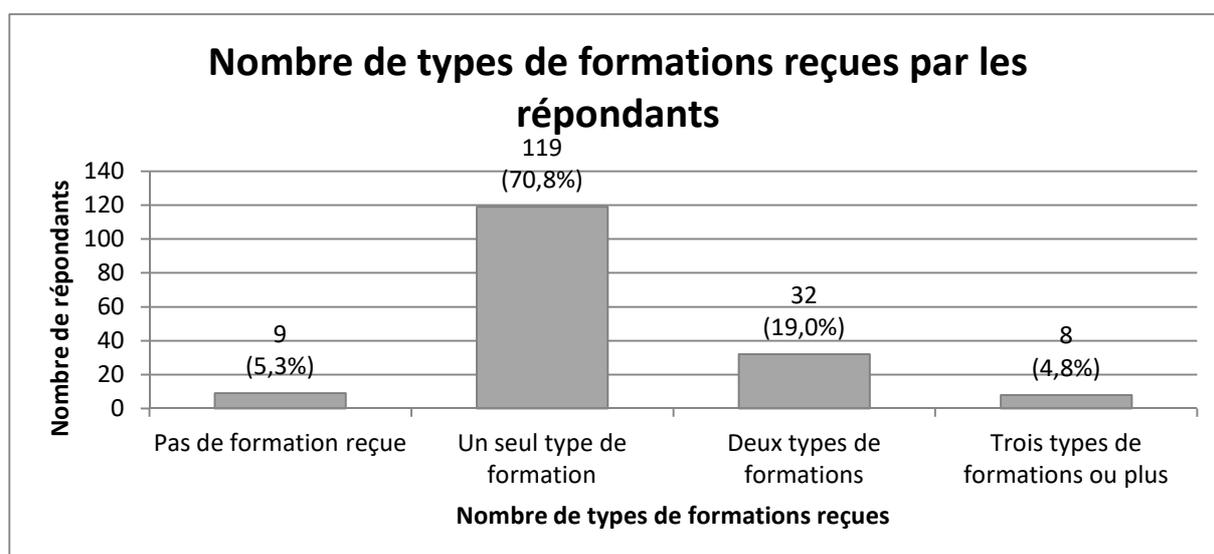


Figure 17 : Nombre de types de formation reçus par les répondants

3) Pratique professionnelle à la dispensation

a) Conseils complémentaires à la délivrance

Ce sont 300 conseils complémentaires qui peuvent être apportés par les répondants lors de la dispensation. (Cf. Figure 18) Un seul répondant (0,5%) aborde le sujet des probiotiques, et 33 répondants (19,9%) n'apportent pas de conseils complémentaires. Un peu plus de la moitié des répondants (86 soit 51,8%) apportent un ou deux conseils à la dispensation, alors que 47 répondants (28,4%) apportent trois conseils ou plus. (Cf. figure 19) Cette partie du questionnaire n'a pas été répondue par deux répondants qui n'avaient pas de patients dans leur officine. Ces deux réponses n'ont pas été prises en compte pour les calculs d'effectifs et les pourcentages. Les réponses des autres répondants qui n'avaient pas de patients dans leur officine ont été considérées comme des réponses théoriques et ont donc été prises en compte. Dans 6 cas, une réponse a été apportée mais la case "pas de conseils particuliers" était également cochée, ou cette absence de conseils était signalée dans la rubrique "autres". Dans tous ces cas, les réponses ont été considérées uniquement dans la rubrique "pas de conseils particuliers" et les réponses de ces répondants ont été retranchées des autres catégories.

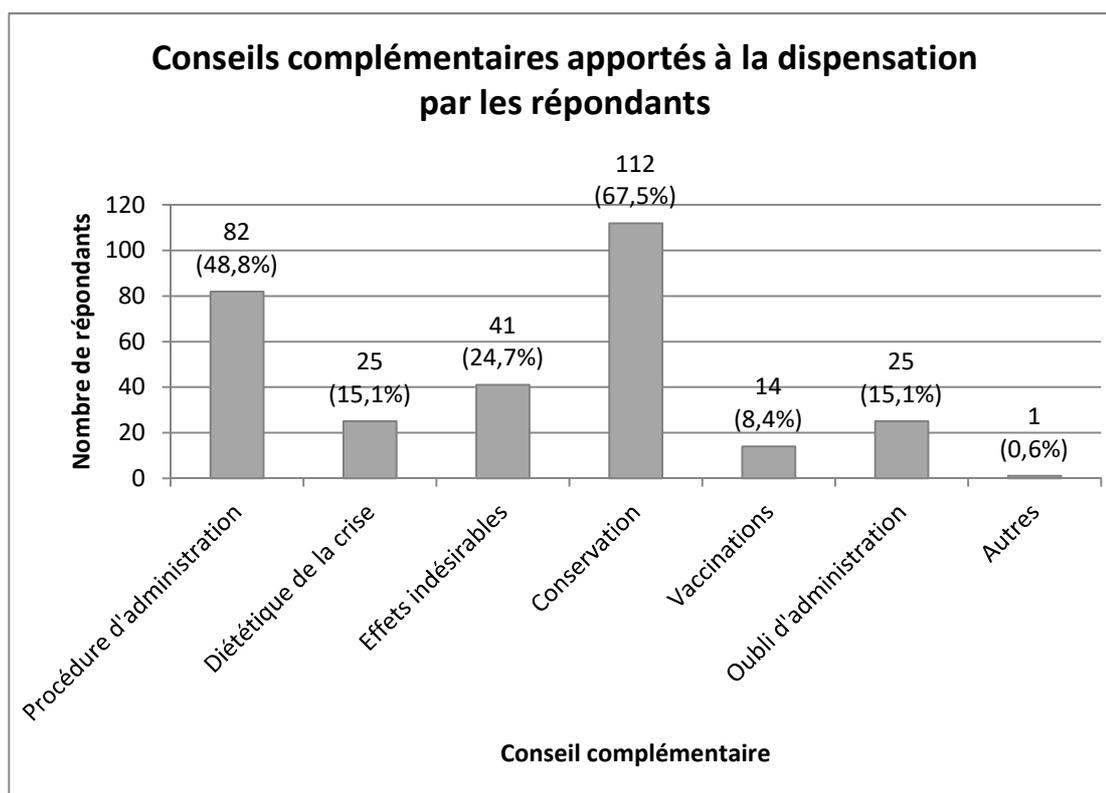


Figure 18 : Conseils complémentaires apportés à la dispensation par les répondants (Pourcentages par rapport au nombre de répondants)

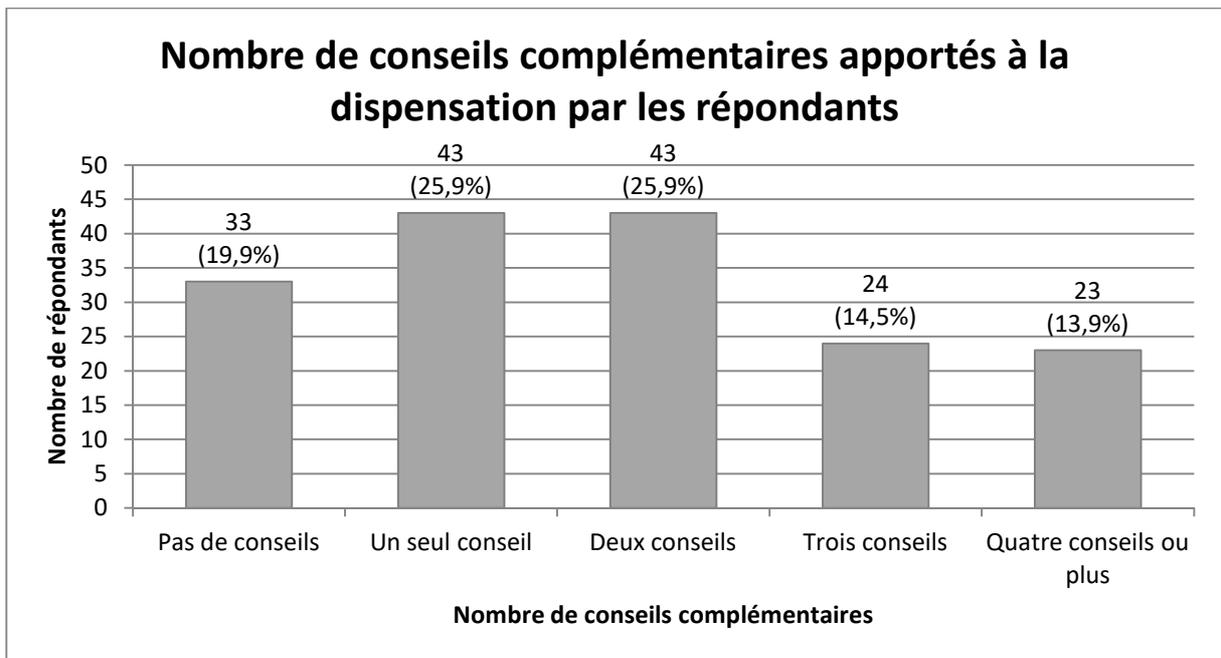


Figure 19 : Nombre de conseils complémentaires apportés à la délivrance

b) Interrogatoire du patient

Concernant le tabagisme et une proposition d'aide au sevrage, la moitié des répondants (84 soit 50%) ont signalé ne jamais questionner le patient sur ce sujet alors que 11 des répondants (6,6%) le font fréquemment ou systématiquement. (Cf. figure 20)

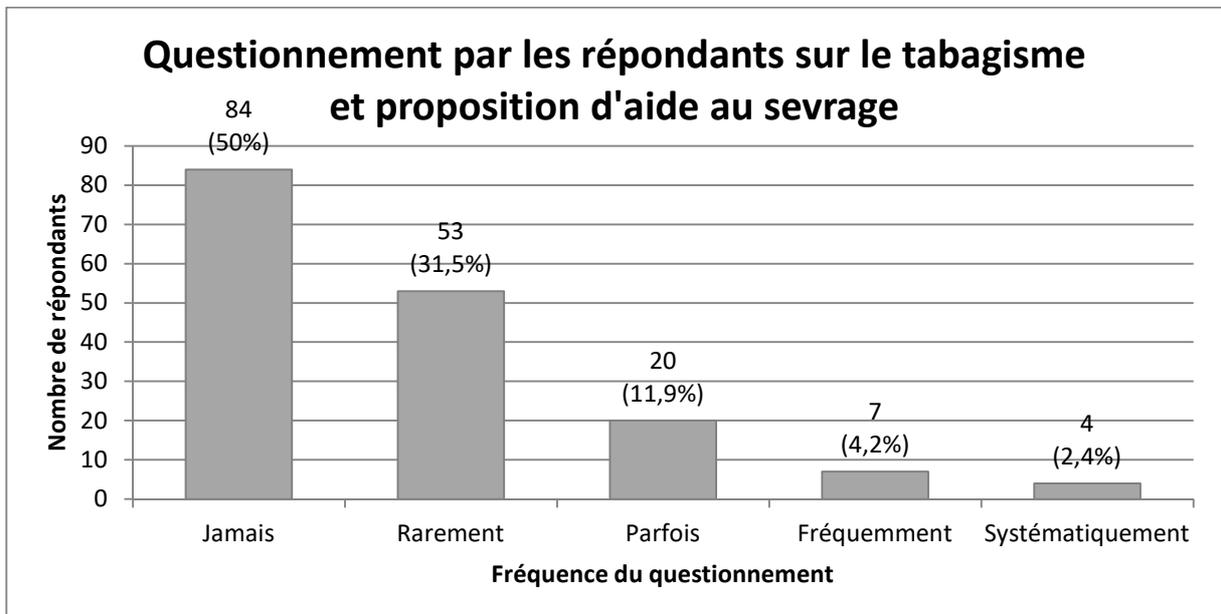


Figure 20 : Questionnement par les répondants sur le tabagisme et proposition d'aide au sevrage

Un quart des répondants (42 soit 25%) questionnent une femme en âge de procréer sur la présence d'une contraception fréquemment ou systématiquement, mais 68 ne le font jamais (40,5%). (Cf. figure 21)

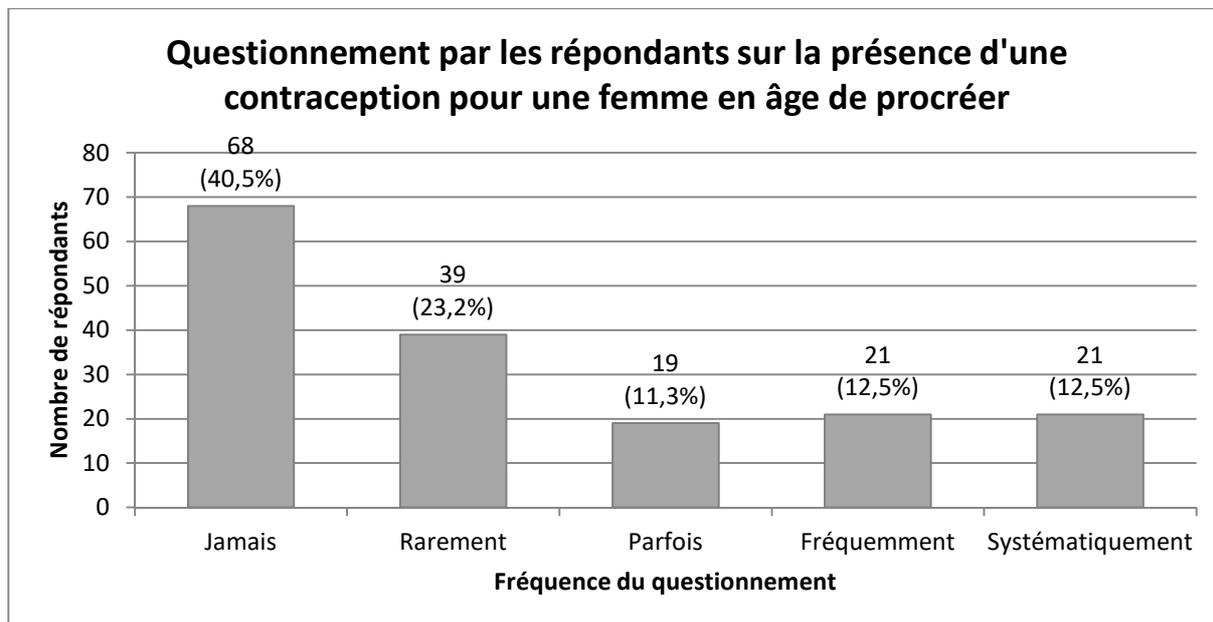


Figure 21 : Questionnement par les répondants sur la présence d'une contraception pour une femme en âge de procréer

4) Formation souhaitée

À la question "Vous sentez vous suffisamment formé sur la prise en charge par biothérapie d'une maladie de Crohn ?", la réponse est non dans 152 des cas (90,5%). (Cf. figure 22)

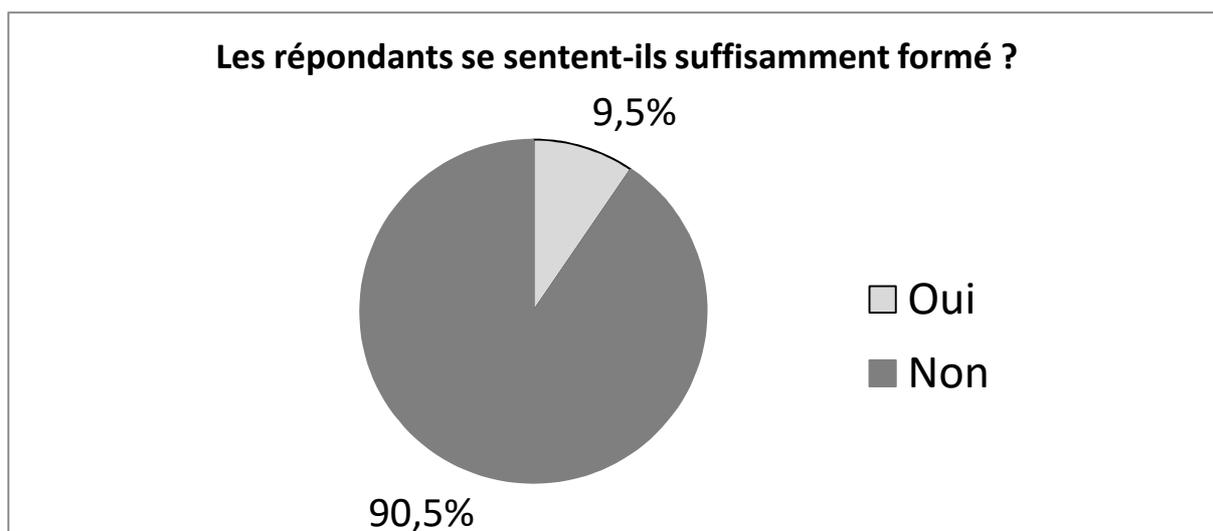


Figure 22 : Sentiment de formation suffisante ou insuffisante sur la prise en charge d'une maladie de Crohn par biomédicament

Tous les répondants qui ne se sentent pas assez formés se sont prononcés sur au moins un type de formation souhaitée. Ce sont 102 des répondants (67,1%)

qui souhaiteraient une formation sur place à la pharmacie, 71 qui souhaiteraient une formation en ligne (46,7%) et 45 qui souhaiteraient une formation via le DPC (29,6%). (Cf. figure 23) En plus de ceux proposés par le questionnaire, aucun autre type de formation n'a été proposé par un répondant. Près de la moitié (49,3%) des répondants sont intéressés par deux types de formation ou plus. (Cf. figure 24)

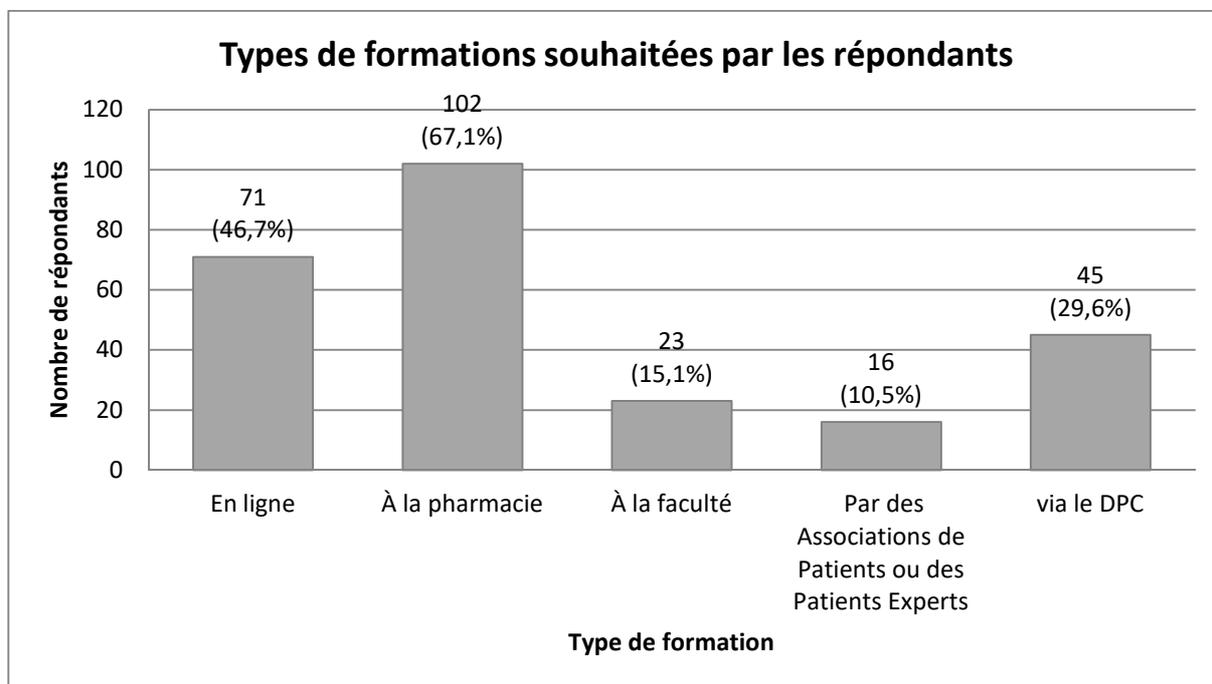


Figure 23 : Types de formations souhaitées par les répondants (pourcentages par rapport au nombre de répondants)

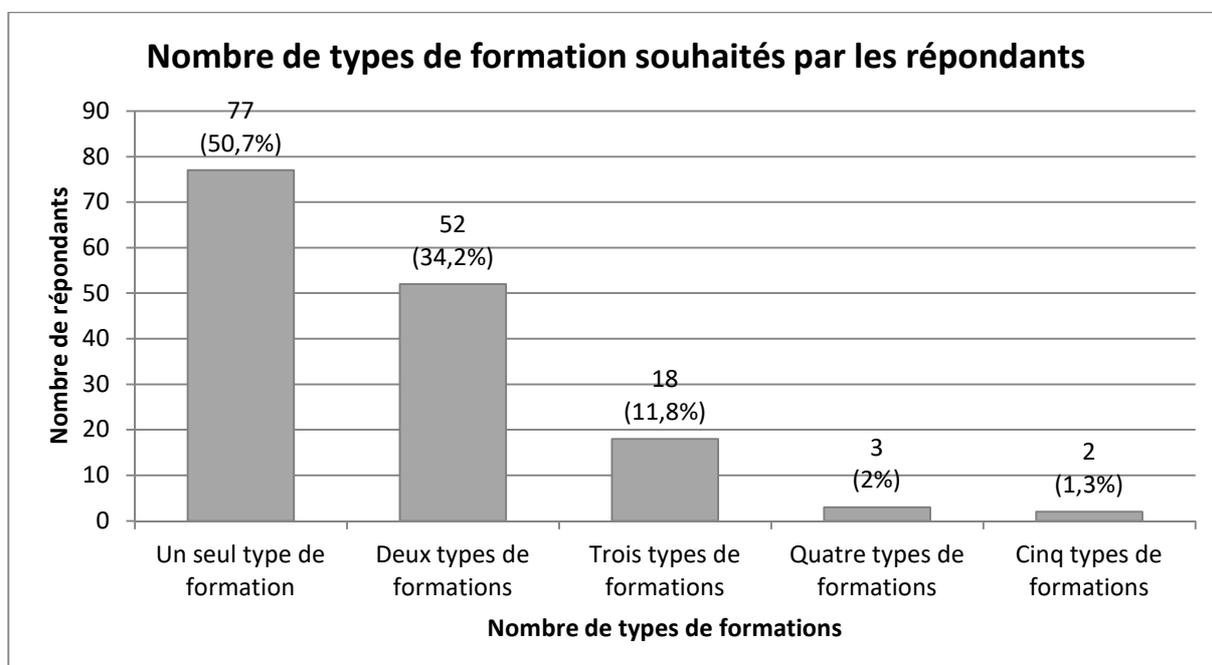


Figure 24 : Nombre de types de formations souhaitées par les répondants

B) Bloc 2 : Questions de connaissances

1) Effets indésirables

Parmi les répondants, 59 indiquent à tort un risque de grossesse extra-utérine (35,1%). Un léger biais par effet de halo est possible, une question précédente de pratique professionnelle évoquant le cas de la contraception. On observe que 63 répondants (37,5%) indiquent à raison un risque de production d'auto-anticorps et 75 une augmentation du risque de cancer (44,6%). (Cf. figures 25 et 26)

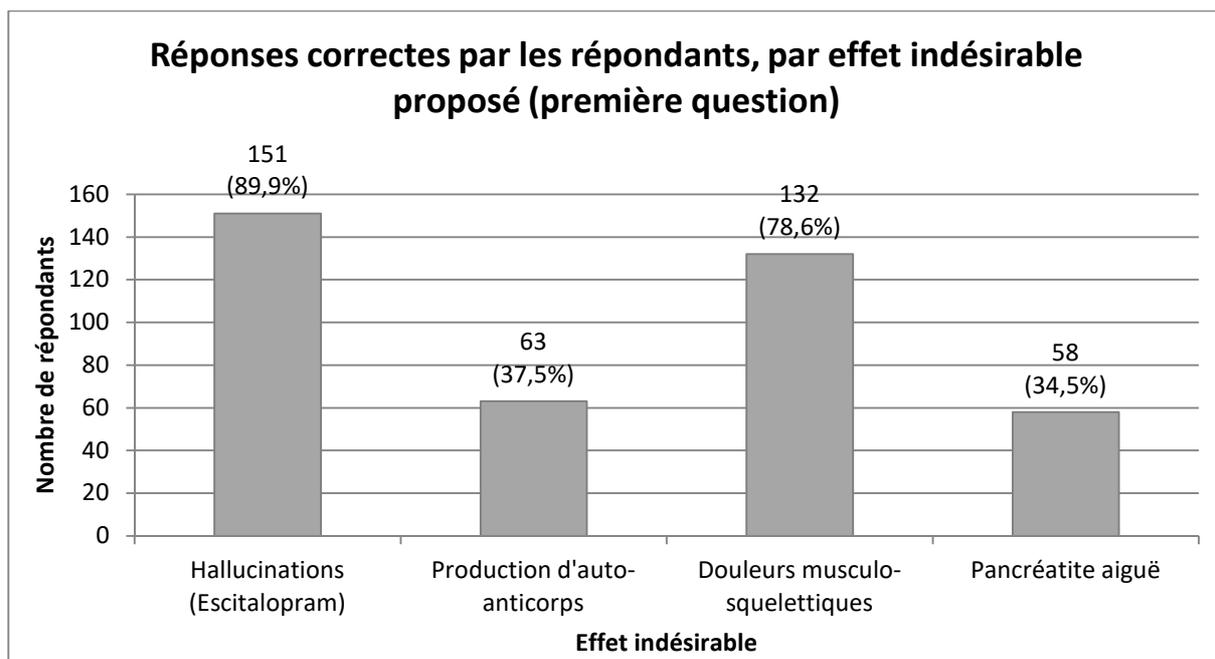


Figure 25 : Réponses correctes par les répondants, par effet indésirable proposé (première question) (pourcentages par rapport au nombre de répondants)

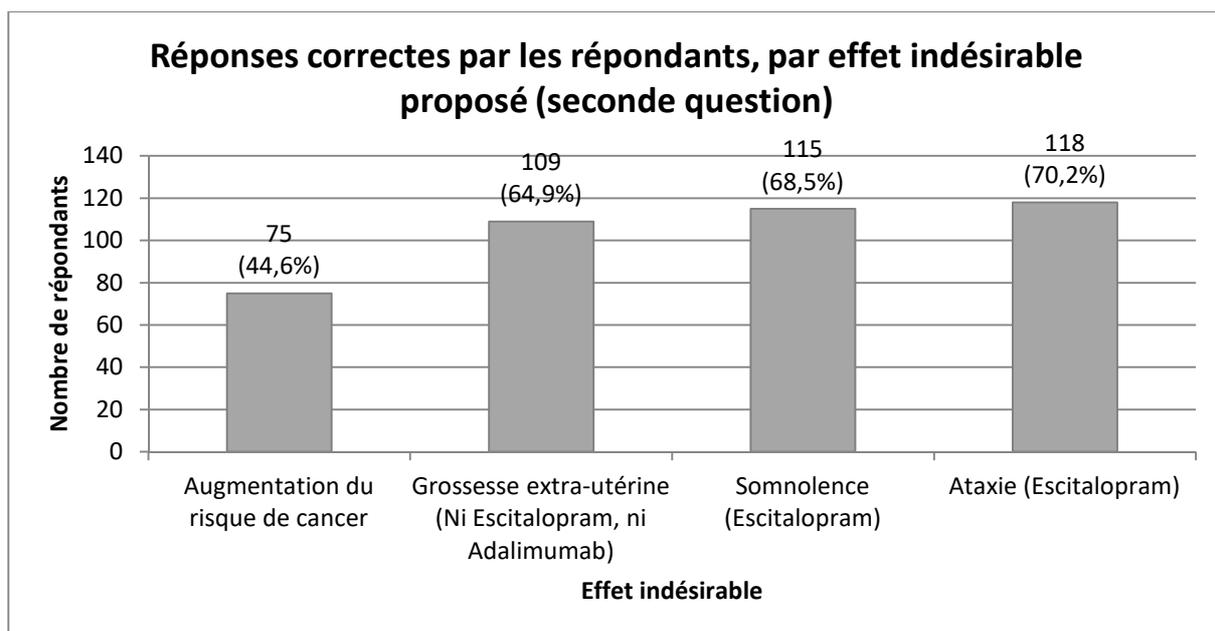


Figure 26 : Réponses correctes par les répondants, par effet indésirable proposé (seconde question) (pourcentages par rapport au nombre de répondants)

La note moyenne par répondant est de 4,9 bonnes réponses sur 8. La note médiane est de 5. Les notes extrêmes sont 2 pour la plus basse et 8 pour la plus élevée (3 répondants ont obtenu cette note, soit 1,8%). On remarque une courbe bimodale avec un pic principal à la note de 4 et un pic secondaire à la note de 6. (Cf. figure 27)

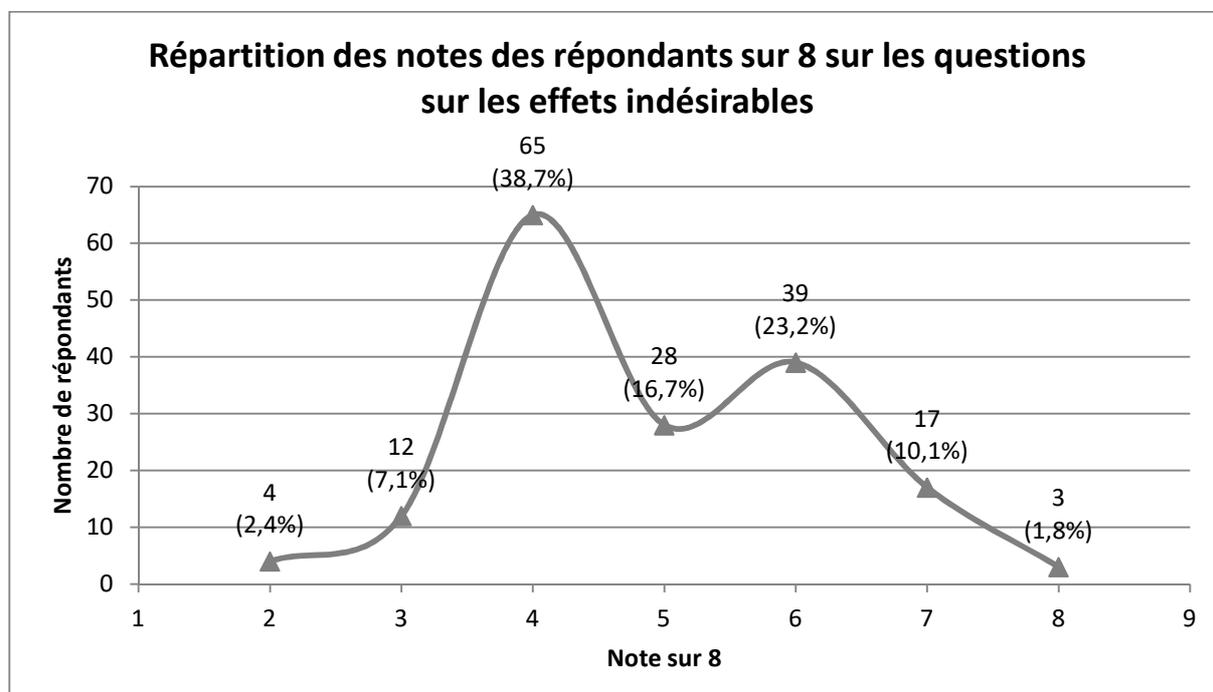


Figure 27 : Répartition des notes des répondants sur 8 sur les questions sur les effets indésirables

2) Conservation

On note que 28 répondants (16,7%) ont indiqué une conservation de l'Adalimumab au congélateur à tort, avec 3 parmi eux qui indiquent également une conservation au réfrigérateur de 4 à 6 mois, et 2 autres une conservation à température ambiante de 24 ou de 72 heures. Trois des répondants ont indiqué les deux durées de conservation au réfrigérateur. Ces 3 répondants sont compris dans les calculs suivants comme ne se prononçant pas sur cette durée de conservation. Il y a 14 répondants (8,3%) qui indiquent une conservation à température ambiante, mais ne se prononcent pas pour une durée de conservation au congélateur ou au réfrigérateur, et 79 des répondants (47,0%) ne se prononcent pas pour une conservation à température ambiante. Ce sont 40 répondants (23,8%) qui ne se prononcent pas sur une conservation au réfrigérateur et parmi ces 40 répondants, 25 avaient répondu positivement à une possible congélation (14,9%). On observe que 23 réponses à la question sur la conservation sont parfaitement exactes (13,7%) : au réfrigérateur entre 2 et 8° Celsius pendant 24 à 36 mois et à température ambiante (moins de 25° Celsius) pendant 14 jours. (Cf. figure 28)

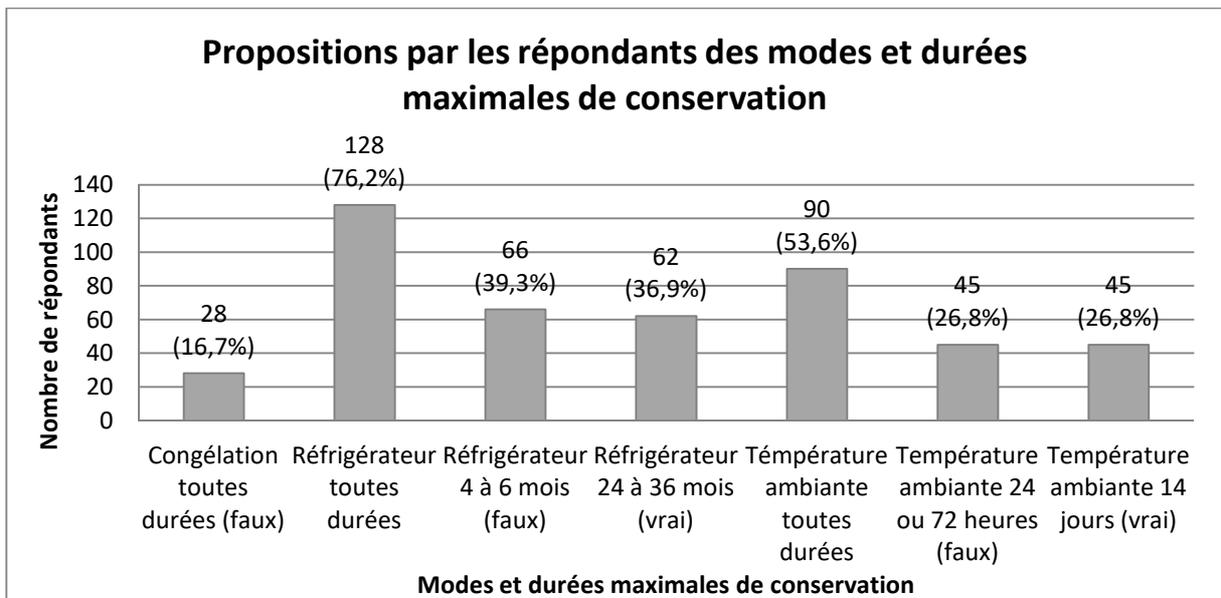


Figure 28 : Propositions par les répondants des modes et durées maximales de conservation

3) Procédure d'administration

Parmi les répondants, 33 indiquent à tort que la désinfection n'est pas indispensable si l'injection est faite en stylo (19,6%) et 142 (indiquent à raison qu'il faut toujours varier le site d'injection de quelques centimètres (84,5%). Cependant 2 répondants (1,2%) indiquent à tort qu'il faut toujours conserver le même site d'injection et 24 ne se prononcent pas sur la question (14,3% des répondants). Ce sont 55 des répondants (32,7%) qui indiquent à tort qu'il faut masser la zone d'injection après l'administration pour diminuer la douleur et 36 des répondants qui indiquent à tort qu'il est possible de jeter les stylos à la poubelle, alors que les seringues sont à éliminer dans un collecteur (21,4%). Enfin, 63 des répondants apportent la réponse idéale à cette rubrique (37,5%). (Cf. figure 29)

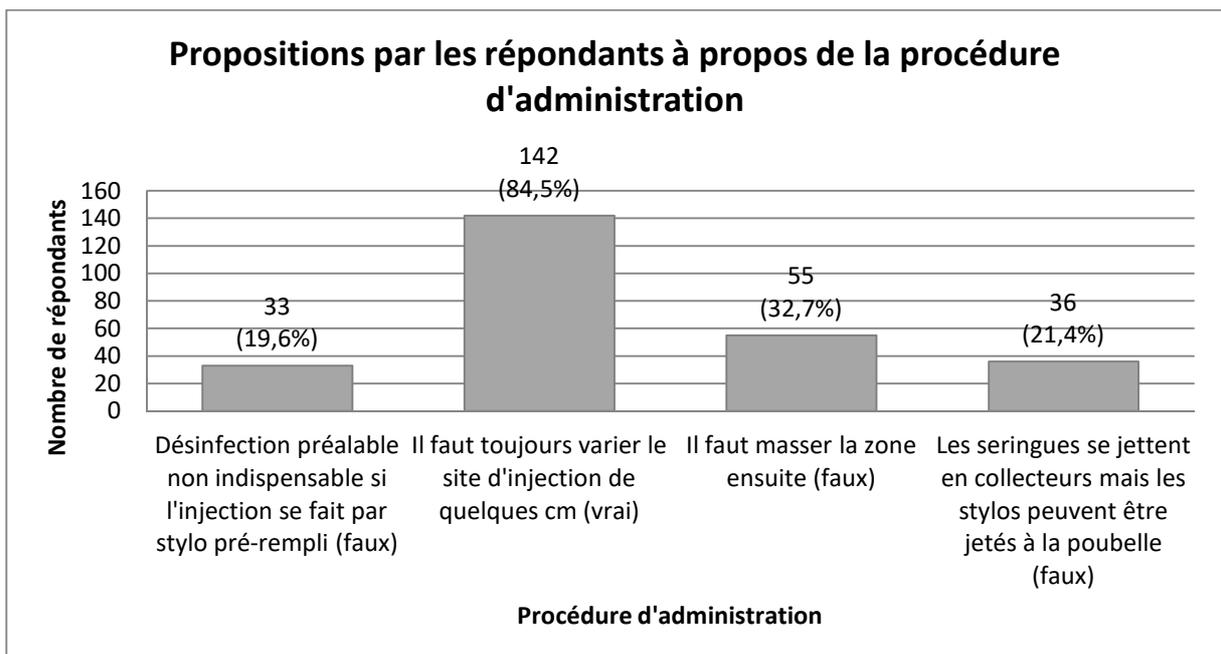


Figure 29 : Propositions par les répondants à propos de la procédure d'administration (pourcentages par rapport au nombre de répondants)

4) Le don du sang

On note que 121 des répondants (72%) indiquent à raison que le don du sang est impossible pour un patient atteint de la maladie de Crohn, indépendamment du fait qu'il soit traité par un biomédicament ou non. (Cf. figure 30)

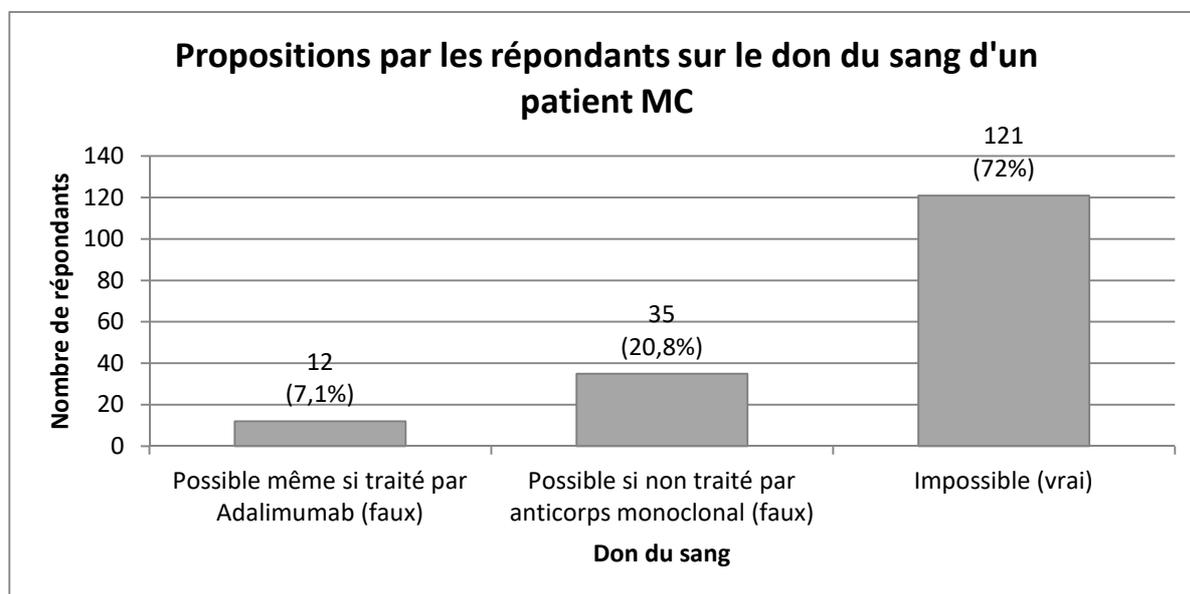


Figure 30 : Propositions par les répondants sur le don su sang d'un patient MC

5) Législation de la prescription

Parmi les répondants, 36 ont apporté une réponse intégralement correcte à cette question (21,4%). (Cf. figure 31)

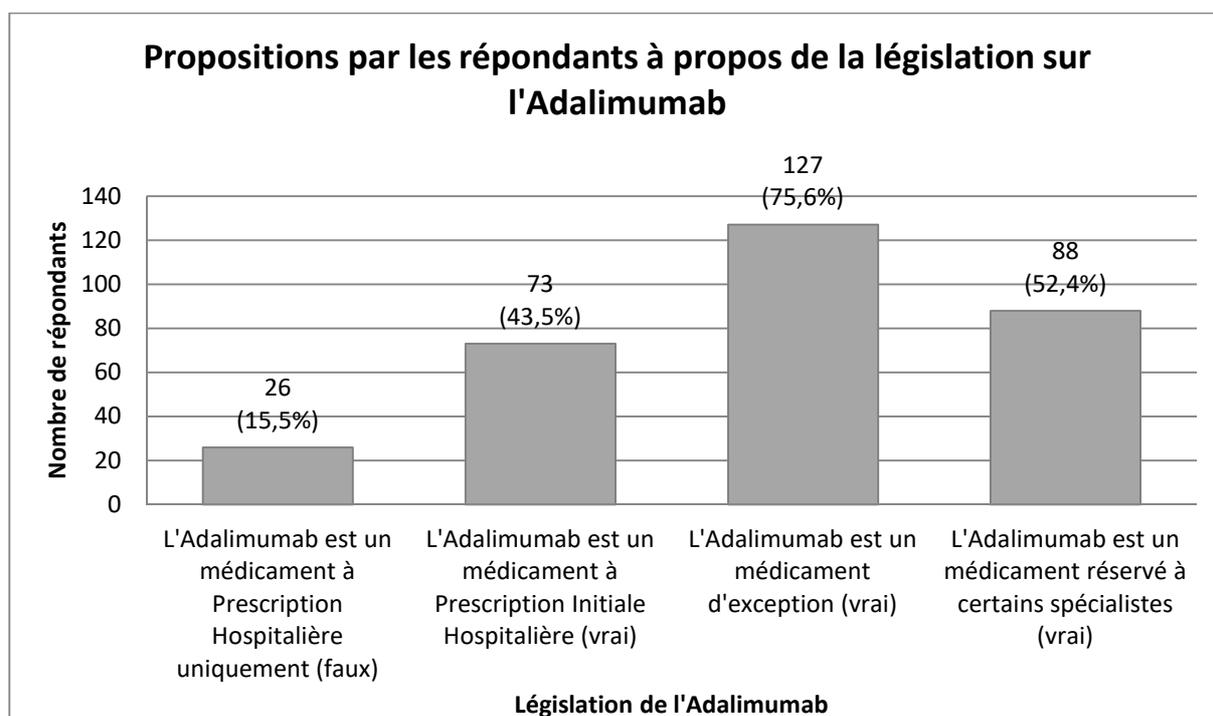


Figure 31 : Propositions par les répondants à propos de la législation sur l'Adalimumab (pourcentages par rapport au nombre de répondants)

PARTIE 3 : ANALYSE DES RÉSULTATS ET DISCUSSION

I) Analyse des résultats

Les calculs statistiques permettant l'analyse des résultats ont été réalisés à l'aide du logiciel XLSTAT[®] et du tableur Microsoft Excel[®]. Le principal test statistique utilisé était le test exact de Fisher, avec une valeur de significativité à $p < 0,05$. Lorsque les conditions au test du Chi-deux étaient remplies, ce test a également pu être utilisé, à une valeur de significativité à $p < 0,05$.

A) Répartition des tranches d'âge et du statut officinal

L'analyse par tableaux de contingence des modalités "tranche d'âge" et "statut officinal" révèle un lien significatif ($p < 0,0001$) entre ces deux critères. Toutes les catégories de statut officinal ont à minima une catégorie d'âge pour laquelle le lien est significatif. La significativité a été déterminée par le test exact de Fisher. Cette analyse a permis d'établir les répartitions des tranches d'âge en fonction des statuts officinaux et inversement. (Cf. figure 32 et 33)

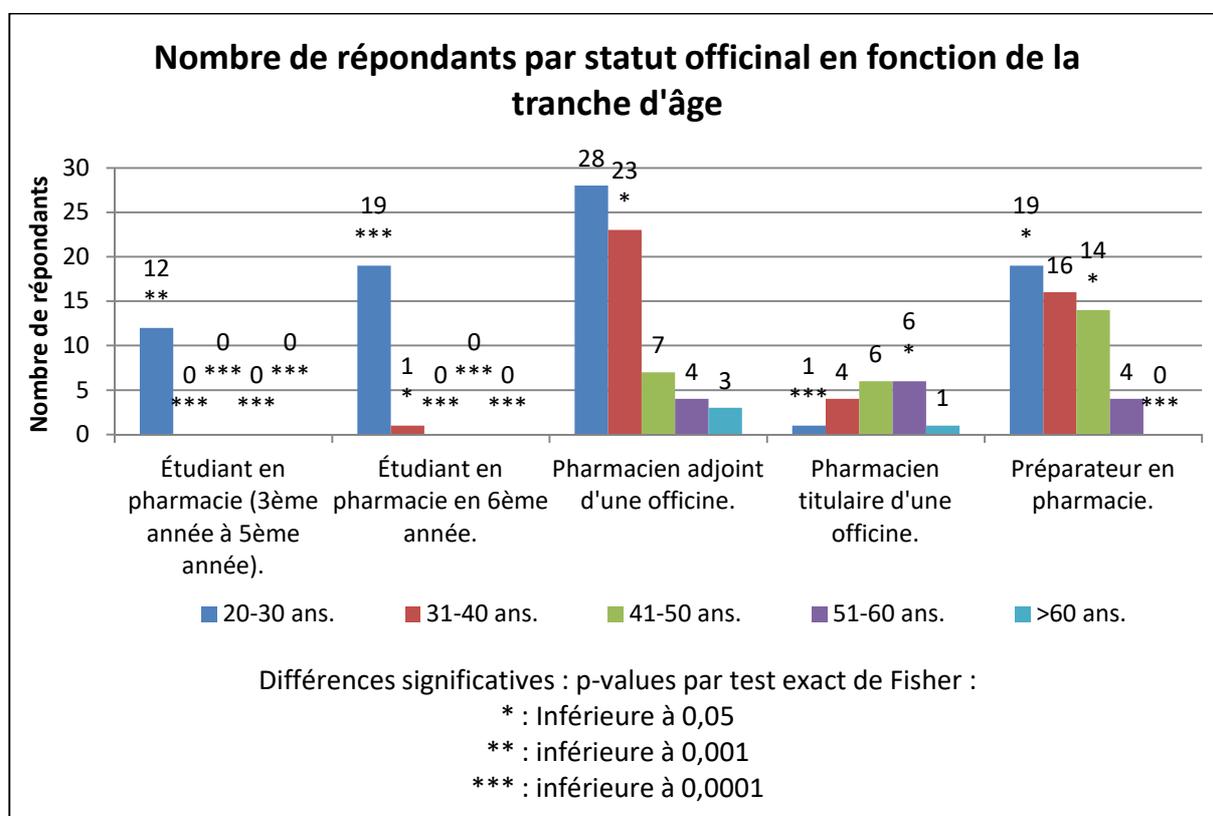


Figure 32 : Nombre de répondants par statut officinal en fonction de la tranche d'âge

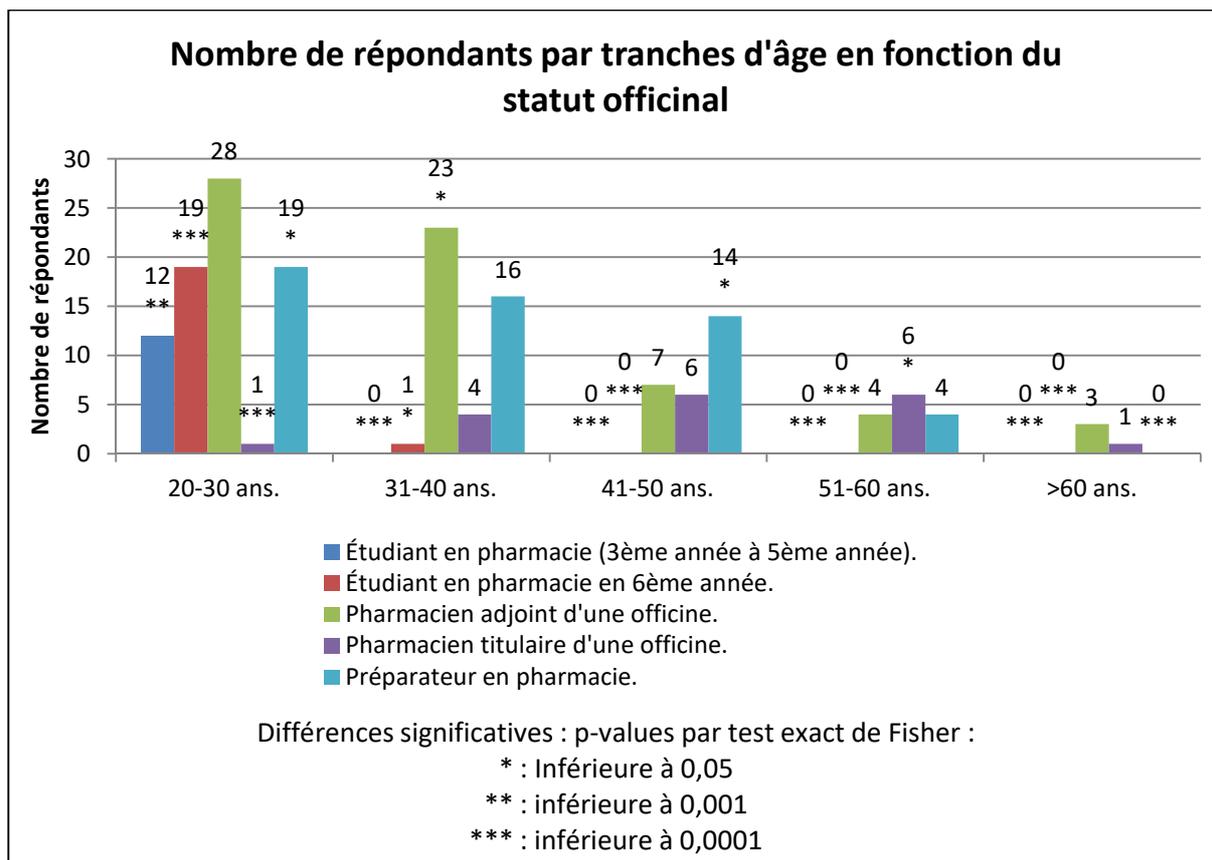


Figure 33 : Nombre de répondants par tranche d'âge en fonction du statut officiel

B) Formations reçues

1) La faculté

La faculté a formé 81 des répondants. Cela représente 91,7% des étudiants de 3^{ème} à 5^{ème} année, 90,0% des étudiants de 6^{ème} année, et 64,6% des pharmaciens adjoints, mais seulement 16,7% des pharmaciens titulaires. Toutes les valeurs du tableau de contingence sont significatives d'après un test exact de Fisher. (Cf. figure 34) L'écart important entre les adjoints et les titulaires s'explique par le fait que dans l'échantillon, les pharmaciens adjoints ont indiqué à 78,5% (43,1%+35,4%) une tranche d'âge en dessous de 40 ans, alors que seuls 27,8% (5,6%+22,2%) des titulaires sont dans la même tranche d'âge. Cet âge pivot de 40 ans est important par rapport à la formation à la faculté car la première AMM pour l'Adalimumab date de 2003. Ainsi seules 2 formations (soit 2,5%) effectuées à la faculté concernent des répondants de plus de 40 ans. L'analyse du tableau de contingence de la relation entre l'âge et la formation à la faculté par test exact de Fisher montre que la quasi absence de formation au delà de 40 ans est significative. (Cf. figure 35)

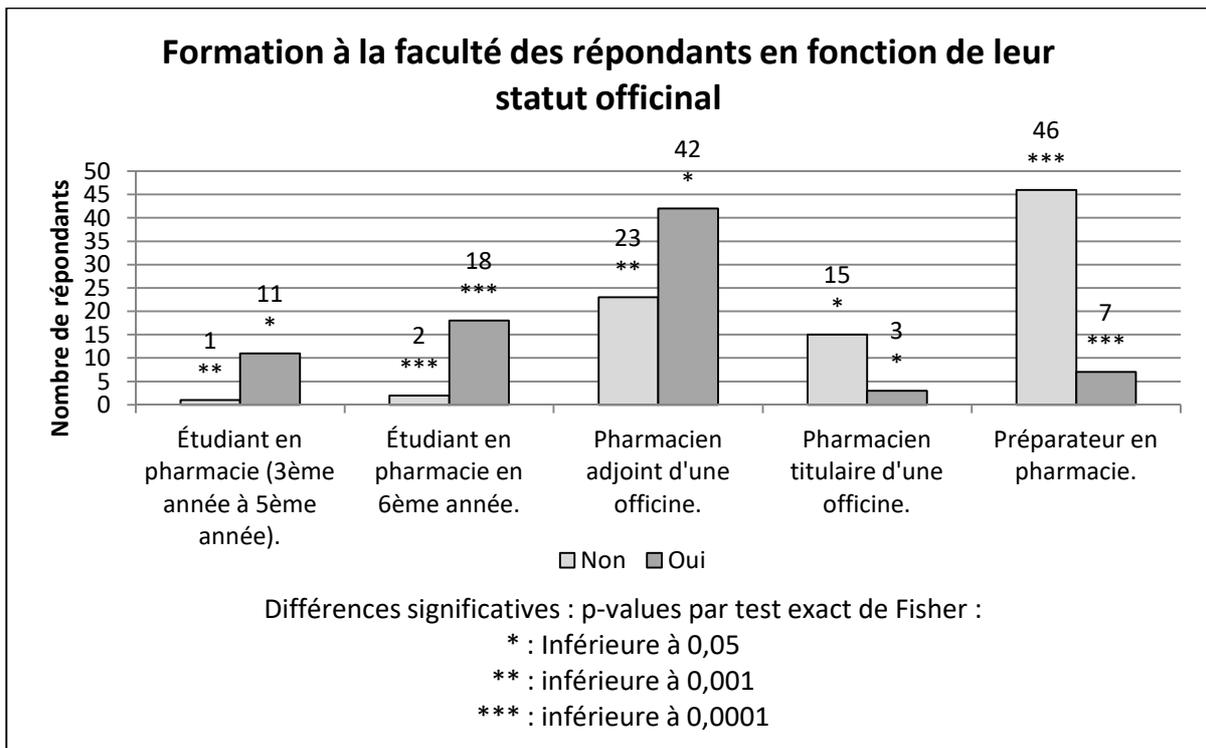


Figure 34 : Formation à la faculté des répondants en fonction de leur statut officinal

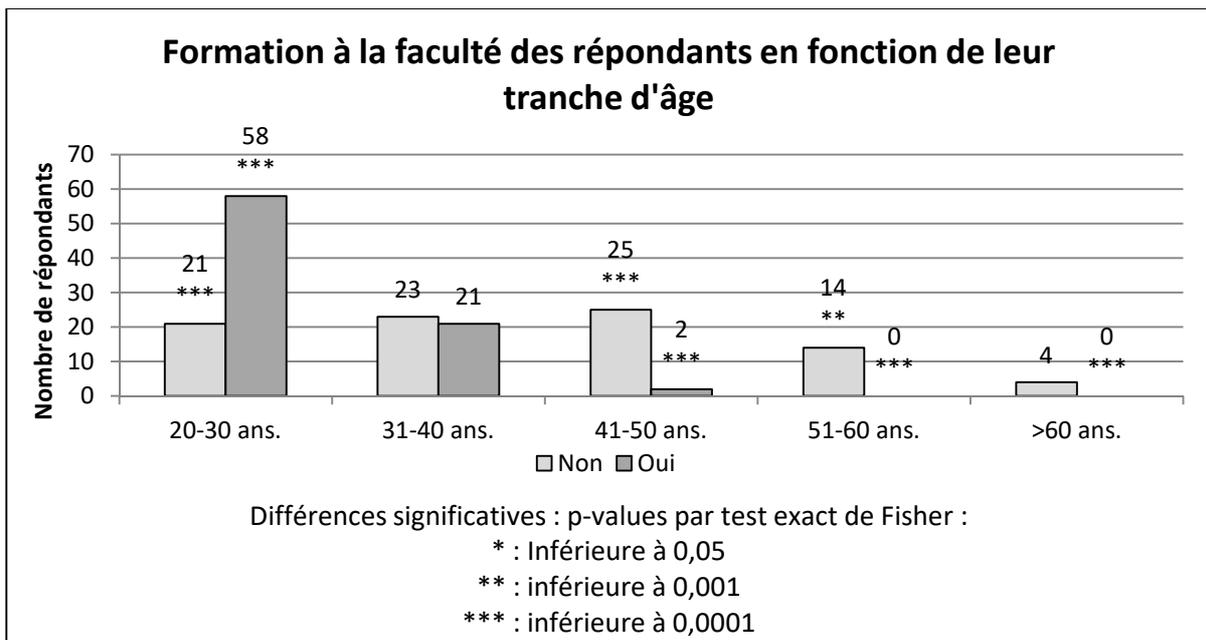


Figure 35 : Formation à la faculté des répondants en fonction de leur tranche d'âge

2) Les Laboratoires

Les laboratoires exploitants semblent également être une source importante de formation pour les répondants : la moitié des titulaires a reçu une formation de leur part, et près de 40% des préparateurs et des adjoints. Les étudiants de 6^{ème} année sont concernés à 20% par une formation par les laboratoires exploitant. Cette dernière statistique semble un bon indice de présence des laboratoires quand à la formation sur leurs thérapeutiques, les étudiants ayant par définition une moins

grande expérience que leurs aînés et donc eu moins d'occasions de recevoir ces formations. Cependant après un test exact de Fisher il apparaît que les données recueillies ne sont pas significatives. (Cf. figure 36) On peut confirmer ce fait par l'augmentation continue du pourcentage de répondants formés par les laboratoires en fonction de leur âge, bien qu'un test exact de Fisher appliqué à chaque catégorie d'âge formée par les laboratoires montre des résultats non significatifs. (Cf. figure 37)

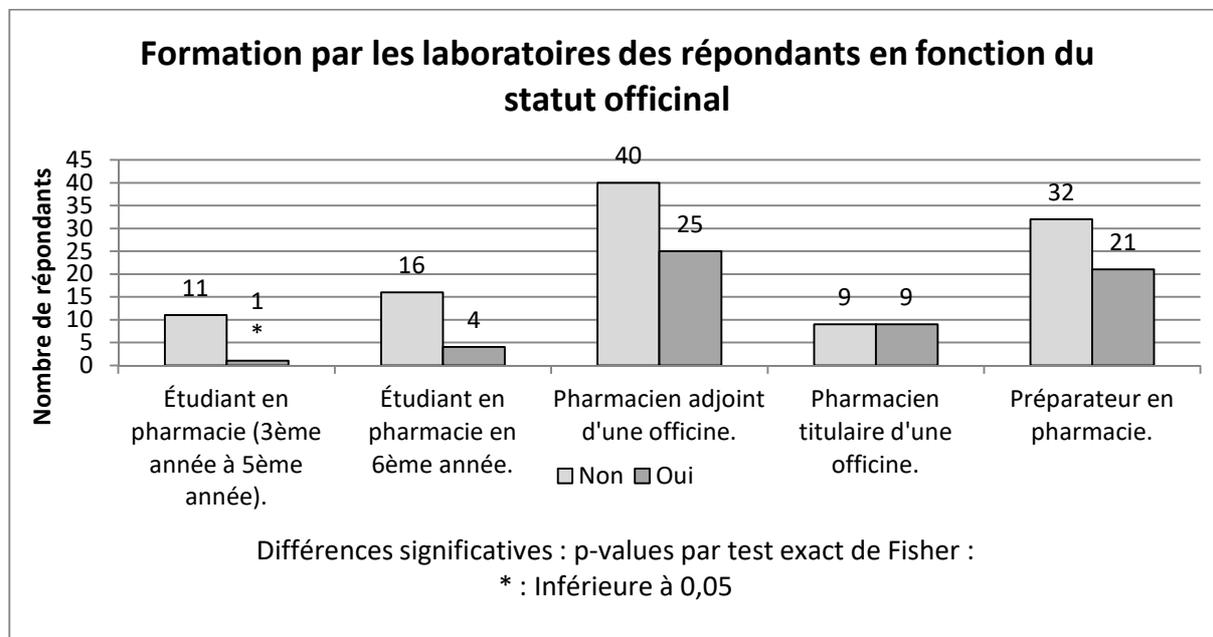


Figure 36 : Formation par les laboratoires des répondants en fonction du statut officiel

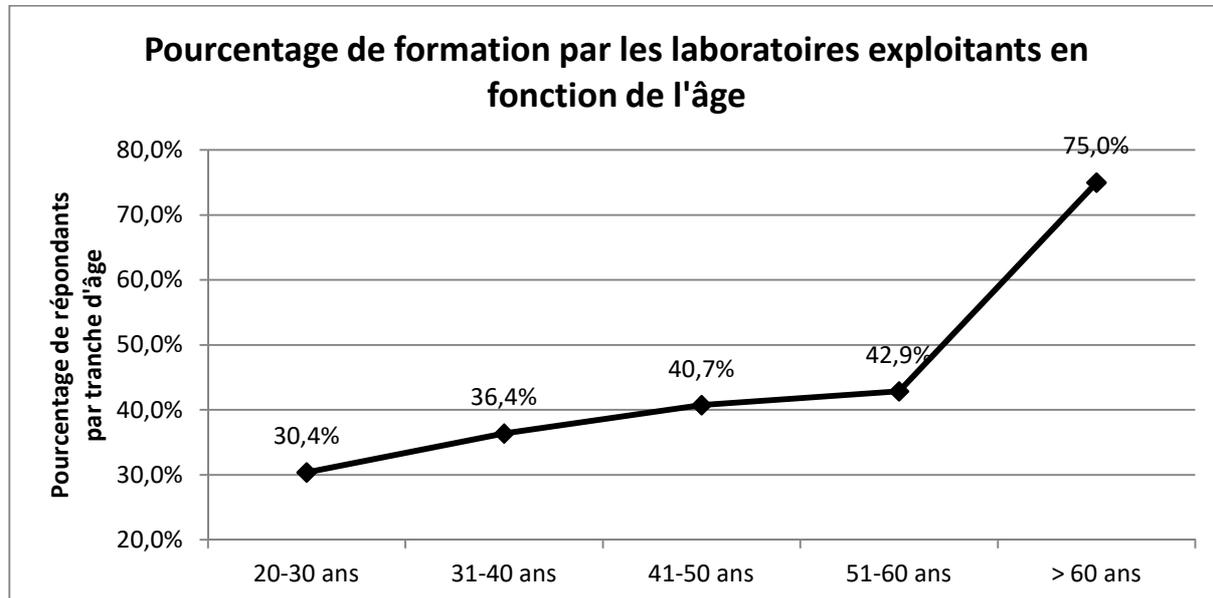


Figure 37 : Pourcentage de formation par les laboratoires exploitants en fonction de l'âge des répondants. Les résultats ne sont cependant pas significatifs.

3) Développement Professionnel Continu

La formation via le DPC est plus marginale avec seulement 8 répondants. On notera un pourcentage plus élevé (14,3%) de formation par le DPC dans la tranche

d'âge 51 à 60 ans, mais un test exact de Fisher révèle que celui-ci n'est pas significatif. (Cf. figure 38) Ce pourcentage est probablement dû au plus faible nombre de répondants dans cette tranche d'âge par rapport aux autres qui ont également vu déclarée une formation DPC. La moitié des formations DPC déclarées l'ont été par des pharmaciens titulaires, ce qui représente 22,2% des titulaires. Un test exact de Fisher évaluant la relation entre le statut de titulaire et la formation par DPC montre que l'augmentation du nombre de formation par DPC en fonction du statut de titulaire est significative. (Cf. figure 39)

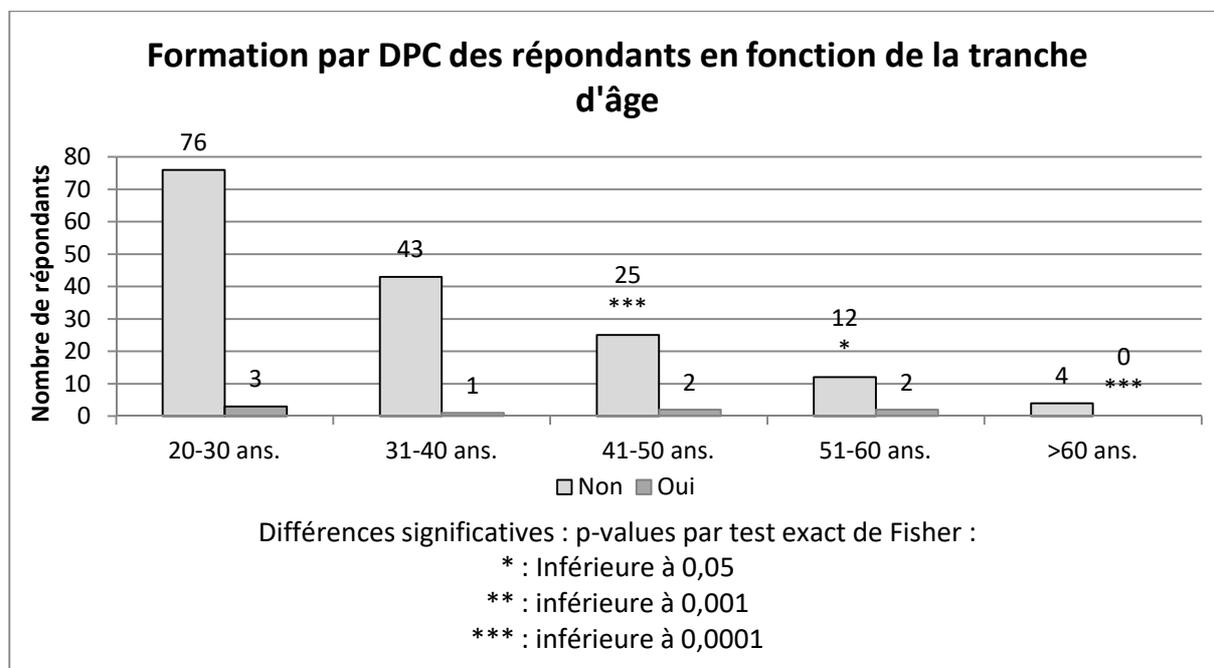


Figure 38 : Formation par DPC des répondants en fonction de la tranche d'âge

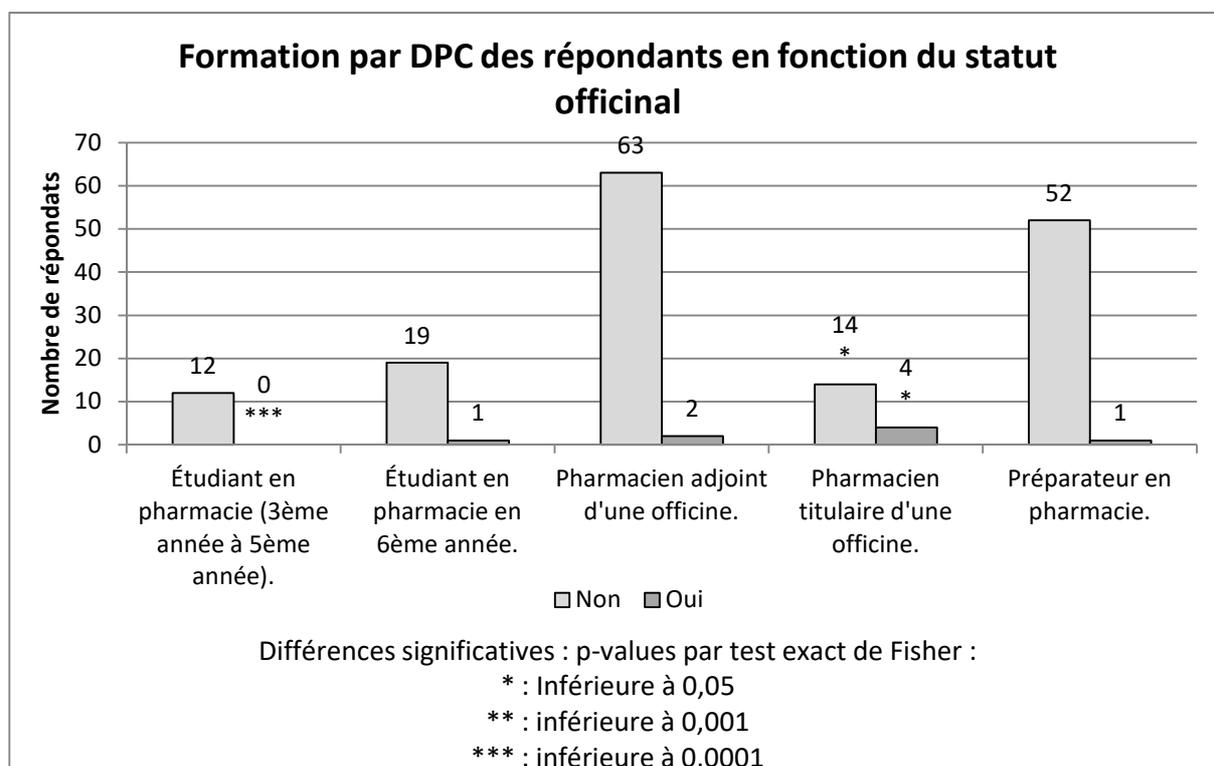


Figure 39 : Formation par DPC des répondants en fonction du statut officinal

4) Formation littéraire par publications scientifiques

La formation littéraire est bien plus importante avec 53 des répondants (31,5%). Elle est plus élevée dans les tranches d'âge de 41 à 60 ans : 51,9% des répondants de la tranche d'âge 41 à 50 ans et 71,4% pour la tranche d'âge 51 à 60 ans, alors qu'elle concerne un peu plus du cinquième à un quart des autres tranches d'âge. Cette augmentation au delà de l'âge de 40 n'est pas étonnante, car il s'agit précisément des tranches d'âge qui n'ont pas pu profiter de la formation à ces thérapeutiques par la faculté. Le test exact de Fisher évaluant la relation entre les tranches d'âges de 20 à 30 ans, 41 à 50 ans et 51 à 60 ans montrent des résultats significatifs. (Cf. figures 40 et 41) La formation par la littérature scientifique est une démarche personnelle, son augmentation pour les tranches d'âge de 41 à 60 ans indique pour ces répondants un besoin supplémentaire de formation sur le sujet dans le passé. On pourrait s'interroger sur la cinétique des formations qu'ont reçu ces répondants, en particulier entre les formations par les laboratoires et cette auto-formation par la littérature scientifique.

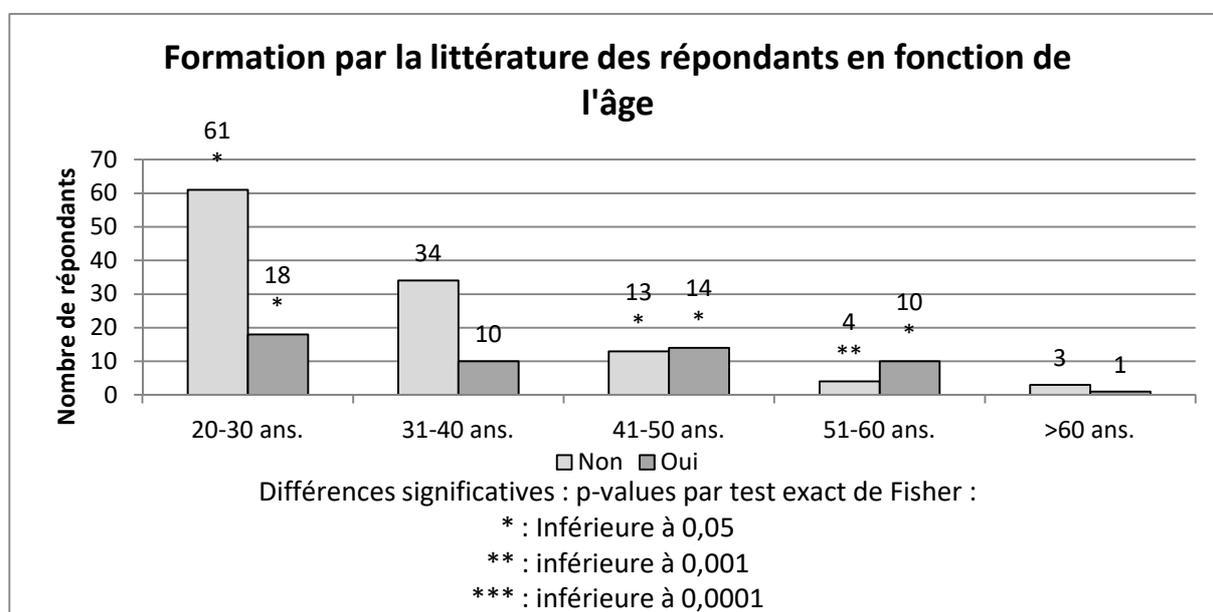


Figure 40 : Formation par la littérature des répondants en fonction de l'âge

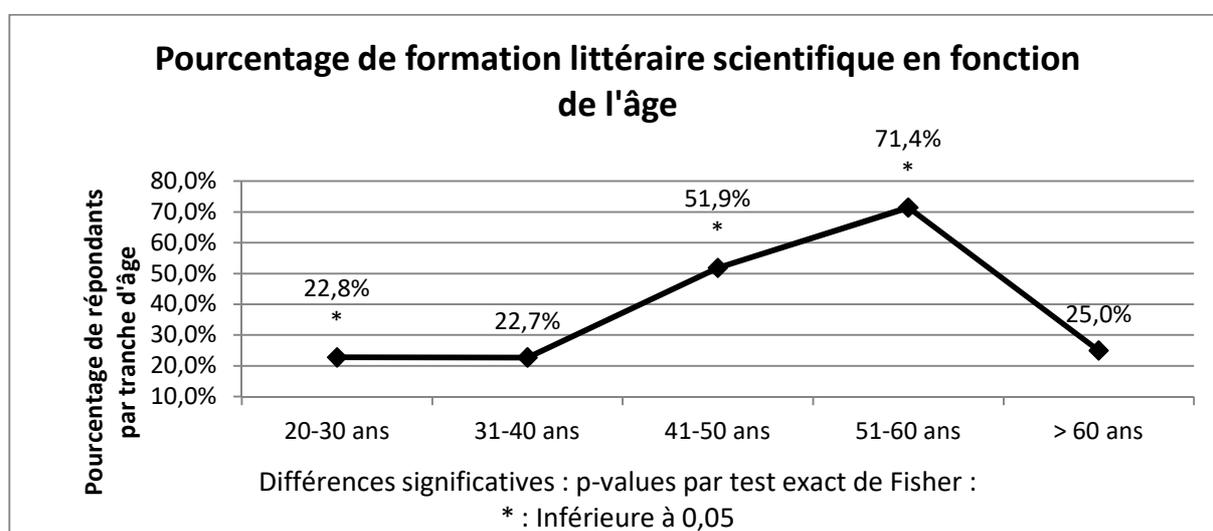


Figure 41 : Pourcentage de formation littéraire scientifique en fonction de l'âge

5) Autres formations

La formation par les Associations de Patients ou les Patients-Experts n'est pas très développée au sein de l'échantillon : seulement 5 répondants (3,0%). Aucune conclusion spécifique ne peut en être tirée en rapport avec les caractéristiques démographiques de l'enquête. Chez les répondants, 9 déclarent n'avoir reçu qu'une formation "sur le tas" ou par les collègues à la pharmacie et n'avoir reçu aucune autre formation (5,3%). Il s'agit pour un peu plus de la moitié (55,6%) de préparateurs et d'un tiers de pharmaciens. De façon surprenante un étudiant de 6^{ème} se déclare dans cette situation (il déclare également ne pas avoir de patients traités par Adalimumab pour une MC dans la pharmacie où il travaille). Par des tests exacts de Fisher, on peut voir que la relation entre le statut officiel et cette absence de formation n'est heureusement pas significative. (Cf. figure 42) De même pour la relation entre l'âge et l'absence de formation. (Cf. figure 43)

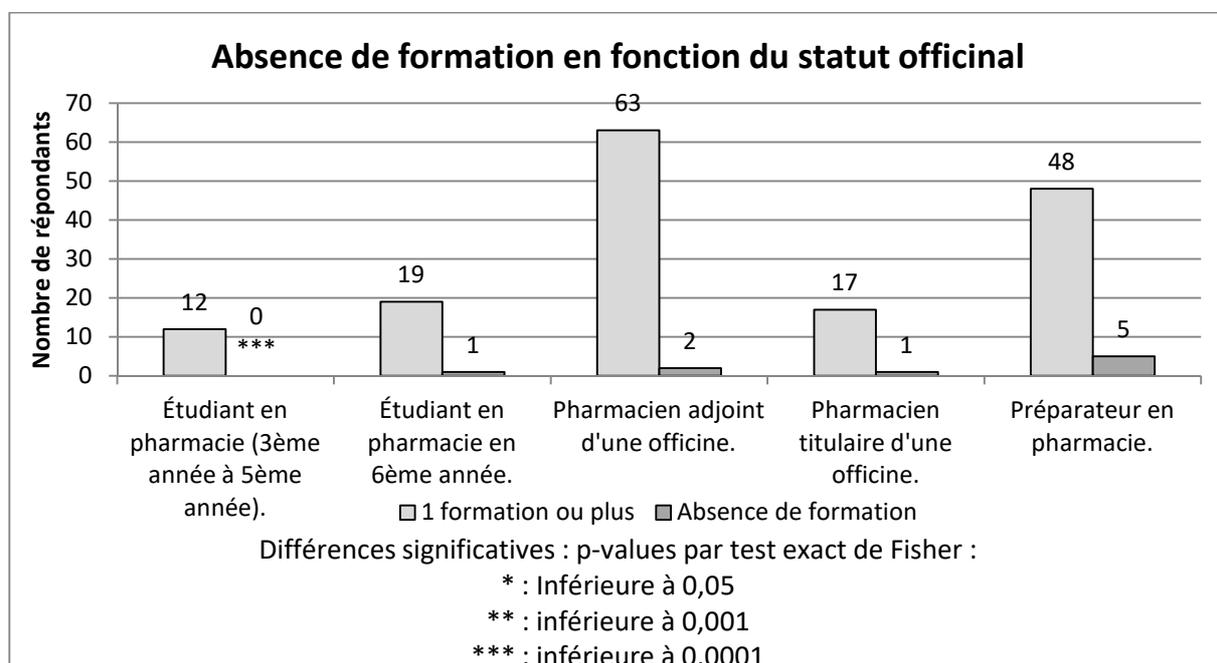


Figure 42 : Absence de formation en fonction du statut officiel

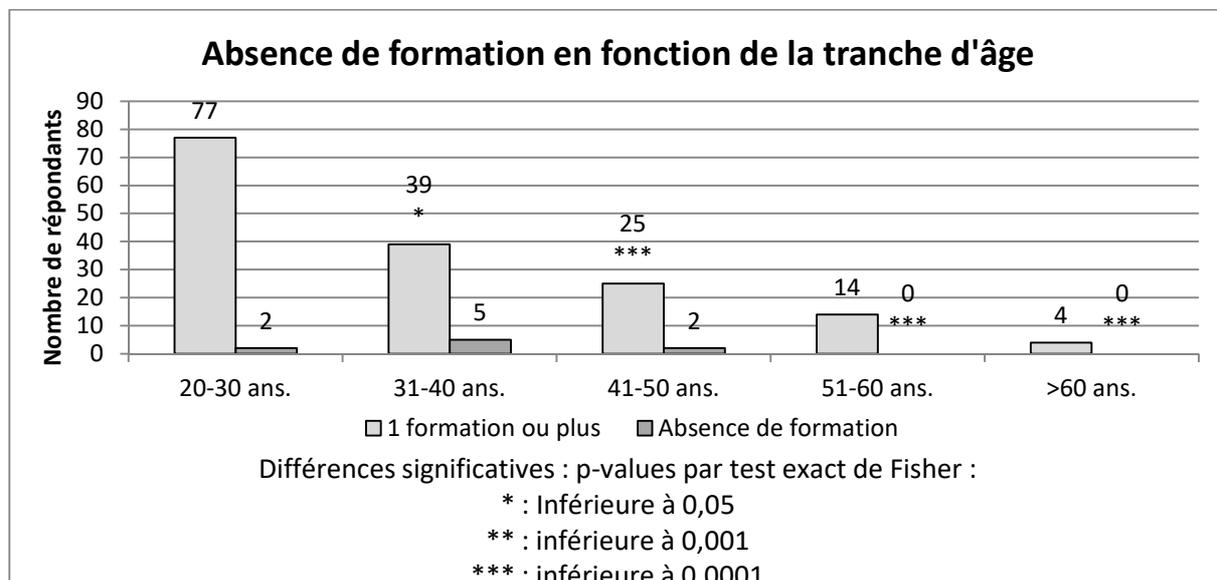


Figure 43 : Absence de formation en fonction de la tranche d'âge

C) Formations souhaitées

Parmi les répondants, 16 se sentent suffisamment formés sur la prise en charge par un biomédicament d'une maladie de Crohn (9,5%). En réalisant des tests exacts de Fisher pour analyser les relations entre le statut officinal, l'âge et ce sentiment, on voit qu'aucune relation significative n'en ressort. (Cf. figures 44 et 45) On peut donc considérer qu'une très grande majorité des répondants souhaiteraient une formation supplémentaire sur le sujet, quel que soit leur statut dans l'officine ou leur âge. De même, si on analyse par test exact de Fisher les variables "Nombre de formations" et "Suffisamment formé", il n'apparaît pas de relation significative (Cf. figure 46). Aucune relation significative n'est non plus relevée entre la présence ou non de patients traités par Adalimumab au sein de l'officine et le sentiment d'être suffisamment bien formé (Cf. figure 47). L'absence de patients n'a donc pas d'effet sur ce sentiment.

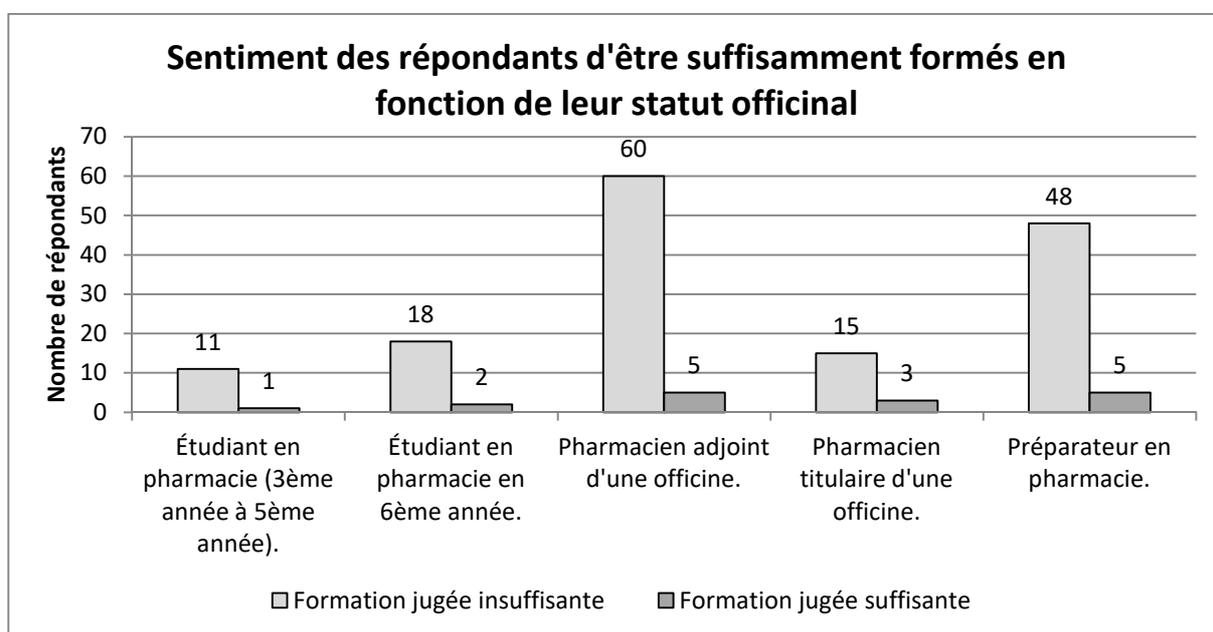


Figure 44 : Sentiment des répondants d'être suffisamment formés en fonction de leur statut officinal. Pas de relation significative.

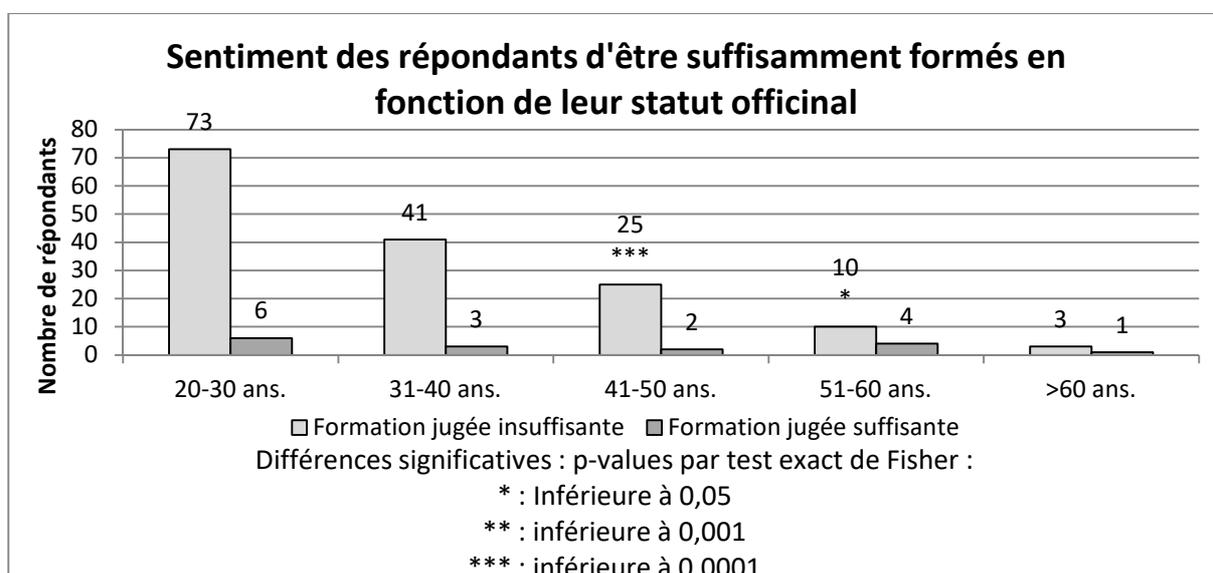


Figure 45 : Sentiment des répondants d'être suffisamment formés en fonction de leur statut officinal

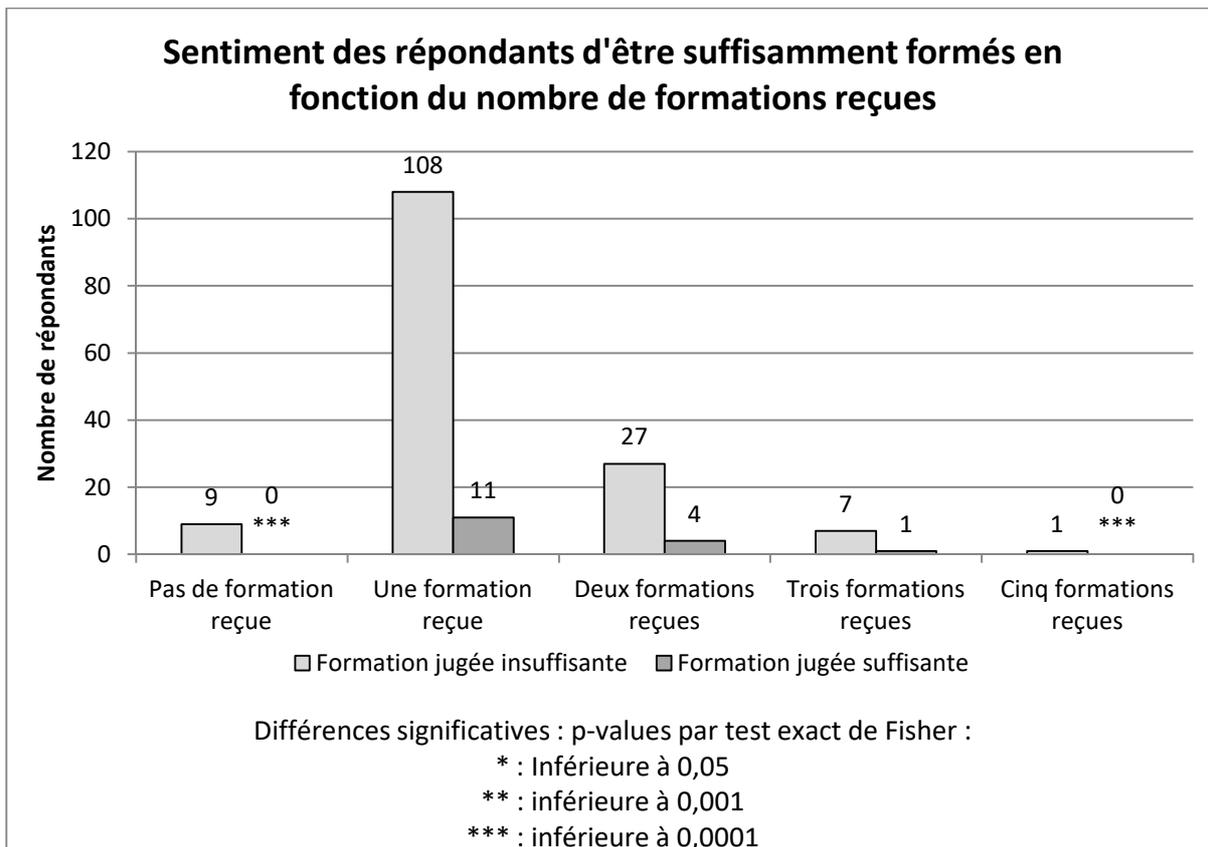


Figure 46 : Sentiment des répondants d'être suffisamment formés en fonction du nombre de formations reçues

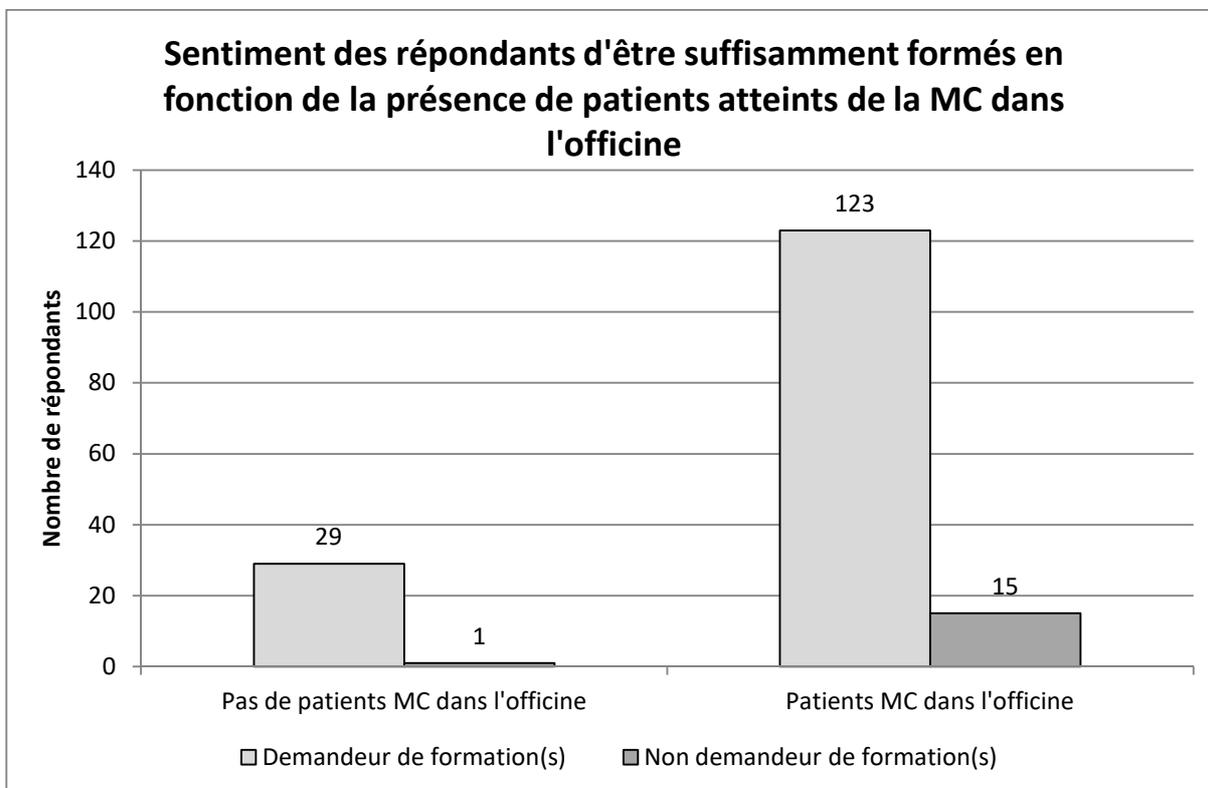


Figure 47 : Sentiment des répondants d'être suffisamment formés en fonction de la présence de patients atteints de la MC dans l'officine. Pas de relation significative.

1) Formation sur place à l'officine

La formation sur place à l'officine est la formation la plus demandée par les répondants (102 soit 67,1%). Une analyse de contingence par test exact de Fisher révèle qu'il n'y a aucun lien significatif entre cette demande et le statut officiel du répondant ou son âge : tous les statuts présentent donc une même demande. (Cf. figures 48 et 49)

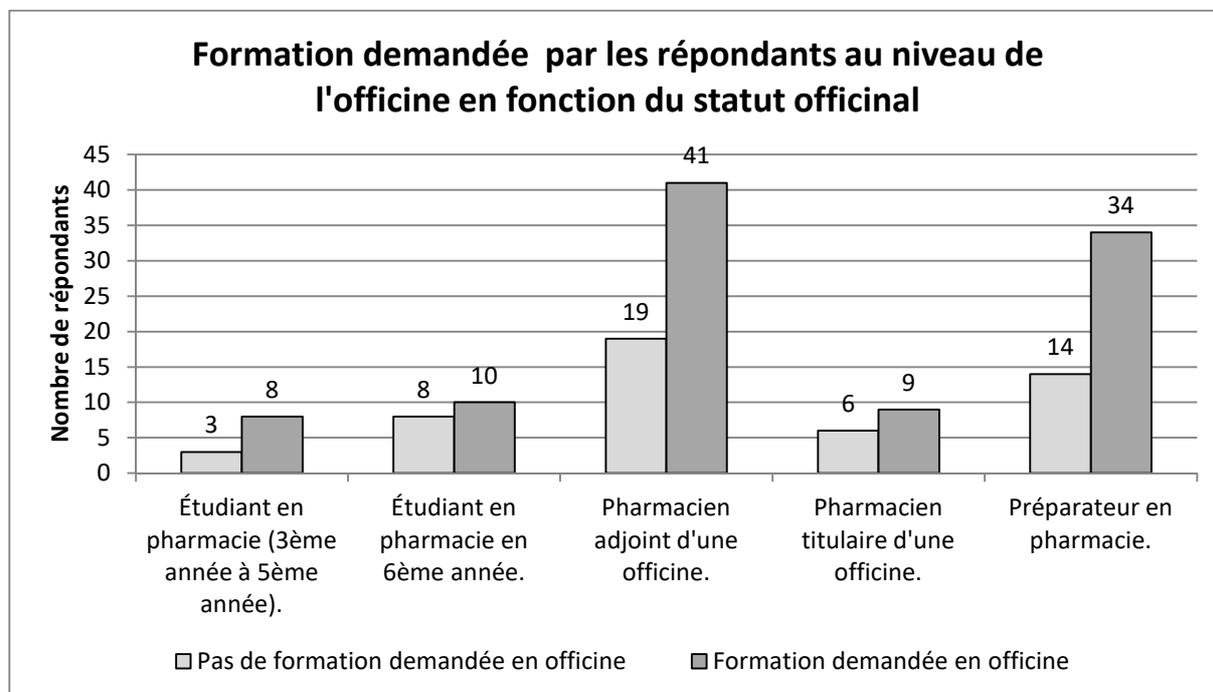


Figure 48 : Formation demandée par les répondants au niveau de l'officine en fonction du statut officinale. Pas de relations significatives

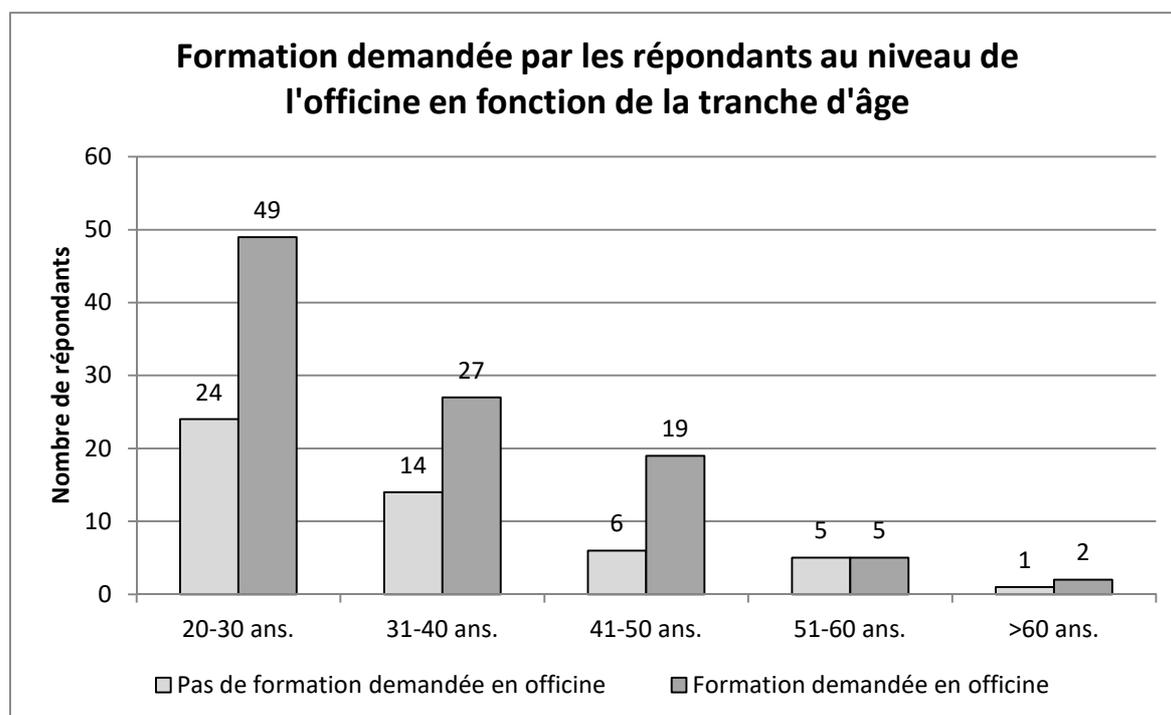


Figure 49 : Formation demandée par les répondants au niveau de l'officine en fonction de la tranche d'âge. Pas de relations significatives

2) Formation en ligne

La formation en ligne est la seconde formation la plus demandée par les répondants (71 soit 46,7%). En dehors des étudiants de 3^{ème} à 5^{ème} année (27,3%), chaque catégorie de statut officinal la demande à près de 50% (de 48,3% à 55,6%). Ce lien n'est d'après un test exact de Fisher cependant pas significatif. (Cf. figure 50) Par la même méthode, le lien entre l'âge et une formation en ligne n'est pas significatif bien que les répondants de 20 à 30 ans représentent 47,9% des demandeurs d'une formation en ligne. (Cf. figure 51) Les pharmacies sont à ce jour toutes informatisées et la formation en ligne s'est de façon générale considérablement développée. Ces absences de liens significatifs ne me paraissent donc pas surprenantes : il est probable que la plupart des répondants ont aujourd'hui l'habitude de cette méthode de formation.

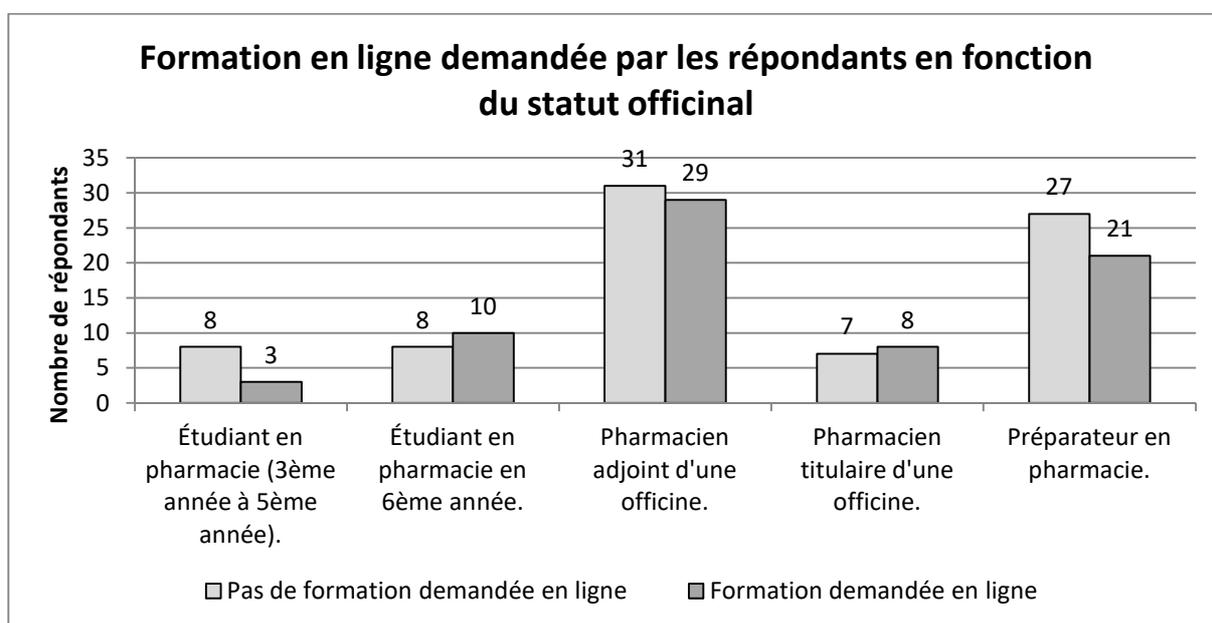


Figure 50 : Formation en ligne demandée par les répondants en fonction du statut officinal. Pas de relations significatives.

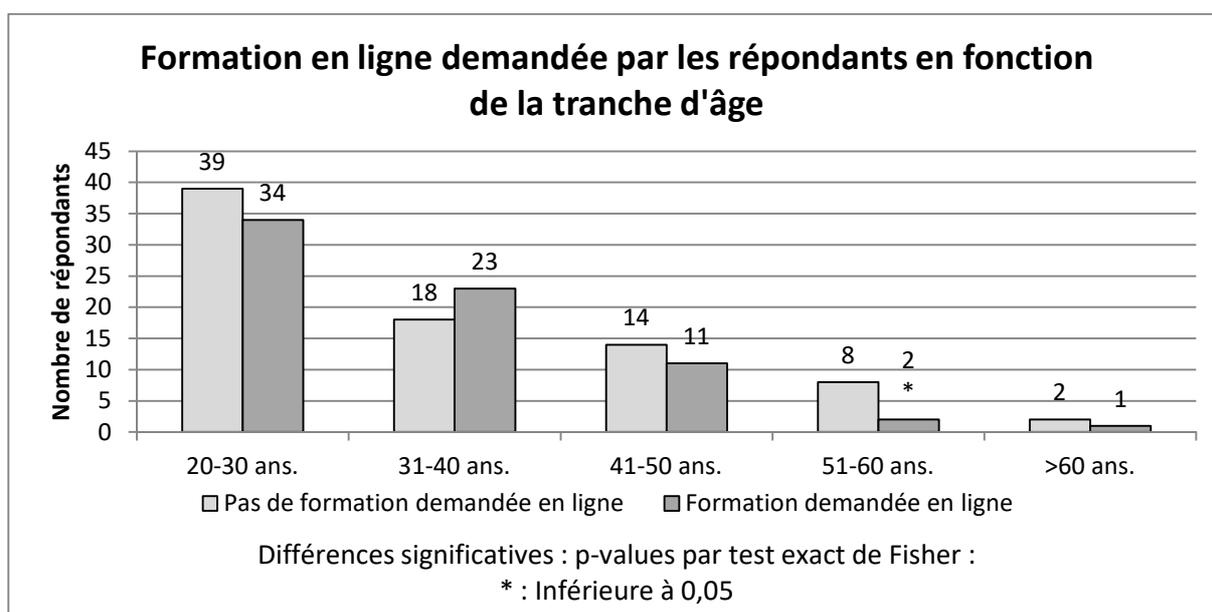


Figure 51 : Formation en ligne demandée par les répondants en fonction de la tranche d'âge

3) Formation par le DPC

La demande d'une formation par le DPC arrive en troisième position avec un effectif de 45 répondants (29,6%). Par analyse des tableaux de contingence par un test exact de Fisher, on remarque une augmentation significative de cette demande chez les pharmaciens titulaires avec 60% de demandes ($p=0,02$). Du côté des préparateurs la demande est au contraire significativement diminuée avec 8,3% de demandes ($p<0,0001$). Le lien n'est pas significatif pour les pharmaciens adjoints ou les étudiants. (Cf. figure 52) En revanche une analyse par test exact de Fisher des liens entre l'âge du répondant et la demande de formation par DPC ne révèle aucun lien significatif. (Cf. figure 53)

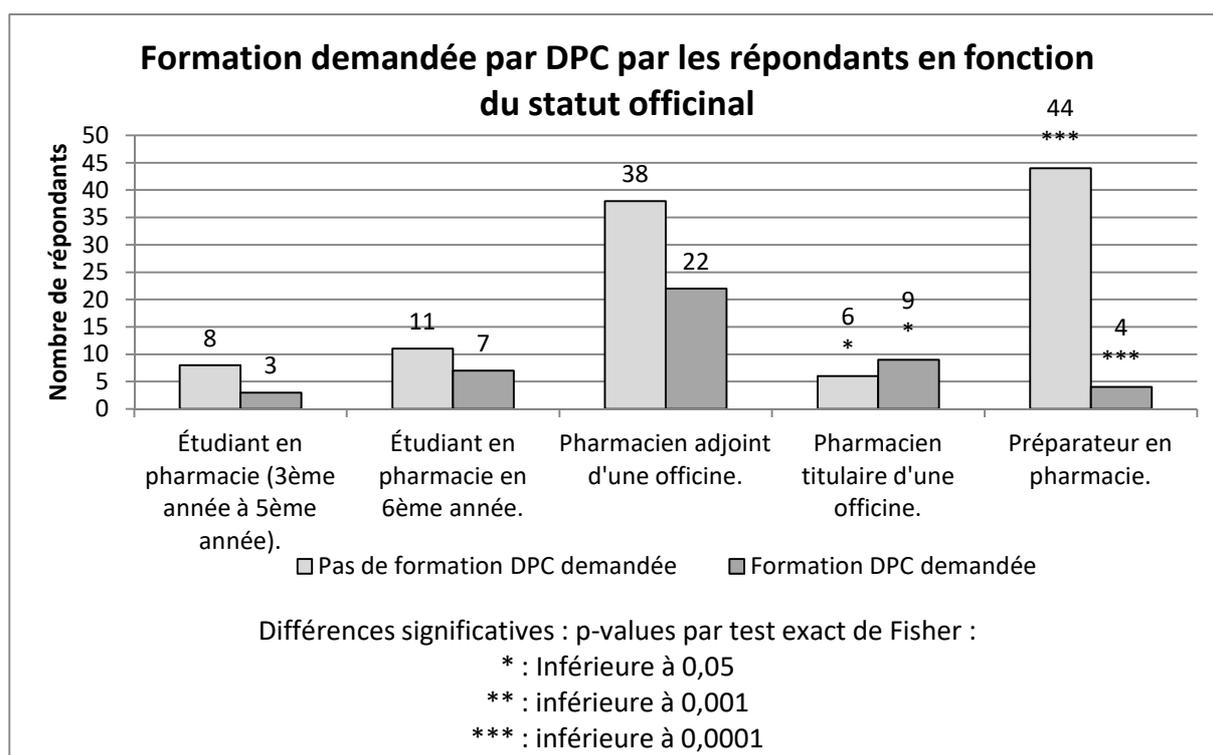


Figure 52 : Formation demandée par DPC par les répondants en fonction du statut officiel

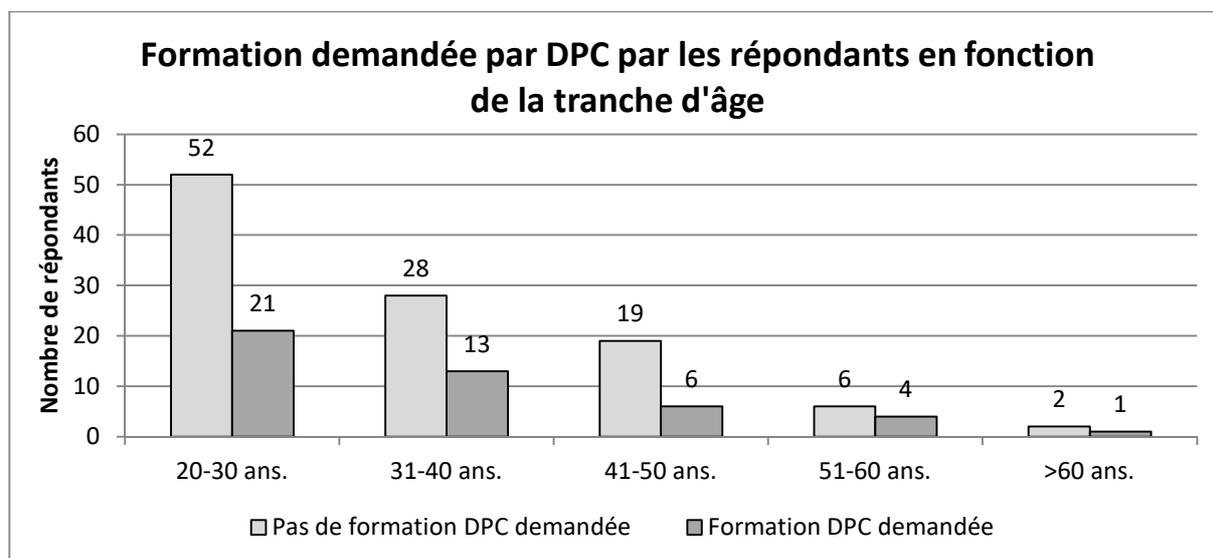


Figure 53 : Formation demandée par DPC par les répondants en fonction de la tranche d'âge. Pas de relation significative

4) Formation par la faculté

Ce type de formation est bien moins demandé que les précédents (23 répondants soit 15,1%). Cette demande est significativement portée par les étudiants de 3^{ème} à 5^{ème} année (45,5% d'entre eux) ($p=0,026$). Au contraire, cette demande est bien significativement moins importante (4,2%) chez les préparateurs ($p=0,013$). (Cf. figure 54) La significativité de ces deux populations n'est pas surprenante dans ce cas. Les étudiants étant toujours à la faculté, ce mode de formation leur est le mieux connu et le plus facile à appréhender. Pour les préparateurs, la formation théorique est bien plus courte car elle se fait sur deux à trois ans en alternance au cours d'un apprentissage. Une possible volonté de ne pas surcharger un programme déjà très chargé serait compréhensible.

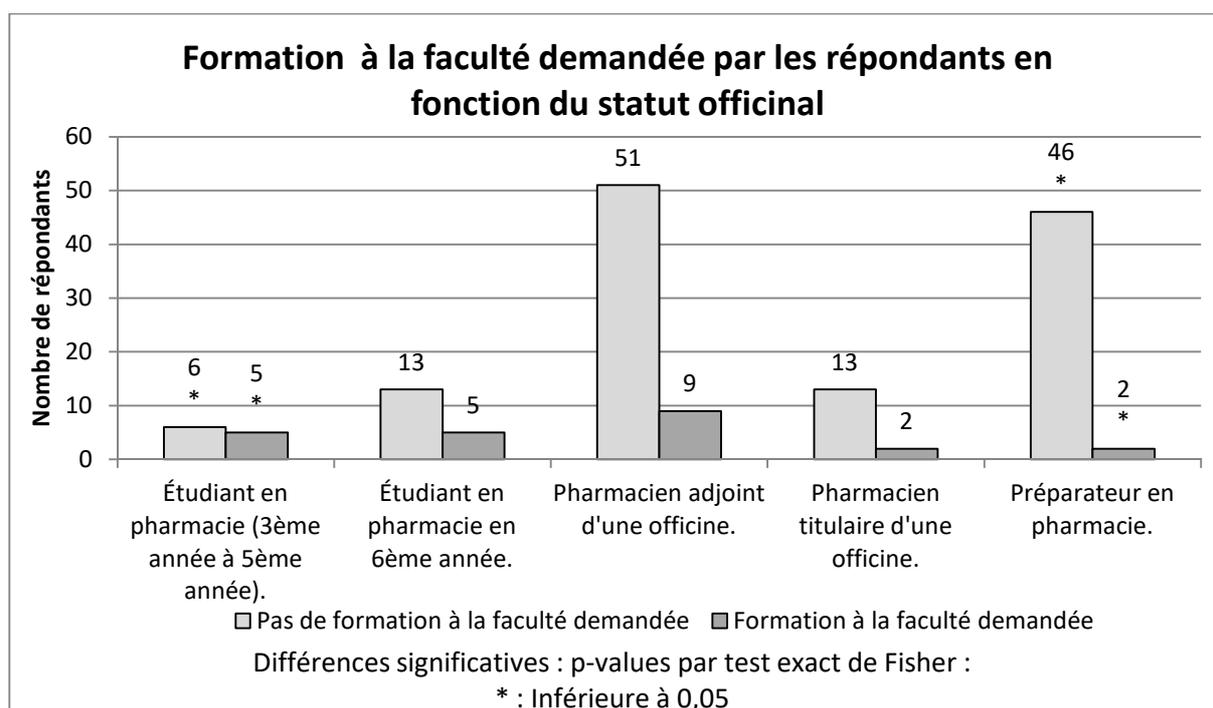


Figure 54 : Formation à la faculté demandée par les répondants en fonction du statut officiel

5) Formation par des Associations de Patients ou des Patients-Experts

Cette demande est la plus marginale car correspond à 16 répondants (10,5%). L'analyse des tableaux de contingence de ce type de formation avec le statut officiel ou l'âge des répondants ne révèle pas de lien significatif. Seule la tranche d'âge des 20 à 30 ans montre une demande significativement augmentée. (Cf. figures 55 et 56) La formation par Patients-Experts n'est pas encore réellement entrée dans les mœurs officinales. Cette implication de certains patients qui auraient suivi, suite à leur propre pathologie, une formation spécifique qui leur permettrait à leur tour d'apporter informations et conseils pourrait pourtant se révéler très intéressante. En effet, ces Patients-Experts pourraient notamment apporter le point de vue de la pratique directe de ces thérapeutiques, et donc informer les équipes au sujet de ce qui a particulièrement de l'impact ou de la pertinence dans les conseils à apporter à la dispensation. Cependant il est possible que le fait qu'il s'agisse à l'origine d'un patient puisse être un frein pour certains des répondants, qui ne

souhaiteraient pas l'arrivée d'un regard extérieur qui ne soit pas directement issu du milieu médical dans leur pharmacie.

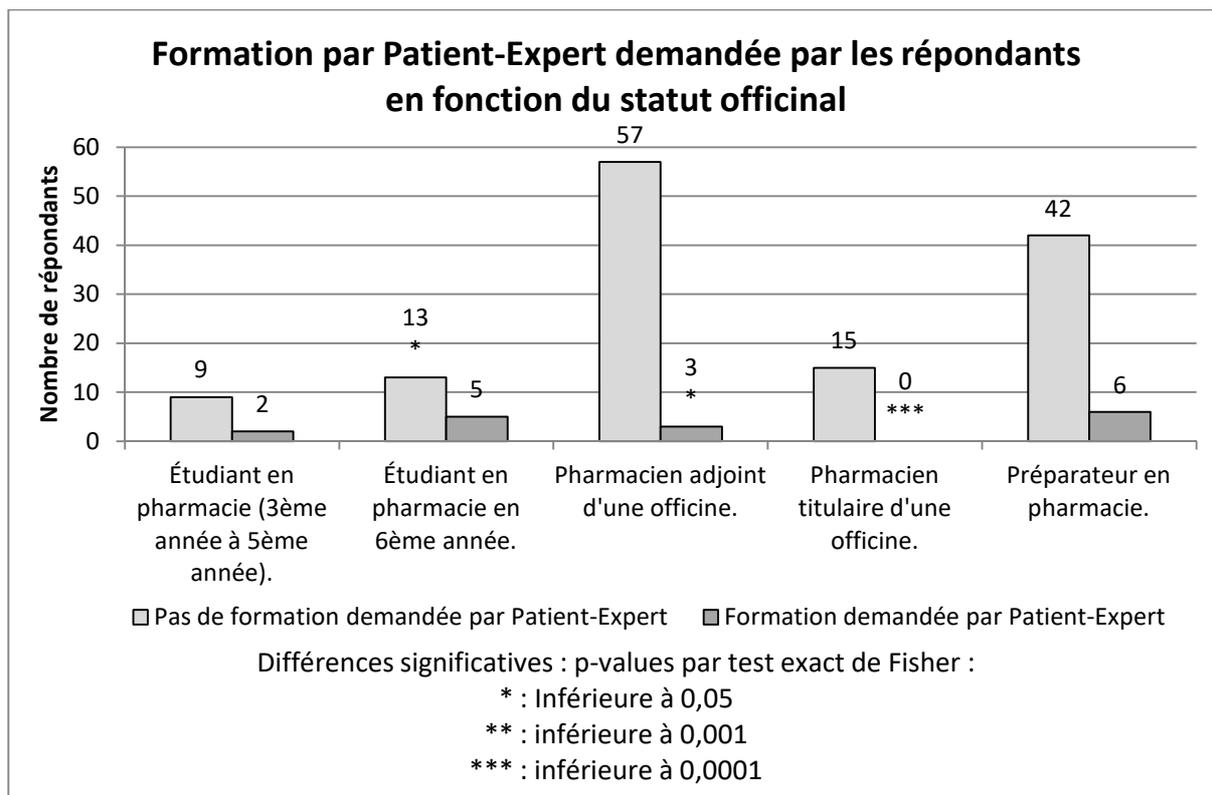


Figure 55 : Formation par Patient-Expert demandée par les répondants en fonction du statut officiel

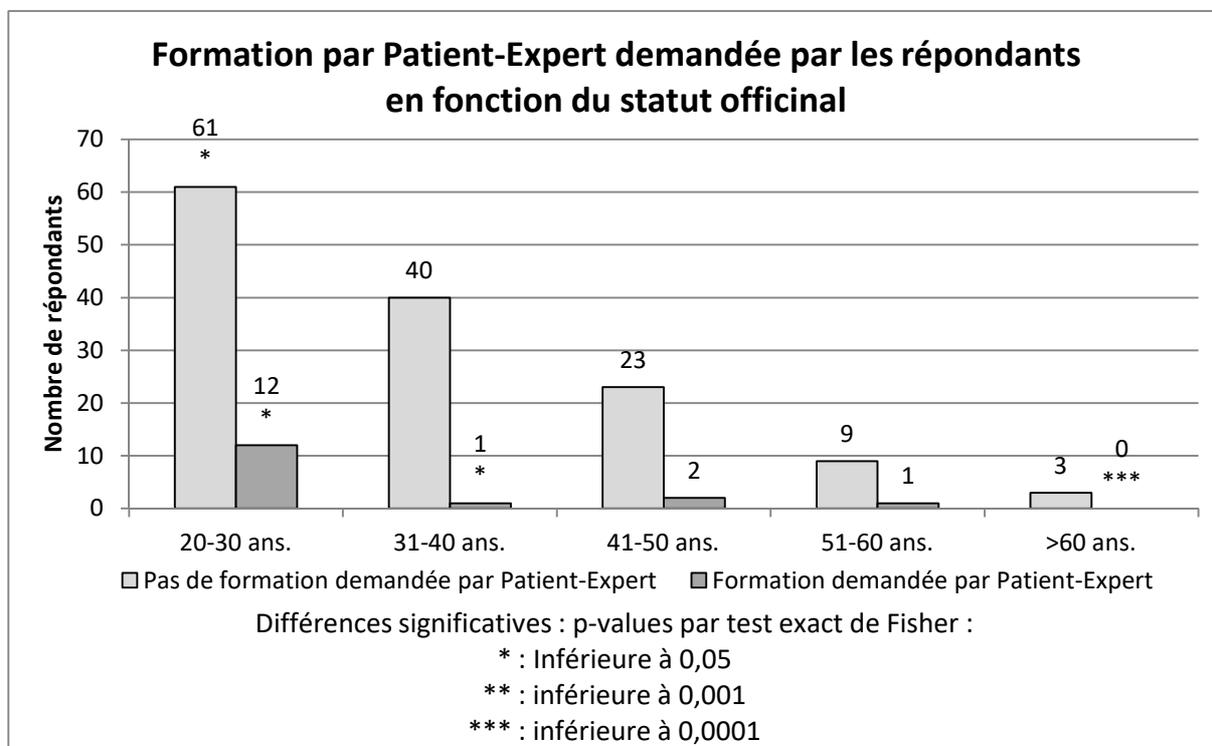


Figure 56 : Formation par Patient-Expert demandée par les répondants en fonction du statut officiel

D) Statut “Suffisamment formé” et questions de connaissances

1) Effets indésirables

En analysant les tableaux de contingence des critères “Sentiment d’être suffisamment formé” [ou “Non demandeur de formation(s)”] et “Notation sur les effets indésirables”, il en ressort qu’une différence de notations n’est significative que pour les notes de 6 bonnes réponses et de 8 bonnes réponses. La note de 6 est significativement diminuée alors que celle de 8 est augmentée. Cependant, 87,5% des répondants qui se sentent suffisamment formés n’ont sur cette question pas de différence significative avec les répondants demandeurs de formation(s). (Cf. figures 57 et 58) La note moyenne est identique et de 4,9 pour les deux groupes. Sur la base de cette note sur les effets indésirables, on pourrait alors s’attendre à ce que les besoins de formation soient similaires entre les deux groupes.

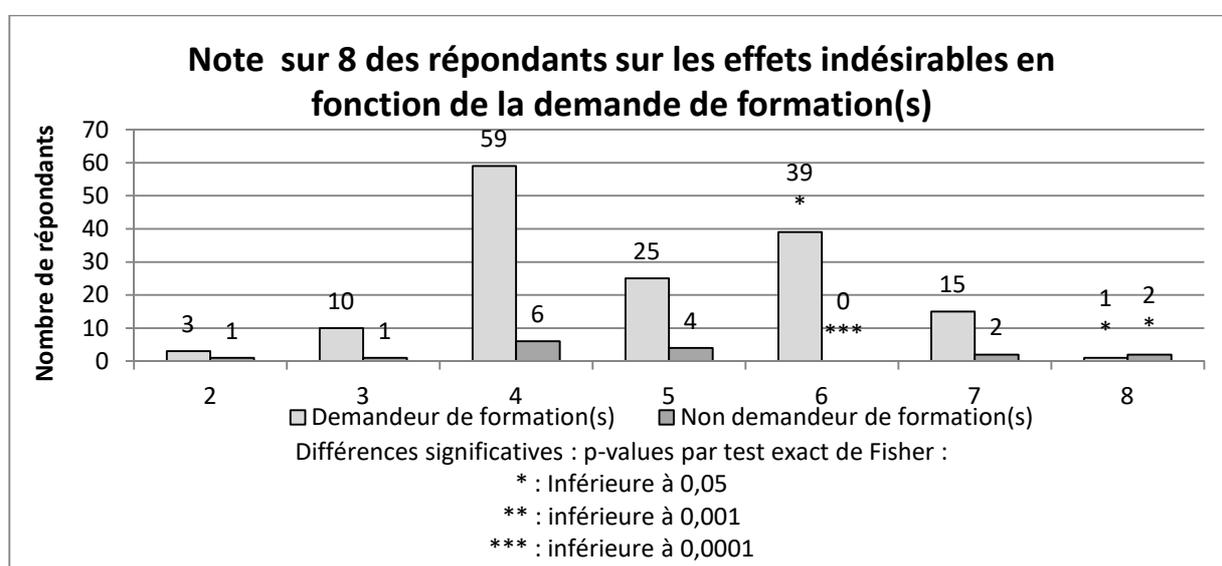


Figure 57 : Note sur 8 des répondants sur les effets indésirables en fonction de la demande de formation(s)

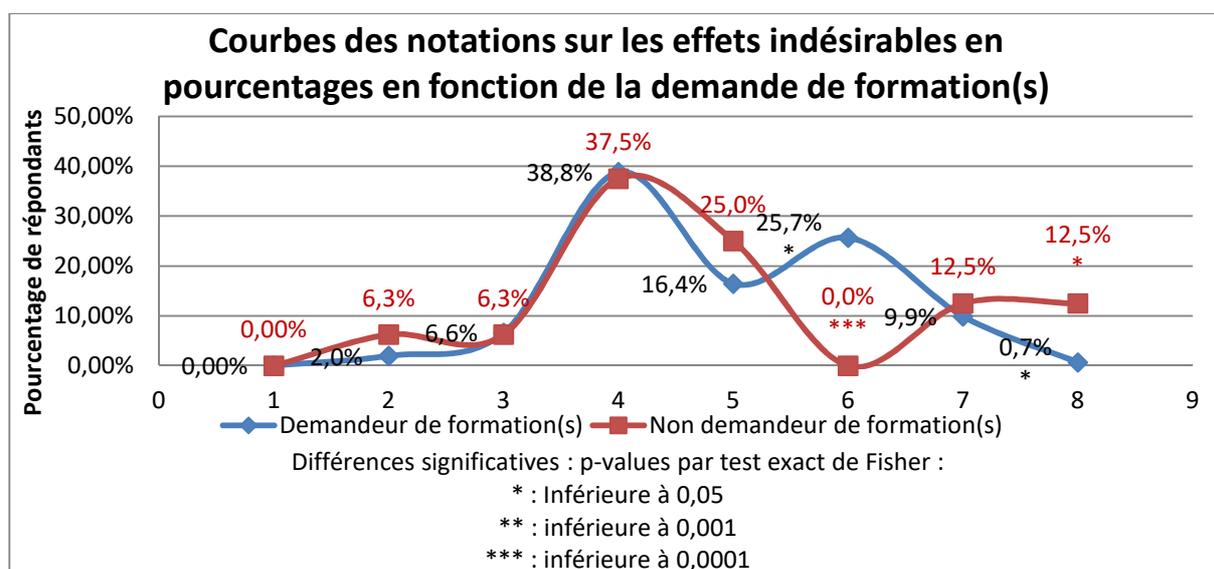


Figure 58 : Courbes des notations sur les effets indésirables en pourcentages en fonction de la demande de formation(s)

2) Conservation

Parmi les 28 réponses proposant la congélation comme moyen de conservation, 4 sont celles de "Non demandeurs de formation(s)". L'analyse du tableau de contingence par test exact de Fisher montre que les deux critères sont indépendants. (Cf. figure 59) Cette réponse peut donc autant survenir dans les deux groupes. De même, les réponses d'une conservation au réfrigérateur 24 à 36 mois et celle d'une conservation à température ambiante pendant 14 jours ne sont pas dépendantes du groupe qui la formule. (Cf. figures 60 et 61)

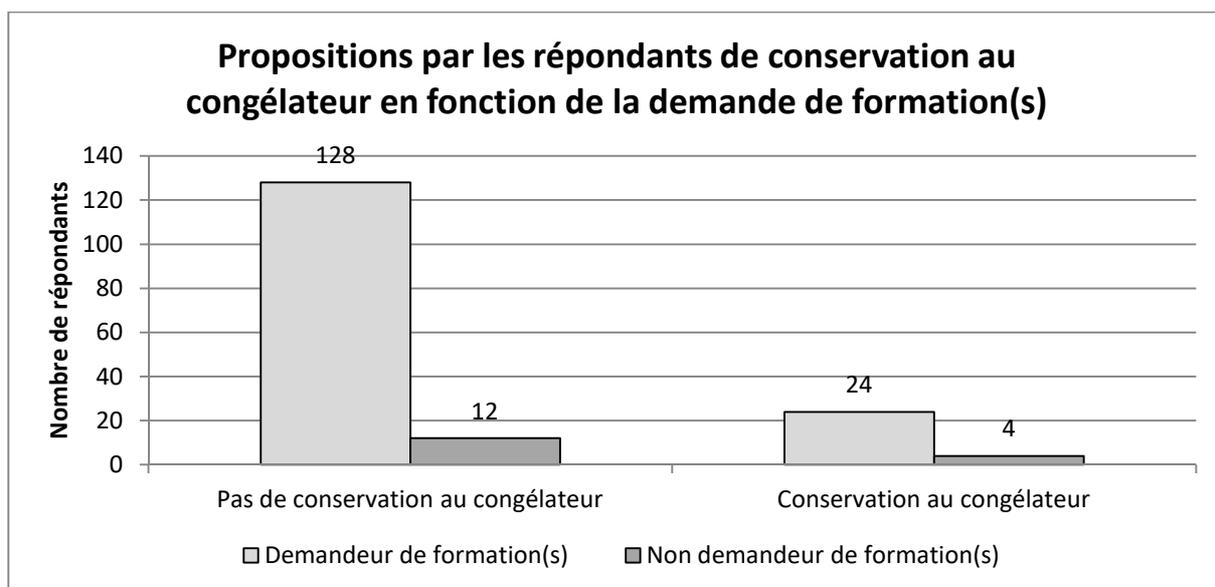


Figure 59 : Propositions par les répondants de conservation au congélateur en fonction de la demande de formation(s). Pas de relation significative

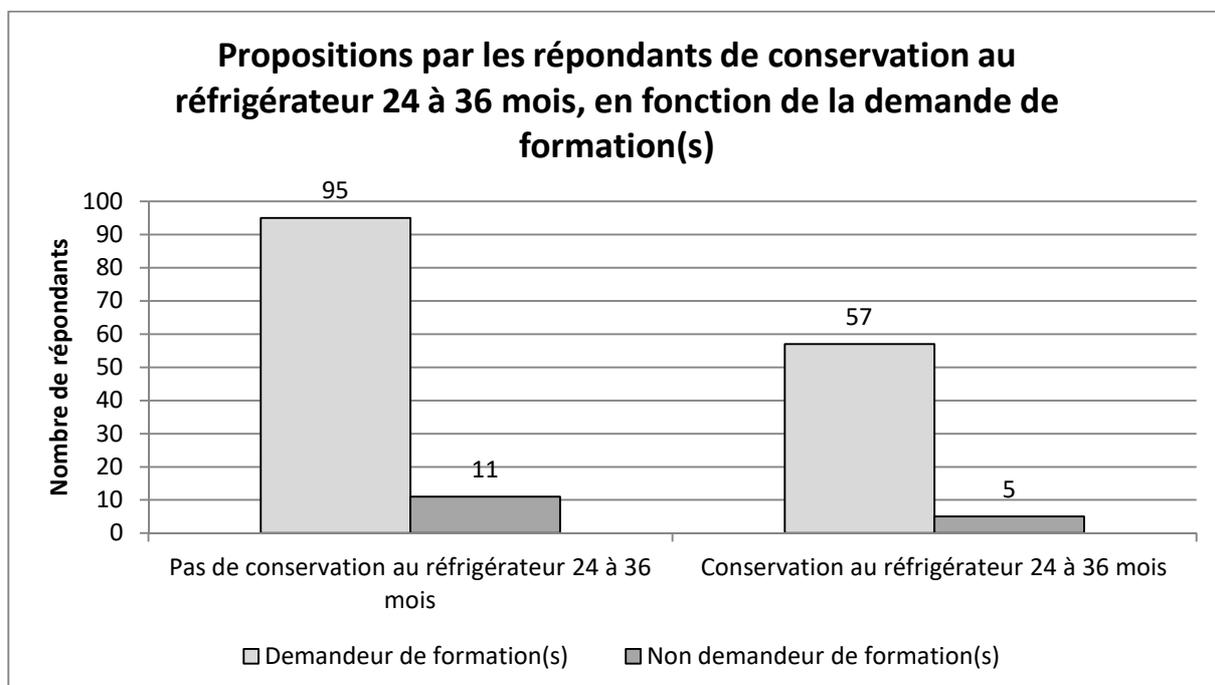


Figure 60 : Propositions par les répondants de conservation au réfrigérateur 24 à 36 mois, en fonction de la demande de formation(s). Pas de relation significative

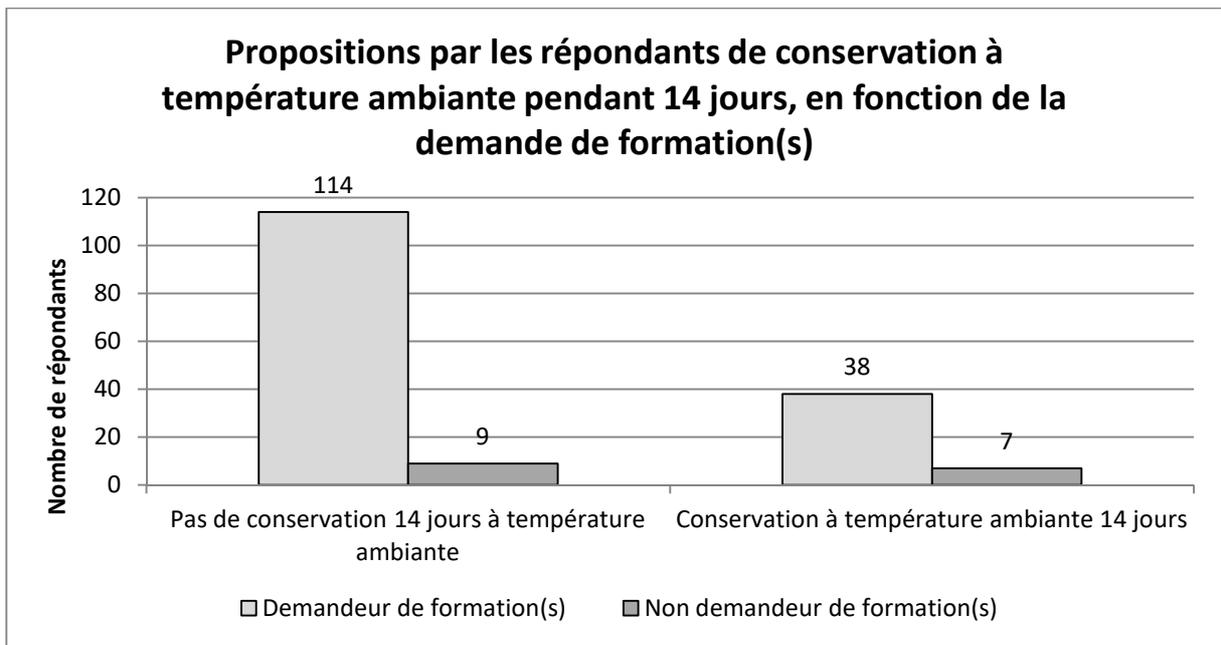


Figure 61 : Propositions par les répondants de conservation à température ambiante pendant 14 jours, en fonction de la demande de formation(s). Pas de relation significative

3) Procédure d'administration

L'analyse des tableaux de contingence des réponses à la question sur les procédures d'administration ne révèle pas de liens significatifs à l'item sur la désinfection préalable. (Cf. figure 62) De même pour les items sur un massage suite à l'injection ou sur le traitement (poubelle ou non) du stylo pré-rempli utilisé. (Cf. figures 63 et 64) En revanche, la proposition "Il faut toujours varier le site d'injection de quelques centimètres" montre une diminution significative de réponse exacte pour le groupe qui sent "Suffisamment formé". (Cf. figure 65) Comme il n'y a en tout que deux répondants qui indiquent un même site d'injection (un par groupe), cela indique que significativement plus de répondants du groupe "suffisamment formé" ne se prononcent pas sur la question.

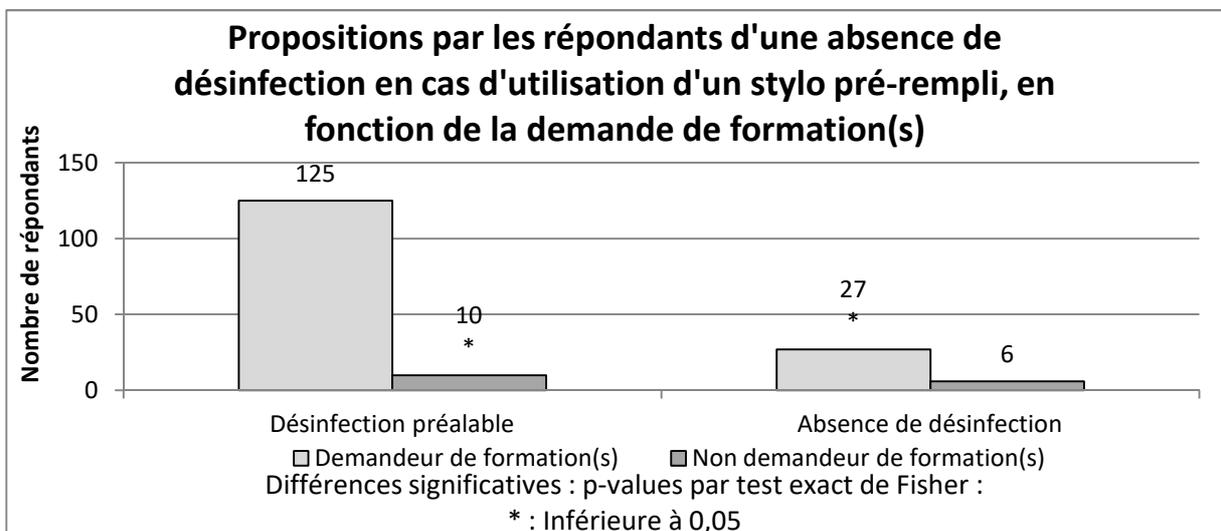


Figure 62 : Propositions par les répondants d'une absence de désinfection en cas d'utilisation d'un stylo pré-rempli, en fonction de la demande de formation(s)

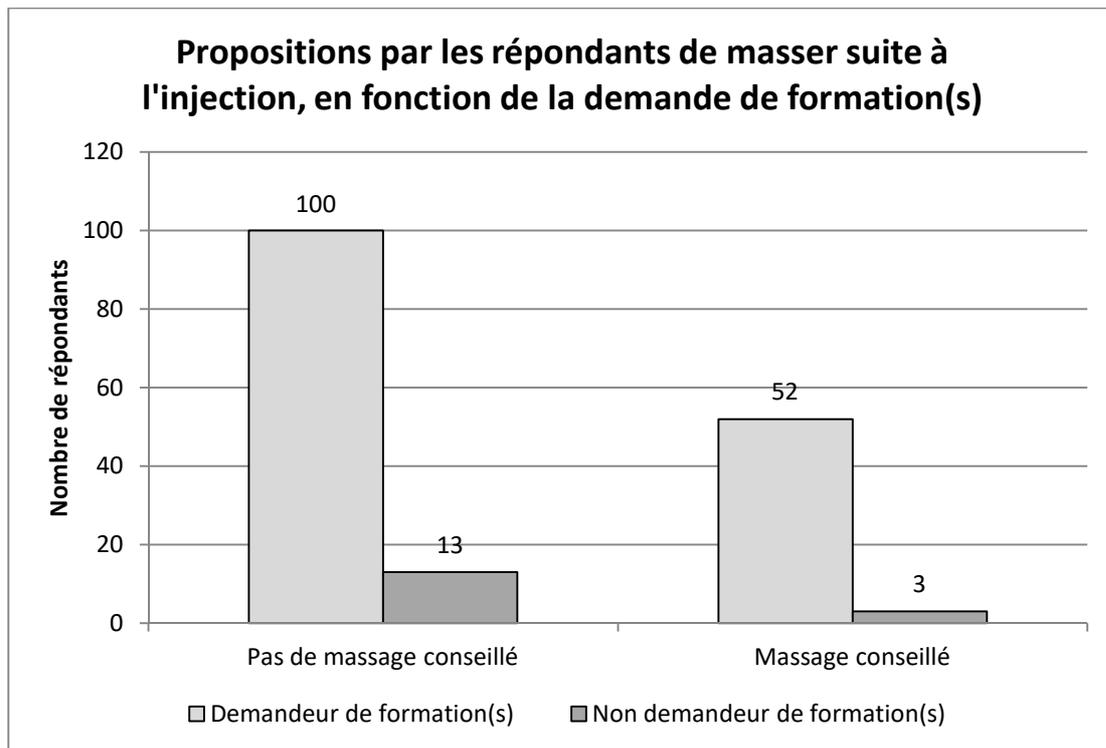


Figure 63 : Propositions par les répondants de masser suite à l'injection, en fonction de la demande de formation(s). Pas de relation significative

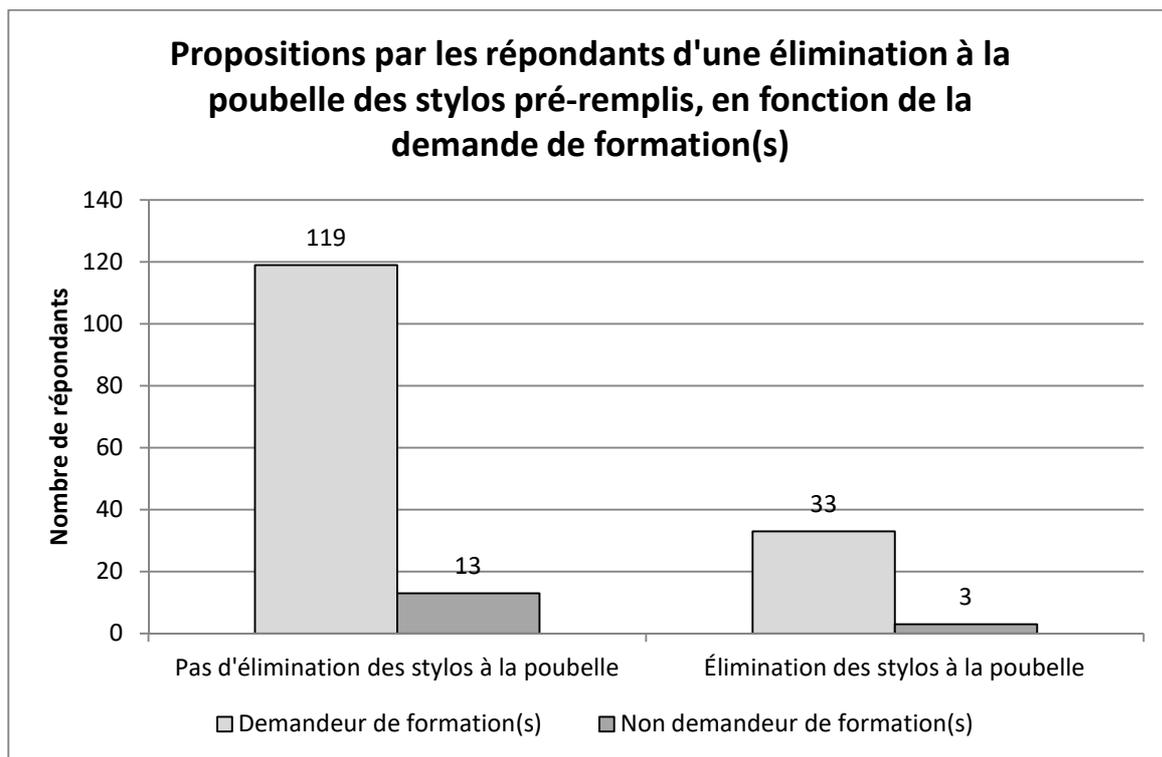


Figure 64 : Propositions par les répondants d'une élimination à la poubelle des stylos pré-remplis, en fonction de la demande de formation(s). Pas de relation significative

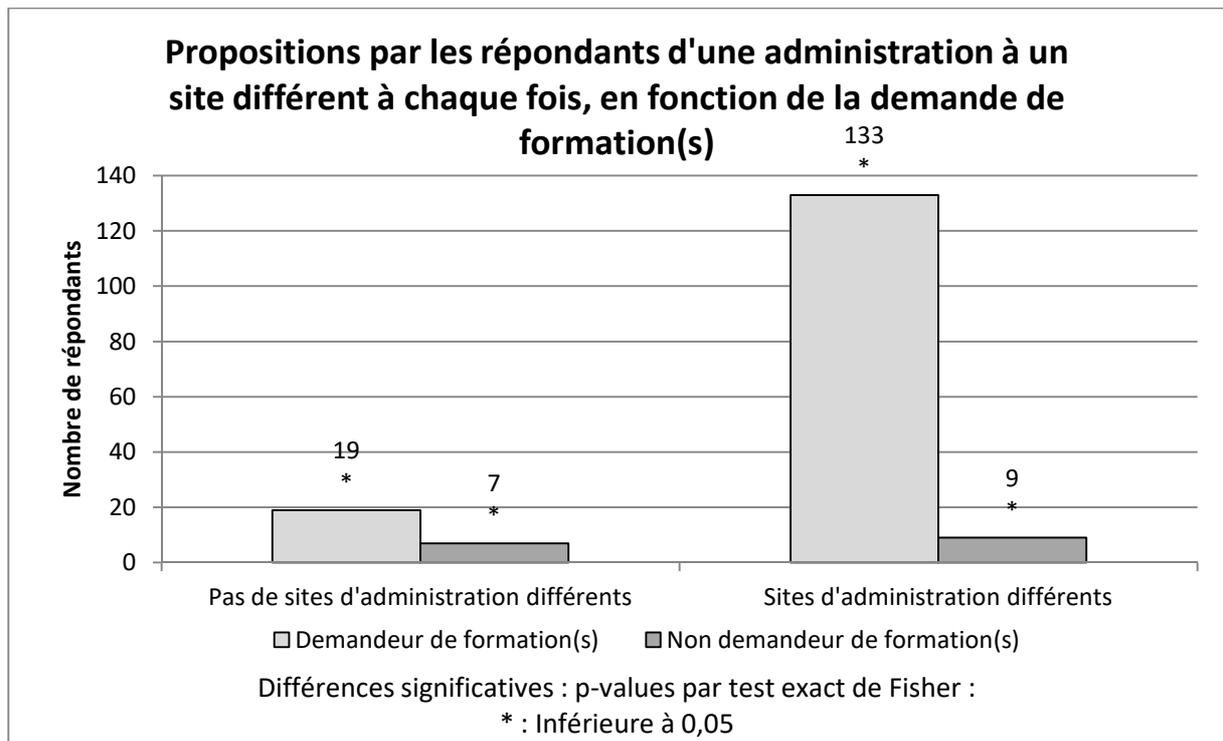


Figure 65 : Propositions par les répondants d'une administration à un site différent à chaque fois, en fonction de la demande de formation(s)

4) Don de sang

L'analyse du tableau de contingence entre les critères "Suffisamment formé" et "Don de sang impossible" ne révèle aucun lien significatif. (Cf. figure 66) Il y'a donc autant de chances que les deux groupes de répondants donnent cette réponse (72,0% de réponses positives sur l'ensemble des répondants).

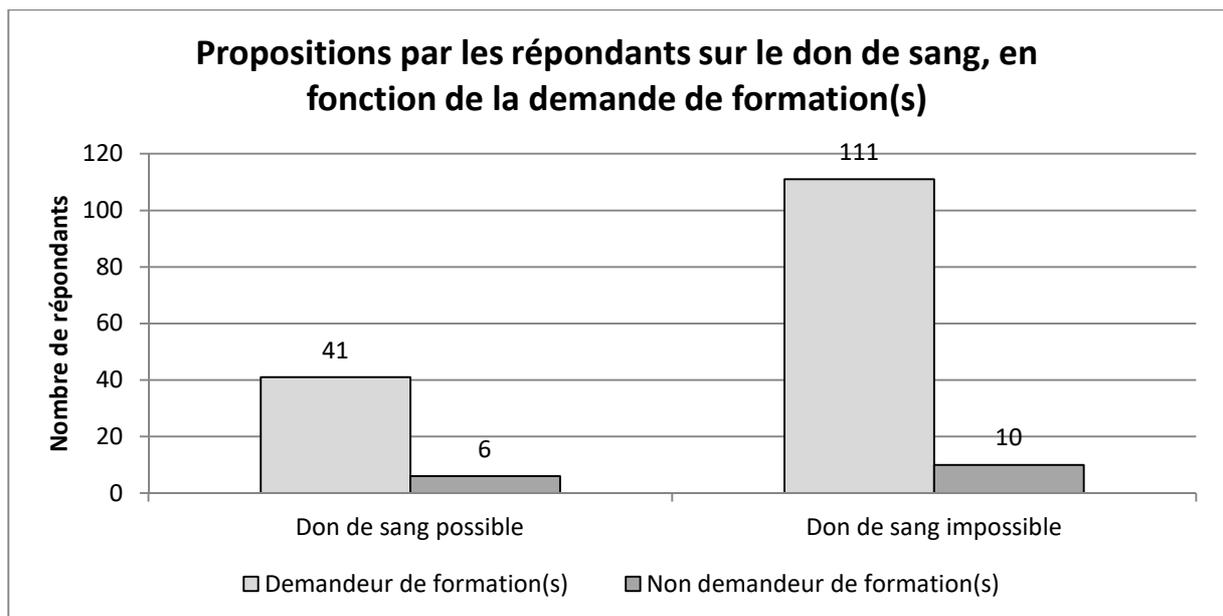


Figure 66 : Propositions par les répondants sur le don de sang, en fonction de la demande de formation(s). Pas de relation significative

5) Législation de la prescription

L'analyse du tableau de contingence par test exact de Fisher entre le critère "Suffisamment formé" et une réponse intégralement correcte à la question sur les conditions de prescription de l'Adalimumab ne révèle aucun lien significatif. (Cf. figure 67)

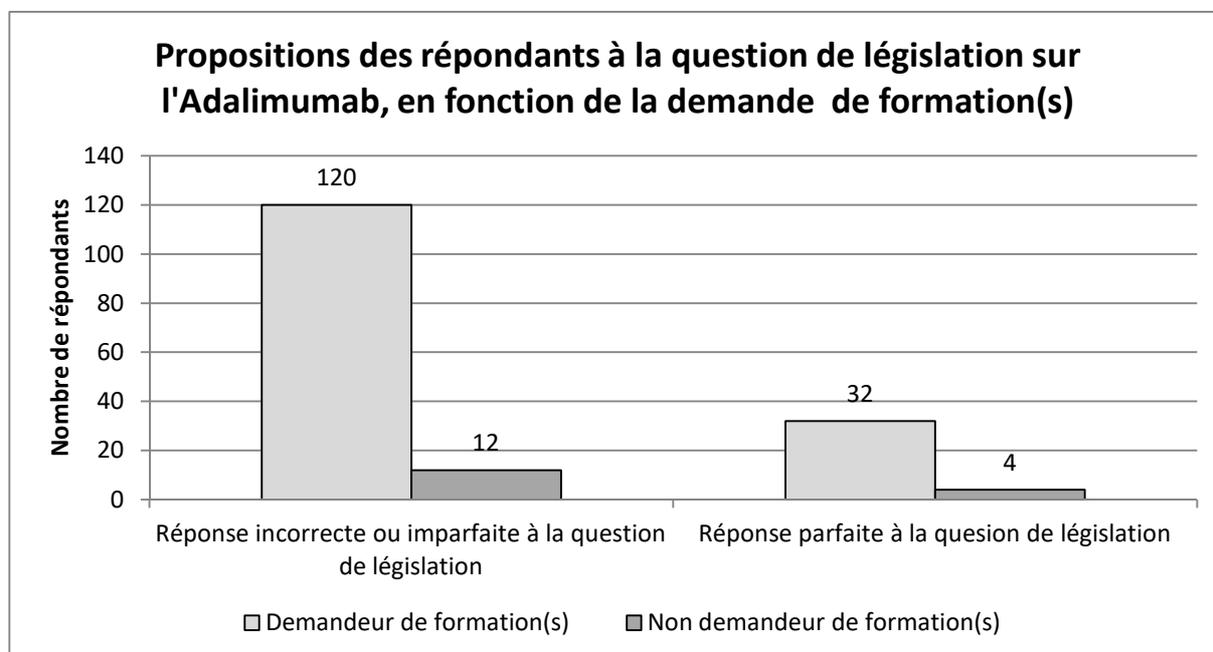


Figure 67 : Propositions des répondants à la question de législation sur l'Adalimumab, en fonction de la demande de formation(s). Pas de relation significative

6) Conclusions sur le statut "Suffisamment formé"

À de rares exceptions près, le sentiment d'être "Suffisamment formé" ne révèle pas de différences significatives de réponses parmi les questions de validation des connaissances, par rapport au statut "Demandeur de formation(s)". De plus, l'analyse du tableau de contingence entre le statut officinal et ce sentiment de formation suffisante ne relève pas non plus de différence significative. (Cf. figure 68) Aucune relation significative, n'est non plus relevée entre la présence ou non de patients traités par Adalimumab au sein de l'officine et le sentiment d'être suffisamment bien formé. (Cf. figure 69) L'absence de patients n'a donc pas d'effet sur ce sentiment. J'en déduis que les besoins de formation seraient en réalité les mêmes entre les deux catégories de répondants "Suffisamment formé" et "Demandeur de formation(s)".

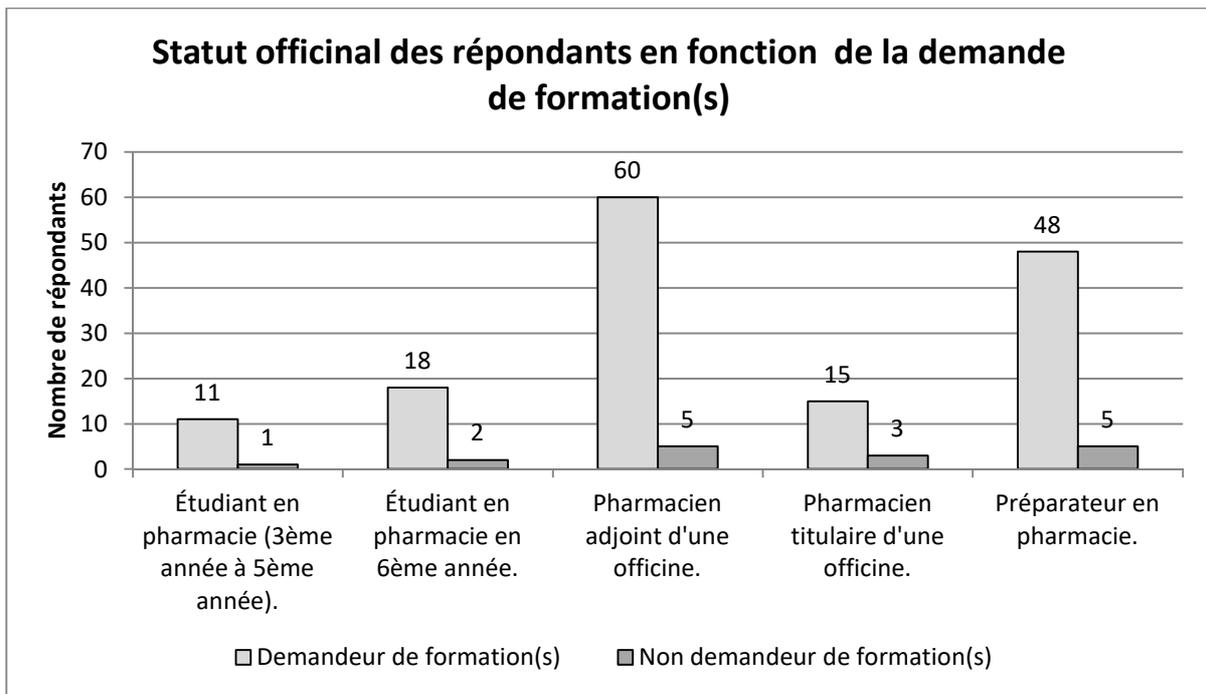


Figure 68 : Statut officinal des répondants en fonction de la demande de formation(s). Pas de relation significative

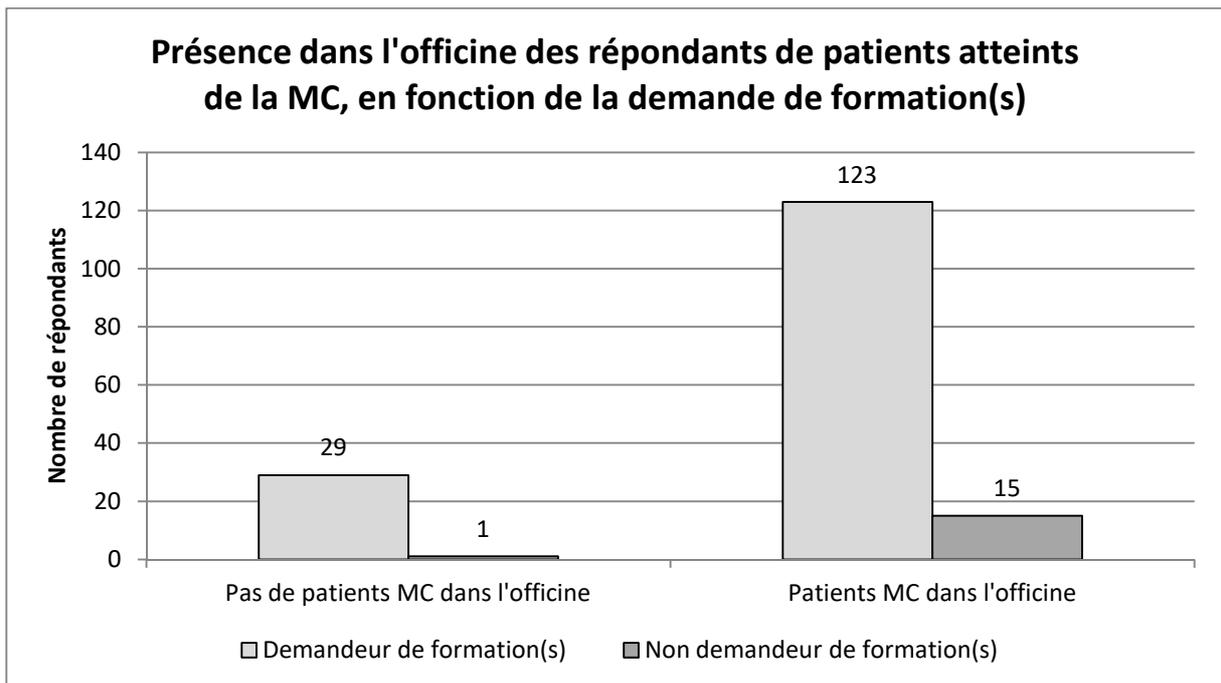


Figure 69 : Présence dans l'officine des répondants de patients atteints de la MC, en fonction de la demande de formation(s). Pas de relation significative

E) Les conseils complémentaires

1) Conservation

La réponse de conseils complémentaires liés à la conservation est apportée par 112 répondants (67,5%). La réponse "congélation" est cependant revenue chez 28 des répondants (16,7%). Parmi les répondants qui ont dit donner des conseils liés à la conservation, elle revient 16 fois soit 14,3% de ces répondants. Il n'y a aucun lien de significativité entre les deux types de réponses alors qu'on aurait dû s'attendre à ce que cette réponse de congélation soit significativement moins donnée si le répondant apporte à la délivrance des conseils de conservation. (Cf. figure 70) Par ailleurs, il n'y a pas non plus de lien significatif entre l'absence dans l'officine de patients traités pour une MC et la réponse de la congélation. (Cf. figure 71) Un test du chi-deux entre les variables "Congélation" et "Site différent" montre de son côté un lien significatif, avec une diminution de la proposition d'utiliser un site différent en cas de réponse de congélation ($p=0,001$). (Cf. figure 72) Cette corrélation entre ces deux questions de validation semble donc montrer des connaissances insuffisantes de ces répondants sur le traitement. Il n'y a pas non plus de lien significatif entre cet apport de conseils et la réponse d'une conservation possible à température ambiante pendant maximum 14 jours, et 79 des répondants (47,0%) ne se prononcent pas sur une conservation à température ambiante. Il n'y a pourtant aucun lien significatif entre l'apport de conseils et cette absence de réponse. (Cf. figures 73 et 74)

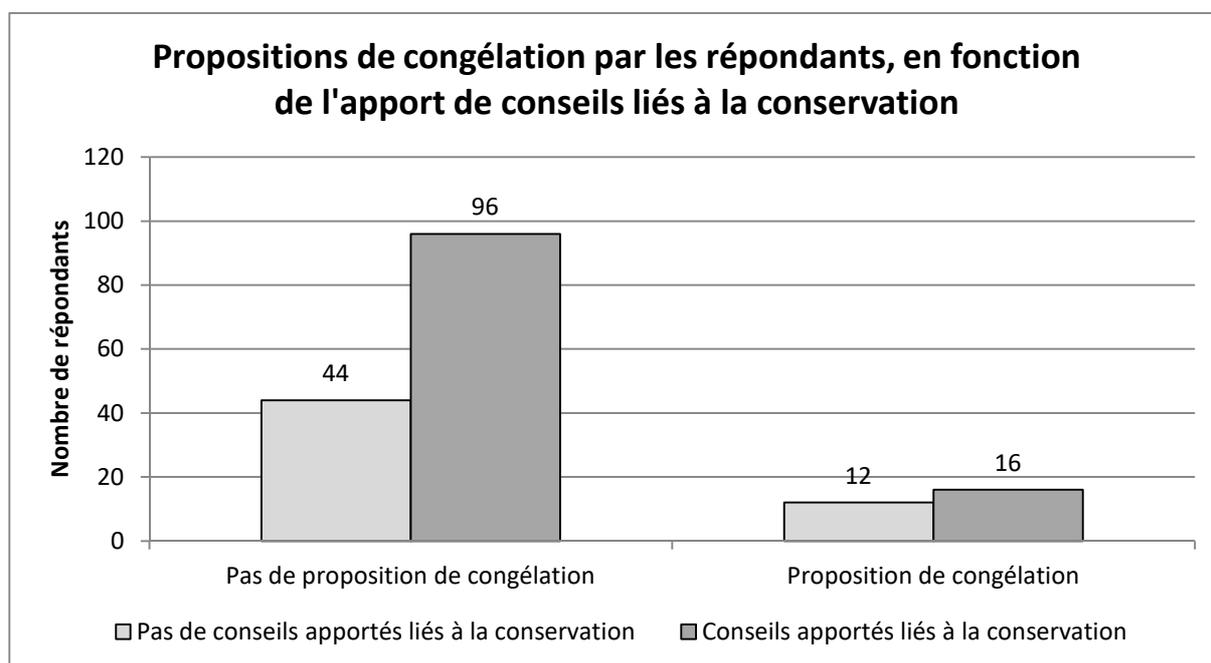


Figure 70 : Propositions de congélation par les répondants, en fonction de l'apport de conseils liés à la conservation. Pas de relation significative

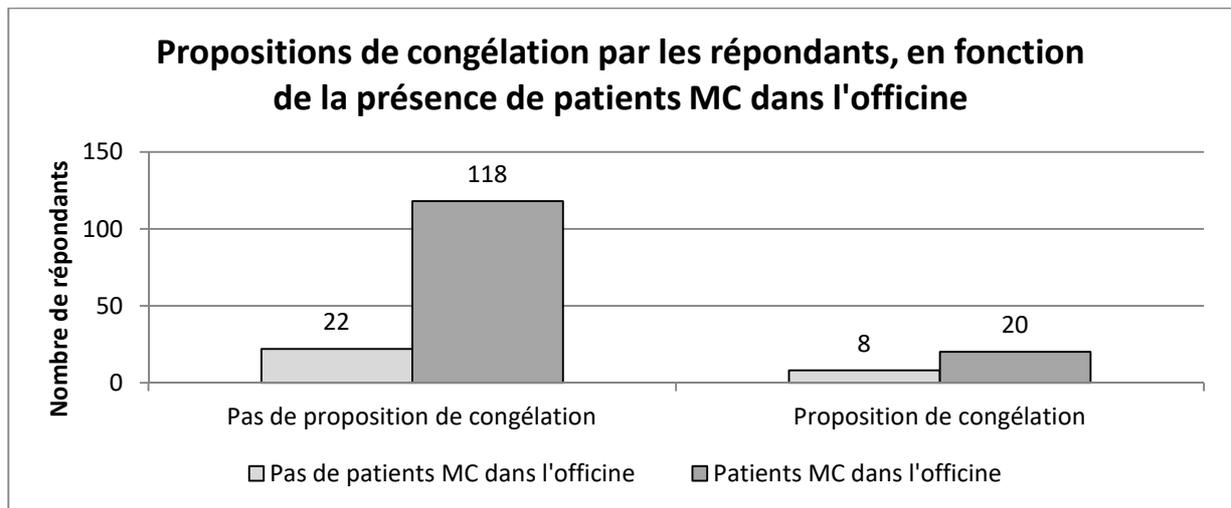


Figure 71 : Propositions de congélation par les répondants, en fonction de la présence de patients MC dans l'officine. Pas de relation significative

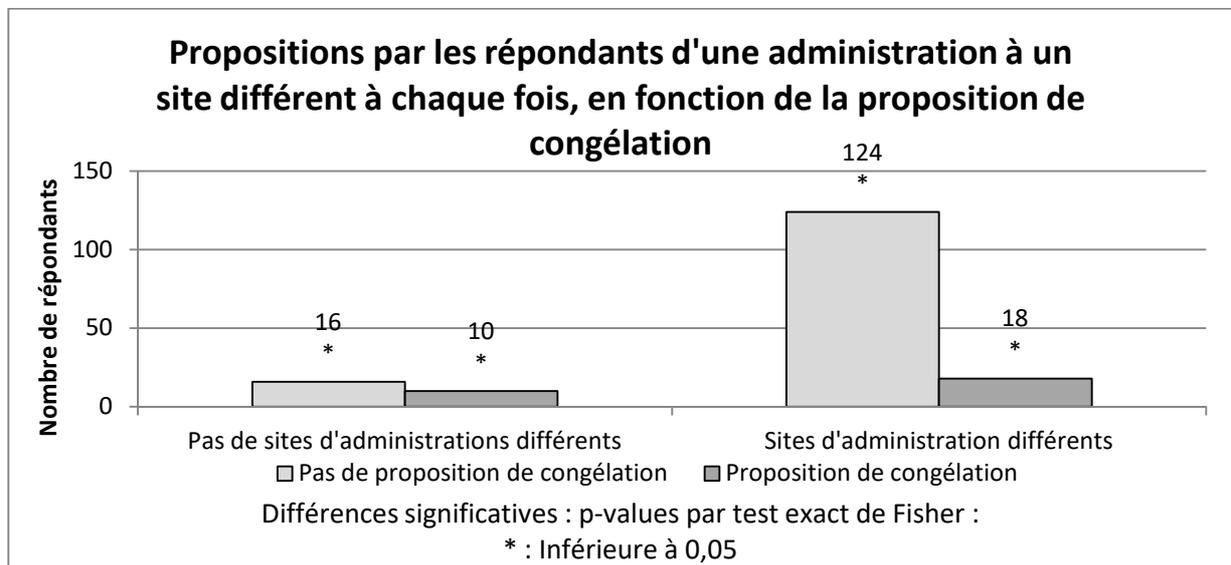


Figure 72 : Propositions par les répondants d'une administration à un site différent à chaque fois, en fonction de la proposition de congélation.

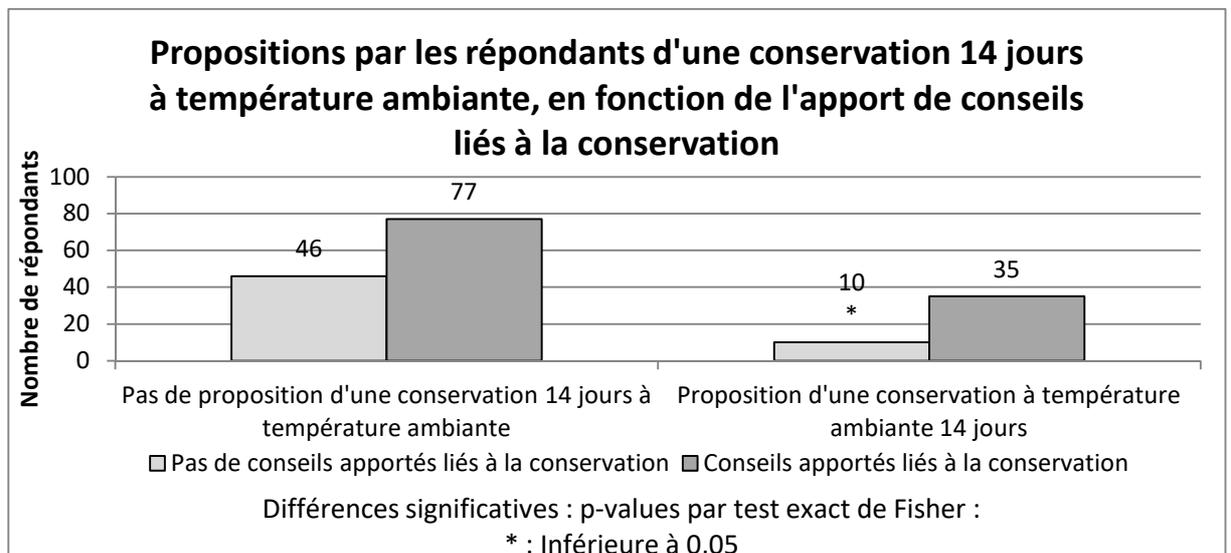


Figure 73 : Propositions par les répondants d'une conservation 14 jours à température ambiante, en fonction de l'apport de conseils liés à la conservation.

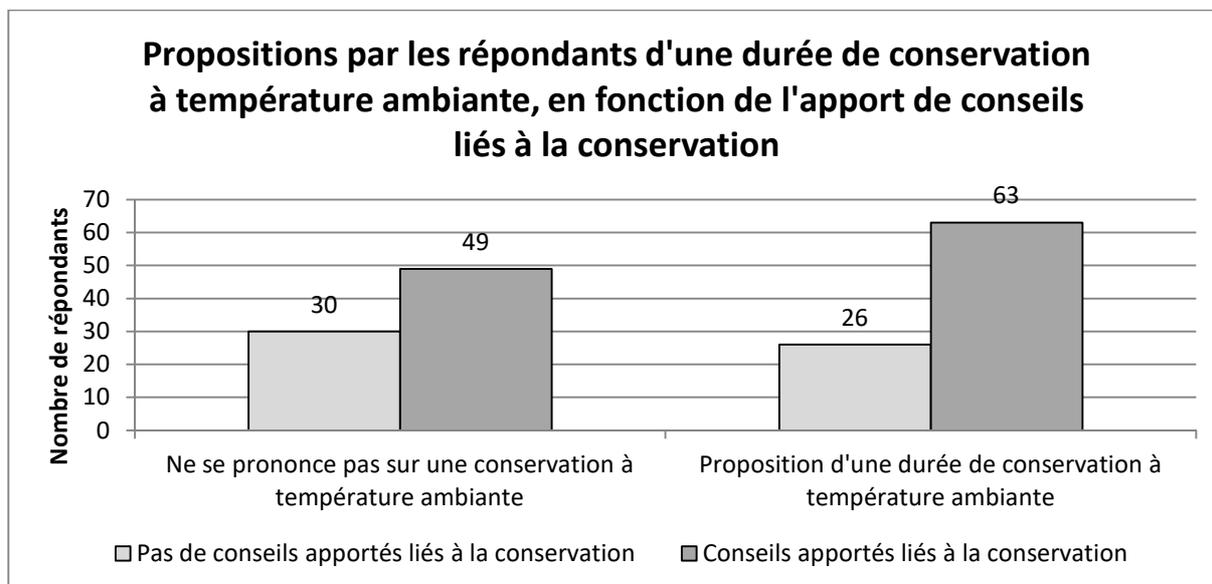


Figure 74 : Propositions par les répondants d'une durée de conservation à température ambiante, en fonction de l'apport de conseils liés à la conservation. Pas de relation significative

2) Effets indésirables

Un conseil complémentaire à la délivrance concernant les effets indésirables est apporté par 41 des répondants (27,7%). Il n'y a cependant un lien significatif entre ce conseil et la note reçue aux questions d'effets secondaires, à l'exception des réponses qui ont obtenu la note de 8 qui voient une augmentation significative du nombre de conseils liés aux effets secondaires ($p=0,030$). (Cf. figure 75)

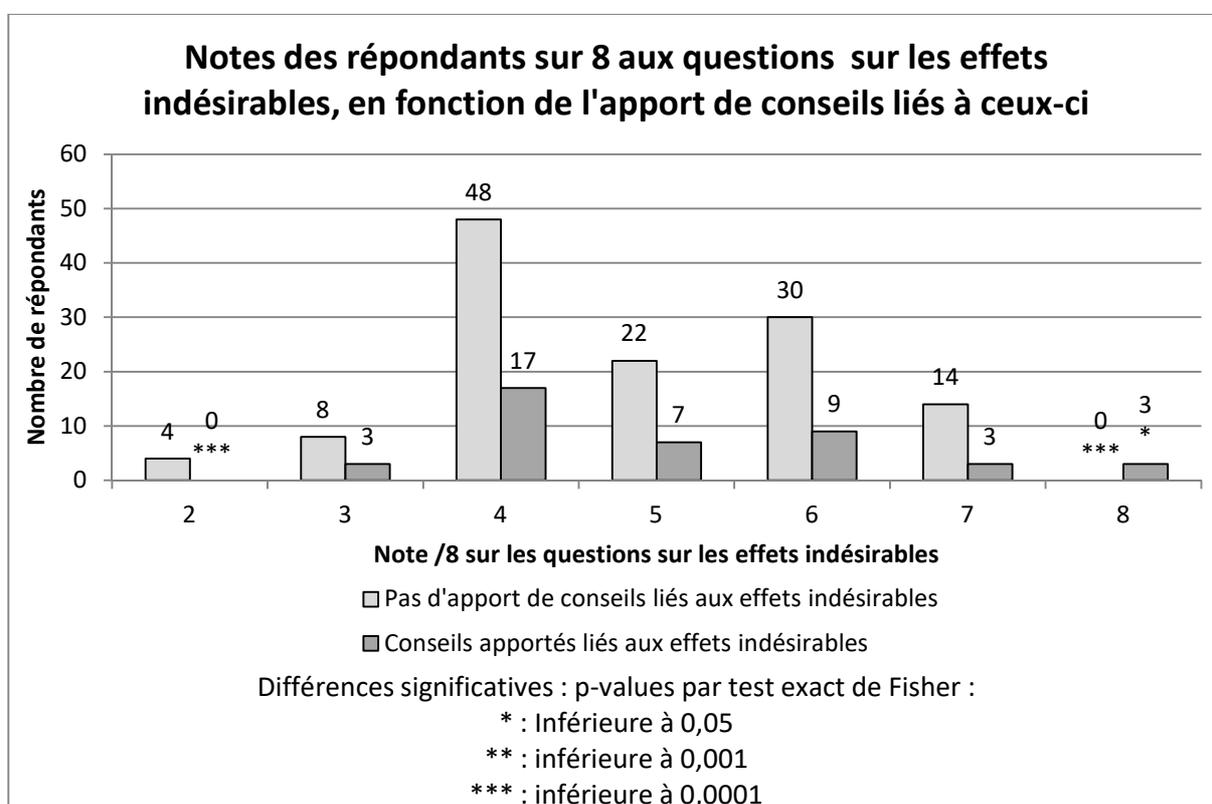


Figure 75 : Notes des répondants sur 8 aux questions sur les effets indésirables, en fonction de l'apport de conseils liés à ceux-ci.

3) Procédure d'administration

Des conseils complémentaires liés à la procédure d'administration sont apportés dans 82 cas (48,8%). Pourtant, le seul item à la question de validation qui voit une relation significative de lien est l'item "il faut toujours varier le site d'injection de quelques centimètre" (test de chi-deux à $p=0,045$). Les autres items n'ont pas de lien significatif. (Cf. figures 76, 77, 78 et 79)

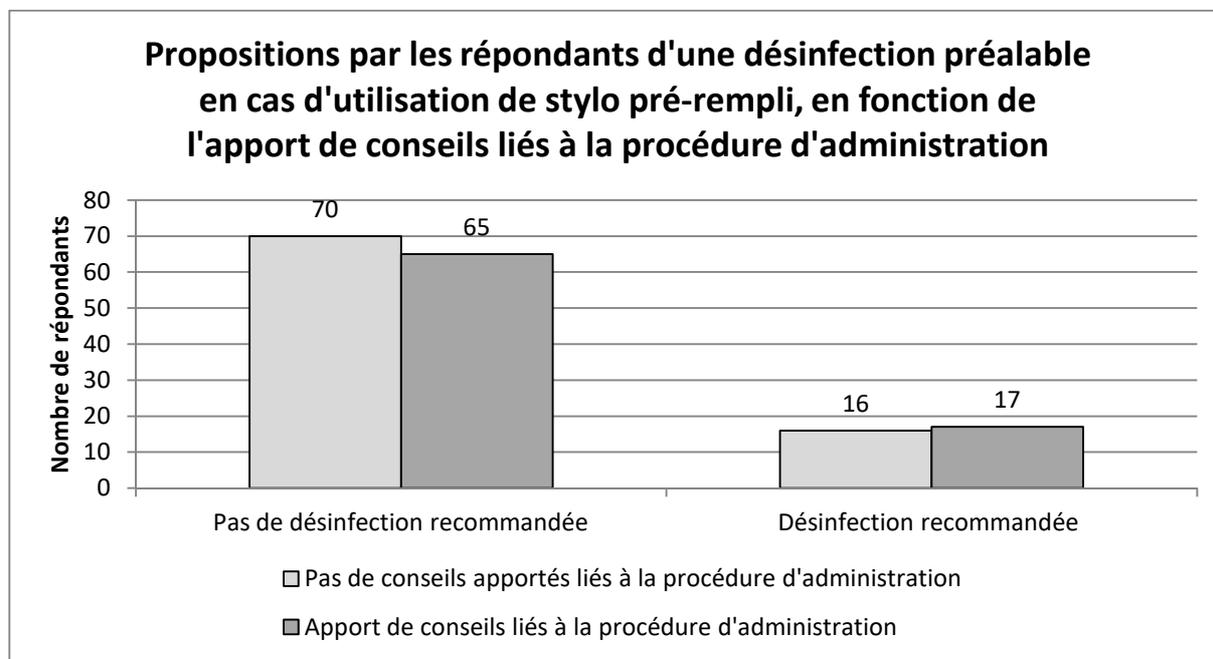


Figure 76 : Propositions par les répondants d'une désinfection préalable en cas d'utilisation de stylo pré-rempli, en fonction de l'apport de conseils liés à la procédure d'administration. Pas de relations significatives.

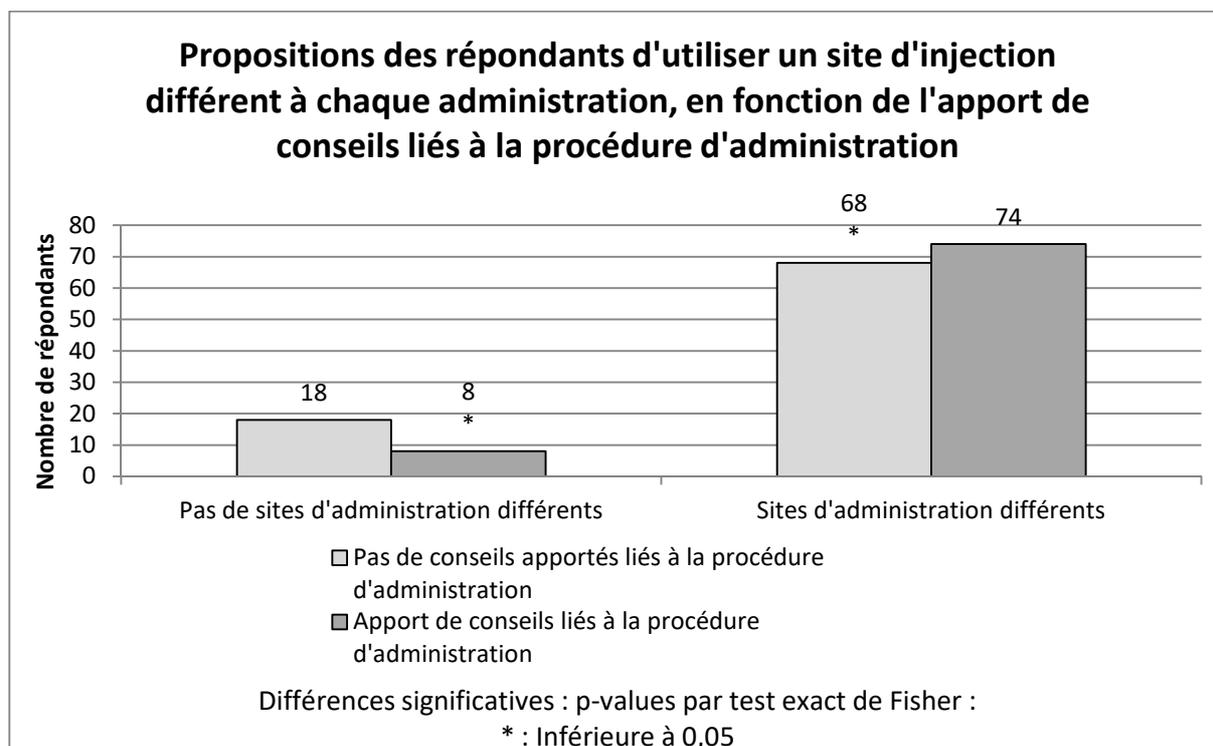


Figure 77 : Propositions des répondants d'utiliser un site d'injection différent à chaque administration, en fonction de l'apport de conseils liés à la procédure d'administration.

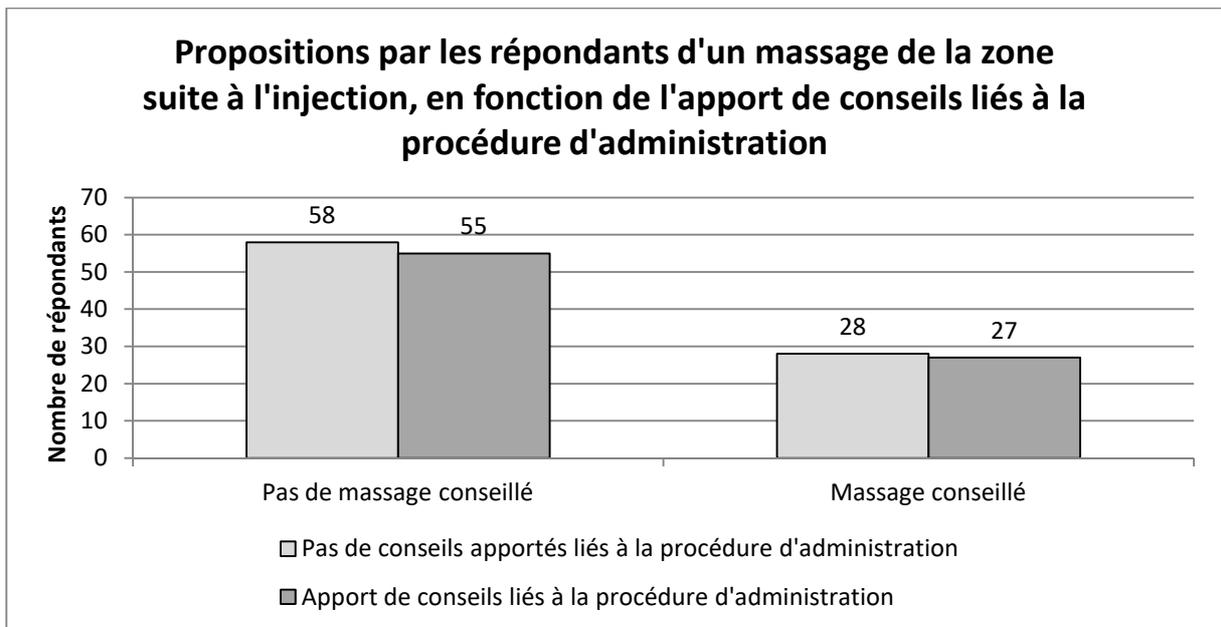


Figure 78 : Propositions par les répondants d'un massage de la zone suite à l'injection, en fonction de l'apport de conseils liés à la procédure d'administration. Pas de relation significative

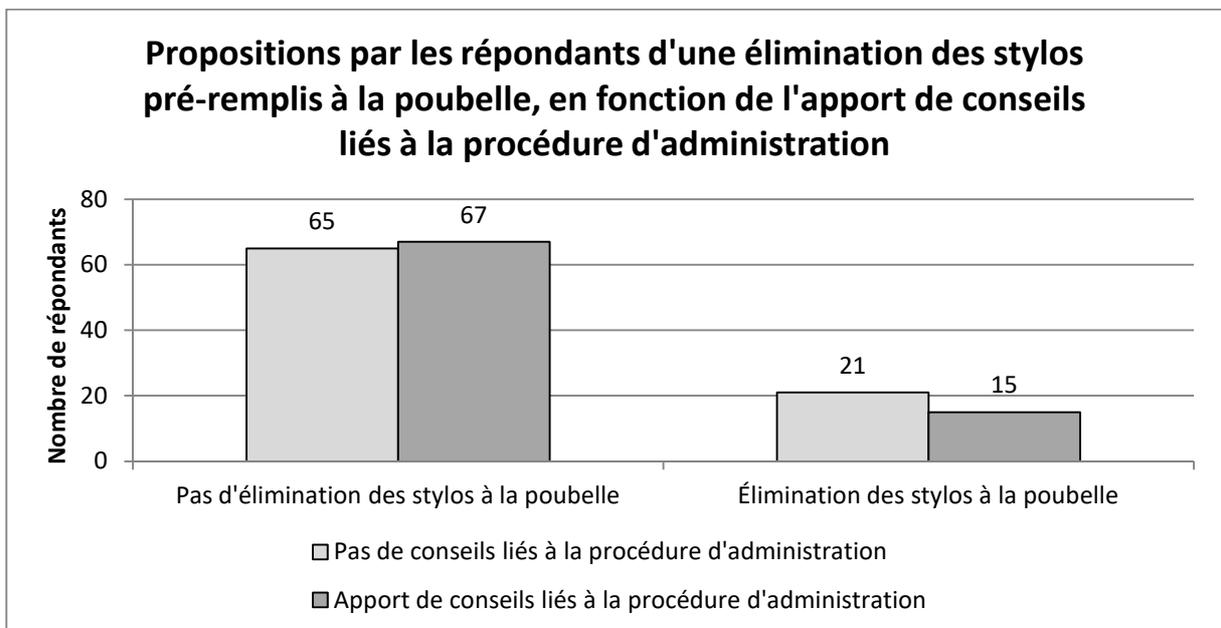


Figure 79 : Propositions par les répondants d'une élimination des stylos pré-remplis à la poubelle, en fonction de l'apport de conseils liés à la procédure d'administration. Pas de relation significative

II) Discussion

A) Représentativité du questionnaire

L'objectif préliminaire de 100 à 150 réponses a été atteint et dépassé avec 168 répondants. On peut s'interroger sur la représentativité du questionnaire. Au 1^{er} janvier 2019, 74 115 pharmaciens sont inscrits à l'Ordre National des Pharmaciens, dont 37,1% (soit 27 497) inscrits en section D (adjoints) et 35,5% (soit 26311) en

section A (titulaires). Cela correspond donc à 53808 pharmaciens. Le numerus clausus national d'entrée en études de pharmacie entre 2013 (2019 moins six ans) et 2016 (2019 moins trois ans) est au total de 12 386. La période 2013-2016 correspond à l'entrée estimée en études de pharmacie des répondants étudiants. En estimant que la proportion d'étudiants se tournant vers l'officine est identique à celle des pharmaciens inscrits à l'Ordre, on obtient 8992 étudiants se destinant à l'officine. (150) Le nombre de préparateurs en pharmacie est estimé à 60 000. Le nombre total de personnel dans les équipes d'officine est donc estimé à 126194. On obtient alors une population totale avec les pourcentages estimés de 7,1% d'étudiants, 21,8% de pharmaciens adjoints, 20,8% de pharmaciens titulaires (42,6% de pharmaciens au total) et 47,5% de préparateurs.

La détermination de la taille nécessaire d'un échantillon pour une population donnée est :

$$n = \frac{Z^2 * p * (1 - p)}{m^2}$$

Avec n la taille nécessaire de l'échantillon
 Z le niveau de confiance (=1,96 pour un IC à 95%)
 p la proportion dans la population
 m la marge d'erreur

Pour obtenir un IC 95% avec une marge d'erreur de 5% sur une telle population, l'échantillon aurait dû comporter 383 répondants du fait de la forte proportion de préparateurs. Par rapport à la proportion d'étudiants, un échantillon de 101 répondants aurait suffi. Pour les pharmaciens adjoints, un échantillon de 262 répondants aurait été nécessaire. Enfin pour les pharmaciens titulaires c'est un échantillon de 253 répondants qui aurait été nécessaire. Pour obtenir une représentativité avec un IC à 95% et une marge d'erreur à 5%, l'échantillon collecté aurait donc dû comporter 383 réponses.

On va donc chercher à connaître la marge d'erreur de l'échantillon réalisé pour chaque statut dans l'officine :

$$m = Z \sqrt{\frac{p * (1 - p)}{n}}$$

Il en ressort que pour un IC à 95% la marge d'erreur pour les étudiants est de 3,9%. Pour les pharmaciens adjoints elle est de 6,2% et pour les titulaires de 6,1%. La marge d'erreur pour les préparateurs est donc la plus importante avec 7,6%. La représentativité n'est donc pas parfaite au regard du critère d'un IC à 95% avec une marge d'erreur de 5%. Cependant, pour un tel questionnaire, avec un tel mode de diffusion, une marge d'erreur maximale de 7,6% pour un IC à 95% semble acceptable.

En ce qui concerne la représentativité du questionnaire, on peut également s'interroger, au delà du rapport échantillon-population des équipes officinales. En effet, le mode de diffusion présente malheureusement deux biais de sélection. Tout d'abord l'échantillonnage n'est pas randomisé et a été constitué au sein de la

population qui participe volontairement à ce genre d'études et de questionnaires. Ensuite, il est possible que de potentiels répondants se soient limités et n'aient finalement pas complété le questionnaire, par peur de l'évaluation ou par manque d'assurance. Il est malheureusement impossible de disposer de données sur les questions :

- Parmi ceux qui ont vu diffusé le questionnaire, qui s'y est intéressé et a rempli le questionnaire ?
- Qui s'est arrêté en cours de questionnaire sans le compléter, et pourquoi ?
- Quelle est la représentativité des répondants sur un besoin de formation ?

Cette interrogation apparaît car parmi les retours, un cas a été rapporté de personne qui n'a initialement pas été au bout du questionnaire en se disant "je n'y connais rien". Finalement la personne a repris le questionnaire et l'a complété en pensant que ce genre de réponses pourrait précisément être utile à l'étude. La question peut se poser du nombre de cas similaires qui n'auraient pas poussé jusque là.

B) Faiblesses du questionnaire

Plusieurs faiblesses sont apparues à l'usage du questionnaire.

De façon générale, l'absence de case "Je ne sais pas", combiné à des réponses informatiques rendues obligatoires pour terminer le questionnaire, peut avoir poussé certains répondants à des réponses aléatoires pour les questions de connaissances. L'absence de cette case était cependant volontaire : en "cas de comptoir" avec un patient demandeur, une réponse est attendue (il est cependant évident qu'en cas de méconnaissances le personnel officinal devra alors se renseigner avant de répondre). Ce biais possible est à prendre en compte, en particulier pour les questions sur les effets indésirables et sur le don de sang.

Pour la question visant à déterminer si les répondants avaient dans leur patientèle des patients traités par Adalimumab pour la MC, l'estimation n'est pas toujours facile car l'Adalimumab n'a pas que la MC pour indication, et la pharmacie n'est pas toujours au courant de la pathologie pour laquelle il a été prescrit (le statut du prescripteur ou des prescriptions concomitantes peuvent aider à le déterminer dans certains cas, mais il peut être difficile pour la pharmacie de différencier l'indication MC de l'indication RCH). Cependant ce nombre n'était demandé que pour estimation et pour avoir une indication de la probabilité que le répondant se retrouve au comptoir à faire une dispensation de ce traitement. Quelque soit l'indication, les conseils associés au traitement restent les mêmes, seuls ceux liés à la pathologie peuvent changer.

Pour les questions sur les lieux de formation, le lieu de formation professionnelle initiale est indiqué comme étant la "Faculté". Cette dénomination est exacte pour les pharmaciens mais pas pour les préparateurs qui sont formés par les

CFA (Centre de Formation d'Apprentis) pour préparer leur Brevet Professionnel de préparateur en pharmacie. Cela peut expliquer la différence significative de réponses à l'item "faculté" pour les préparateurs (seules 13,2% de réponses malgré 66% de répondants de moins de 40 ans).

Pour les questions sur le tabagisme et sur la contraception, les fréquences indiquées sont subjectives. Il est généralement conseillé d'utiliser dans un questionnaire des fréquences chiffrées lorsque c'est possible, pour limiter un biais lié à une évaluation subjective par le répondant. "Fréquemment" ne signifiera ainsi pas la même chose pour deux répondants différents. Cependant dans ce cas précis, il était difficile d'évaluer les chiffres de fréquences à demander. Une estimation subjective de la fréquence a donc été nécessaire.

Sur les effets indésirables de l'Adalimumab, une question sur la fièvre ou les risques accrus d'infection aurait pu être pertinente. Ce risque étant généralement le mieux connu pour cette thérapeutique, la question n'a pas été intégrée au questionnaire pour le raccourcir. Cependant, a posteriori, cette problématique aurait mérité sa place dans le questionnaire et aurait permis une analyse plus fine du rapport entre les conseils apportés liés aux effets indésirables et les questions de validation. En effet, si le conseil apporté concerne la fièvre ou le risque infectieux, le lien avec la question de validation sur les effets indésirables n'est pas perceptible.

Enfin, pour la question sur le déroulement de l'administration, il est apparu alors que le questionnaire était en fin de publication que les items "Injection à 45°" et "Injection à 90°" n'étaient pas suffisamment explicites. En effet, l'injection à 90° est réalisée avec un stylo pré-rempli alors que l'injection à 45° est réalisée avec une seringue. Le but initial de cette question était un questionnement sur l'utilisation du stylo, mais, en l'absence de cette précision, les réponses à cette question ne sont pas interprétables.

C) Conséquences du questionnaire

1) Une envie / un besoin de formation

Ce questionnaire a permis de révéler une envie ou un besoin de formation apparent pour une majorité des répondants. Ce sont 90,5% des répondants qui expriment un sentiment de formation insuffisante. Et que ce sentiment soit exprimé ou non, les résultats aux questions de connaissances sont similaires. En dehors du questionnaire, un certain nombre de retours expriment un fort sentiment d'insuffisance de la formation sur cette thérapeutique.

Seulement 6,6% des répondants interrogent fréquemment ou systématiquement un patient lors de la dispensation sur une consommation tabagique. La moitié ne le fait jamais. Et pourtant l'arrêt de la consommation du tabac serait particulièrement profitable pour un patient qui a visiblement une maladie de Crohn aux conséquences importantes sur sa qualité de vie.

Un quart des répondants interrogent fréquemment ou systématiquement une patiente sur la présence d'une contraception chez une femme en âge de procréer. Le pourcentage est donc bien plus élevé que pour le tabac, alors qu'au final les conséquences des deux questions ne sont pas les mêmes : le tabac est un facteur très aggravant de la MC, alors que l'impact négatif du traitement sur la grossesse survient en toute fin de grossesse parce que l'enfant à naître sera immunodéprimé. Il est vrai que débuter une grossesse en cours de poussée de la maladie est déconseillé, mais il ne s'agit pas là d'une problématique liée au traitement.

À la question sur les effets indésirables, on retrouve seulement 37,5% réponses positives sur la production d'auto-anticorps alors qu'il s'agit d'un mécanisme d'échappement thérapeutique. De même, l'augmentation du risque de cancers est retrouvée dans seulement 44,6% des réponses. Les effets secondaires non rapportés pour l'Adalimumab sont eux rapportés entre 65% et 90% des réponses selon l'effet.

À la question sur la conservation de l'Adalimumab, seules 23 réponses sont intégralement bonnes (13,7%). Seulement 45 des répondants (26,8%) indiquent une conservation possible à température ambiante pendant 14 jours au maximum. Il y a 40 des répondants (23,8%) qui ne se prononcent pas sur une conservation au réfrigérateur. Et pire, 28 réponses (16,7%) indiquent une congélation possible, y compris parmi des répondants qui se sentent suffisamment formés (4 soit le quart de ce groupe) et ne demandent donc pas de formations supplémentaires. Parmi les réponses revendiquant un conseil complémentaire lié à la conservation (112 réponses soit 67,5%), ce sont 16 d'entre elles qui comportent la réponse de la congélation dans la question de validation (14,3%) !

La formulation de la question présentait les trois modes de conservation à la suite précisément pour éviter qu'un répondant ne coche une case de congélation en pensant indiquer la réfrigération. Cette formulation semble avoir été efficace, seules 2 personnes ayant coché la congélation ont également donné une réponse de conservation à température ambiante, ce qui pourrait être dû à une erreur de lecture.

Les autres réponses de conservation par congélation sont très surprenantes car, bien qu'il s'agisse d'un traitement relativement récent, il commence à être connu par les équipes officinales. Ces réponses sont difficiles à expliquer autrement que par une mauvaise connaissance des procédures de conservation du traitement : très peu des répondants parmi ceux qui ont choisi la congélation n'ont proposé un autre mode de conservation, et aucun n'a alors proposé les bonnes durées.

Il est cependant peu probable qu'au sein de la pharmacie l'Adalimumab soit conservé dans de mauvaises conditions. Les pharmacies pourvues d'un congélateur sont exceptionnelles (à condition encore qu'il en existe), et à la livraison ce traitement est contenu dans un bac réfrigéré, il est donc plus qu'improbable que la pharmacie ne le stocke pas ensuite dans son enceinte réfrigérée. Il est probable que les répondants qui n'ont pas validé la question de la conservation mais qui indiquent apporter un conseil à la dispensation lié à la conservation, indiquent principalement de conserver le traitement au réfrigérateur.

Les réponses aux questions sur la procédure d'administration, le don du sang et la législation de la prescription, si elles ne sont pas parfaites, sont plus proches

des résultats attendus. Au cours d'une formation éventuelle, il serait toutefois intéressant d'évoquer ces thèmes.

2) Prises de contacts

Les types de formations les plus demandées sont les formations sur place à l'officine (67,1%) ou les formations en ligne (46,7%). Très peu de demandes concernent une formation par les Associations de Patients ou par Patients-Experts, mais est-ce par réelle volonté de ne pas recourir à cette possibilité ou par méconnaissance des actions des associations ou de ce mode de formation ?

Un contact a été pris avec les laboratoires exploitants l'Adalimumab et ses biosimilaires, ainsi qu'avec l'AFA et deux organismes de DPC (également grossistes répartiteurs). Le contexte actuel (période de confinement, début de l'été) peut expliquer les délais d'attente de retours. Des tentatives de contact ultérieures à l'impression de ce manuscrit sont prévues.

Du côté du laboratoire Amgen (Amgevita[®]), il n'y a pas de formations réalisées en officine (il existe cependant des formations en hôpital par les visiteurs médicaux). L'assistance téléphonique d'Amgen peut néanmoins venir en aide aux officinaux en cas de difficultés ou de problèmes liés à l'utilisation de leurs traitements. Le manuscrit de cette thèse sera communiqué à Amgen pour information.

Pour Biogen (Imraldi[®]), le laboratoire m'indique par mail pouvoir fournir aux professionnels de santé une formation spécifique au dispositif Imraldi, à un produit ou au traitement d'une maladie, sans toutefois préciser davantage, et me renvoie au site de l'Agence Européenne des Médicaments.

Je suis actuellement en attente de contact par un responsable pour les laboratoires Abbvie (Humira[®]), Mylan (Hulio[®]) et Sandoz (Hyrimoz[®]), ainsi que pour l'AFA (deux responsables contactés : la personne en charge de l'ETP et des patients Experts, et la personne en charge du suivi de la recherche).

Pour les organismes de DPC, du côté d'OCP, il existe une formation sur les biomédicaments et biosimilaires, sous forme présentielle (20 à 48 participants max/session) qui est destinée aux pharmaciens et aux préparateurs, au prix de 399,98€. Il s'agit d'une session de 7 heures sur une journée. Il n'y a cependant pas eu de formation sur les MICI cette année. Une telle formation a eu lieu l'an dernier et était très demandée. La formation sur les biosimilaires semble moins demandée cette année, suite au changement de législation sur les biosimilaires (suppression de la possibilité de substituer), bien que cette formation soit complète sur les biomédicaments, tout en se concentrant sur les aspects pratiques. Le manuscrit de cette thèse sera communiqué à OCP.

Je suis en attente de contact par un responsable de la CERP. Une formation semble exister sur les biomédicaments et biosimilaires, sous forme non présentielle (e-learning), apparemment uniquement pour les pharmaciens, au prix de 285,7€.

CONCLUSION

La maladie de Crohn est une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin relativement peu répandue. Elle survient chez des patients souvent jeunes, entre 15 et 30 ans, et ses causes ne sont pas encore connues, même si elles pourraient être le produit de facteurs génétiques et environnementaux, voir de facteurs iatrogènes. Cette maladie se manifeste sous la forme de phases de poussée et de phases de rémission dont les principaux symptômes cliniques peuvent fortement impacter la qualité de vie des patients. Ces symptômes se manifestent sous forme de douleurs abdominales, de diarrhées et de grande fatigue.

Il n'existe pas de traitement curatif, mais des traitements anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs sont utilisés comme traitements de crises ou comme traitement de fond pour limiter celles-ci. Une partie de l'approche thérapeutique consiste en l'utilisation de biomédicaments, chez les patients présentant des formes sévères de la maladie, et il est à noter que la chirurgie peut se révéler indispensable comme dernier recours. Les biomédicaments sont une avancée récente de la médecine et de la prise en charge de telles pathologies, sans compter qu'il s'agit de thérapeutiques particulières d'un point de vue de leur législation, de leur mode de conservation ou d'administration et de leur coût.

Un questionnaire a été réalisé auprès des équipes officinales à propos de l'un des ces biomédicaments, l'Adalimumab. Il portait sur les modalités de la dispensation et sur les formations reçues ou voulues par les répondants. Ce questionnaire nous montre en effet l'existence d'une très forte demande de formations supplémentaires, qui est partagée par toutes les professions de l'équipe officinale, aussi bien pharmaciens, que préparateurs ou encore étudiants. Cette demande est présente, que le dispensateur ait, ou non, dans sa patientèle des patients atteints de la maladie de Crohn, traités par Adalimumab. Plusieurs organismes ont récemment été approchés pour tenter de mettre en place de nouvelles approches de formations. De futurs contacts avec ceux-ci pourraient en effet permettre d'apporter aux répondants les formations souhaitées et d'envisager, avec eux, les besoins à venir.

RÉFÉRENCES

1. AFA. L'essentiel - La Maladie de Crohn [Internet]. 2017 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/01-Lessentiel-Maladie-de-Crohn.pdf>
2. Mennequier D. Maladie de Crohn : Atteintes digestives et extra-digestives [Internet]. 2017 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Crohn-Atteintes.php>
3. Assurance Maladie. Maladie de Crohn : symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. 2019 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution>
4. Dray X, Marteau P. Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. *Rev Prat*. 2007;57:2305-11.
5. FMCHGE. Particularités des MICI chez l'enfant [Internet]. 2011 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/particularites-des-mici-chez-lenfant/>
6. Assurance Maladie. Prévalence des ALD [Internet]. 2018 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>
7. Assurance Maladie. Incidence des ALD en 2017 [Internet]. 2018 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/incidence/incidence-des-ald-en-2017.php>
8. DigestScience. EPIMAD : 30 ans au service des malades et de la recherche [Internet]. [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.digestscience.com/fr/actualites/1083-epimad-30-ans-au-service-des-malades-et-de-la-recherche>
9. Observatoire National des MICI. Connaître les dernières données EPIMAD [Internet]. [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/epimad-le-plus-grand-registre-de-malades-au-monde/connaitre-les-donnees-epimad/>
10. Lophaven SN, Lyng E, Burisch J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980–2013: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):961-72.
11. Cortot A, Colombel J-F, Gower-Rousseau C. Epidémiologie et génétique des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *Med Sci (Paris)*. 1993;9:868-74.
12. Jantchou P, Monnet E, Carbonnel F. Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). *Gastroenterol Clin Biol* [Internet]. 2006 [cité 19 avr 2020];30(6-7). Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/129935>
13. Desreumaux P. NOD2/CARD15 et maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29(6-7):696-700.
14. Hugot J-P. Rôle du gène NOD2 dans la maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26(1):13-5.

15. Michetti P. Mieux comprendre pour mieux traiter la maladie de Crohn. *Rev Med Suisse*. 2004;0(2498):24075.
16. Touihri M, Torjmene L, Bani M, Kaabi H, Chaabane M, El Adab S, et al. Fréquences des polymorphismes du gène NOD2/CARD15 dans la population des greffes de moelle osseuse en Tunisie. *Transfus Clin Biol*. 2015;22(4):249.
17. Wang J, Wang X, Yang H, Wu D, Wang L, Qian J. Contribution of the IBD5 locus to inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Hum Genet*. 2011;129(6):597-609.
18. Zhou Y, Zhan C, Huang Y, Liu H. Comprehensive bioinformatics analyses of Crohn's disease. *Mol Med Rep*. 2017;15(4):2267-72.
19. Begon J, Juillerat P, Cornuz J, Clair C. Tabagisme et système digestif : une relation complexe. Partie 1 : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et consommation de tabac. *Rev Med Suisse*. 2015;11(478):1282-7.
20. Sgambato D, Miranda A, Ranaldo R, Federico A, Romano M. The Role of Stress in Inflammatory Bowel Diseases. *Curr Pharm Des*. 2017;23(27):3997-4002.
21. Porter CK, Welsh M, Riddle MS, Nieh C, Boyko EJ, Gackstetter G, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease among participants of the Millennium Cohort: incidence, deployment-related risk factors, and antecedent episodes of infectious gastroenteritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(8):1115-27.
22. Marteau P. Microbiote et MICI [Internet]. 2018 [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/microbiote-et-mici/>
23. Pascal V, Pozuelo M, Borrueal N, Casellas F, Campos D, Santiago A, et al. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):813-22.
24. SNFGE. Aucune utilité clinique des tests actuels basés sur l'analyse du microbiote intestinal [Internet]. 2020 [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/actualite/aucune-utilite-clinique-des-tests-actuels-bases-sur-lanalyse-du-microbiote-intestinal>
25. Rahmouni O, Dubuquoy L, Desreumaux P, Neut C. Microbiote intestinal et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Med Sci (Paris)*. 2016;32(11):968-73.
26. Leone V, Chang EB, Devkota S. Diet, microbes, and host genetics: the perfect storm in inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2013;48(3):315-21.
27. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2708-17.
28. Kabbani TA, Koutroubakis IE, Schoen RE, Ramos-Rivers C, Shah N, Swoger J, et al. Association of Vitamin D Level With Clinical Status in Inflammatory Bowel Disease: A 5-Year Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):712-9.
29. Uzan A, Jolly D, Berger E, Diebold M-D, Geoffroy P, Renard P, et al. Effet protecteur de l'appendicectomie contre la rectocolite hémorragique. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001;25(3):239.
30. Bendjaballah Ali, Nait Slimane Naima, Khiali Rheda, Ammari Smail, Hassen Rabehi, Taied Mstapha. Maladie de Crohn révélée par un tableau d'appendicite aiguë [Internet]. 2016 [cité

19 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/maladie-de-crohn-revelee-par-un-tableau-dappen>

31. CDU-HGE. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'adulte et l'enfant. In: Abrégé d'Hépatogastro-Entérologie et de Chirurgie Digestive [Internet]. 3ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2015 [cité 19 avr 2020]. p. 1-9. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/Abrege-HGE/abrege-hge-cd_2015_chap18_item279_ue8_sans_illustrations.pdf
32. Roth T, Zimmer G, Tschantz P. Maladie de Crohn appendiculaire. *Ann Chir.* 2000;125(7):665-7.
33. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2394-400.
34. Ortizo R, Lee SY, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold MM, Nguyen DL. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(9):1064-70.
35. DigestScience. MICI : vaccination non coupable [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.digestscience.com/fr/actualites/909-mici-vaccination-non-coupable>
36. Pineton de Chambrun G, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Cortot A, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Vaccination and Risk for Developing Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis of Case-Control and Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(8):1405-15.
37. Le Point.fr. La France, championne des anti-vaccins ! [Internet]. 2019 [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://www.lepoint.fr/sante/la-france-championne-des-anti-vaccins-19-06-2019-2319729_40.php
38. Wellcome. World survey reveals people trust experts but want to know more about science [Internet]. 2019 [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://wellcome.ac.uk/news/world-survey-reveals-people-trust-experts-want-know-more-about-science>
39. ANSM. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens [Internet]. 2013 [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf
40. FMCHGE. Toxicité intestinale des AINS [Internet]. 2004 [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/toxicite-intestinale-des-ains/>
41. HAS. Guide - Affection de Longue Durée - Maladie de Crohn [Internet]. 2008 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf
42. FMCHGE. Histoire naturelle de la maladie de Crohn [Internet]. 2011 [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/histoire-naturelle-de-la-maladie-de-crohn-2/>
43. AFA. Fatigue et carences [Internet]. 2017 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/FATIGUE-ET-CARENCE.pdf>

44. AFA. Fatigue et MICI [Internet]. 2017 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2019/12/fatigue_mici.pdf
45. Claude Pierre P. Manifestations articulaires des MICI [Internet]. 2019 [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/manifestations-articulaires-des-mici/>
46. Palazzo E. Manifestations Osseuses des affections digestives inflammatoires [Internet]. 2019 [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/manifestations-osseuses-des-affections-digestives-inflammatoires/>
47. FMCHGE. Ostéoporose au cours des entérocolopathies [Internet]. 2003 [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2003-paris/osteoporose-au-cours-des-enterocolopathies/>
48. Seneschal J. Manifestations dermatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [Internet]. 2016 [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/manifestations-dermatologiques-au-cours-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin/
49. Siproudhis L. Lésions anopérinéales de la maladie de Crohn (LAP) [Internet]. 2018 [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/lesions-anoperineales-de-la-maladie-de-crohn-lap/>
50. Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. oct 1992;35(10):928-32.
51. FMCHGE. Les manifestations hépatobiliaires au cours des MICI [Internet]. 2009 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2009-paris/les-manifestations-hepatobiliaires-au-cours-des-mici-2/>
52. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(1):41-5.
53. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010;375(9715):657-63.
54. McKie K, McLoughlin RJ, Hirsh MP, Cleary MA, Aidlen JT. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Children and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease. *J Surg Res*. 2019;243:173-9.
55. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Ann Oncol*. mars 2009;20(3):574-80.
56. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):7-27.
57. FMCHGE. Maladie de Crohn du grêle [Internet]. 2011 [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/maladie-de-crohn-du-grele/>

58. FMCHGE. Vidéo-capsule : nouvelles indications ? [Internet]. 2005 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2005-paris/video-capsule-nouvelles-indications/>
59. Peyrin-Biroulet L. Scores endoscopiques des MICI [Internet]. 2014 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/scores-endoscopiques-des-mici/
60. GETAID. Recueil CDAI [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/scores/recueil-cdai>
61. GETAID. HBI : Indice de Harvey Bradshaw [Internet]. GETAID. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/scores/harvey-bradshaw>
62. GETAID. Indice CDEIS [Internet]. GETAID. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/scores/indice-cdeis>
63. GETAID. Indice de Rutgeerts [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/scores/indice-de-rutgeerts>
64. AFA. Manger Avec une MICI : en poussée et en rémission [Internet]. 2016 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/MANGER-AVEC-UNE-MICI-EN-POUSSEE-ET-EN-REMISSION.pdf>
65. Jouet P, Cellier C. Régimes et pathologies du tube digestif [Internet]. 2019 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/regimes-et-pathologies-du-tube-digestif/>
66. Schneider S. Nutrition et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : recommandations ESPEN [Internet]. 2018 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/nutrition-et-mici-reco-espen-fer-vit-d/>
67. Coulom P, Grunberg B. Régime sans résidu [Internet]. 2020 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/regime_sans_residus_snfge-cregg_2017.pdf
68. Menecier D. Régime sans résidu strict [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/dietetique2.php>
69. Grunberg B, Costil V, Letard J-C, Dalbiès P-A, Pichot J, Commission de Nutrition. Alimentation sans résidus [Internet]. 2016 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/alimentation-sans-residus/>
70. AFA. Adapter son alimentation en présence d'une sténose [Internet]. 2017 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/L-ALIMENTATION-EN-CAS-DE-STENOSE.pdf>
71. AFA. Adapter son alimentation lors d'une perte d'appétit [Internet]. 2017 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/L-ALIMENTATION-EN-CAS-DE-PERTE-D-APPETIT.pdf>
72. Crumbock SC, Loeb SJ, Fick DM. Physical activity, stress, disease activity, and quality of life in adults with Crohn disease. *Gastroenterol Nurs*. 2009;32(3):188-95.

73. Pingannaud M-P. Sport Et MICI [Internet]. 2018 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/sport-et-mici-2/>
74. République Française. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
75. GETAID. Les dérivés aminosalicylés : ROWASA®, FIVASA®, PENTASA®, DIPENTUM®, SALAZOPYRINE®, QUADRASA® [Internet]. 2020 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-derives-aminosalicyles-rowasa-fivasa-pentasa-dipentum-salazopyrine-quadrassa>
76. CNHIM. Base de données Thériaque [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
77. CRAT. Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/>
78. Collège National de Pharmacologie Médicale. Corticoïdes : Les points essentiels [Internet]. 2018 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
79. GETAID. Les corticoïdes : CORTANCYL®, SOLUPRED®, SOLUMEDROL®, CELESTENE®, BETNESOL®, COLOFOAM® [Internet]. 2016 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-corticoides-cortancyl-solupred-solumedrol-celestene-betnesol-colofoam>
80. GETAID. Le budésonide : ENTOCORT®, MIKICORT® [Internet]. 2016 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-budesonide-entocort-mikicort>
81. Agence Mondiale Antidopage. Liste des substances et méthodes interdites [Internet]. 2020 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.wada-ama.org/fr/content/liste-des-interdictions>
82. Collège National de Pharmacologie Médicale. Antimétabolites immunosuppresseurs [Internet]. 2020 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antimetabolites-immunosuppresseurs>
83. GETAID. AZATHIOPRINE (IMUREL®) 6-MERCAPTOPYRINE (PURINETHOL®) [Internet]. 2020 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lazathioprine-imurel-la-6-mercaptopurine-purinethol>
84. GETAID. Le méthotrexate : Ledertrexate®, Méthotrexate®, Metoject®, Nordimet®, Novatrex® [Internet]. 2017 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-methotrexate-ledertrexate-methotrexate-metoject-nordimet-novatrex>
85. GETAID. La ciclosporine : NEORAL®, SANDIMMUN® [Internet]. 2016 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/la-ciclosporine-neoral-sandimmun>
86. République Française. Article L5121-1 du Code de la Santé Publique [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000006689881&idSectionT A=LEGISCTA000006171366&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200316>

87. ANSM. Les médicaments biosimilaires [Internet]. 2019 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
88. République Française. LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028372809&categorieLien=id#JORFARTI000028373309>
89. Ordre National des Pharmaciens. Biosimilaires : la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2020 supprime le droit de substitution [Internet]. 2020 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Biosimilaires-la-loi-de-financement-de-la-Securite-sociale-pour-2020-supprime-le-droit-de-substitution>
90. Broutin M, Watier H. Les biomédicaments 2e partie : les anticorps thérapeutiques. Biologie Géologie n°2 [Internet]. 2016 [cité 21 avr 2020]; Disponible sur: <http://mabimprove.univ-tours.fr/wp-content/uploads/biomedicaments2.pdf>
91. Collège National de Pharmacologie Médicale. Anti-TNF alpha [Internet]. 2019 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
92. Académie Nationale de Pharmacie. TNF alpha [Internet]. 2018 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: http://dictionnaire.acadpharm.org/w/TNF_alpha
93. FMCHGE. Agents anti TNF-alpha dans le traitement des MICI [Internet]. 2001 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2001-paris/agents-anti-tnf-alpha-dans-le-traitement-des-mici/>
94. Allain P. TNF, Tumor necrosis factor [Internet]. 2016 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/cytokines/tnf-tumor-necrosis-factor/>
95. Desreumaux P, Philippe D. NFκB et inflammation : Dr Jekyll et Mr Hyde. 2003;27(11):1052-3.
96. GETAID. Fiches médicaments [Internet]. 2020 [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament>
97. Ordre National des Pharmaciens. Meddispar [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/>
98. EMA. European Medicines Agency [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en>
99. Nachury M. Grossesse et gestion des traitements au cours des MICI [Internet]. 2019 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/grossesse-et-gestion-des-traitements/>
100. ANSM. Contraceptifs hormonaux combinés : rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thromboembolique, de l'importance des facteurs de risque individuels, et être attentif aux manifestations cliniques - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. 2014 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contraceptifs-hormonaux-combines-rester-conscient-des-differences-entre-les-specialites-face-au-risque->

thromboembolique-de-l'importance-des-facteurs-de-risque-individuels-et-etre-attentif-aux-manifestations-cliniques-Lettre-aux-professionnels-de-sante

101. Sanofi-aventis France. Prévention thrombose veineuse [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.agir-thrombose.fr/prevention-et-traitement/prevention-thrombose-veineuse>
102. HAS. La compression médicale en prévention de la thrombose veineuse [Internet]. 2010 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_en_prevention_de_la_thrombose_veineuse.pdf
103. Townsend CM, Parker CE, MacDonald J, Nguyen TM, Jairath V, Feagan BG, et al. Antibiotiques pour l'induction et le maintien de la rémission dans la maladie de Crohn [Internet]. 2019 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012730.pub2/abstract/fr>
104. FMCHGE. Traitement chirurgical de la maladie de Crohn [Internet]. 2011 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/traitement-chirurgical-de-la-maladie-de-crohn/>
105. Coloplast. Qu'est-ce qu'une stomie ? Informations et conseils [Internet]. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.coloplast.fr/stomie/utilisateurs/avant-loperation-chirurgicale/>
106. AFA. Transplantation fécale [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/se-soigner/traitements-non-medicamenteux/transplantation-fecale/>
107. Sokol H. Transplantation fécale [Internet]. 2018 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/transplantation-fecale/>
108. AFA. Neurostimulation vagale [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/se-soigner/traitements-non-medicamenteux/neurostimulation-vagale/>
109. CHU réseau. Maladies de l'intestin : Grenoble référent mondial en neurostimulation vagale [Internet]. 2015 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.reseau-chu.org/article/maladies-de-lintestin-grenoble-referent-mondial-en-neurostimulation-vagale/>
110. AFA. Aphérèse leucocytaire [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/se-soigner/traitements-non-medicamenteux/apherese-leucocytaire/>
111. Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, Takahashi H, Iwakiri R, Yamamoto T, et al. An open-label prospective randomized multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:163.
112. Saniabadi AR, Tanaka T, Yamamoto T, Kruis W, Sacco R. Granulomonocytapheresis as a cell-dependent treatment option for patients with inflammatory bowel disease: Concepts and clinical features for better therapeutic outcomes. *J Clin Apher.* 2019;34(1):51-60.
113. GETAID. Vaccinations chez les patients atteints de MICI [Internet]. 2017 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/recommandations/vaccinations-chez-les-patients-atteints-de-mici>

114. République Française. Le calendrier des vaccinations [Internet]. 2020 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
115. AFA. Récemment diagnostiqué [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/vivre-avec/recentment-diagnostique/recentment-diagnostique/>
116. AFA. afa Crohn RCH France : nos missions, notre histoire, notre réseau [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/lafa/qui-sommes-nous/notre-histoire/>
117. AFA. Vos droits et le rôle de la MDPH [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/vivre-avec/gerer-son-quotidien/quels-sont-mes-droits/vos-droits-et-le-role-de-la-mdph/>
118. AFA. Handicap et accès à l'emploi [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/vivre-avec/gerer-son-quotidien/vie-professionnelle/handicap-et-acces-a-lemploi/>
119. AFA. Être reconnu « Travailleur Handicapé » ? [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/7-TRAVAILLEUR-HANDICAP%C3%89.pdf>
120. AFA. MICI et Service à la personne [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/Droits-et-assurances-Fiche-n%C2%B06-MICI-et-service-%C3%A0-la-personne.pdf>
121. France Assos Santé. L'accès au prêt et à l'assurance emprunteur des personnes en situation de risque aggravé - la convention AERAS [Internet]. 2019 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/02/AERAS-emprunt-assurance-maladie.pdf>
122. AFA. Assurances et emprunts [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/vivre-avec/gerer-son-quotidien/assurances/>
123. AFA. MICI et hérédité [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/vivre-avec/bien-vivre-a-tous-les-ages-de-la-vie/projet-denfant/mici-et-heredite/>
124. Gaidos JKJ, Kane SV. Sexuality, Fertility, and Pregnancy in Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(3):531-46.
125. Foulon A, Chevreau J, Yzet C, Gondry J, Fumery M. IBD and pregnancy: From conception to birth [Internet]. 2020 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468718920300891?via%3Dihub>
126. EFS. L'organisation du don de sang [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/comprendre/comment-est-organise-le-don-de-sang>
127. République Française. Arrêté du 17 décembre 2019 fixant les critères de sélection des donneurs de sang [Internet]. déc 26, 2019. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000039667225&categorieLien=id>

128. AFA. Bouger avec sa MICI, Assurances & Voyages [Internet]. 2016 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/Vivre-avec-Fiche-n%C2%B01-Assurances-et-voyages.pdf>
129. AFA. Vivre avec sa MICI, MICI et voyages [Internet]. 2016 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/Vivre-avec-Fiche-n%C2%B04-MICI-et-voyages.pdf>
130. AFA. Vivre avec sa MICI, voyage en avion et traitements [Internet]. 2016 [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/Vivre-avec-Fiche-n%C2%B02-Voyage-en-avion-et-traitements.pdf>
131. Assurance Maladie. Dispensation d'un traitement de plus d'un mois [Internet]. 2017 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/dispensation-prise-charge/delivrances-derogatoires/dispensation-traitement-1-mois>
132. Song G, Fiocchi C, Achkar J-P. Acupuncture in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(7):1129-39.
133. Barry C, Seegers V, Gueguen J, Hassler C, Ali A, Falissard B, et al. Evaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'acupuncture [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm_RapportThematique_EvaluationEfficaciteSecuriteAcupuncture_2014.pdf
134. Ordre National des Médecins. Webzine N°3 Quelle place pour les médecines complémentaires ? [Internet]. 2015 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/webzine/2015-07/www/index.html#/intro>
135. Gueguen J, Barry C, Hassler C, Falissard B, Fauconnier A, Fournier-Charrière E. Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm_RapportThematique_EvaluationEfficaciteHypnose_2015.pdf
136. AFA. Hypnose [Internet]. 2017 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/HYPNOSE.pdf>
137. République Française. Cour de cassation criminelle du 9 mars 2010, pourvoi N° 09-81.778, Inédit [Internet]. 2010 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriJudi.do?idTexte=JURITEXT000022136495>
138. Barry C, Falissard B, Coste J, Boutron I. Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'ostéopathie [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm_RapportThematique_EvaluationEfficaciteOsteopathie_2012.pdf
139. AFA. Ostéopathie [Internet]. 2017 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/OSTEOPATHIE.pdf>
140. Associations Française d'Ostéopathie. Indications thérapeutiques - Que traite l'ostéopathie ? [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afosteo.org/espace-patients/indications-therapeutiques/>

141. Piche T, Pishvaie D, Tirouvaziam D, Filippi J, Dainese R, Tonohouhan M, et al. Osteopathy decreases the severity of IBS-like symptoms associated with Crohn's disease in patients in remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(12):1392-8.
142. HAS. Commission de transparence - Évaluation des médicaments homéopathiques soumis à la procédure d'enregistrement prévue à l'article L.5121-13 du CSP [Internet]. 2019 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/homeopathie_pic_avis3_cteval415.pdf
143. AFA. Homéopathie [Internet]. 2016 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/HOMEOPATHIE.pdf>
144. République Française. Arrêté du 4 octobre 2019 portant radiation de médicaments homéopathiques de la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale [Internet]. oct 8, 2019. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000039191413&categorieLien=id>
145. OMS. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : questions-réponses [Internet]. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
146. Hoppenot I. COVID-19 et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, pas de panique [Internet]. 2020 [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/24556/covid_19_et_maladies_inflammatoires_chroniques_de_l_intestin_pas_de_panique/
147. AFA. Covid-19 et MICI : Interview exclusive du Pr Laurent Beaugerie - Hôpital Saint-Antoine (Paris). [Internet]. 2020 [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=I8Yyev99ZMs>
148. GETAID. Webconférence du 22 avril 2020 - Prise en charge des patients MICI dans le contexte de la pandémie Covid-19 [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.getaid.org/actualites/prise-en-charge-des-patients-mici-dans-le-contexte-de-la-pandemie-covid-19.html>
149. SECURE-IBD. SECURE-IBD Database [Internet]. 2020 [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://covidibd.org/>
150. Ordre National des Pharmaciens. Démographie des Pharmaciens [Internet]. 2019 [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/458867/2117170/version/1/file/la-demographie-2019-brochure-web.pdf>

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de recueil par le médecin du score CDAI, Réalisée par le GETAID

Annexe 2 : Fiche de recueil par le patient des symptômes pour le score CDAI, Réalisée par le GETAID

Annexe 3 : Fiche de recueil par le médecin du score HBI, Réalisée par le GETAID

Annexe 4 : Fiche de recueil par le médecin du score endoscopique CDEIS, Réalisée par le GETAID

Annexe 5 : Fiche de recueil du score de l'Indice de Rutgeerts, Réalisée par le GETAID

Annexe 6 : Version papier du questionnaire envoyé aux équipes officielles

Annexe 7 : Informations contractuelles : le groupe Pharmagest

Annexe 1 : Fiche de recueil par le médecin du score CDAI

Réalisée par le GETAID

Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif



Date [__ / __ / __]

Initiales patient []-[]-[]/[]-[]

Recueil du CDAI

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

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

LA FICHE DE RECUEIL ORIGINAL EST UN DOCUMENT SOURCE A GARDER DANS LE DOSSIER DU PATIENT

1. Nombres de selles liquides ou très molles : [] [] [] [] $\times 2 =$ [] [] [] []

2. Douleurs abdominales : [] [] [] $\times 5 =$ [] [] [] []
(0=aucune ; 1=légères ; 2=moyennes ; 3=intenses)

3. Bien être général : [] [] [] $\times 7 =$ [] [] [] []
(0=bon ; 1=moyen ; 2=médiocre ; 3=mauvais ; 4=très mauvais)

4. Autres éléments liés à la maladie : [] [] $\times 20 =$ [] [] [] []
Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présent :

- | | |
|--|---|
| - arthrite, arthralgie | - fissure, fistule, abcès anal ou péri rectal |
| - iritis, uvéite | - autre fistule |
| - érythème noueux, pyoderma gangrenosum, | - fièvre > 38°C dans la dernière semaine |
| - stomatite aphteuse | |

5. Prise d'anti-diarrhéiques : [] [] $\times 30 =$ [] [] [] []
(0 = non; 1 = oui)

6. Masse abdominale : [] [] $\times 10 =$ [] [] [] []
(0 = absente; 2 = douteuse; 5 = certaine)

7. Hématocrite : Hématocrite = [] [] [] %
Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : 47 - Hte = [] [] [] $\times 6 =$ [] [] []
Femmes : 42 - Hte = [] [] []

8. Poids :

Poids théorique* [] [] [] [] - Poids actuel [] [] [] [] $\times 100 =$ [] [] [] $\times 1 =$ [] [] []
Poids théorique* [] [] [] []

TOTAL

CDAI = [] [] [] []

* Les chiffres avec virgule seront arrondis :
- au chiffre supérieur si le chiffre après la virgule est ≥ 5
- au chiffre inférieur si le chiffre après la virgule est < 5

Annexe 2 : Fiche de recueil par le patient des symptômes pour le score CDAI
Réalisée par le GETAID



RELEVÉ QUOTIDIEN SUR 7 JOURS DES ÉLÉMENTS CLINIQUES DU CDAI

NOM PRENOM :	7 Jours précédents la prochaine consultation						
	DATES						
Date de la prochaine consultation :							
1. Nombre de selles liquides ou très molles							
2. Douleurs abdominales (0 aucune ; 1 légères ; 2 moyennes ; 3 fortes)							
3. Bien-être général (0 bon ; 1 moyen ; 2 médiocre ; 3 mauvais ; 4 très mauvais)							

Poids :

INSTRUCTIONS :

Remplir ce formulaire chaque jour avant le coucher, votre réponse doit se rapporter aux 24 heures précédentes.
Ne pas vous tromper de colonne.

Annexe 3 : Fiche de recueil par le médecin du score HBI
Réalisée par le GETAID

Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif



Initiales du patient : [][]/[][] [][]	N° du patient : [][]/[][] [][] [][]
--	--

Score de Harvey-Bradshaw :

Bien être général	<input type="checkbox"/> 0 bon <input type="checkbox"/> 1 moyen <input type="checkbox"/> 2 médiocre <input type="checkbox"/> 3 intense <input type="checkbox"/> 4 (très mauvais)	[][]
Douleur abdominale	<input type="checkbox"/> 0 aucune <input type="checkbox"/> 1 légère <input type="checkbox"/> 2 moyenne <input type="checkbox"/> 3 sévère	[][]
Selles liquides (nombre par jour)		[][][]
Masse abdominale	<input type="checkbox"/> 0 aucune <input type="checkbox"/> 1 douteuse <input type="checkbox"/> 2 certaine <input type="checkbox"/> 3 certaine et douloureuse	[][]
Signes extradigestifs : (1 point par item présent) Arthralgie, Uveïte, Keratite, Erythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphtes bucaux, fissure anale, fistule, abcès		[][]
Total Score		[][][]

Réf : Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet 1980;1:514.
--

Annexe 4 : Fiche de recueil par le médecin du score endoscopique CDEIS
Réalisée par le GETAID



CDEIS

1. Estimer la surface occupée par les lésions et les ulcérations en pourcentage pour chaque segment exploré:

		0%	50%	100%
Iléon	lésions	_____		_____
	ulcérations	_____		_____
Caecum et côlon droit	lésions	_____		_____
	ulcérations	_____		_____
Transverse	lésions	_____		_____
	ulcérations	_____		_____
Sigmoïde et côlon gauche	lésions	_____		_____
	ulcérations	_____		_____
Rectum	lésions	_____		_____
	ulcérations	_____		_____

2. Mesurer à l'aide d'un centimètre chacun des segments de droite, reporter les chiffres au niveau des colonnes 4 et 5 du tableau suivant et remplir les colonnes 1 et 2 pour calculer le CDEIS

	Ulcérations creusantes <i>Noter 12 si présentes</i>	Ulcérations superficielles <i>Noter 6 si présentes</i>	Surface des ulcérations <i>(0-10 cm)</i>	Surface des lésions <i>(0-10 cm)</i>	Somme
Iléon					
Côlon droit					
Transverse					
Côlon gauche					
Rectum					

TOTAL (somme de toutes les cases) = []
 TOTAL/nombre de segments explorés = []
 + 3 si sténose ulcérée = []
 et + 3 si sténose non ulcérée = []

CDEIS : []

Annexe 5 : Fiche de recueil du score de l'Indice de Rutgeerts
Réalisée par le GETAID

Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif



Date [__/__/__]

Initiales patient |_|_|/|_|_|

<p>Indice de Rutgeerts (À remplir par le médecin lors de l'iléocoloscopie (6-12 mois après le rétablissement de la continuité d'une résection iléocolique))</p>
--

Absence de lésions	i,0
Ulcérations iléales aphtoïdes, peu nombreuses (≤ 5)	i,1
Ulcérations iléales aphtoïdes multiples (>5) au sein d'une muqueuse intercalaire normale OU Lésions plus sévères confinées à l'anastomose (<1 cm de long)	i,2
Ulcérations iléales aphtoïdes diffuses avec muqueuse intercalaire inflammatoire	i,3
Iléïte diffuse associée à des - ulcérations larges - nodules - sténose	i,4
Score	_

*Score i,0 ou i,1 : pas de modification thérapeutique
Score \geq i,2 : indication à un optimisation thérapeutique
Rutgeerts P. et al. Gastroenterology 1990 ; 99: 956-63.
Van Assche G et al. J Crohn's Colitis 2010; 4: 63-101.*

Thèse : Maladie de Crohn, enquête sur la prise en charge officinale par biothérapie

Bonjour,

Je suis actuellement étudiant en 6^{ème} année de Pharmacie à la faculté de Nantes et je réalise ma thèse sur la maladie de Crohn et sa prise en charge en officine par biothérapie. Je cible en particulier l'Adalimumab (Humira[®] et biosimilaires) et la formation reçue sur ce traitement par les dispensateurs, aussi bien pharmaciens, que préparateurs ou étudiants.

En vous remerciant d'avance pour votre participation,

Yann-Aël LAROUR

larour.thph@gmail.com

Q1) Vous êtes : (QCS)

- Pharmacien titulaire d'une officine.
- Pharmacien adjoint d'une officine.
- Préparateur en pharmacie.
- Étudiant en pharmacie (3^{ème} année à 5^{ème} année).
- Étudiant en 6^{ème} année.

Q2) Votre tranche d'âge : (QCS)

- 20-30 ans.
- 31-40 ans.
- 41-50 ans.
- 51-60 ans.
- >60 ans.

Q3) Code départemental du département dans lequel vous exercez votre activité professionnelle ?

.....

Q4) Parmi votre patientèle avez-vous des patients atteints de la maladie de Crohn et traités par Adalimumab ? (Humira[®], Amgevita[®], Hulio[®], Hyrimoz[®], ou Imraldi[®]) : (QCS)

- Oui.
- Non.

Q5) Si oui, combien ?

.....

Q6) Comment avez-vous été formé sur ces biothérapies ? (QCM)

- Cours à la faculté.
- Formation par les laboratoires exploitants.
- Formation suivie dans le cadre du DPC.
- Formation littéraire (publications scientifiques).
- Formation par des Associations de Patients ou des Patients-Experts.
- Autre ?

Q7) Lors de la délivrance, apportez-vous des conseils complémentaires en particulier ? (QCM)

- Procédure d'administration (stylo / seringue).
- Diététique lors de la crise.
- Effets indésirables.
- Conservation (chaîne du froid et déplacement sur longues distances)
- Vaccinations.
- Que faire en cas d'oubli d'administration.
- Pas de conseils particuliers.
- Autre ?

Q8) Lors de la délivrance, interrogez-vous le patient sur sa consommation tabagique, et en cas de réponse positive, proposez-vous une aide au sevrage ? (QCS)

- Systématiquement.
- Fréquemment.
- Parfois.
- Rarement.
- Jamais.

Q9) Lors de la délivrance à une femme en âge de procréer, l'interrogez-vous sur la présence d'une contraception ? (QCS)

- Systématiquement.
- Fréquemment.
- Parfois.
- Rarement.
- Jamais.

Q10) Vous sentez-vous suffisamment formé sur la prise en charge par biothérapie d'une maladie de Crohn ? (QCS)

- Oui.
- Non.

Q11) Si vous avez répondu non à la question précédente, sous quelle(s) forme(s) souhaiteriez-vous recevoir cette formation ? (QCM)

- Formation en ligne.
- Formation sur place dans l'officine.
- Formation au niveau de la faculté.
- Formation auprès d'Associations de Patients ou de Patients-Experts.
- Formation DPC.
- Autre ?

Quelques questions de connaissances

6 questions afin de cibler les besoins de formation si nécessaire.

Q1) Selon vous, les effets secondaires suivants correspondent-ils à ceux connus de l'Adalimumab ? (1/2) (QCM)

- Hallucinations.
- Production d'auto-anticorps.
- Douleurs musculo-squelettiques
- Pancréatite aiguë.

Q2) Selon vous, les effets secondaires suivants correspondent-ils à ceux connus de l'Adalimumab ? (2/2) (QCM)

- Augmentation du risque de cancer.
- Grossesse extra-utérine.
- Somnolence.
- Ataxie.

Q3) Selon vous, quelles sont les durées de conservation de l'Adalimumab (stylo ou seringue), à l'abri de la lumière et dans son emballage extérieur ? (QCM)

- Au congélateur pendant 4 à 6 mois maximum selon le médicament.
- Au congélateur pendant 24 à 36 mois maximum selon le médicament.
- Au réfrigérateur entre 2 et 8° Celsius pendant 4 à 6 mois maximum selon le médicament.
- Au réfrigérateur entre 2 et 8° Celsius pendant 24 à 36 mois maximum selon le médicament.
- Hors réfrigérateur (jusqu'à 25° Celsius) pendant maximum 24 heures.
- Hors réfrigérateur (jusqu'à 25° Celsius) pendant maximum 72 heures.
- Hors réfrigérateur (jusqu'à 25° Celsius) pendant maximum 14 jours.

Q4) À propos du déroulement de l'administration ? (QCM)

- La désinfection préalable n'est pas indispensable si l'injection est faite en stylo.
- Il faut toujours injecter au même site.
- Il faut toujours varier le site d'injection de quelques centimètres.
- Injection à 45°.
- Injection à 90°.
- Il faut masser ensuite la zone pour diminuer la douleur
- Les seringues sont à éliminer dans un collecteur mais les stylos peuvent être jetés à la poubelle.

Q5) Un patient vous demande s'il peut faire don de son sang, que répondez-vous ? (QCS)

- o Oui, même s'il est traité par Adalimumab.
- o Oui, s'il n'est pas traité par un anticorps monoclonal.
- o Non.

Q6) L'Adalimumab est : (QCM)

- Un médicament à Prescription Hospitalière uniquement.
- Un médicament à Prescription Initiale Hospitalière.
- Un médicament d'exception.
- Un médicament réservé à certains spécialistes.

Vous souhaitez ajouter quelque chose ou me contacter ? La parole est à vous :

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

Le groupe Pharmagest

Le groupe Pharmagest est gestionnaire du logiciel officinal d'aide à la dispensation LGPI. Le groupe m'a aidé à la diffusion du questionnaire de l'enquête en le publiant sur leur plateforme du 13 au 19 mai 2019, en échange de la seule contrepartie d'intégrer les paragraphes suivants dans ma thèse :

« Le Groupe Pharmagest est le leader français de l'informatique officinale avec plus de 42% de parts de marché.

Avec plus de 1.000 collaborateurs, la stratégie du Groupe Pharmagest s'articule autour d'un cœur de métier : l'innovation informatique au service de la Santé et le développement de 2 axes prioritaires :

1/ les services et technologies à destination des patients et des professionnels de santé, notamment l'accompagnement du pharmacien dans le suivi de l'observance ;

2/ les domaines technologiques capables d'améliorer l'efficacité des systèmes de santé.

Pour servir cette stratégie, le Groupe Pharmagest a développé des métiers spécialisés : informatique officinale, solutions pour la e-Santé, solutions pour les professionnels de santé, solutions pour les laboratoires pharmaceutiques, applications et objets de santé connectés, place de marché en financement des ventes.... Ces activités sont réparties en 4 Divisions : Solutions Pharmacie Europe, Solutions pour les établissements sanitaires et médico-sociaux, Solutions e-Santé et Fintech. »

Mille mercis à eux.

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom – Prénoms : LAROUR Yann-Aël

Titre de la thèse : La maladie de Crohn
Enquête sur la prise en charge officinale par Adalimumab

Résumé de la thèse :

La maladie de Crohn est une MICI (Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin), caractérisée par une alternance de phases de poussées et de phases de rémission. Ses principaux symptômes sont digestifs, bien que des manifestations diverses puissent également survenir.

Cette pathologie est liée à une réponse immunitaire anormale qui provoque une inflammation chronique. Cependant, ses causes sont encore méconnues et peuvent être le fait de plusieurs facteurs, tels que des facteurs génétiques, environnementaux et iatrogènes.

Il est à noter que la maladie de Crohn a un fort impact sur la qualité de vie des patients atteints, d'autant qu'elle n'a pas de traitement curatif. Sa prise en charge comprend l'utilisation de corticoïdes, d'immunosuppresseurs, et de thérapies plus récentes comme les biomédicaments.

Le but principal de cette thèse était la réalisation d'une enquête sur l'une de ces thérapeutiques particulières, l'Adalimumab, auprès des personnels de l'officine. Cette enquête portait sur la dispensation de ce biomédicament, sur les formations reçues par les dispensateurs mais également sur la demande de formation(s) éventuelle(s). C'est par le biais d'un questionnaire informatique que les équipes officinales ont été approchées, qu'il s'agisse de pharmaciens, de préparateurs, ou d'étudiants, ce qui m'a permis d'obtenir un point de vue diversifié et complet.

MOTS CLÉS :

CROHN, BIOMEDICAMENT, ENQUETE, ADALIMUMAB, OFFICINE, DISPENSATION, FORMATION.

JURY :

PRÉSIDENT : Mme Muriel DUFLOS, Professeur des Universités en Chimie
Organique

Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Stéphane BIRKLÉ, Professeur des Universités d'Immunologie,
Biotechnologies et Biothérapies

Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Élisabeth CHOMBART, Pharmacien

2 Rue Alberto Giacometti, 44700 Orvault

Adresse de l'auteur : Yann-Aël LAROUR, 8 rue de Drennec, 29910 Trégunc