

## LISTE DES ABBRÉVIATIONS

---

- 5-ASA: Acide 5-aminosalicylique
- 6MP : 6 Mercaptopurine
- ADN : Acide désoxyribo Nucléique
- AERAS : s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé
- AFA: Association Francois Aupetit
- AGE : produits de glycation avancés
- AIA : Anastomose Iléo-Anale
- AIEC : pathovar de phénotype Adhérent-Invasive Escherichia Coli
- AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
- AIS : Anti-inflammatoire Stéroïdien
- AMID –PACA : Association des Maladies Inflammatoires Digestives Provence Alpes Cotes d'Azur
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- ARNm : Acide Ribonucléique messenger
- ARS : Agence Régionale de Santé
- ASC : Aire sous la Courbe
- ASCA : Anti-Saccharomyces Cerevisiae
- ASP : radiographie de l'Abdomen Sans Préparation
- ATU: Autorisation Temporaire d'Utilisation
- AZA : Azathioprine
- BCG : Bacille de Calmette et Guérin
- CHO : Cellules Ovariennes de hamster Chinois
- CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
- CMV : Cyto Mégalo Virus
- CP : Comprimés
- CRP : Protéine C Réactive
- CSP : Cholangite Sclérosante Primitive
- EMA : European Medecine Agency
- EPO : Erythropoïétine
- FDA: Food and Drug Administration
- GFTF : Groupe Français de Transplantation Fécale

- GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
- HAHA: Human Anti Human Antibody
- HLA : Human Leucocyte Antigen
- HRE : Hormone Response Element
- HSP : Heat Shock Protein
- IFN : Interféron
- Ig : Immunoglobulines
- Il : Interleukine
- ILC: cellules lymphoïdes innées
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- madCAM: mucosal addressin Cell Adhesion Molecule
- MAP K: Mitogen Activated Protein Kinase
- MC : Maladie de Crohn
- MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
- NFAT: Nuclear Factor of Activated T cell
- NFκB: Nuclear Factor Kappa Beta
- NHS: Nurse Health Study
- NK: cellule Natural Killer
- NYHA: New York Heart Association
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PAI : Projet d'Accueil Individualisé
- PANCA : Anticorps périmucléaires anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles
- PEG : Polyéthylène glycol
- PGD : Prostaglandine
- PGDH : Prostaglandine Déshydrogénase
- PGF : Prostaglandine F2
- PGI : Prostacycline
- PPARγ : Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma
- PUCAI: Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index
- RCH : Recto-Colite Hémorragique
- SCCAI: Simple Clinical Activity Colitis Activity Index
- SNFGE : Société Nationale de Gastro-Entérologie

- TEP / PET : Tomographie par Émission de Positons
- TLR: Toll Like Receptor
- TMF : Transplantation de Microbiote Fécal
- TNF : Tumor Necrosis Factor
- TNFR: Tumor Necrosis Factor Receptor
- TRADD: Tumor Necrosis Factor Receptor Type Associated Death Domain
- TX : Tromboxane
- UCDAI ou MAYO : Ulcerative Colitis Disease Activity Index
- UFC/MI : Unité Faisant Colonie/ millilitre
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- VS : Vitesse de Sédimentation
- XBP1: X-Box Binding Protein- 1

## TABLE DES MATIERES

---

<b>INTRODUCTION</b>	<b>6</b>
<b>1ère PARTIE : GENERALITES CONCERNANT LA RCH</b>	<b>7</b>
I. DEFINITION	7
II. EPIDEMIOLOGIE	7
III. ETIOLOGIE	12
III.1. Étude des familles et des populations migrantes	12
III.2. Tabac	13
III.3. Appendicectomie	14
III.4. Alimentation	14
III.5. Contraceptifs oraux	15
III.6. Stress	16
III.7. Flore intestinale	16
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	20
IV.1. Anatomie générale du côlon	20
IV.2. Histologie recto-colique du sujet sain	24
IV.3. Physiologie et fonctions du côlon	27
IV.4. Mécanismes physiopathologiques	28
IV.4.1 Facteurs immunologiques	29
IV.4.2 Facteurs génétiques	33
IV.4.2.1. Formes familiales	33
IV.4.2.2. Facteurs ethniques	33
IV.4.2.3. Facteurs génétiques	33
IV.4.3 Facteurs environnementaux	33
V. DIAGNOSTIC	34
V.1. Eléments cliniques	34
V.1.1 Anamnèse	34
V.1.2 Examen physique	34
V.2. Eléments biologiques	35
V.2.1 Examen sanguin	35
V.2.2 Examen des selles	36
V.3. Eléments histologiques	37
V.3.1 Endoscopie	37
V.3.2 Biopsies	39
V.4. Imagerie	41
V.4.1 Radiographie simple	41
V.4.2 Opacifications digestives	41
V.4.3 Echographie	42
V.4.4 Imagerie par résonnance magnétique (IRM)	42
V.4.5 Nouveaux outils radiologiques et endoscopiques	43



V.4.5.1.	Tomographie par émission de positons (TEP)	43
V.4.5.2.	Capsule endoscopique sans fil	44
V.5.	Diagnostic Différentiel	46
VI.	MANIFESTATIONS CLINIQUES	48
VI.1.	Manifestations digestives	48
VI.1.1	Signes généraux	48
VI.1.2	Diarrhées	48
VI.1.3	Rectorragies	49
VI.1.4	Douleurs abdominales	49
VI.1.5	Symptômes associés	50
VI.1.6	Signes cliniques de gravité	50
VI.2.	Manifestations extra-digestives	51
VI.2.1	Manifestations rhumatologiques	51
VI.2.2	Manifestations cutanéomuqueuses	52
VI.2.3	Manifestations oculaires	54
VI.2.4	Manifestations hépatobiliaires	55
VII.	COMPLICATIONS	55
VII.1.	La colite aigue grave	55
VII.2.	Colectasie ou mégacôlon toxique	56
VII.3.	Perforation colique	56
VII.4.	Hémorragies massives	57
VII.5.	Sténoses	57
VII.6.	Adénocarcinomes et dysplasie	57
VIII.	QUALITÉ DE VIE	58
VIII.1.	Les différents stades de gravité	58
VIII.2.	Vivre avec une RCH	64
VIII.2.1	Conséquences sur la vie familiale, professionnelle, sociale et sportive	64
VIII.2.2	Conséquences sur la vie d'un enfant/adolescent	65
VIII.2.3	Conséquences sur la grossesse	67
VIII.2.3.1.	Fertilité et grossesse	67
VIII.2.3.2.	Sécurité d'emploi des médicaments	67
VIII.2.4	Contraception	69
VIII.2.5	Prise en charge psychologique et prestations sociales	69
<b>2ème PARTIE : LES TRAITEMENTS</b>		<b>72</b>
I.	STRATEGIES THERAPEUTIQUES	73
I.1.	Les dérivés salicylés ou 5-amino salicylés	75
I.1.1	La sulfasalazine	76
I.1.1.1.	Formes et présentations	76
I.1.1.2.	Indications	76
I.1.1.3.	Posologie	77
I.1.1.4.	Mécanisme d'action et pharmacocinétique	77
I.1.1.5.	Effets indésirables	79

I.1.1.6.	Contre-indications	81
I.1.1.7.	Grossesse, allaitement et fertilité	81
I.1.2.	La mésalazine	82
I.1.2.1.	Formes et présentations	82
I.1.2.2.	Indications et Posologies	84
I.1.2.3.	Mécanisme d'action et pharmacocinétique	86
I.1.2.4.	Effets indésirables	87
I.1.2.5.	Contre-indications	87
I.1.2.6.	Grossesse et allaitement	87
I.2.	LES CORTICOIDES À ACTION SYSTÉMIQUE	88
I.2.1.	Formes et présentations	88
I.2.2.	Indications	89
I.2.3.	Posologie	90
I.2.4.	Mécanisme d'action	91
I.2.5.	Pharmacocinétique	94
I.2.6.	Effets indésirables	94
I.2.7.	Mises en garde et précautions d'emploi	95
I.2.8.	Contre-indications	97
I.2.9.	Grossesse et allaitement	98
I.3.	LES IMMUNOSUPPRESSEURS	99
I.3.1.	Thiopurines : l'azathioprine (AZA) et la 6 mercaptopurine (6MP)	99
I.3.1.1.	Formes et présentations	99
I.3.1.2.	Indications	100
I.3.1.3.	Posologie	100
I.3.1.4.	Mécanisme d'action	101
I.3.1.5.	Pharmacocinétique	101
I.3.1.6.	Effets indésirables	102
I.3.1.7.	Mises en garde- précaution d'emploi	103
I.3.1.8.	Contre-indications	104
I.3.1.9.	Grossesse et allaitement	104
I.3.2.	La ciclosporine	105
I.3.2.1.	Formes et présentations	105
I.3.2.2.	Indications et posologie	106
I.3.2.3.	Mécanisme d'action	107
I.3.2.4.	Pharmacocinétique	107
I.3.2.5.	Effets indésirables	108
I.3.2.6.	Mises en garde-précautions d'emploi	108
I.3.2.7.	Contre-indications	109
I.3.2.8.	Grossesse et allaitement	109
II.	NOUVELLES STRATEGIES THERAPEUTIQUES : L'anti-TNF $\alpha$	110
II.1.	Le TNF $\alpha$	110
II.2.	L'infliximab ou REMICADE®	113
II.2.1.	Formes et présentations	113
II.2.2.	Indications	115
II.2.3.	Posologies	116
II.2.4.	Mécanismes d'action	117
II.2.5.	Pharmacocinétique	118

II.2.6	Effets indésirables	118
II.2.7	Contre-indications	122
II.2.8	Mise en garde et précaution d'emploi : infections et vaccinations	122
II.2.9	Grossesse et allaitement	123
II.2.10	Conclusion	123
II.3.	L'adalimumab ou HUMIRA®	124
II.3.1	Formes et présentations	124
II.3.2	Indications	125
II.3.3	Posologies	126
II.3.4	Mécanisme d'action	126
II.3.5	Pharmacocinétique	127
II.3.5.1.	Absorption	127
II.3.5.2.	Distribution	128
II.3.5.3.	Elimination	128
II.3.6	Effets indésirables	128
II.3.7	Contre-indications	135
II.3.8	Mises en garde et précautions d'emploi	136
II.3.8.1.	Infections	136
II.3.8.2.	Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs	136
II.3.8.3.	Réactions hématologiques	136
II.3.8.4.	Vaccinations	137
II.3.8.5.	Processus auto-immuns	137
II.3.9	Grossesse et allaitement	137
II.4.	Le vedolizumab ou ENTYVIO®	139
II.4.1	Formes et présentations	140
II.4.2	Indications	140
II.4.3	Posologie	141
II.4.4	Mécanisme d'action	141
II.4.5	Pharmacocinétique	142
II.4.6	Effets indésirables	143
II.4.7	Mises en garde-précaution d'emploi	144
II.4.8	Contre-indications	145
II.4.9	Fertilité, grossesse et allaitement	145
II.5.	LES BIOSIMILAIRES	146
II.5.1	Définition	146
II.5.2	Motivations à la prescription	147
II.5.3	Retombées/recul clinique	150
III.	CHIRURGIE	151
III.1.	Indications	151
III.2.	Types d'opérations effectuées	151
III.2.1	La coloprotectomie totale avec anastomose iléo-anale sur réservoir en J	152
(AIA)		
III.2.2	La coloprotectomie totale avec anastomose iléo-rectale :	154
III.2.3	La coloprotectomie totale avec iléostomie définitive :	155
III.3.	Effets indésirables	155
IV.	MESURES HYGIENO-DIÉTÉTIQUES	156
V.	LES PROBIOTIQUES	163

VI.	RCH ET PHYTOTHÉRAPIE	171
VII.	RCH ET HOMÉOPATHIE	172
<b>3ème PARTIE : PLACE DES BIOTHÉRAPIES DANS LA RCH, ETUDE AU CHU TIMONE DE 2010 À 2016</b>		<b>173</b>
I.	DESCRIPTION DE L'ETUDE	173
II.	CARACTÉRISTIQUES DE LA COHORTE DE PATIENTS	173
II.1.	REPARTITION SELON LE SEXE	173
II.2.	REPARTITION SELON L'AGE	174
II.2.1	Age au moment de l'analyse	174
II.2.2	Age au moment du diagnostic de RCH	175
II.2.3	Age à l'instauration de la première biothérapie	175
II.3.	EXPRESSION DE LA MALADIE	177
III.3.1	Aspects cliniques	177
III.3.2	Localisations (manifestations digestives et extra-digestives)	179
III.3.3	Comorbidités associées et dys-immunité	180
II.4.	FACTEURS AGGRAVANTS	182
II.4.1	La nutrition et les problèmes de poids	182
II.4.2	Le tabagisme, appendicectomie, le stress et l'environnement	183
II.5.	SEVERITÉ DE LA MALADIE ET L'IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE	185
II.6.	BIOTHERAPIES UTILISÉES	185
II.6.1	Nombre de biothérapies utilisées par patient : étude par molécule anti-TNF	185
II.6.1.1.	Caractéristiques de chaque groupe HUMIRA® VS REMICADE®	185
II.6.1.2.	Motivation à la prescription	187
II.6.1.3.	Effets indésirables	188
II.6.2	Switchs réalisés	190
III.	LIMITES DE L'ETUDE	191
<b>CONCLUSION</b>		<b>193</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>		<b>195</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE DES FIGURES</b>		<b>208</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE DES TABLEAUX</b>		<b>212</b>

## INTRODUCTION

---

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont des pathologies cryptogéniques encore peu connues du grand public, malgré une augmentation importante de leur incidence au cours des cinquante dernières années. Aujourd'hui, elles touchent plus de 200 000 personnes en France, elles peuvent être graves et sont particulièrement invalidantes.

Elles regroupent la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et les colites indéterminées.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif. Toutefois, l'arrivée sur le marché des biothérapies a considérablement modifié la prise en charge de ces pathologies.

D'abord utilisées en rhumatologie, puis dans le traitement de la maladie de Crohn, les biothérapies n'ont eu l'AMM que récemment (10 ans pour le REMICADE®, et 7 ans pour l'HUMIRA®) dans le traitement de la RCH. Même si elles ont fait l'objet de plusieurs études publiées dans la littérature internationale, nous n'avons pas encore suffisamment de recul pour conclure sur leur tolérance et leur efficacité.

En s'appuyant sur l'état des connaissances actuelles, nous tenterons de décrire la RCH, son étiologie, son diagnostic, ses manifestations cliniques, ses complications et l'impact qu'elle peut avoir sur la qualité de vie des patients.

Puis, dans un second temps, on s'intéressera aux traitements qui permettent d'y remédier, ainsi qu'à l'ensemble des moyens mis à disposition pour une prise en charge optimale.

Enfin, dans une troisième partie, nous analyserons la place des biothérapies dans la stratégie thérapeutique de la RCH, en se focalisant sur notre étude rétrospective menée sur 30 patients atteints de RCH et traités par biothérapie au CHU Timone, de 2010 à 2016.

### I- DEFINITION

On désigne par MICI les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Elles comprennent la maladie de Crohn, la Rectocolite hémorragique, et la colite indétérminée. Elles se caractérisent par une inflammation (d'une partie ou de la totalité) de la paroi du tube digestif, liée à une hyperactivité du système immunitaire digestif.

Dans la MC, l'inflammation peut toucher l'ensemble du système digestif (de la bouche à l'anus) même si c'est au niveau de l'intestin grêle et du côlon qu'on la retrouve le plus souvent. En revanche, dans la RCH, l'inflammation atteint constamment le rectum et s'étend de manière continue plus ou moins haut vers le caecum, respectant le grêle.

Ce sont des pathologies dont la cause n'est pas totalement élucidée, elles évoluent par poussées de durée et de fréquence extrêmement variables selon les patients, entrecoupées de périodes de rémission.

Leur diagnostic repose sur un ensemble de données cliniques, radiologiques, endoscopiques et histologiques, pouvant s'accompagner de manifestations extra intestinales (articulaires, cutanées, oculaires, hépatiques...).

Les principales manifestations cliniques observées au cours des périodes de poussées varient selon la localisation et l'étendue des lésions. Globalement, il s'agit de diarrhées sanglantes avec ou sans syndrome dysentérique, de douleurs abdominales, une atteinte de la région anale (fissure, abcès) et d'une altération de l'état général avec ou sans fièvre. L'ensemble de ces symptômes fait peser sur la maladie un certain tabou.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif de ces maladies mais les médicaments disponibles aujourd'hui permettent généralement un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante en dehors des périodes de poussées. Ces traitements stabilisent la maladie mais aucun n'est en mesure d'apporter la guérison. Seule

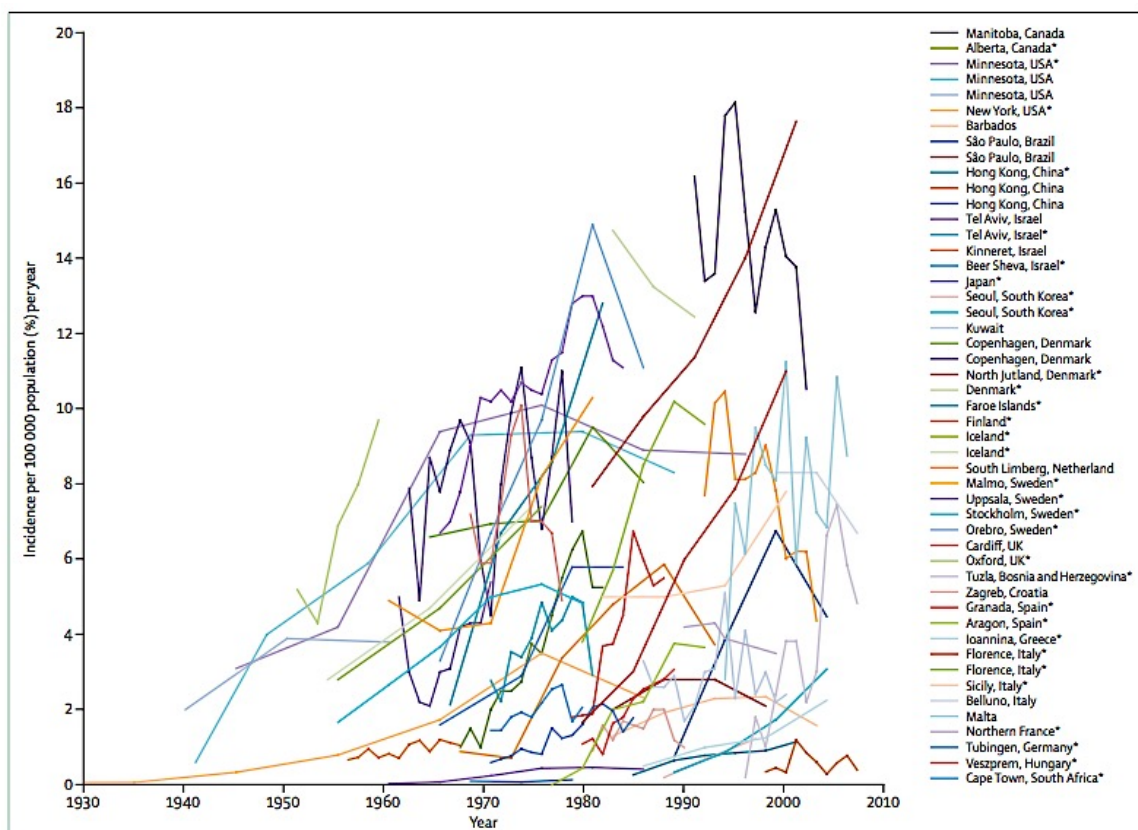
la chirurgie par colectomie dans la RCH permet une « guérison » mais le recours à celle-ci constitue la dernière alternative thérapeutique.

L'arrivée sur le marché des biothérapies parmi lesquelles l'utilisation d'anti-TNF $\alpha$  a révolutionné la prise en charge de ces maladies. Mais ces nouvelles thérapeutiques restent réservées aux formes les plus sévères (1).

## II- EPIDEMIOLOGIE

L'épidémiologie est une science qui étudie, au sein des populations, la fréquence et la répartition des problèmes de santé dans le temps et dans l'espace, ainsi que le rôle des facteurs qui les déterminent (2).

De manière générale, la RCH est une pathologie dont l'impact est mondial.



**Figure 1 : Augmentation de l'incidence mondiale de la RCH en fonction du temps**

(Source : revue *Lancet*, ulcerative colitis)

Il n'y a pas de prédominance sexuelle, le pic d'âge d'apparition de la RCH se situe entre 30 et 40 ans.

### **Incidence**

D'après l'OMS, l'incidence d'une maladie représente le nombre de nouveaux cas émergents pour cette maladie sur une période donnée, dans une population donnée (5).

La fréquence des MICI est plus élevée dans les pays du Nord (Europe et Etats-Unis) ainsi que dans les pays industrialisés. Les plus fortes incidences de RCH sont observées en Islande et au Danemark. La plus faible est au Portugal. (**Fig. 1**)

Par ailleurs, l'incidence des MICI dans les pays émergents (notamment en Asie) semble d'abord basse puis à mesure que ces pays « s'occidentalisent », s'industrialisent et changent de mode de vie et d'environnement (modifications des habitudes alimentaires, consommation de cigarettes et autres modifications liées à l'industrialisation), elle augmente progressivement et semble rejoindre l'incidence des pays du nord. Il est reconnu que la RCH est en augmentation en Asie, au Moyen-Orient et en Amérique du Sud.

L'incidence et la prévalence de la RCH ont augmenté au fil des années dans le monde (fig. 1). L'incidence la plus élevée a été constatée dans le nord de l'Europe (24,3 cas pour 100 000 habitants), au Canada (19,2 cas pour 100 000 habitants) et en Australie (17,4 cas pour 100 000 habitants). En Europe, il semble y avoir des différences dans l'incidence de la RCH, en effet, les pays situés dans les régions de l'Ouest et du Nord ont des incidences plus élevées que celles des pays de l'Est.

On compte aujourd'hui, en France, 109 889 personnes atteintes de RCH (et 100 112 de MC), avec 3 000 nouveaux cas par an (3).



La RCH et la MC n'augmentent pas la mortalité des malades atteints mais elles induisent une morbidité élevée qui altère leur qualité de vie (4).

### **Prévalence**

La prévalence mesure l'état de santé d'une population, elle représente le nombre de malades à un instant donné ou sur une période donnée (6).

Les taux de prévalence sont les plus élevés en Europe (505 pour 100 000), au Canada (248 pour 100 000) et aux Etats-Unis (214 pour 100 000) (7).

### **En France**

En 2015, 212 700 personnes étaient prises en charge dans le traitement d'une MICI dont 55 % étaient des femmes.

La tranche d'âge la plus touchée est celle des 35-54 ans avec un pic à 48 ans.

**Tableau 1. Effectifs et taux bruts  
des personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales par classe d'âge en 2015**

	0 - 14 ans	15 - 34 ans	35 - 54 ans	55 - 64 ans	65 - 74 ans	75 ans et +	Total
<b>Hommes</b>							
Effectif	1 200	22 200	35 100	17 400	12 900	7 700	96 600
Taux brut	0,22‰	3,4‰	5,1‰	5,47‰	5,24‰	4,21‰	3,65‰
<b>Femmes</b>							
Effectif	1 000	28 700	46 500	18 400	11 400	10 100	116 200
Taux brut	0,19‰	3,85‰	5,81‰	4,85‰	3,86‰	3,23‰	3,79‰
<b>Total</b>							
Effectif	2 200	50 900	81 600	35 800	24 400	17 800	212 700
Taux brut	0,21‰	3,64‰	5,48‰	5,13‰	4,49‰	3,59‰	3,73‰

Source : SNIIRAM / Régime Général + Sections Locales Mutualistes

### **Tableau 1 : Effectifs et taux bruts des personnes prises en charge pour MICI par classe d'âge en 2015.**

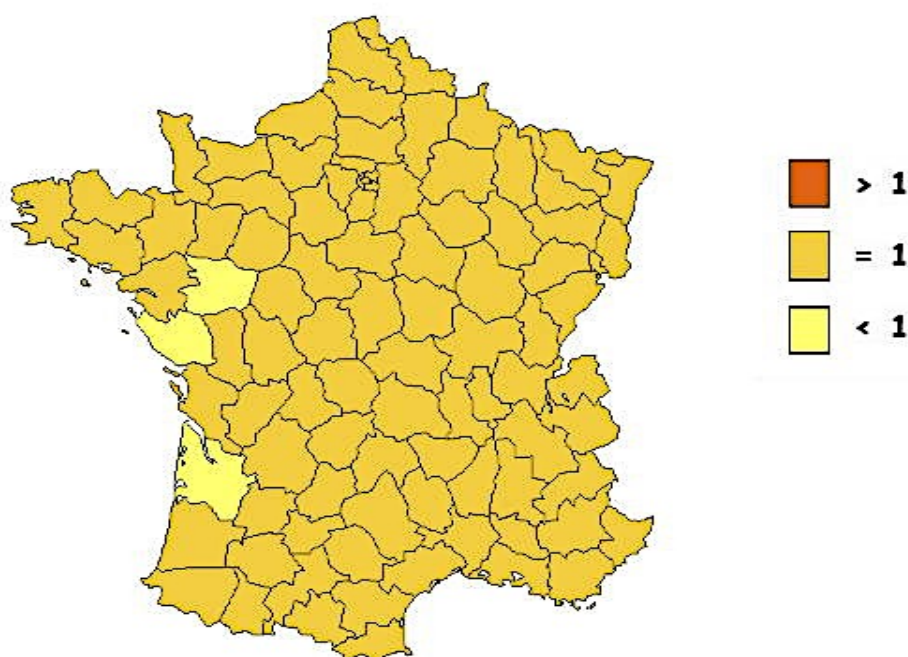
([http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2017/07/Maladies\\_inflammatoires\\_chroniques\\_intestinales\\_2015.pdf](http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2017/07/Maladies_inflammatoires_chroniques_intestinales_2015.pdf))

L'incidence de la RCH est en augmentation chez les enfants. Avant 17 ans, il existe une prédominance féminine de la RCH et masculine de la MC, cette tendance s'inverse à l'âge adulte. Ainsi, la RCH touche aussi bien les hommes que les femmes.

Chez les hommes, le pic d'apparition de la RCH survient autour de la trentaine puis diminue lentement par la suite. Tandis que chez la femme, le pic d'apparition de la RCH est encore plus prononcé à la trentaine mais diminue plus rapidement par la suite. Ceci pourrait s'expliquer par la différence de statut de fumeur chez l'homme et la femme que nous aborderons par la suite.

Par rapport à l'Europe, la France se caractérise par une incidence basse de 7,2 pour 100 000 habitants, (1,5 à 17 pour l'Europe, la France se situe donc dans la tranche la plus basse). L'incidence diminue dans les deux sexes et dans tous les départements français par rapport au reste des pays européens.

De plus, il n'existe pas de gradient Nord/Sud en France pour la RCH. Ainsi, le risque de survenue d'une RCH du groupe étudié par rapport à un autre est identique quel que soit la région française (**Fig. 2**).



**Figure 2 : Risque relatif d'avoir une RCH en France** (source EPIMAD) (8) (9)

### III- ETIOLOGIE

Bien que des progrès aient été récemment enregistrés notamment dans le domaine de la génétique et dans la compréhension de leur physiopathologie, la (ou les) causes de ces MICI reste à ce jour inconnues.

L'hypothèse étiologique la plus représentative actuellement est celle d'une maladie multifactorielle complexe survenant chez des individus génétiquement prédisposés. Au cours des périodes de poussées, il survient une réponse immunitaire anormale vis-à-vis de la flore intestinale, déclenchée ou amplifiée par des facteurs environnementaux.

La susceptibilité génétique, à elle seule, ne suffit pas à expliquer le développement de la RCH. En effet, les facteurs environnementaux et/ou épigénétiques (tabagisme, appendicectomie...) semblent jouer un rôle incontournable dans l'apparition et le développement de ces MICI. Il est important de s'y intéresser car ces facteurs permettent d'expliquer les caractéristiques épidémiologiques de ces MICI et qu'à la différence des gènes, ces facteurs environnementaux peuvent être contrôlés de manière plus aisée pour réduire la fréquence et la morbidité de ces maladies.

#### 1. Étude des familles et des populations migrantes

Dans une étude publiée en mars 2001, et portant sur 48 formes conjugales de MICI, il a été montré que la prévalence des formes conjugales, bien que faible, reste supérieure à la prévalence de la population générale (10).

Ceci s'explique par l'influence des facteurs environnementaux partagés par une même famille.

Dans ces groupes, aucun couple n'était consanguin et il n'y avait pas de regroupement géographique. D'une manière générale, les symptômes débutaient après le mariage, chez les deux conjoints (pour 22 cas) et pour 6 couples, un des 2 époux présentait des symptômes avant le mariage et l'autre développait les symptômes après.

Dans 66 % des cas, les conjoints présentaient le même type de MICI, avec 17 couples atteints de MC et 3 atteints de RCH. Ceci s'expliquerait par une augmentation de la perméabilité intestinale.

L'étude des populations migrantes d'un pays à faible incidence de MICI (pays asiatiques) vers un pays à forte incidence, apporte des éléments supplémentaires en faveur des facteurs environnementaux. En effet, cette étude montre que des sujets originaires d'Inde, du Bangladesh ou encore d'Asie du Sud-est et qui vivent maintenant en Angleterre ou au Canada ont une incidence anormalement élevée. Cette différence n'apparaissait que chez les sujets migrants durant l'enfance, ceci a donc orienter les recherches en faveur des facteurs survenant durant l'enfance ou les premières années de vie (11) (12).

## 2. Tabac

Le tabac représente aujourd'hui un facteur incontournable associé à la RCH et aux MICI d'une manière générale.

Cependant, les mécanismes d'action physiopathologiques sont encore méconnus. Toutefois, de nombreux éléments indiquent que le tabac serait un facteur modulant l'inflammation intestinale.

Les fumeurs ont 2,5 fois moins de risque de développer une RCH par rapport aux non-fumeurs. L'effet protecteur du tabac est proportionnel à la quantité de cigarettes fumées. Cet effet n'est pas irréversible puisqu'à l'arrêt du tabac, les ex-fumeurs ont un risque augmenté de développer une RCH (notamment dans les deux premières années de sevrage).

De plus, l'évolution de la RCH est différente selon le profil tabagique du sujet. En effet, les fumeurs font l'objet de moins d'hospitalisations que les non-fumeurs. Les fumeurs ont une atteinte colique moins sévère et moins étendue, le recours à la corticothérapie est retardé et l'éventuelle nécessité d'une colectomie survient bien plus tardivement (13).

Des études ont même montré qu'une exposition passive au tabac durant l'enfance pourrait être un facteur protecteur de développement de la RCH.

En revanche, à l'âge adulte, le tabagisme passif ne semble pas avoir d'influence (14).

Pour la MC, par contre, l'effet du tabac est totalement néfaste c'est-à-dire que le tabagisme augmente le risque de développer une MC et aggrave son évolution.

### 3. Appendicectomie

De nombreuses études ont montré que l'appendicectomie protégeait de l'apparition ultérieure d'une RCH.

Une étude incluant 3 600 patients a démontré une réduction de 70 % du risque de développer une RCH après une appendicectomie. Les facteurs permettant cette réduction sont la réalisation de cette ablation avant l'âge de 20 ans.

Ce facteur d'appendicectomie agit aussi sur l'évolution de la RCH, le diagnostic se fait chez des patients souvent plus âgés et ils présentent moins de rechutes et ont moins recours à la colectomie quand ils ont subi une appendicectomie (15) (16) (17) (18).

### 4. Alimentation

La composition et la qualité de notre alimentation sont susceptibles d'être des facteurs pouvant contribuer à l'apparition d'une MICI.

Les antigènes alimentaires et les bactéries constituent la plus grande source d'antigènes au contact de la muqueuse intestinale. Une consommation élevée d'acides gras trans présents dans la viande, le lait et les produits laitiers, est associée à une augmentation du risque de RCH.

Une étude portant sur les effets de l'ingestion à long terme de graisses alimentaires sur les MICI a été publiée en mai 2014. Cette étude incluait 170 805 femmes qui devaient suivre un régime alimentaire vérifié tous les 4 ans à l'aide d'un questionnaire alimentaire semi-quantitatif. Ce test a pu mettre en évidence 269 cas de MC et 338 cas de RCH en 26 ans.

Cette étude a démontré qu'une forte consommation d'acides gras poly-insaturés n-3 à longue chaîne était associée à un risque modéré de RCH. En revanche, un apport élevé de graisses trans-insaturées peut être associé à un risque accru de RCH.

Les acides gras poly-insaturés n-3 jouent un rôle important dans la modulation de la production de médiateurs inflammatoires tels que les prostaglandines et les leucotriènes, ainsi que dans le maintien de la barrière intestinale (19).

Une autre étude publiée en 2008 s'est intéressée à la relation entre la consommation quotidienne de viande et de matières grasses alimentaires en interaction avec le microbiote. Les résultats montrent qu'il existe une augmentation du nombre de patients atteints de MICI mais qui survient environ 20 ans après la consommation accrue d'aliments industriels.

D'autres études ont mis en évidence une corrélation entre la survenue d'une MICI et la consommation de saccharose (confiseries, boissons sucrées, pâtisseries, sucre...). En effet, cette affection est environ 2 fois supérieure chez les malades en comparaison à celle des sujets sains (20).

D'autres facteurs alimentaires sont incriminés : consommation réduite en fibres, eau du robinet, consommation importante de graisses, margarines... la consommation excessive de viande rouge et d'alcool favoriserait les rechutes (21) (22).

## 5. Contraceptifs oraux

Le risque de développer une MICI sous l'effet des contraceptifs oraux est de 1,46 pour la MC et de 1,28 pour la RCH. Même si cet effet existe, il reste donc modéré, le risque dépendrait de la durée de l'exposition et du dosage du contraceptif oral.

De plus, d'un point de vue physiopathologique, les contraceptifs oraux ont pour effet indésirable de favoriser les thromboses, ils seraient donc susceptibles de participer aux lésions thrombotiques vasculaires gastro-intestinales (23).

## 6. Stress

Le rôle du stress est souvent rapporté par les patients, il fait partie des idées reçues sur les MICI. En effet, s'il est vrai que le stress joue un rôle important dans certains modèles animaux de colites inflammatoires, de nombreuses études se sont penchées sur la question et aucune ne montre que chez l'homme le stress joue le rôle de facteur déclenchant !

Toutefois, le stress peut altérer l'évolution d'une MICI en précipitant les rechutes ou en aggravant le ressenti des malades par rapport à leur maladie.

Dans cette étude, la difficulté réside dans le vécu des événements (deuil, séparation, maladie d'un proche...) qui varie selon les individus. L'aspect psychologique, le ressenti émotionnel, les capacités d'adaptation sont autant de paramètres qu'il faudrait intégrer dans les études à venir afin d'étudier l'impact des événements de vie dans la survenue des MICI ou des poussées (24) (25) (26).

## 7. Flore intestinale

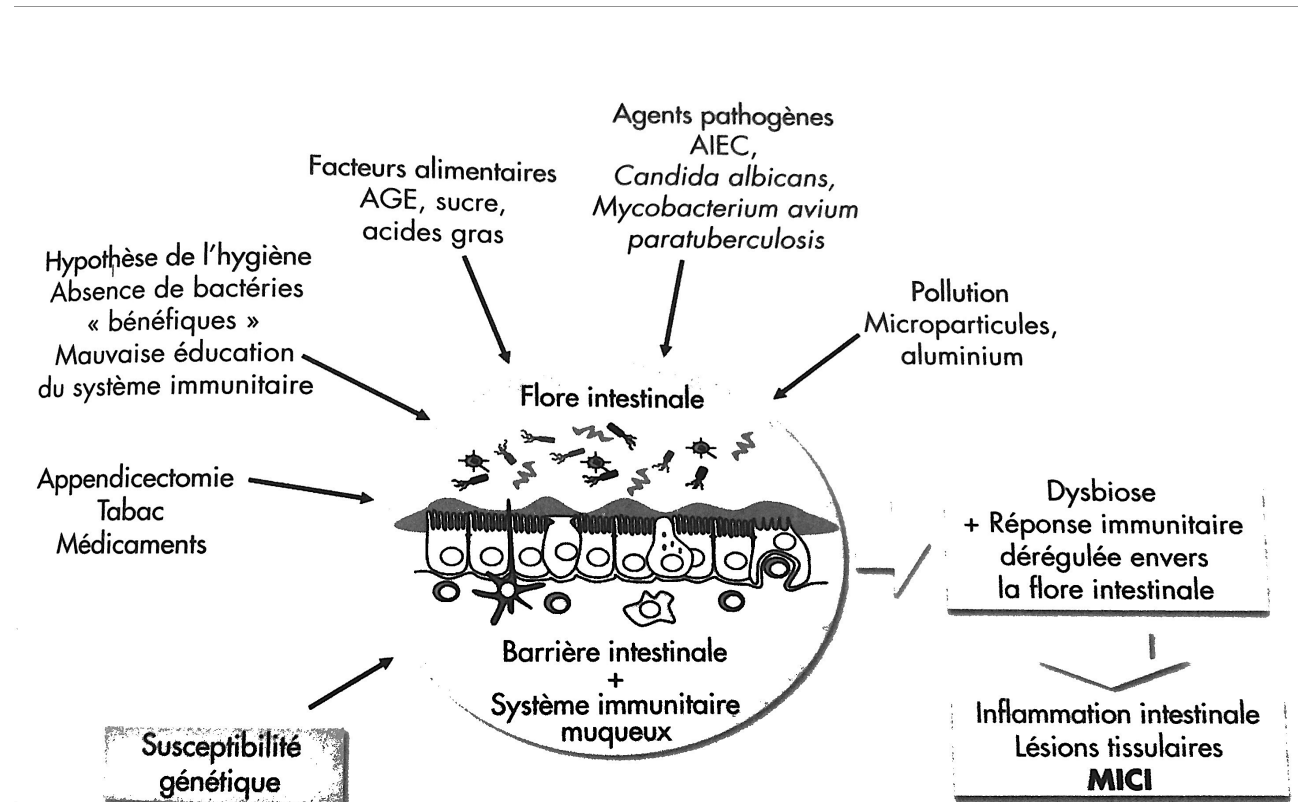
On appelle flore intestinale, ou microbiote intestinal, l'ensemble des microorganismes, bactéries, virus, parasites, champignons, non pathogènes, dits commensaux, qui vivent dans un environnement spécifique.

Le microbiote intestinal compte  $10^{12}$  à  $10^{14}$  micro-organismes, soit 2 à 10 fois plus que le nombre de cellules qui constituent notre corps, pour un poids de 2 kilos.

La flore intestinale est répartie entre la lumière du tube digestif et le biofilm protecteur que forme le mucus intestinal sur l'épithélium intestinal (27).

La RCH a longtemps été considérée comme une maladie due à une surinfection du microbiote intestinal. En réalité, c'est la dysbiose, rupture de l'équilibre entre les différentes souches bactériennes du microbiote intestinal, qui se traduit par une augmentation des bactéries pathogènes et pro-inflammatoires et une diminution des bactéries bénéfiques et anti-inflammatoires.

Les patients atteints de RCH génétiquement prédisposés présentent une barrière mucoale défectueuse et les bactéries pro-inflammatoires envahissent leur muqueuse provoquant des ulcérations et une inflammation de la muqueuse du côlon (28).



**Figure 3 : Facteurs environnementaux et physiopathologie des MCI**

(Sources : *maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*, E. Louis, P. Marteau)

En présence d'une susceptibilité génétique entraînant une altération de la barrière intestinale, du système immunitaire et des bactéries constituant la flore intestinale, les différents facteurs environnementaux vont perturber l'homéostasie intestinale.

Ces facteurs exogènes peuvent agir sur la flore intestinale et entraîner une dysbiose favorisant l'entrée d'espèces pathogènes.



Ces facteurs peuvent aussi agir directement sur la barrière intestinale et le système immunitaire muqueux.

La conséquence de l'ensemble de ces processus résulte en l'hyperactivation du système immunitaire avec une réponse dérégulée envers la flore intestinale provoquant l'inflammation et les lésions tissulaires du tube digestif.

Les MICI sont sous l'influence de trois groupes de facteurs : la susceptibilité génétique, les facteurs environnementaux et la réponse immunitaire dérégulée envers la flore intestinale (fig. 3).

Ces trois groupes conduisent à l'inflammation intestinale et aux lésions de la muqueuse.

Les facteurs extérieurs sont dûs, en grande majorité, à une modification de notre mode de vie, retrouvée dans toutes les sociétés modernes des pays industrialisés :

- Amélioration de l'état sanitaire
- Augmentation de l'utilisation des antibiotiques et diminution des maladies parasitaires endémiques
- Sols durs des habitations (moins de contact avec les bactéries de la terre)
- Diminution de la taille des familles
- Moins de promiscuité dans les conditions de vie
- Exposition aux infections retardée dans la vie
- Vie sédentaire et obésité
- Moins de consommation de nourritures fermentées
- Plus de consommation de sucres raffinés, graisses saturées et conservateurs alimentaires
- Pollution industrielle : métaux lourds, aluminium, microparticules(29)

Nous allons détailler quelques-uns de ces facteurs :

⇒ Hygiène

La diminution de l'exposition aux agents microbiens durant l'enfance est appelée « hypothèse de l'hygiène » ou "théorie hygiéniste", ce facteur serait susceptible d'être associé au développement des MICI.

Cette hypothèse est née de la constatation de l'augmentation de l'incidence des MICI au cours du XXème siècle corrélée à l'amélioration de l'hygiène et à la diminution des maladies infectieuses grâce à l'amélioration de l'hygiène domestique et l'amélioration des conditions de vie sanitaires et alimentaires. Cette étude montre que le fait de vivre en milieu urbain (par rapport au milieu rural) et d'avoir un statut socio-économique élevé serait un facteur de risque associé aux MICI (30).

De même, l'utilisation des antibiotiques induit une modification persistante de la flore intestinale, les vaccinations entraînent une modulation du système immunitaire, et la diminution des infections parasitaires concorde avec l'augmentation de l'incidence des MICI. L'hypothèse « meilleure hygiène » étudiée par le groupe de Rook a démontré que l'hygiène a fait baisser le taux de mortalité et de morbidité infectieuse mais a écarté l'homme des micro-organismes qui ont un rôle fondamental dans la régulation et le bon fonctionnement du système immunitaire. C'est le cas notamment du *Lactobacillus*, retrouvé principalement dans les produits laitiers fermentés, c'est aussi le cas des mycobactéries saprophytes de l'environnement et des helminthes.

En somme, la réduction de ces micro-organismes aurait un effet bénéfique sur la diminution des pathologies infectieuses, en revanche, elle contribuerait à l'augmentation des maladies allergiques et des MICI (31).

Dans les pays en voie de développement, les MICI sont rares et les helminthiases fréquentes, une étude a montré que l'administration d'œufs d'helminthes en thérapie semble efficace dans la RCH car les helminthes modulent la réponse inflammatoire de l'hôte (32).

#### ⇒ Modifications de l'alimentation

L'alimentation est un facteur influençant fortement la composition et l'équilibre de notre flore intestinale. « L'alimentation moderne » peut être définie par une consommation importante de produits industriels, riches en graisses saturées, en sucres raffinés, en protéines animales. On retrouve également des microparticules inorganiques provenant de la pollution ou de la production alimentaire en industrie.

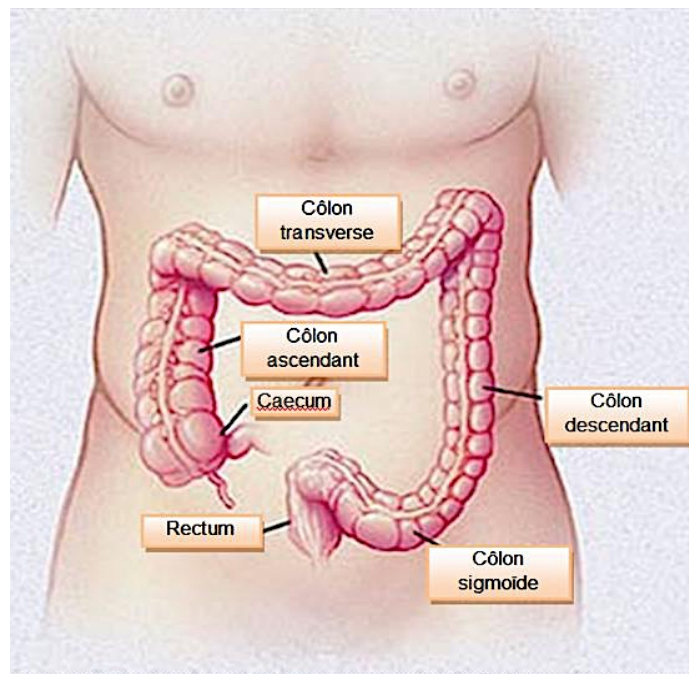
L'ensemble de ces éléments peut agir soit directement sur la barrière épithéliale, soit en modifiant la composition de la flore intestinale.

Une étude basée sur la consommation de produits industriels montre que la RCH est sensiblement associée à la consommation de graisses et de sucres.

Parmi les facteurs alimentaires, on retrouve les produits de glycation avancés ou AGEs (Advanced Glycation End-products), ils s'accumulent dans notre organisme après un régime riche en sucres et en protéines. Ce régime est typique d'une alimentation occidentale. Ces AGEs sont considérés comme étant de véritables toxines du vieillissement, et jouant un rôle dans l'induction de l'inflammation dans les maladies cardio-vasculaires (athérosclérose) et rénales (33).

#### IV- PHYSIOPATHOLOGIE

##### IV-1. Anatomie générale du côlon



**Figure 4 : Anatomie générale du côlon**

(Source : <http://osteopathe-montpellier-antigone.fr/constipation-et-osteopathie/>)

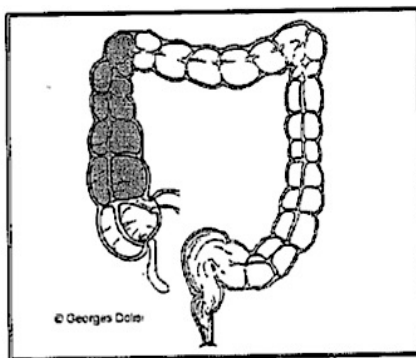
Le côlon, aussi appelé gros intestin, fait suite à l'intestin grêle au niveau de l'angle iléo-caecal, situé dans la fosse iliaque droite. Il forme un véritable cadre dans la cavité abdominale.

Ce trajet en cadre, lui fait traverser presque toute la région abdominale jusqu'à la jonction recto-sigmoïdienne ou il se poursuit par le rectum.

Son diamètre est supérieur à celui de l'intestin grêle (6,5 cm de diamètre contre 2 cm environ pour le grêle) mais sa longueur est moindre (1,5 à 2 mètres contre 7 pour le grêle).

On distingue 4 parties dans le côlon :

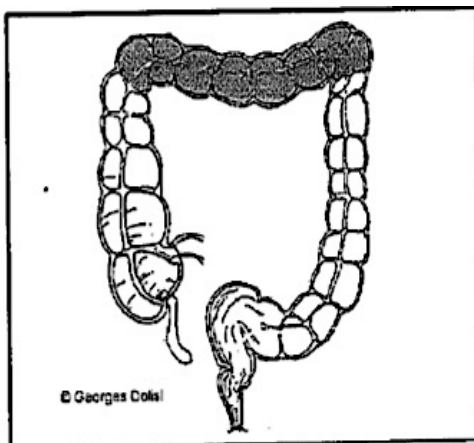
- Le côlon ascendant ou côlon droit :



Il débute au niveau de la valve iléo-caecale, il passe sous le foie et fait un angle droit pour devenir côlon transverse. Il est peu mobile car il est rattaché sur l'ilium droit par le fascia de Toldt.

**Figure 5 : Représentation schématique du côlon ascendant** (source : hépatoweb)

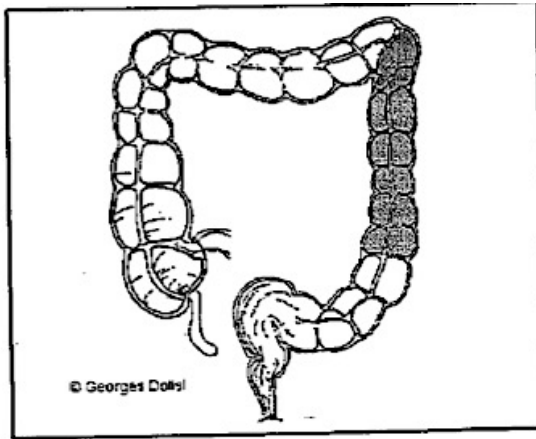
- Le côlon transverse :



Il fait suite au côlon ascendant, il est rattaché par derrière au mésocôlon qui est très lâche, rendant le côlon transverse très mobile et ainsi difficile à explorer par endoscopie ou fibroscopie (risque de boucles). Intra péritonéal, il traverse l'abdomen de droite à gauche en montant jusque sous la rate ou il forme l'angle colique gauche. Il peut fléchir au centre jusqu'à hauteur de l'ombilic.

**Figure 6 : Représentation schématique du côlon transverse** (source : hépatoweb)

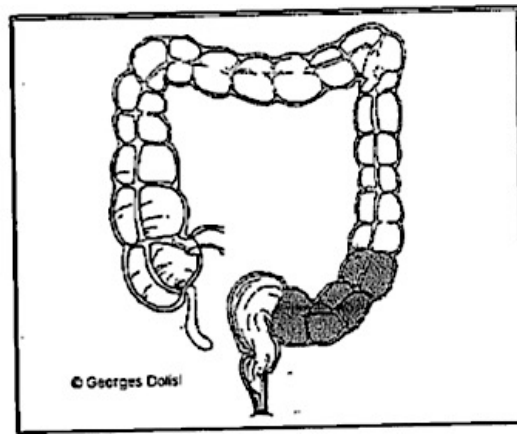
- Le côlon descendant ou côlon gauche :



Il descend, en position rétro-péritonéale, le long du flanc gauche et une fois dans la fosse iliaque gauche, il fait de nouveau un coude pour donner naissance au côlon sigmoïde. Cette partie est fixe, puisque relié au bassin par le fascia de Toldt.

**Figure 7 : Représentation schématique du côlon descendant** (source : hépatoweb)

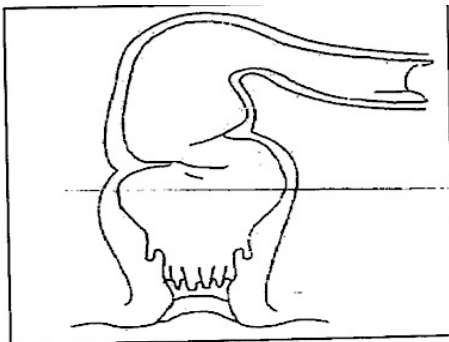
- Le côlon sigmoïde :



Il décrit une courbe en forme de S. il est intra-péritonéal, accolé à la face postérieure. Sa longueur est variable (de 15 à 60 cm).

**Figure 8 : Représentation schématique du côlon sigmoïde** (source : hépatoweb)

- Le rectum :

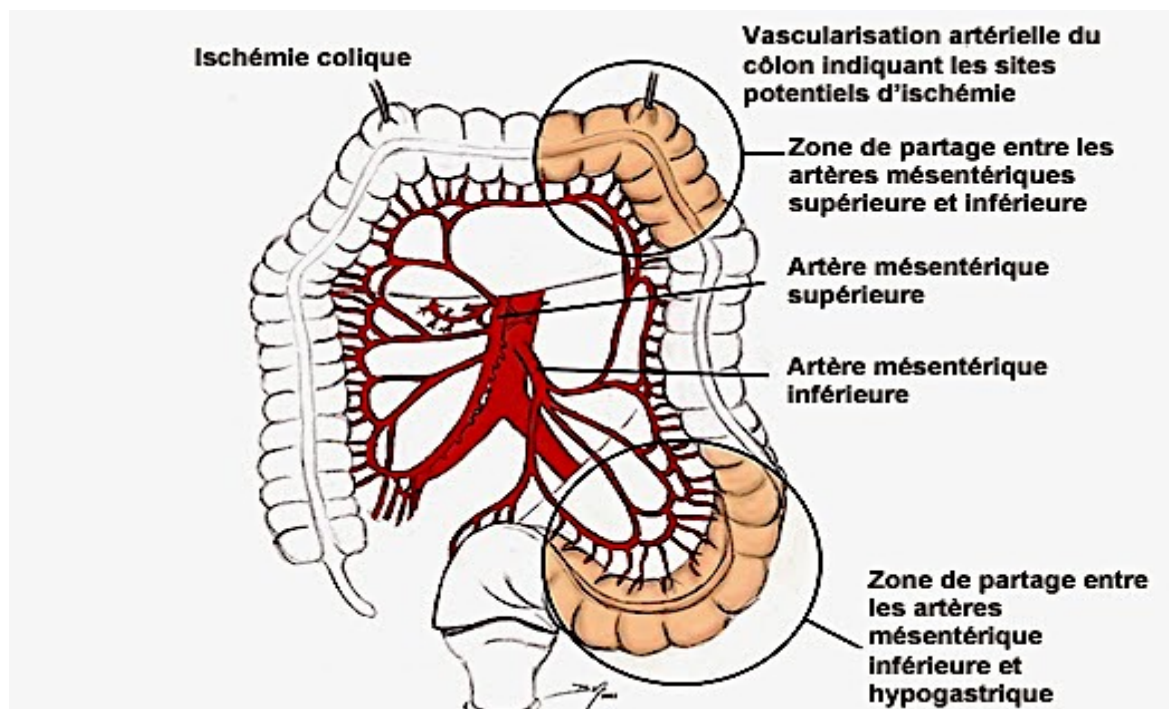


Le rectum constitue la portion terminale du tube digestif, située entre le côlon sigmoïde en haut et l'anus en bas. Schématiquement c'est un cylindre de 15 à 18 cm de long, de diamètre variable, étroit au niveau de sa jonction avec le côlon sigmoïde, plus large ensuite. Il est en avant du plan osseux constitué par le sacrum et le coccyx, et en arrière de l'appareil urogénital. La fonction principale du rectum étant un rôle de réservoir, stockant les selles entre chaque défécation.

**Figure 9 : Représentation schématique du rectum** (source : hépatoweb)

## La vascularisation

Le côlon possède une vascularisation riche, lui permettant d'assurer ses fonctions physiologiques. Cette vascularisation s'articule autour de deux grands blocs : les blocs mésentériques supérieurs et inférieurs (artères mésentériques supérieure et inférieure irriguant respectivement le côlon ascendant/transverse et le côlon descendant/sigmoïde). Ces deux blocs communiquent entre eux par le biais d'anastomoses, ce qui procure au côlon une certaine résistance à l'ischémie. En effet, lorsqu'une artère est bouchée, le système vasculaire du côlon va créer des dérivations que sont les arcades de Riolan ou de Drummond. Ces anastomoses ne sont généralement visibles que lors d'ischémies. C'est pourquoi, lors de colectomie une attention particulière est portée au système vasculaire, selon le territoire colique réséqué, il faudra pratiquer une ablation plus ou moins haute du territoire vasculaire. Le rectum est quant à lui vascularisé par les artères rectales supérieures et inférieures, ce réseau se subdivise par la suite en une microcirculation artériolaire dans la sous-muqueuse colique.



**Figure 10 : Représentation schématique de la vascularisation du côlon**

<http://univers-connaissances.blogspot.fr/2014/01/vascularisation-du-duodenum.html>

Les veines suivent le même trajet que les artères mais en sens inverse. Tout le sang veineux du côlon se draine dans le foie via le système mésentérique qui s'abouche dans le système porte.

### Innervation

Les fibres nerveuses suivent le trajet artériel. C'est un maillage complexe touchant toutes les couches de la paroi colique, ce système est régi par le système nerveux central qui contrôle les fonctions physiologiques du côlon.

## IV-2. Histologie recto-colique du sujet sain

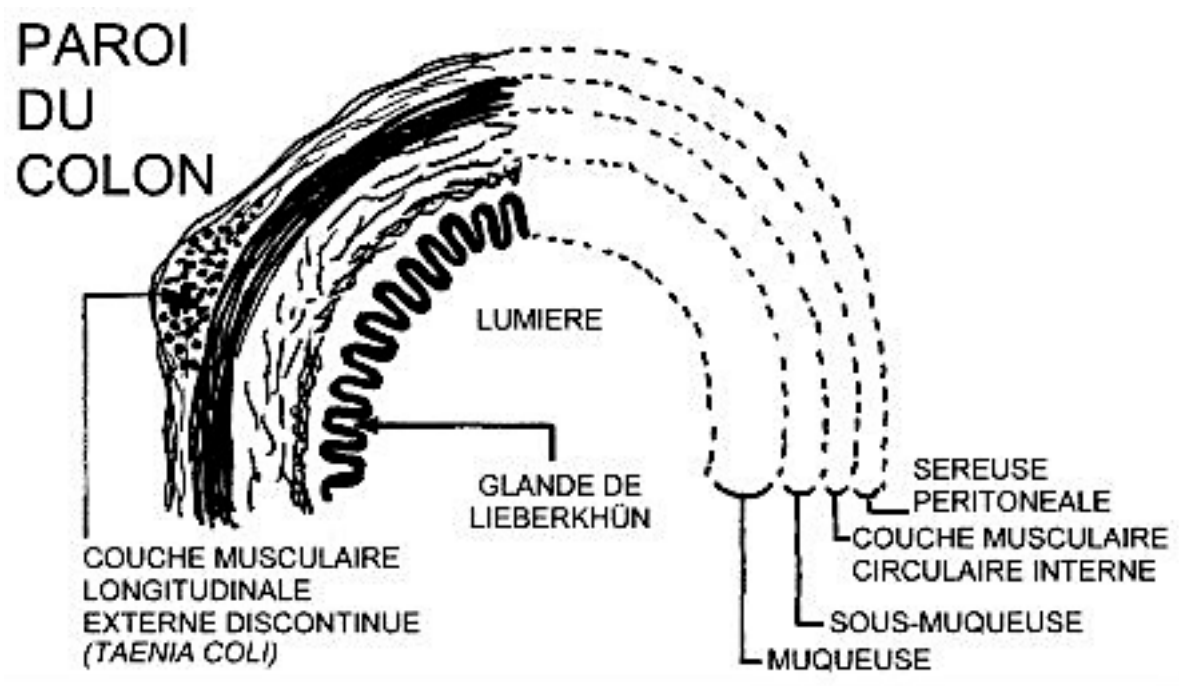
Par définition, l'histologie est l'étude microscopique des tissus et des cellules qui les composent, elle permet de comprendre la structure et le fonctionnement des tissus biologiques (34).

Cette discipline est fondamentale à la compréhension de la physiologie du côlon, elle est indispensable au diagnostic positif et différentiel de la RCH que nous aborderons ultérieurement.

La paroi colique est composée de 4 parties :

- La muqueuse
- La sous-muqueuse
- La musculuse
- La tunique externe

Cette structure en 4 couches est retrouvée tout le long du côlon, excepté du canal anal et d'une partie du rectum.



**Figure 11 : Représentation schématique des 4 couches constituant la paroi du côlon**

([Http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/EPITHDIG/intestin/intes3\(old\)/intes3.htm](http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/EPITHDIG/intestin/intes3(old)/intes3.htm))

➤ La muqueuse

Elle comprend 2 parties : l'épithélium et le chorion.

- L'épithélium correspond à l'ensemble des cellules recouvrant la surface externe et les cavités internes de l'organisme. Dans le cas du côlon, l'épithélium joue le rôle d'interface entre le côlon, les tissus sous-jacents et la lumière intestinale.

Les cellules de cet épithélium sont à renouvellement rapide, on a une seule couche de cellules hautes portant des cils. Sa fonction est l'absorption et la sécrétion de mucus, d'enzymes et autres substances. Les cils ont pour rôle de propulser ce mucus.

L'épithélium s'invagine dans la muqueuse en cryptes de Lieberkühn. Ce sont des glandes de forme tubulaire appartenant à la muqueuse de l'intestin grêle et du côlon.



Ces cellules secrètent un mucus, une glaire qui permet de maintenir la muqueuse lubrifiée afin que les selles continuent à glisser en direction du rectum.

- Le chorion est un tissu riche qui contient les vaisseaux sanguins et lymphatiques. C'est un tissu conjonctif, où on retrouve des lymphocytes (surtout T) et des polynucléaires éosinophiles (plus rares). Ce chorion est lui-même limité par une assise musculaire : la muscularis mucosae.

Lors des poussées de RCH, c'est cette muqueuse qui est la plus touchée. En effet, la muqueuse devient érythémateuse, les cellules à mucus se raréfient et l'architecture des cryptes de Lieberkuhn est anormale. Dans les formes les plus graves, la muqueuse peut même se détacher du reste de la paroi, laissant à nu la muscularis mucosae.

➤ La sous-muqueuse

Limitée en haut par la muscularis mucosae et en bas par la musculature, elle est constituée de tissu conjonctif et contient le plexus nerveux de Meissner, les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour la muqueuse. Dans la RCH, la sous-muqueuse est relativement épargnée (contrairement à la muqueuse et à la muscularis mucosae). Cependant, dans les formes graves, elle peut être altérée ou mise à nue.

➤ La musculature

Limitée en haut par la sous-muqueuse et en bas par l'adventice, elle a une disposition en deux couches musculaires : circulaire et longitudinale. Entre ces deux couches se trouve le plexus nerveux d'Auerbach.

Elle n'est pas touchée lors d'une RCH.

➤ La tunique externe

Selon la localisation, elle peut être considérée comme une séreuse ou une adventice. En effet, lorsqu'elle est revêtue par le feuillet viscéral du péritoine, sa structure correspond à une gaine conjonctive dense soulevée par des amas de cellules adipeuses : on parle de séreuse.

#### IV-3. Physiologie et fonctions du côlon

Les principales fonctions du côlon sont représentées par son activité motrice, la régulation de l'équilibre hydro-électrolytique grâce à ses propriétés de résorption permettant de concentrer les matières fécales.

Ainsi le côlon permet l'absorption de l'ammoniac et des acides gras à chaîne courte.

La richesse de sa flore bactérienne intra-liminale lui permet d'assurer une activité enzymatique métabolique. En effet, chaque individu héberge dans son côlon environ 400 espèces différentes de bactéries. Le nombre de colonies par ml varie tout au long du côlon de 1000 à 1000 milliards, avec une prédominance de bactéries anaérobies. Le plus souvent, on retrouve les genres *Bactéroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*. Le rapport Firmicutes/Bacteroidetes est déterminant dans l'équilibre du microbiote. La flore colique se développe dès la première année de vie, au contact de la flore vaginale après un accouchement par voie basse, ou au contact des micro-organismes de l'environnement pour ceux nés par césarienne.

La colonisation bactérienne a lieu de façon progressive, dans un ordre bien précis : les premières bactéries intestinales ont besoin d'oxygène pour se multiplier (bactéries aérobies : entérocoques, staphylocoques...). En consommant l'oxygène présent dans l'intestin, elles favorisent à leur tour l'implantation des bactéries qui ne prolifèrent qu'en l'absence d'oxygène.

Ces bactéries sont capables de métaboliser des protéines endogènes, issues de la desquamation cellulaire afin de produire de l'ammoniac ou des amines volatiles intervenant dans la trophicité de la muqueuse. Elles sont responsables de la métabolisation des graisses non absorbées dans l'intestin en libérant les acides gras, elles synthétisent également des graisses à partir des acétates. Elles hydrolysent aussi les sucres non absorbés par l'intestin grêle, en cas d'intolérance au lactose par exemple.

Certains médicaments peuvent servir de substrat aux enzymes bactériennes (salazopyrine → 5-aminosalicylé) qui aura une action anti-inflammatoire d'ailleurs utilisée dans le traitement des MICI.

Les échanges entre bactéries et épithélium sont nombreux et sont loin d'être tous identifiés et répertoriés, de nombreuses recherches sont toujours en cours.

La muqueuse de l'hôte et les bactéries forment un écosystème complexe, siège de processus digestifs, biologiques, chimiques, métaboliques et immunitaires.

Par conséquent, la dysbiose, c'est-à-dire l'altération qualitative et fonctionnelle de la flore intestinale est une piste sérieuse pour comprendre l'origine de certaines maladies, notamment celles sous-tendues par des mécanismes auto-immuns ou inflammatoires. C'est cette thématique qui est devenue une priorité pour la recherche biologique et médicale (27).

#### IV-4. Mécanismes physiopathologiques

La physiopathologie des MICI reste encore mal connue, faisant intervenir des anomalies dans les réponses immune et inflammatoire, des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement.

Le mécanisme physiopathologique commun aux MICI repose sur l'inflammation chronique de la muqueuse intestinale. L'activité du système immunitaire intestinal est excessive au cours de ces maladies. Actuellement, on pense qu'il y aurait une augmentation de la perméabilité intestinale, permettant l'envahissement de la muqueuse par des agents exogènes, contenus dans la lumière intestinale. Les cellules immunocompétentes sont ainsi stimulées au contact des agents exogènes, contenus dans la lumière intestinale, et induisent la fabrication accrue de cytokines pro-inflammatoires.

Les lymphocytes de la muqueuse, essentiellement les lymphocytes T, produisent des cytokines en excès (IL2 et IFN $\gamma$ ) et les macrophages synthétisent en quantité accrue des médiateurs pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF $\alpha$ , prostaglandines, leucotriènes, facteurs d'activation plaquettaire). La maladie de Crohn est un modèle TH1-TH17 et la RCH est de type TH2 : les cellules immunitaires innées (cellules dendritiques) contrôlent l'activité d'un ou plusieurs types de cellules T différenciées et agressives, qui sécrètent de très nombreuses



A l'état sain, la fonction de barrière immune est maintenue par la couche de mucus et les cellules épithéliales formant des jonctions serrées. Les cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques, présentent l'antigène aux lymphocytes T et B dans les ganglions lymphatiques. Au niveau de l'intestin, les cellules dendritiques interagissent également avec les lymphocytes T et B et augmentent l'expression lymphocytaire des molécules  $\alpha 4\beta 7$  et CCR9. Ainsi, lorsqu'ils pénètrent au niveau des veinules endothéliales intestinales, les lymphocytes exprimant l' $\alpha 4\beta 7$  engagent MAdCAM (molécule associée à une cellule d'adressage mucosal) qui est exprimée localement et sortent de la circulation sanguine pour pénétrer dans la lamina propria. L'activité coordonnée des cellules immunitaires innées et adaptatives maintient l'homéostasie de la muqueuse intestinale à l'équilibre. La RCH est associée à des dommages de la barrière mucosale, permettant à la microflore de la lumière de déclencher une réponse inflammatoire soutenue et non inhibée. Parmi les cellules inflammatoires, on retrouve les cellules TH9 qui entraînent l'apoptose des entérocytes et empêchent la guérison des muqueuses. L'IL-13 produite par les cellules NK contribue également aux lésions épithéliales. Les lésions et les dommages de la muqueuse sont associés à la dysbiose, ce qui contribue probablement à la cascade inflammatoire.

La compréhension du système immunitaire muqueux a conduit à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Parmi elles, les antagonistes du  $\text{TNF}\alpha$  sont actuellement utilisés, tandis que les autres sont encore au stade de développement clinique.

Les cellules épithéliales du côlon, la barrière immunitaire mucosale et les défauts de la barrière épithéliale sont fortement impliqués dans la pathogenèse de la RCH. Ainsi, plusieurs études se sont intéressées aux facteurs inflammatoires et immunologiques impliqués dans la pathogenèse de la RCH.

Une première étude a montré que l'expression du récepteur  $\text{PPAR-}\gamma$ , un régulateur négatif de l'inflammation  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  dépendante, est réduite dans les cellules du côlon des patients atteints de RCH (35). Mais l'utilisation des agonistes du  $\text{PPAR-}\gamma$  existants reste limitée par leur toxicité cardiaque et métabolique. Cependant, de nouveaux analogues du 5-ASA (acide 5-aminosalicylique) possédant une plus grande activité agoniste de  $\text{PPAR-}\gamma$  sont en cours d'élaboration dans le traitement de la RCH (36).

D'autre part, des auto-anticorps contre les tropomyosines associés aux cellules du côlon ont été décrits dans la RCH, mais il manque encore des preuves concluantes pour classer la RCH en tant que maladie auto-immune (37).

Des défauts dans l'expression et la signalisation de XBP1 au sein des cellules constitutives du côlon, un élément clé de la voie de réponse au stress, ont été rapportés au cours d'une RCH (38).

De plus, des modifications dans les peptides en feuille de trèfle, une famille de protéines dérivées de cellules caliciformes produites en réponse à une lésion de la muqueuse et qui contribuent à l'intégrité de la muqueuse, ont été décrites chez les patients atteints de RCH (39) (40).

L'affirmation selon laquelle la fonction de barrière intestinale défectueuse reste le principal facteur de la maladie est soutenue par le fait que les patients souffrant de RCH ont des cellules caliciformes fortement déplétées en mucus et une barrière mucosale perméable (41). Une dysbiose est également observée chez les patients atteints de RCH mais moins que chez les patients souffrant de MC (42). La diminution de la biodiversité, qui s'accompagne d'une diminution de la proportion des Firmicutes et une augmentation des gammaproteobactéries et des enterobacteriaceae a été constatée chez des patients atteints de RCH (43). Toutefois, on ne sait pas si la dysbiose est la cause ou la conséquence de l'inflammation de la muqueuse (44).

De plus, les niveaux d'expression des Toll Like Récepteurs (TLR 2 et TLR4) sont augmentés dans les cellules du côlon et la lamina propria chez le sujet malade, même s'il reste à déterminer si l'augmentation de l'expression est une cause ou une conséquence de l'inflammation de la muqueuse. De même, des polymorphismes de TLR 4 ont été décrits chez ces patients, mais leurs implications dans la pathogenèse de la maladie ne sont pas clairement établies (45).

Les neutrophiles activés s'accumulent dans le sang et le tissu colique des patients (par rapport au sujet sain) (46). Les cellules dendritiques de ces sujets malades ont une expression accrue

des molécules de co-stimulation et sont susceptibles d'être les premiers acteurs intervenant lors d'une altération de la barrière (47). Ainsi, les cellules lymphoïdes innées (ILC) pourraient jouer un rôle fondamental dans la pathogenèse des MICI. En effet, les ILC sont des médiateurs majeurs de l'inflammation intestinale (48). L'étude de ces ILC isolés des patients RCH montre une augmentation de l'expression génique des cytokines IL17A et IL22, des facteurs de transcription RORC et AHR et des récepteurs de cytokines (IL23R) (49). L'éventualité que les ILC soient des moteurs de la pathogenèse de la maladie a conduit à un certain nombre de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

Enfin, l'immunité adaptative se retrouve également modifiée chez ces patients. Bien que les concentrations en IgM, IgA et IgG soient élevées dans la MC, il existe une augmentation disproportionnée des IgG chez les patients atteints de RCH. On ne sait pas si les lymphocytes B induisent la pathogenèse de la RCH, ou si c'est simplement une réponse à l'altération de la barrière. Des études ultérieures ont suggéré que la RCH serait une « maladie Th2 modifiée » tandis que la MC serait Th1 dépendante. En effet, les cellules des patients atteints de RCH contiennent des lymphocytes polarisés TH2 qui produisent de l'interleukine 5 (IL5) (50).

Les taux d'ARNm de l'IL4 et de l'IL13 sont également augmentés de manière significative dans les biopsies rectales des patients malades par rapport au groupe témoin (51). Des données ultérieures ont également montré l'implication de l'IL13 dans la RCH. L'IL13, produite par les lymphocytes T, est un médiateur clé de la cytotoxicité épithéliale et du dysfonctionnement de la barrière colique (52) (53).

Pour conclure, la plupart des études montre que les cellules dendritiques jouent un rôle central puisqu'elles intègrent des indices environnementaux et induisent l'expression d'intégrines spécifiques et de récepteurs de chimiokines sur les lymphocytes. Par exemple, les cellules dendritiques résidant dans les plaques de Peyer ou les ganglions lymphatiques drainant l'intestin grêle métabolisent la vitamine A pour produire de l'acide rétinoïque et induisent l'expression de l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  et CCR9 sur les lymphocytes T et B. Bien que les défauts dans le recrutement des lymphocytes de la muqueuse n'aient pas encore été démontrés chez les patients atteints de RCH, les stratégies thérapeutiques ciblant l'interaction de l'intégrine

$\alpha 4\beta 7$  avec MAdCAM exprimée sur les muqueuses sont devenues des outils majeurs dans la prise en charge de la RCH (54).

## b) Facteurs génétiques

### i. Formes familiales

En règle générale, 8 à 14 % des patients atteints de RCH ont des antécédents familiaux de MICI et les parents de premier degré ont 4 fois plus de risque de développer la maladie (55).

### ii. Facteurs ethniques

Les populations caucasiennes sont les plus touchées. Le risque est moindre chez la population noire des États-Unis. La population juive askenaze est la plus touchée.

### iii. Facteurs génétiques

Les études génomiques, ont identifiés jusqu'à 200 cas de risque de MICI, la plupart des gènes impliqués contribuent à la fois à l'émergence de la MC et de la RCH.

Des études associant des loci de HLA à une augmentation de la susceptibilité à la RCH ont été décrites ainsi que l'association avec les gènes HNF4A et CDH1.

Cependant, la génétique n'explique seulement que 5 à 7 % des formes de la maladie, il y a peu de capacités prédictives pour le phénotype et son utilisation clinique reste limitée.

## c) Facteurs environnementaux

Comme nous l'avons abordé dans le chapitre étiologie de la RCH, le tabagisme diminue le risque d'apparition de la maladie et accélère la rémission des poussées.

De même, les études suggèrent qu'une alimentation type « fast-food » augmenterait le risque de MICI, tandis qu'une alimentation riche en fibres diminuerait ce risque.

Les conditions d'hygiène pendant l'enfance influeraient aussi sur le développement des MICI. Tout ceci fut développé précédemment dans le chapitre étiologie de la RCH (1).



## V-DIAGNOSTIC

La conduite diagnostique d'une MICI consiste à reconnaître et préciser s'il s'agit d'une RCH, d'une MC, ou d'une colite indéterminée, et d'autre part à éliminer les autres causes, notamment infectieuses pouvant entraîner une atteinte inflammatoire intestinale.

Le diagnostic varie selon la richesse des symptômes lors des poussées, et dépend des données amnésiques, cliniques, biologiques, morphologiques et histopathologiques.

### V-1. ELÉMENTS CLINIQUES

#### a) Anamnèse

L'interrogatoire représente une étape primordiale du diagnostic. On recherche les antécédents personnels et les symptômes évoqués par le patient :

- Le sujet est-il fumeur ?
- A-t-il subi une appendicectomie ? si oui à quel âge ? avant 25 ans ?
- Les symptômes sont-ils récents ? ou anciens ?
- Le mode de début ? brutal ou insidieux ?
- Les circonstances de déclenchement ? (Choc affectif, épisode infectieux, prise de médicaments ... ?)
- Les poussées antérieures ? leur sévérité ? et leur profil évolutif ? (Rémission complète, persistance inter-critique de signes digestifs ou extra-digestifs ?)
- Existence de symptômes associés ? (fièvre, amaigrissement, signes ano-périnéaux, douleurs articulaires, signes cutanéomuqueux)

Sur le plan familial, l'interrogatoire recherche l'existence de MICI, ou de manifestations ostéo-articulaires chez des parents du premier ou du second degré.

#### b) Examen physique

Sur le plan digestif : recherche d'une distension colique, douleurs à la palpation au niveau de la fosse iliaque gauche, recherche d'anomalies au toucher rectal (présence de sang, de pus, anomalies à la surface de la muqueuse).

Au niveau extra-digestif : recherche de manifestations ostéo-articulaires, cutanées ou oculaires.

La démarche diagnostique s'appuie alors sur des examens biologiques de routine, une étude morphologique du tube digestif (endoscopique et/ou radiologiques) et un examen anatomo-pathologique des biopsies iléo-coliques.

## V-2. ELEMENTS BIOLOGIQUES

### ➤ Examen sanguin

Il n'existe aucun marqueur biologique spécifique de la RCH.

Ces examens biologiques fournissent des arguments qui justifient ou non de poursuivre les explorations, d'évaluer le retentissement et le stade de la MICI.

Les perturbations hématologiques sont les plus fréquentes :

- On retrouve habituellement une anémie normocytaire régénérative secondaire aux rectorragies, ou une anémie ferriprive (si les symptômes sont anciens).
- Syndrome inflammatoire surtout au cours des poussées, associé à une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS), de la protéine C réactive (CRP) et de l' $\alpha$ 2-globuline.
- Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est souvent observée, même en dehors de tout signe infectieux.
- Une thrombocytose, augmentant le risque thromboembolique. De plus, un état d'hypercoagulabilité est fréquent au cours des MICI, malgré un allongement du TP. (Hyperactivité du facteur VIII)
- Des perturbations hydro-électrolytiques souvent dues aux pertes fécales (diarrhées sévères et/ ou prolongées).

- L'hypoalbuminémie est constamment observée dans les poussées sévères, sa valeur est importante car elle reflète l'exsudation intestinale, la restriction alimentaire et le catabolisme accru.
- On peut aussi affiner le diagnostic en recherchant les ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae) et pANCA (anticorps périnucléaires anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles), qui peuvent être élevés dans la RCH mais ne sont pas spécifiques de la maladie et ont une faible sensibilité. Les ASCA sont de type IgG et/ou IgA et sont dirigés contre des déterminants glucidiques (anti-mannanes) de la paroi des levures. Les pANCA sont présents chez 50-60 % des RCH et chez moins de 15 % des MC et des sujets sains (56).

#### ➤ Examen des selles

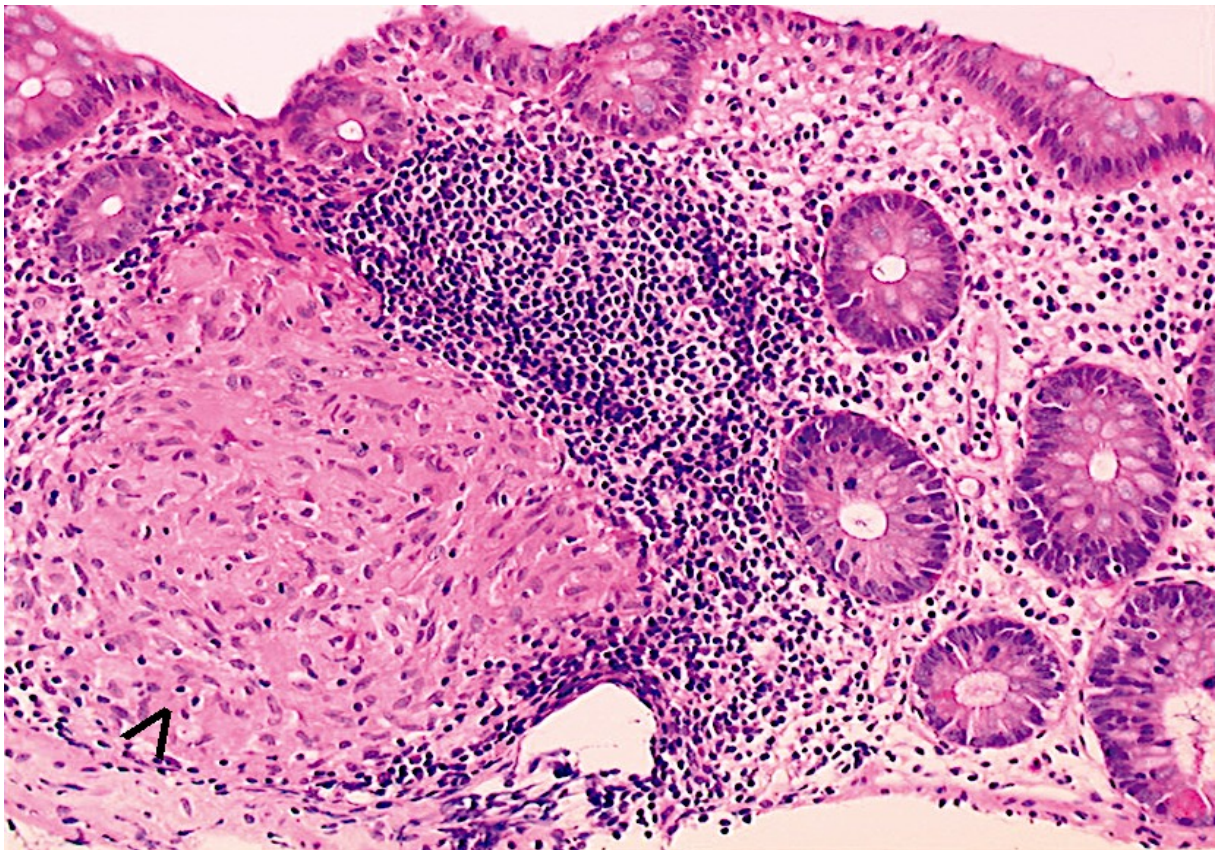
Tous les patients atteints de RCH procèdent à un examen des selles (culture des selles et recherche du *Clostridium difficile*), pour écarter toute infection entérique (entérocolite infectieuse ou parasitaire). On peut évaluer les taux de calprotectine fécale, protéine cytoplasmique libérée par les PNN et/ou macrophages lors de la mort cellulaire. La calprotectine joue un rôle dans les processus inflammatoires et antimicrobiens par son action antiproliférative. Elle peut être mesurée dans les fèces car elle n'est pas dégradée par les enzymes intestinales ou les bactéries. La calprotectine est spécifique des MICI, en effet, elle reste élevée même chez des patients en rémission, une élévation du taux de cette protéine dans les fèces précède une rechute de la maladie. Cependant, la précision diagnostique des niveaux fécaux de calprotectine pour la détection des MICI n'est pas très importante, elle ne peut pas être utilisée comme outil diagnostique définitif de la RCH (57).

En somme, sont nécessaires à l'orientation du diagnostic de MICI, l'hémogramme, la vitesse de sédimentation, la CRP et les explorations bactériennes et parasitologiques.

### V-3. ELEMENTS HISTOLOGIQUES

Ce sont des éléments qui sont déterminants dans le diagnostic de la RCH. Les lésions histologiques de la RCH intéressent la muqueuse et la sous-muqueuse, mais il n'y a aucune lésion qui est spécifique de la RCH. C'est un ensemble d'éléments histologiques qui permet de classer une MICI en RCH.

En revanche, contrairement à la MC, on ne retrouve jamais de granulome tuberculoïde.



**Figure 13 : Biopsie colique : follicule tuberculoïde au cours d'une MC**

(Source : campusd'anatomiepathologique.fr)

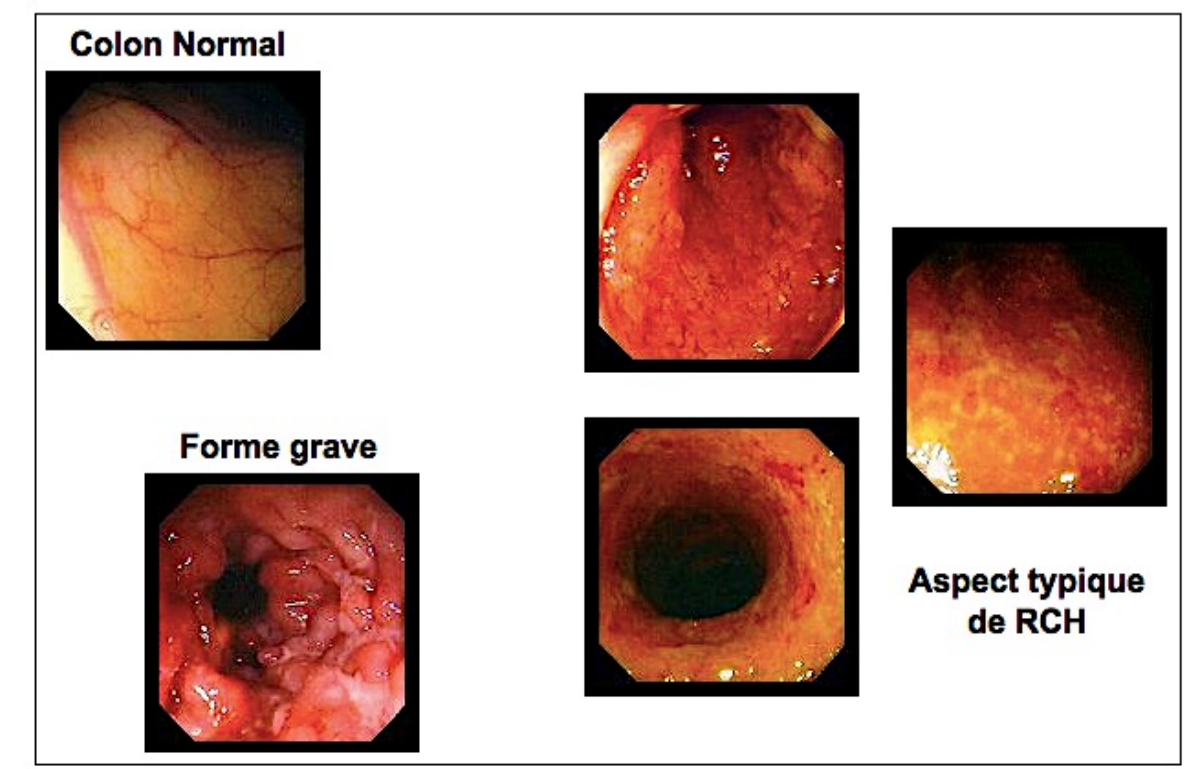
#### a. Endoscopie

L'endoscopie digestive est un examen qui consiste en l'introduction d'une sonde équipée d'une caméra dans le système digestif du patient.

Cette endoscopie permet d'apprécier la gravité des lésions, l'extension de la colite et de réaliser des biopsies.

Lors d'une endoscopie, on retrouve certaines particularités de la RCH :

- Des lésions continues sans intervalle de muqueuse saine depuis le rectum remontant plus ou moins haut dans le côlon
- La muqueuse est rouge et fragile
- Un aspect granité de la paroi intestinale et un caractère hémorragique mis en évidence notamment par le fait qu'un simple contact de l'endoscope avec la muqueuse provoque une hémorragie, on dit alors que « la muqueuse pleure le sang » (1).



**Figure 14 : Atteintes endoscopiques de la RCH**

(Source : Hepatoweb.com)



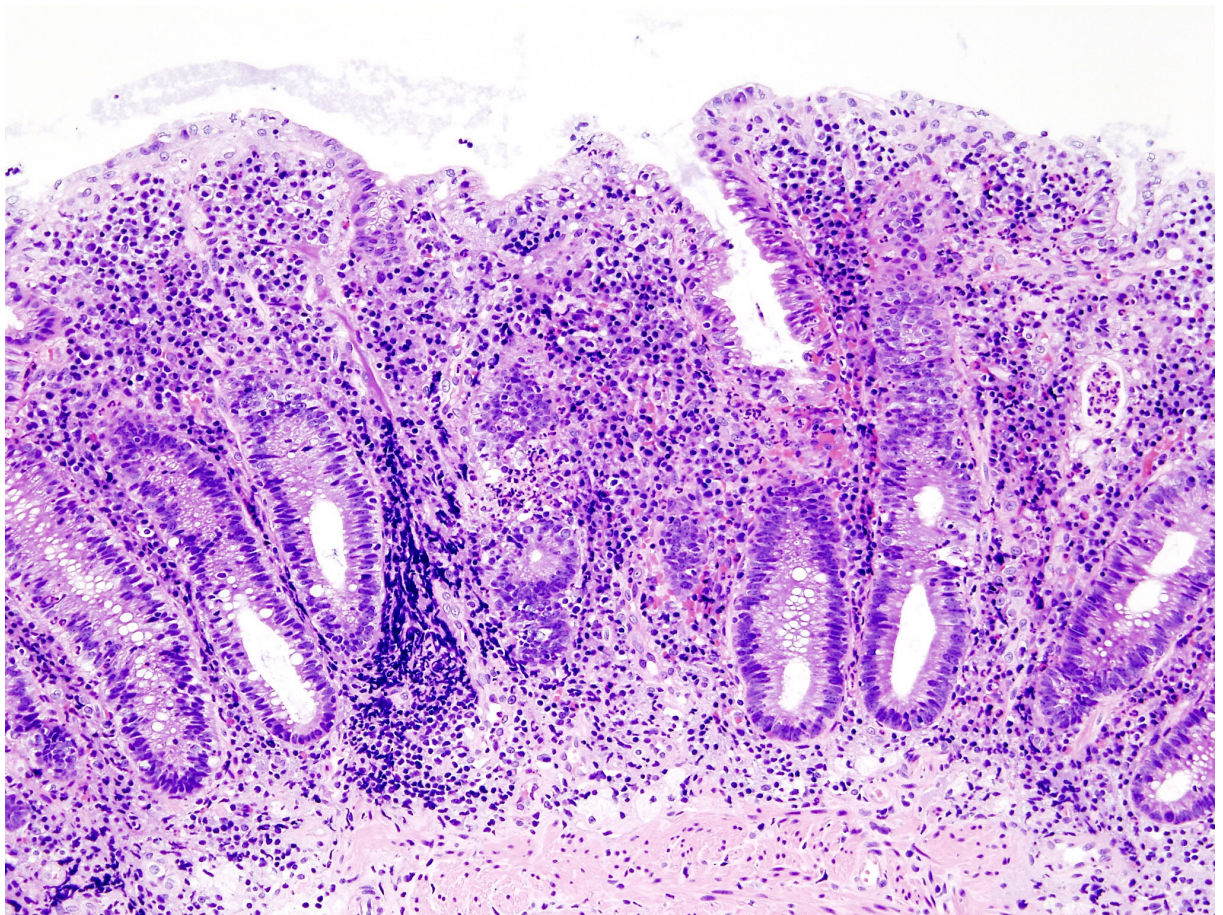
b. Biopsies

En histologie, les lésions les plus évocatrices de la RCH sont une forte déplétion en mucus, la diminution nette de la densité cryptique, la distorsion sévère des cryptes, une surface de muqueuse villosité. L'infiltration de la muqueuse par des PNN et les abcès cryptiques ne sont pas spécifiques de MICI car elles se voient aussi lors des colites infectieuses.



**Figure 15 : Aspect histologique d'une RCH**

(Source : Site de la SNFGE)



**Figure 16 : Biopsie colique : remaniements architecturaux de la muqueuse, infiltrat plasmocytaire de la lamina propria, et aspect vilieux de surface au cours d'une RCH**

(Source : les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, Rambaud)

#### Conditions préliminaires au diagnostic anatomo-pathologique

- Les renseignements cliniques doivent être complets, similaires à ceux requis pour les biopsies.
- La pièce opératoire doit être communiquée dans de bonnes conditions : fraîche de préférence ou fixée dans une quantité de formol suffisante.
- L'anatomopathologiste doit, comme l'endoscopiste, décrire les lésions et les prélever segment par segment, étudier les limites de l'exérèse, bien repérer et individualiser les lésions particulières, mentionner les lésions graves.

#### V-4. IMAGERIE

La place de la radiologie dans le diagnostic de la RCH est devenue limitée. En effet, les lésions concernant essentiellement les muqueuses sont facilement accessibles à l'endoscopie.

##### 1) Radiographie simple

Appelée aussi radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP), son usage est limité à des indications d'urgence telle que la coléostasie (dilatation du côlon secondaire à l'inflammation avec amincissement de la paroi colique) car dans ce cas précis on ne pourra pas utiliser l'endoscope. En effet, dans certaines situations, le recours à l'endoscopie peut être dangereux, l'avantage de cette technique c'est qu'elle est facilement réalisable et rapide lorsque le patient présente des douleurs abdominales aiguës.

##### 2) Opacifications digestives

Le lavement baryté est rarement pratiqué, il est indiqué en cas d'échec de la coloscopie en raison d'une sténose infranchissable et pour appréciation d'une microrectie.

C'est un examen radiographique qui utilise les rayons X et un produit de contraste à base de baryte. Son principe consiste à opacifier et visualiser le côlon. La baryte est introduite dans le côlon par une petite canule mise dans l'anus.

Le lavement baryté en double contraste montre un aspect granité qui correspond à la phase congestive.

Toutefois, cette méthode présente des limites : l'examen est long et irradiant, ses performances et son efficacité sont remises en cause par les nouvelles techniques d'imagerie.





**Figure 17 : Lavement baryté du  
côlon en double contraste**

(<https://www.vulgaris-medical.com/image-medicale/lavement-baryte>)

### 3) Echographie

L'échographie abdominale est un outil pratique et rapide pour le diagnostic et le suivi. Elle présente de nombreux avantages : rapidité de la technique, une bonne sensibilité et spécificité, c'est un examen indolore, non invasif, bien accepté et très répandu.

Cette méthode montre l'épaississement pariétal circonférentiel de la paroi colique sans perte de la différenciation des couches et sans anomalie de la graisse péri-recto colique.

Les limites de cette technique sont les artefacts provoqués par les gaz intestinaux et le fait que ce soit une méthode opérateur-dépendante.

### 4) Imagerie par résonnance magnétique (IRM)

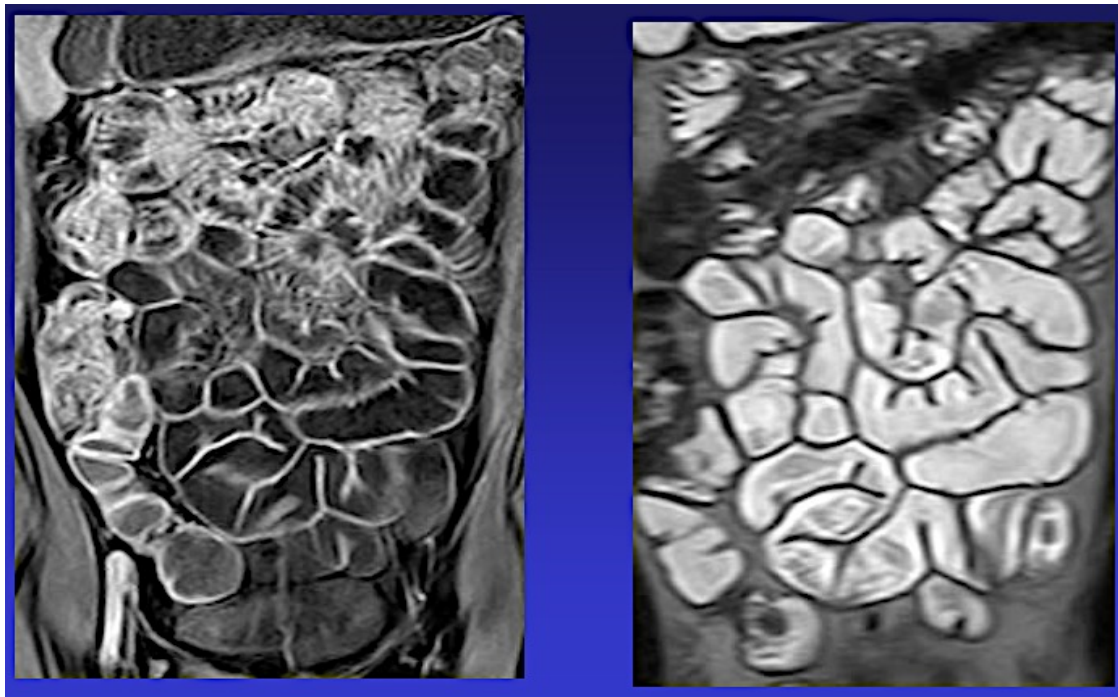
Cette technique consiste d'abord en un remplissage du tube digestif par voie orale le plus souvent, avec un liquide de préférence hyperosmolaire tel que le PEG ou le mannitol pour éviter une réabsorption trop importante et donc une distension insuffisante des anses.

Le principe de l'IRM repose sur l'envoi d'une combinaison d'ondes électromagnétiques à haute fréquence sur une partie du corps. En mesurant le signal réémis par certains atomes (comme l'hydrogène), il est possible de déterminer la composition chimique et donc la nature des tissus biologiques en chaque point du volume imagé.

C'est une méthode non traumatisante, non invasive, qui présente une bonne résolution.

De plus, l'IRM n'utilise pas de radiations ionisantes, ainsi on peut l'utiliser chez les enfants et la femme enceinte, son utilisation n'est pas limitée par la fonction rénale.

Cette technique permet aussi de repérer facilement les zones inflammatoires et les zones fibrotiques, ce qui rend l'IRM particulièrement intéressant dans l'étude des MICI. Cependant, l'IRM reste une technique coûteuse et le nombre d'appareils est réduit, même s'il est en augmentation, il peut être parfois difficile d'accès.



**Figure 18 : Entéro IRM du côlon d'un sujet sain**  
([Http://guidekt.net/](http://guidekt.net/))

## 5) Nouveaux outils radiologiques et endoscopiques

### i. Tomographie par émission de positons (TEP)

C'est une méthode d'imagerie médicale qui permet de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positions issues d'un produit radioactif injecté au préalable.

Une étude publiée en juin 2017 a démontré l'utilité de la TEP et de l'IRM pour évaluer l'inflammation chez les patients atteints de RCH.

Cette étude, réalisée de novembre 2015 à avril 2016, incluait 19 patients atteints de RCH en phase de rémission. Ces patients ont subi une coloscopie et une PET/IRM, la CRP et la calprotectine ont été dosées. Les résultats de la coloscopie ont été classés selon le score MAYO. Il s'agit d'un barème permettant l'évaluation de l'activité en cas de RCH, il tient compte des signes cliniques et endoscopiques, ce score sera davantage développé dans le chapitre VII. Dans cette étude, les marqueurs de l'inflammation étaient proportionnels à cette classification MAYO.

Le PET/IRM sont donc des outils potentiellement utiles pour identifier et quantifier l'inflammation chez des patients atteints de RCH (58).

## ii. Capsule endoscopique sans fil

Il s'agit de la même technique qu'un endoscope classique, le principe consiste en un « mini endoscope » constitué d'un système optique, d'une puce électronique capable d'enregistrer des images à l'aide d'une source de lumière et d'un système de transmission.

Le patient ingère la pillcam à jeûn, grâce à la motilité naturelle, la capsule glisse le long du tube digestif en prenant des images de haute qualité de la muqueuse. Le patient porte une ceinture d'antennes autour de la taille, l'enregistreur de données qui reçoit les signaux de la pillcam est porté dans un sac à bandoulières. A la fin de l'examen (au bout de 20 minutes environ), le patient remet l'enregistreur de données et la ceinture d'antennes au personnel médical et les images sont analysées sur ordinateur.



**Figure 19 : Pillcam (capsule endoscopique) et système d'enregistrement en bandoulière**

(Source : <http://www.digestivehealth.com.au/pillcam/>)

**Avantages :**

- Représentation de la muqueuse du côlon précise et réelle
- Permet de visualiser la totalité du côlon et les petites structures peuvent être visibles
- Examen indolore : technique mieux appréciée par les patients par rapport à l'endoscope standard.
- Non invasif, moins de risque de perforation

**Inconvénients :**

- Pas de possibilité de nettoyer une lésion
- Pas de possibilité d'effectuer des biopsies

**Modalités :**

L'étude du grêle ne nécessite pas sa vidange, ce qui n'est pas le cas du côlon.

La méthode utilisée pour la vidange du côlon est la même que pour une coloscopie normale.

On commence habituellement 2 jours avant l'examen par instaurer un régime alimentaire pauvre en fibres. Un jour avant l'examen, des laxatifs sont administrés au patient. Le patient ingère la capsule et on lui administre de nouveau des laxatifs et des agents prokinétiques afin de maintenir le côlon propre et dégagé et de renforcer la propulsion de la capsule pour permettre son excrétion 9 à 10 heures après l'ingestion.

Une étude prospective consistant en l'évaluation de la capsule vidéo-endoscopique colique pour le dépistage et le contrôle des lésions du côlon au cours des maladies inflammatoires du tube digestif chez les enfants est en cours. Cette étude a débuté en avril 2014 et finira fin 2017. Elle a pour objectif de déterminer la sensibilité et la spécificité de cette Pillcam par rapport à la coloscopie réalisée sous anesthésie générale dans le dépistage des lésions de la muqueuse du côlon et chez des patients traités à 12 mois de traitement par immunosuppresseurs (59).

Une seconde étude, débutée en mai 2014 et qui finira en mars 2018, vise à évaluer la concordance entre la capsule pillcam et l'endoscopie fonctionnelle pour le score endoscopique MAYO chez les patients atteints de RCH.

## V-5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Lors d'une première poussée de MICI, la difficulté essentielle, en particulier dans les formes légères à modérées, est de poser l'indication des examens morphologiques pour affirmer l'existence d'une lésion organique de l'intestin.

Aucun critère clinique ou morphologique n'étant spécifique d'une MICI, d'autres affections doivent être donc systématiquement discutées, tant au niveau colique qu'au niveau du grêle.

En effet, il peut s'agir :

- D'une colite infectieuse bactérienne, virale, fongique, a clostridium difficile
- D'une colite ischémique
- D'une colite segmentaire associée à la diverticulite
- D'une colite ou proctite induite par rayonnement
- D'une colite induite par des médicaments
- D'une maladie de Crohn
- D'une maladie sexuellement transmissible (chlamydia trachomatis, neisseria gonorrhoeae, herpes ou syphilis)
- D'une diarrhée sans saignement : une maladie cœliaque, intolérance au lactose ou syndrome du côlon irritable...

#### Diagnostic différentiel avec la MC

	<b>Maladie de Crohn</b>	<b>RCH</b>
<b>LOCALISATION DES LESIONS</b>	Discontinues Rectum normal dans 50 % des cas	Continues Rectum toujours atteint
<b>STENOSES FIBREUSES</b>	Oui	Non
<b>INFLAMMATION SEREUSE</b>	Habituelle	Absente
<b>INFLAMMATION</b>	Transmurale	Muqueuse et sous-muqueuse
<b>EPAISSEUR DE LA SOUS-MUQUEUSE</b>	Normale ou augmentée	Normale ou diminuée
<b>MUCOSECRETION</b>	Peu altérée	Très altérée
<b>GRANULOME EPITHELIOIDE</b>	Oui 60 %	Non

**Tableau 2 : Principaux caractères différentiels « classiques » macroscopiques et histologiques de la MC et de la RCH (source MORSON, MICI de Rambeau)**

Le diagnostic des MICI repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques, morphologiques et évolutifs. La présentation clinique est parfois trompeuse et les signes biologiques sont non-spécifiques.

Les examens morphologiques, en particulier endoscopiques, permettent le diagnostic de la MICI. L'évolution des MICI se fait habituellement par poussées, contrairement aux affections avec lesquelles elles peuvent être confondues. En effet, le diagnostic de MICI ne doit être retenu qu'après avoir éliminé les autres causes de colites, notamment infectieuses, qui présentent parfois des similitudes cliniques ou morphologiques, mais rarement histologiques.

## VI- MANIFESTATIONS CLINIQUES

### VI.1. Manifestations digestives

#### 1) Signes généraux

Les signes cardinaux de la RCH associent des diarrhées, des rectorragies, des émissions glaireuses et des douleurs abdominales.

Leur degré d'association diffère selon l'étendue de la maladie, quant à leur intensité, elle est souvent corrélée à la gravité des lésions macroscopiques, mais il y a de nombreuses exceptions.

L'installation des symptômes est généralement lente et insidieux. La recherche de poussées similaires, quelques semaines ou quelques mois auparavant, dont l'évolution a été favorable doit absolument être mentionnée lors de l'interrogatoire.

#### 2) Diarrhées

Selon l'OMS, la diarrhée se définit par l'émission d'au moins trois selles molles ou liquides par jour, ou à une fréquence anormale pour un individu.

C'est un signe clinique habituel, mais son absence ne doit pas faire remettre en cause le diagnostic de RCH. En effet, les sujets atteints de rectite ou de recto sigmoïdite n'ont pas de diarrhées, mais des émissions sanglantes ou glairo-sanglantes afécales.

La présence d'une constipation n'est pas non plus exceptionnelle. Cependant, dans les atteintes plus étendues, la diarrhée est la règle. Elles sont impérieuses avec un caractère postprandial prédominant.

De plus, une impériosité, la présence de faux besoins, une sensation d'évacuation rectale incomplète et un nombre élevé de selles sont le reflet d'une inflammation rectale importante.

### 3) Rectorragies

En cas d'atteinte rectale seule, les rectorragies sont souvent isolées, généralement considérées comme d'origine hémorroïdaire. Mais des émissions muqueuses associées permettent d'orienter le diagnostic vers une rectite.

Lorsque l'atteinte est plus étendue, les rectorragies sont associées à des selles normales ou à une diarrhée, donnant un aspect sanieux des selles.

La présence de caillots dans les selles est exceptionnelle et doit faire évoquer d'autres hypothèses diagnostiques, comme une tumeur recto-colique ou des anomalies vasculaires.

### 4) Douleurs abdominales

Dans la majorité des cas, les douleurs abdominales ne sont pas le signe clinique prédominant chez les patients atteints de RCH. Le plus souvent, ce sont des coliques d'intensité modérée. Elles siègent dans la région hypogastrique, la fosse iliaque gauche ou sont diffuses à l'ensemble de l'abdomen.

Dans certains cas, elles prennent un aspect clinique très proche des douleurs retrouvées chez des patients ayant un syndrome de l'intestin irritable.

Le caractère nocturne et insomniant de la douleur doit faire évoquer une atteinte organique.

Plus rarement, la douleur abdominale est très intense, une poussée grave de la maladie doit alors être évoquée.



## 5) Symptômes associés

Ces symptômes digestifs sont en règle générale associés à d'autres manifestations cliniques : une asthénie, une anorexie et un amaigrissement rapide, parfois important.

La fièvre est inhabituelle dans les formes d'intensité modérée, mais peut être au premier plan en cas de poussée grave. On retrouve également, très souvent, des syndromes anémiques, ainsi que des manifestations extra-digestives que nous développerons ultérieurement.

## 6) Signes cliniques de gravité

Au niveau digestif, suivant l'intensité et le groupement des symptômes, les poussées de RCH sont classées en :

- Formes légères : rectites ou rectosigmoidites basses, elles se traduisent par des émissions glairo-hémorragiques afécales avec ténésme et épreintes.  
Il peut y avoir une constipation et altération de l'état général.
- Formes modérées : elles correspondent à des formes plus étendues au niveau du côlon, elles se caractérisent par une palpation abdominale déclenchant des douleurs hypogastriques ou de la fosse iliaque gauche.  
Au toucher rectal, la muqueuse peut sembler irrégulière et abrasée.
- Formes sévères : elles sont d'emblée sévères ou suite à l'aggravation d'une des formes précédentes, elle se caractérisent par des émissions glairo-sanglantes supérieures à 8 par jour, de fortes douleurs abdominales (abdomen distendu), une altération de l'état général importante associée à des signes de déshydratation, de dénutrition, une pâleur, une fièvre et une tachycardie.

Les **critères de Truelove et Witts** associant des signes cliniques et des données biologiques sont souvent utilisés pour déterminer la gravité d'une poussée :

	Poussée sévère	Poussée légère
Nombre de selles /j	6 ou plus, sanglantes	Moins de 4, traces de sang
Température vespérale	> 37,8°C 2 jours sur 4	Normale
Rythme cardiaque	> 90 / min	Normal
Hémoglobine (g/100ml)	< 10,5	Normale
VS à la première heure	> 30	< 30

**Tableau 3 : Critères de Truelove et Witts**

*(Source : SNFGE)*

## VI-2. Manifestations extra-digestives

Environ un tiers des patients atteint de RCH ont des manifestations extra-digestives, rhumatologiques, cutanéomuqueuses, oculaires, ou hépatobiliaires. On retrouve ce type de manifestations dans la MC, survenant soit isolément, soit de façon concomitante aux poussées digestives.

### 1) Manifestations rhumatologiques

C'est la manifestation extra-digestive la plus fréquente. Ce sont des douleurs rhumatismales qui peuvent apparaître au niveau de la colonne vertébrale (cou, dos, reins), au niveau de l'articulation sacro-iliaque, ou au niveau des membres (coudes, poignets, genoux, chevilles). Ces douleurs apparaissent à un horaire bien particulier : en fin de nuit, au petit matin. Elles se traduisent par une raideur des articulations, cédant peu à peu au cours de la matinée, on parle de « dérouillage matinal ».

Ce rhumatisme évolue parallèlement à la maladie, la poussée articulaire peut même précéder la poussée digestive constituant un véritable « baromètre » de l'état digestif.

Mais ces manifestations répondent bien au traitement anti-inflammatoire mis en route lors de la poussée de la maladie. Cela touche 15 à 20 % des patients.

Par ailleurs, on distingue parmi ces manifestations, le rhumatisme axial, qui touche la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques. Le risque potentiel, s'il n'est pas traité est la déformation de la colonne vertébrale accompagnée d'une raideur des articulations. Il est souvent associé au gène HLA B27 et il évolue indépendamment de la MICI.

Le rhumatisme axial est un peu plus difficile à traiter, il nécessite des infiltrations et une rééducation. Il touche 5 à 10 % des patients.

*(Source : AFA association François Aupetit)*

## 2) Manifestations cutanéomuqueuses

Ces lésions cutanées ont un aspect très variable, elles surviennent chez 9 à 19 % des patients atteints. On distingue :

- **L'érythème noueux** qui touche 5 % des patients atteints de RCH, c'est la plus fréquente des lésions cutanées dans les MICI. On retrouve des nodules douloureux et inflammatoires, situés sur les jambes et survenant le plus souvent lors d'une poussée digestive. L'atteinte est rarement inaugurale et le traitement est celui de la poussée digestive.



**Figure 20 : Erythème noueux**

*(Source : Wikipédia)*

- **Pyoderma gangrenosum** touche 5 à 10 % des patients atteints de RCH, c'est une dermatose neutrophilique grave survenant le plus souvent au cours d'une poussée alors que la maladie est déjà connue depuis des années. Il s'agit de lésions pustuleuses uniques ou multiples qui s'étendent en vastes ulcérations peu profondes et indolores pouvant laisser des lésions hyper pigmentées. Le traitement consiste en l'administration de corticoïdes.



**Figure 21 : Pyoderma gangrenosum**

*(Source : british skin foudation)*

- **Aphtes buccaux**, traités par des bains de bouche composant d'un antiseptique tel que la Chlorhexidine, ou encore bains de bouche au bicarbonate.
- **Vitiligo** : c'est une affection chronique de la peau caractérisée par l'apparition de tâches d'un blanc mat à contour précis sur le pied, les mains, le visage, les lèvres ou tout autre partie du corps. Ces tâches sont dépigmentées car les cellules responsables de la pigmentation, les mélanocytes, ont été détruites.



**Figure 22 : Vitiligo au niveau des mains** (source : maxisciences.com)

### 3) Manifestations oculaires

Elles concernent environ 5 % des patients, ces manifestations surviennent lors des poussées digestives. En général, elles sont améliorées par le traitement administré pour les poussées mais des collyres peuvent parfois être nécessaires.

On retrouve l'uvéite : inflammation qui touche la partie antérieure de l'œil (l'iris), elle est souvent bilatérale. Elle peut être asymptomatique ou se manifester par une simple gêne oculaire voire une vive douleur : l'œil est rouge et pleure. A l'examen, on a des particules inflammatoires qui flottent dans l'humeur aqueuse.



**Figure 23 : Uvéite**  
(Source : hépatoweb)

#### 4) Manifestations hépatobiliaires

Elles sont largement dominées par la cholangite sclérosante primitive (CSP). Les autres atteintes (stéatose, lithiase biliaire, hépatite auto-immune) sont plus rares ou sans conséquences.

La CSP est associée à une MICI dans 80 % des cas et 5 % des patients atteints de RCH ont une CSP. Il s'agit d'une fibrose concentrique des canaux biliaires de petits ou gros calibres secondaires à une inflammation.

Le diagnostic de RCH est souvent posé avant celui de la CSP.

L'évolution de la CSP est indépendante et se poursuit même après une coloprotectomie.

A l'extrême, elle évolue vers une hypertension portale et une insuffisance hépatocellulaire.

Cette CSP est diagnostiquée par IRM, elle expose les patients atteints de RCH au risque de cholangiocarcinome et augmente le risque d'adénocarcinome colique.

## VII- COMPLICATIONS

### VII-1. La colite aigue grave

C'est une complication classique des MICI, et plus particulièrement de la RCH, on la retrouve chez 10 à 15 % des malades.

Elle se définit comme étant une poussée de RCH avec au moins 6 évacuations glairo-sanglantes par jour et des signes généraux (fièvre, tachycardie) et/ou biologiques (anémie, vitesse de sédimentation augmentée soit syndrome inflammatoire).

C'est une urgence médicochirurgicale nécessitant une identification rapide et une prise en charge rapide, car c'est une poussée de la maladie qui peut être mortelle.

La base du traitement repose sur une corticothérapie IV pour une courte durée, selon des règles bien définies et un recours rapide à la chirurgie si nécessaire.

## VII-2. Colectasie ou mégacôlon toxique

La colectasie est une complication rare mais grave des RCH en poussées sévères.

Il s'agit d'une dilatation massive du côlon gauche ou transverse, de plus de 6 cm ou du caecum de plus de 10 cm sans obstruction mécanique. Elle se recherche à l'ASP (abdomen sans préparation).

Les symptômes retrouvés sont : une distension abdominale, des douleurs abdominales, des nausées et /ou vomissements et une fièvre.

Elle associe un sepsis grave, un tympanisme abdominal avec parfois une défense et une dilation du côlon avec perte des haustrations.

La colectasie traduit un état pré-perforatif, il s'agit d'une urgence chirurgicale mettant en jeu la vie des patients. La distension colique est favorisée par les ralentisseurs du transit, les opiacés et les troubles hydro-électrolytiques.

## VII-3. Perforation colique

La perforation du péritoine reste exceptionnelle dans la RCH. Elle n'est pas toujours précédée d'une colectasie mais elle peut se compliquer brusquement en une forme grave.

Elle survient le plus souvent sur un mégacôlon toxique (dépassant parfois 12 cm).

Le traitement est chirurgical après une réanimation intensive.

#### VII-4. Hémorragies massives

Bien que les saignements rectaux soient présents dans la RCH, les hémorragies massives du côlon menaçant la vie du malade sont rares (3 % des malades). Elles nécessitent des transfusions sanguines et dans certains cas une intervention chirurgicale. Les possibilités de traitement hémostatique endoscopique sont nulles en raison du caractère diffus de l'origine du saignement.

#### VII-5. Sténoses

Des sténoses dues à une fibrose de la sous muqueuse ou à une hypertrophie de la musculature habituellement localisées au niveau du rectum et du côlon transverse sont possibles au cours de la RCH.

La distinction avec un cancer constitue le principal problème. Des biopsies multiples sont nécessaires, et en cas de doute persistant, une résection chirurgicale s'impose.

#### VII-6. Adénocarcinomes et dysplasie

La survenue d'un cancer colorectal est la complication la plus redoutée au cours de la RCH.

Le risque de développer un cancer colorectal est augmenté au cours de la RCH, toutefois ce risque n'apparaît qu'après de longues années d'évolution de la maladie.

Au cours de la RCH, le risque de développer un cancer colique est de 7 % à 10 ans et de 10 % à 25 ans d'évolution.

Chez le sujet sain, le cancer du côlon se développe souvent à partir d'un polype, qui est une petite tumeur bénigne au niveau de la muqueuse du côlon.

Après plusieurs années, on retrouve des anomalies architecturales au niveau de ces polypes, on parle alors de dysplasie.

Ce genre d'anomalie peut être observée chez un patient atteint de RCH et est à l'origine du cancer. C'est ce type d'anomalies que l'on recherche lors des biopsies réalisées dans le cadre de la prévention du cancer colique des MICI.



Le programme de surveillance consiste en la réalisation de coloscopie tous les ans jusqu'à la 20ème année d'évolution puis tous les 2 ans (60).

## VIII- QUALITÉ DE VIE

### VIII-1. Les différents stades de gravité

La RCH est une maladie chronique et, comme toutes les maladies chroniques, la difficulté est l'impossibilité de retrouver « un état de stabilité des fonctions physiologiques ».

S'il est vrai que la chirurgie permet de « guérir » de la RCH, elle a un impact certain sur la vie du patient par la suite.

Pour vivre au mieux avec leur maladie, les patients sont donc obligés de prendre des médicaments tous les jours, moins maintenant avec l'émergence des biothérapies.

Dans l'ensemble, la qualité de vie des patients atteints de RCH reste bonne comparée à d'autres maladies chroniques.

De plus, leur qualité de vie ira en s'améliorant au fur et à mesure que les mécanismes de la maladie seront compris et que les nouvelles approches thérapeutiques seront mises en place.

De multiples scores ont été développés pour comparer et évaluer la sévérité de la maladie.

Ces scores permettent de juger de l'évolutivité de la maladie, de l'efficacité d'un traitement et permettent d'apprécier le risque de rechute.

- i. **Scores cliniques et endoscopiques dans la RCH : le score MAYO ou UCDAI** (Ulcerative colitis Disease Activity Index), il comporte des données cliniques et endoscopiques que l'on peut recueillir lors d'une consultation.

La RCH est dite active lorsque le score MAYO est entre 6 et 12.

Les scores les plus élevés traduisent les formes les plus sévères, le score maximal est de 12.

Ce score est aujourd'hui le plus utilisé.

		score
Fréquence des selles	Normale	0
	1 à 2 > nb habituel	1
	3 à 4 > nb habituel	2
	5 ou plus au nb habituel	3
Sang dans les selles	Absent	0
	< 50%	1
	> 50 %	2
	Evacuation sang pur	3
Rectosigmoidoscopie	Score endoscopique (cf infra)	0-3
Appréciation globale	Quiescente	0
	Activité légère	1
	Activité modérée	2
	Maladie sévère	3

Score total :

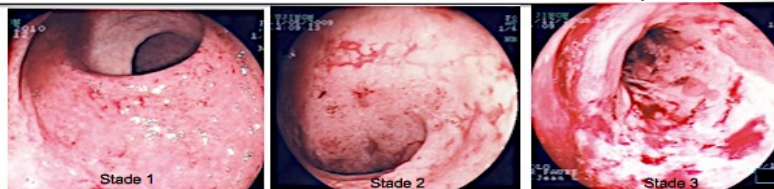
≤2 points (pas de sous-score >1)	Inactive
3-5 points	Activité faible
6-10 points	Activité modérée
11-12 points	Activité sévère



Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. N Engl J Med 1987;317:1625-9

### Sous score endoscopique du Mayo Score

Normale	0
Anomalies légères (érythème, diminution de la vascularisation, légère fragilité)	1
Anomalies modérées (érythème franc, vascularisation non visible, fragilité, érosions)	2
Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)	3



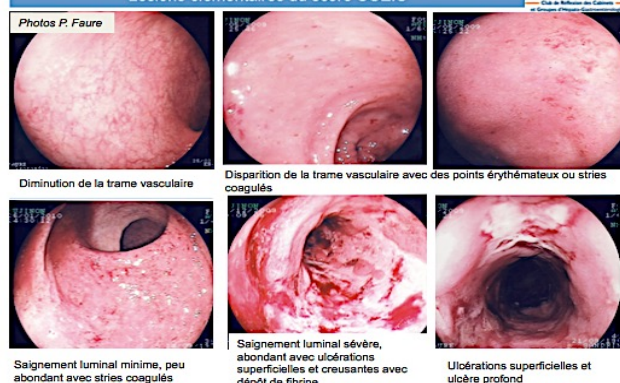
### Score UCEIS : Ulcerative Colitis Endoscopic Index Score

Item	Aspect	Score
Trame vasculaire	Normal	0
	Diminution	1
	Disparition	2
Saignement	Absent	0
	Points ou stries coagulées, lavables	1
	Sang frais luminal peu abondant	2
	Sang frais luminal abondant et/ou Saignement spontané	3
Erosions et ulcérations	Absentes	0
	< 5 mm, superficielles	1
	> 5 mm, enduit fibrineux	2
	Creusantes	3
Total		0 - 8

Dignass A, et al, Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis, Journal of Crohn's and Colitis (2012).



### Lésions élémentaires du score UCEIS



**Figure 24 : MAYO score ou UCDAI**

(Source : cregg.org)

**Figure 25 : Score UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index Score)**

(Source : cregg.org)

## ii. Indice de Truelove et Witts

Créé en 1955 par l'équipe d'Oxford à un moment où la survenue d'une colite grave, au cours d'une RCH était encore synonyme de décès, cet indice permet à partir de 5 données cliniques et biologiques simples d'apprécier l'effet d'un traitement et de poser soit l'indication chirurgicale soit un traitement par immunosuppresseur.

Le but de la création de cet indice était d'identifier les poussées sévères dont la mortalité dépassait les 30 %.

L'avantage de ce score est qu'il est simple, logique et d'application aisée. Toutefois, sa sensibilité est insuffisante et il serait dangereux de ne considérer comme colite grave, les seuls malades ayant les 5 critères au complet.

	POUSSEE SEVERE	POUSSEE LEGERE
Nombre de Selles par jour :	= 6 sanglantes	= 4, petite quantité de sang
Température vespérale :	= 37°5 sur 4 jours = 37°8 2 jours sur 4	Absence de Fièvre
Rythme Cardiaque :	= 90	Absence de tachycardie
Hémoglobine ( g par dl ) :	= 10,5	Absence d'anémie
Vitesse de Sédimentation (mm/h)	= 30	< 30

**Tableau 4 :** Indice de Truelove et Witts (source : cregg.org)

## iii. Les critères d'Oxford modifiés

Plus sensibles que les précédents, ils définissent une poussée sévère comme l'association de 2 des critères de Truelove et Witts à une albuminémie < 35 g/L.

#### iv. **Indice de Seo**

Il s'agit essentiellement d'un indice clinique et biologique utilisable dans les RCH modérées à sévères.

Une valeur < 150 correspond à la rémission ou à une poussée minime.

Une valeur de 150 à 200 correspond à une poussée de sévérité moyenne.

Une poussée > 220 correspond à une poussée sévère.

Cet indice est calculé par la formule suivante : **A+B-C-D+E = INDICE DE SEO/200**

Pour A : **A = 60 x sang dans les selles.**

0 : pas de sang

1 : présence de sang dans les selles

Pour B : **B = 13 x nombre de selles/j**

0 : de 0 à 3 selles/j

1 : 4 selles/j

2 : 5 à 7 selles/j

3 : >8 selles/ j

Pour C : **C = 0,5 x VS**

Pour D : **0,4 x hémoglobine (g/l)**

Pour E : **1,5 x albumine (g/l)**

**v. Score de Baron**

Réalisé par l'équipe du Saint Marks' hospital de Londres, cette classification est facile d'utilisation dans l'évaluation de la RCH. Elle est utilisée dans les poussées minimes à modérées et a été beaucoup utilisée au cours des essais thérapeutiques. Les grades endoscopiques sont étroitement corrélés au bien-être général, aux douleurs abdominales, au nombre et à la consistance des selles, aux rectorragies.

En revanche, il n'y a pas de corrélation satisfaisante avec les anomalies histologiques (61).

	<u>Grade 1</u>	<u>Grade 2</u>	<u>Grade 3</u>
<u>Saignement au contact léger</u>	<u>Non</u>	<u>Oui</u>	<u>Oui</u>
<u>Saignement spontané (vu à l'inspection initiale et au-dessus de l'instrument)</u>	<u>Non</u>	<u>Non</u>	<u>Oui</u>

**Tableau 5 : Indice de Baron**

(Source : cregg.org)

**vi. Indice de Rachmilewitz**

C'est un score endoscopique plus complet et plus précis que l'indice de Baron, établi à l'heure de l'endoscopie souple. Le score va jusqu'à 12.

		Nombre de points
Aspect granité de la muqueuse	Non	0
	Oui	2
Réseau vasculaire	Normal	0

	Diminué	1
	Non visible	2
Fragilité de la muqueuse	Non	0
	Saignement au contact	1
	Saignement spontané	4
Erosions ou ulcérations muqueuses	Aucune	0
	Erosion non confluyente	2
	Erosion confluyente ou ulcération	4

**Tableau 6 : Indice d'activité endoscopiques de Rachmilewitz** (Source : cregg.org)

- vii. **Score PUCAI : Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index** : il s'agit d'un index de mesure de l'activité de la RCH chez les patients de moins de 16 ans.

**© Score PUCAI**

Date : ..... Nom et prénom du patient : .....  
Date de naissance : .....

Les réponses doivent refléter une moyenne quotidienne des 2 derniers jours. Si les conditions cliniques viennent de changer (par ex. pendant une thérapie intravéneuse intense), les dernières 24 heures doivent être prise en compte. Les patients avec un score de PUCAI de 35 ou plus ont une maladie d'activité modérée à sévère et peuvent être non contrôlés.

Score PUCAI =  
Douleurs abdominales  
+ Saignement rectal  
+ Consistance des selles  
+ Nombre de selles par 24h  
+ Selles nocturnes (tout épisode causant le réveil)  
+ Niveau d'activité  
= Total

Douleurs abdominales		Entourer une seule réponse
Pas de douleur	0	
La douleur peut être ignorée	5	
La douleur ne peut pas être ignorée	10	
Saignement rectal		Inscrire le résultat dans la case +
Pas de sang observé	0	
Faible quantité (moins de 50% des selles)	10	
Faible quantité (dans les selles molles)	20	
Quantité importante (dans plus de 50% du contenu des selles)	30	
Consistance des selles		Inscrire le résultat dans la case +
Formées/Normales/Solides	0	
Partiellement formées/Molles	5	
Liquide	10	
Nombre de selles par 24h		Inscrire le résultat dans la case +
0-2	0	
3-5	5	
6-8	10	
>8	15	
Selles nocturnes (tout épisode causant le réveil)		Inscrire le résultat dans la case +
Non	0	
Oui	10	
Niveau d'activité		Inscrire le résultat dans la case +
Pas de limitation de l'activité	0	
Limitation occasionnelle de l'activité	5	
Restriction sévère de l'activité	10	
		Inscrire le résultat dans la case =
		Additionner les résultats inscrits ci-dessus
		<b>TOTAL</b>

Rémission
Légère
Modérée
Sévère

10      35      65      85

Le score PUCAI va de 0 à 85

D'après Turner et al. Gastroenterology 2007;133:423-432. GAST-1063538-0000

**Figure 26 : Score PUCAI** (source : cregg.org)

Le même score existe pour les plus de 16 ans, il s'agit du score SCCAI (Simple Clinical Activity Colitis Activity Index).

## VII-2. Vivre avec une RCH

### 1) Conséquences sur la vie familiale, professionnelle, sociale et sportive

D'une manière générale, une maladie chronique détériore la qualité de vie des malades.

Pour la RCH, la qualité de vie sous traitement est relativement bonne.

Les conséquences de la RCH s'imposent aussi bien au patient qu'à son entourage qui doit s'adapter au mieux pour le prendre en charge.

Toutefois, les patients peuvent rencontrer des difficultés dans la vie quotidienne.

Grand nombre de ces difficultés viennent du fait que la maladie « ne se voit pas ». Au premier abord le patient a l'air tout à fait « normal », parfois fatigué mais sans différence flagrante avec les autres personnes.

- La première difficulté peut être rencontrée au travail, la majorité des patients travaillent à temps plein, mais leur maladie peut nécessiter des arrêts de travail itératifs pour des soins et/ou du repos, avec parfois besoin d'un aménagement des horaires. Tout ceci peut engendrer des difficultés supplémentaires (isolement, incompréhension, lutte acharnée pour paraître en forme...)
- Parmi les difficultés rencontrées par les patients, il y a les droits inhérents à leur handicap (droits sociaux, aides...) et les assurances. Bien souvent, les démarches administratives sont nombreuses et mal connues, il est difficile de s'y retrouver.

En ce qui concerne les assurances et les prêts immobiliers, il existe, depuis 2007, la convention AERAS (s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé) qui a pour objectif de proposer un grand nombre de solutions pour élargir l'accès à l'assurance et à l'emprunt des personnes ayant eu un grave problème de santé.

Signée par les pouvoirs publics, les fédérations professionnelles de la banque, de l'assurance et de la mutualité, et les associations de malades et de consommateurs, elle est en vigueur depuis le 6 janvier 2007 (62).

## 2) Conséquences sur la vie d'un enfant/adolescent

La maladie est parfois difficile à assumer pour un enfant, un adolescent et sa famille : les problèmes de puberté et d'image du corps impliquent parfois une prise en charge psychologique spécialisée. Certaines réactions sont fréquentes à l'adolescence telles que le déni, le sentiment de toute puissance, les conduites à risque, les conflits familiaux, autant de phénomènes qui peuvent impacter sur le suivi médical et l'observance des traitements.

Les MICI créant des liens de dépendance entre l'adolescent et ses parents rend plus difficile la période d'émancipation. La surprotection des parents peut être mal supportée. Les parents veillent à la bonne observance du traitement. L'adolescent doit à la fois se sentir soutenu par ses parents dans l'épreuve et responsabilisé face à son traitement.

La RCH peut conduire à proposer un aménagement de la scolarité : le Projet d'Accueil Individualisé (PAI) indispensable en cas de traitement en période scolaire. Il s'agit d'un document écrit qui fournit des informations telles que le régime alimentaire à appliquer, les conditions de prises des repas, l'aménagement des horaires, la dispense de certaines activités incompatibles avec la santé de l'enfant...

(Association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie [fmcgastro.org](http://fmcgastro.org))



Annexe 2

MODÈLE DE PROJET D'ACCUEIL INDIVIDUALISÉ QU'IL CONVIENT D'ADAPTER À CHAQUE PATHOLOGIE

Il est important d'adapter le projet d'accueil individualisé à chaque pathologie et à chaque cas individuel et de n'inclure que ce qui est indispensable à l'enfant concerné. Il convient de l'actualiser chaque année. Afin de respecter le code de déontologie aucun diagnostic médical ne peut apparaître sur ce document. Avec l'accord de la famille, toutes informations pouvant être utiles à la prise en charge de l'enfant seront jointes au projet. Les informations qui relèvent du secret médical seront placées sous pli cacheté et adressées avec l'accord des parents au médecin désigné par la collectivité qui accueille l'enfant ou l'adolescent.

L'ENFANT OU L'ADOLESCENT CONCERNÉ

Nom

Prénom

Nom des parents ou du représentant légal

Date de naissance

Adresse

Téléphone domicile

Téléphone travail

Collectivité d'accueil

école

établissement scolaire

établissements d'accueil de la petite enfance

1 - Coordonnées des adultes qui suivent l'enfant

Les parents

Le responsable de la collectivité

Le médecin et l'infirmier(ère) de la collectivité

Le médecin qui suit l'enfant dans le cadre de sa pathologie

Le service hospitalier

2 - Besoins spécifiques de l'enfant ou de l'adolescent

Horaires adaptés

Double jeu de livres

Salle de classe au rez-de-chaussée ou accessible par ascenseur

Mobilier adapté

Lieu de repos

Aménagement des sanitaires

Attente à éviter au restaurant scolaire

Nécessité d'un régime alimentaire

Local pour entreposer la réserve d'oxygène (le cas échéant)

Local pour la kinésithérapie ou les soins

Autorisation de sortie de classe dès que l'élève en ressent le besoin

Nécessité de prise en charge en orthophonie en partie ou en totalité sur le temps scolaire

Aménagement de l'éducation physique et sportive : sports à adapter selon l'avis du médecin qui suit l'enfant

Aménagement des transports : éviter les trajets trop longs et les transports mal adaptés.

Aménagement lors d'une classe transplantée ou de déplacements : veiller à ce que l'enfant ait toujours avec lui sa trousse d'urgence

Demande de tiers-temps aux examens

Nécessité de mise en place de l'assistance pédagogique à domicile

3 - Prise en charge complémentaire

médicale

Intervention d'un kinésithérapeute : coordonnées, lieu d'intervention, heures et jours

Intervention d'un personnel soignant : coordonnées lieu d'intervention, heures et jours

Pédagogique

Soutien scolaire : matières, heures

Assistance pédagogique à domicile : intervenant et modalités

Prise en charge en orthophonie : coordonnées, lieu d'intervention et horaires

4 - Traitement médical

(selon l'ordonnance adressée sous pli cacheté au médecin de la collectivité)

Norm du médicament

Doses, mode de prise et horaires

5 - Régime alimentaire

(selon la prescription du médecin qui suit l'enfant dans le cadre de sa pathologie)

Paniers repas

Suppléments caloriques (fournis par la famille)

Collations supplémentaires (fournies par la famille) - horaires à préciser

Possibilité de se réhydrater en classe

Autre : (à préciser)

6 - Protocole en cas d'urgence qui sera joint au PAI

à faire remplir par le médecin prescripteur et à rapporter au médecin concerné par l'accueil

Signes d'appel :

Symptômes visibles :

Mesures à prendre dans l'attente des secours :

7 - Références à contacter

Appels : (Numérotés par ordre de priorité)

Parents ou tuteur, Tél. domicile

Médecin traitant

Médecin spécialiste

SAMU : 15 ou 112 par portable

Pompiers

Service hospitalier

Signataires du projet

Les parents ou représentant légal - L'enfant ou l'adolescent - Le responsable de l'institution - Les personnels de santé - Le représentant de la municipalité.

Date :

**Figure 27 : Modèle de projet d'accueil individualisé (PAI)**

*(Education.gouv.fr)*

De plus, un tiers-temps supplémentaire peut être demandé lors des examens, ou une aide pédagogique à domicile. Dans tous les cas, une collaboration entre gastro-entérologie et médecin scolaire est souhaitable.

De manière générale, les MICI ne contre-indiquent pas de voies professionnelles, mais la moitié des malades parvenus à l'âge adulte considèrent que la maladie a représenté un handicap pour leurs études et leur carrière professionnelle. Les enfants font preuve d'une grande capacité d'adaptation pour que les MICI n'entravent pas leur réussite professionnelle.

Les MICI de l'enfant entraînent des séquelles en moyenne 20 ans plus tôt que chez l'adulte, ainsi, le handicap éventuel consécutif à la maladie (chirurgie) sera plus précoce et plus durable que chez l'adulte (63).

66

### 3) Conséquences sur la grossesse

Les MICI sont des maladies chroniques qui affectent souvent le sujet jeune, souvent confronté à un désir ou à la survenue d'une grossesse.

Les questions à se poser sont alors : la fertilité est-elle diminuée ? la grossesse va-t-elle interférer avec la maladie ? y'a-t-il un risque pour le bébé ?

#### i. Fertilité et grossesse

De manière générale, la fertilité des sujets malades est identique à celle de la population générale.

Toutefois, l'inflammation est un facteur crucial au moment de la conception et pendant la grossesse.

Une étude rétrospective réalisée dans le service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Horovice (république tchèque) a été publiée au printemps 2017. L'objectif de cette étude était d'obtenir des renseignements sur les MICI pendant la grossesse et de souligner l'importance du traitement pendant la grossesse.

Si la maladie est « silencieuse » (en dehors des périodes de poussées) et la nutrition du malade est correcte, il n'y a pas de diminution de la fertilité et le déroulement de la grossesse est normal, identique à celui de la population générale.

En revanche, la situation inverse se produit si la grossesse a lieu au cours d'une période de poussée de la RCH. L'inflammation est exacerbée, la fertilité diminue et 75 % des grossesses présentent des problèmes divers, perturbant le bon déroulement de la grossesse.

C'est pourquoi, il est préférable de planifier la grossesse après une longue période de stabilisation de la maladie et de poursuivre la médication chronique et ne pas arrêter les médicaments malgré la possibilité d'un impact négatif sur le développement du fœtus (64).

#### ii. Sécurité d'emploi des médicaments

S'il est vrai que pratiquement tous les médicaments traversent la barrière placentaire, c'est l'inflammation active présente chez la mère atteinte de MICI non traitée qui présente le plus de risque pour le fœtus et non le traitement lui-même.

Les médicaments couramment utilisés sont les aminosalicylates, les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs, et les nouvelles thérapies anti-TNF semblent être sans danger et bien tolérés pendant la grossesse (64).

- Les corticoïdes peuvent être utilisés de la même manière chez la femme enceinte ou non.
- La sulfasalazine peut être utilisée en toute sécurité.
- La mésalazine peut être également prescrite à une posologie inférieure ou égale à 2 g par jour car un cas de néphropathie fœtale a été rapporté lors de l'utilisation de la mésalazine à 4g/jour (65).
- L'azathioprine : une étude publiée en septembre 2017, a démontré que l'azathioprine devait être utilisée avec précaution en raison du risque de pancytopénie et d'une immunodéficience chez le nouveau-né, il convient de prendre en compte les tests génétiques maternels et la numération globulaire systématique des nouveau-nés dans les cas de traitement par thiopurine pendant la grossesse.  
C'est pourquoi, en cas de conception programmée, il est préférable d'arrêter l'azathioprine trois mois avant (66).

- Le méthotrexate est formellement contre-indiqué au cours de la grossesse en raison du risque tératogène prouvé (atteinte du crâne et dysmorphie faciale, malformations des membres, retard de croissance intra-utérin et staturo-pondéral, cardiopathies congénitales...).
- Le méthotrexate doit donc être prescrit avec une contraception efficace, et si une grossesse survient, un avortement eugénique peut être discuté.

En revanche, il n'y a pas de risque si le méthotrexate a été arrêté au moins trois mois avant la conception chez l'homme comme chez la femme (67).

#### 4) Contraception

Il n'y a pas de contre-indication à la prise de la pilule. Il n'y a pas de problème de malabsorption à cause de la RCH.

Une étude publiée en août 2013 intitulée « contraceptifs oraux, facteurs de reproductions et risques de MICI » s'est intéressée à 117 375 femmes inscrites à la NHS I (nurse health study I) depuis 1976 et 115 077 femmes américaines inscrites au NHS II depuis 1989 sans antécédents de MICI. Elles ont fourni des informations tous les 2 ans telles que : âge des premières menstruations, utilisation des contraceptifs oraux, parité, statut de la ménopause...

Dans cette cohorte prospective de femmes américaines, il a été mis en évidence que parmi les 232 452 femmes, 315 cas de MC et 392 cas de RCH ont été enregistrés jusqu'en 2017. L'association entre les contraceptifs oraux et la RCH variait en fonction de l'histoire du tabagisme. L'âge des premières menstruations et la parité ne sont pas associés au risque de survenue d'une MICI (68).

Au total, cette étude montre que l'utilisation de contraceptifs oraux est associée au risque de MC et que l'association entre l'utilisation de contraceptifs oraux et la RCH est limitée aux femmes ayant des antécédents de tabagisme.

#### 5) Prise en charge psychologique et prestations sociales

Il existe plusieurs associations qui encadrent les MICI, leur but étant de venir en aide aux patients et à leur famille. L'une de leurs principales missions est de faire connaître les MICI au grand public. En effet, plus la maladie sera connue et comprise, mieux l'intégration des patients et le regard que l'on porte sur elle se feront.

Lorsqu'un sujet apprend qu'il est atteint d'une MICI, il est d'abord pris en charge par une structure médicale appropriée. Celle-ci va contrôler la maladie, informer le patient, lui permettre de se prendre en charge médicalement parlant puis le patient va sortir de cette structure médicale et y revenir régulièrement (consultations, hospitalisations, analyses...).

L'objectif de ces associations est de prendre en charge tout ce qui ne peut pas l'être par le corps médical, elles travaillent souvent ensemble pour prendre en charge tous les aspects de la maladie : groupe de réflexion, conseil juridique et social, financement de campagne de recherche, accès à l'information, conseil et aide pour la vie quotidienne...

Ces associations ont la capacité de mobiliser des moyens financiers et humains plus importants permettant une aide plus efficace aux personnes.

Dans la plupart des cas, les personnes qui fondent ces associations sont eux-mêmes des malades ou des proches de malades.

### **Associations MICI**

- **AFA : Association François Aupetit** : c'est une association nationale qui représente les patients atteints de MC et/ou de RCH. Elle propose un soutien et une information de proximité auprès des malades et de leurs proches et finance la recherche pour guérir. Elle a été fondée en 1982 par Janine Aupetit. Elle a pour missions de guérir en soutenant des programmes de recherche fondamentale et clinique ; d'informer et soutenir les malades et leurs proches via un réseau de bénévoles formés et répartis sur 22 régions, de partager son expérience avec les autres malades, de représenter tous les malades, de communiquer sur la maladie et ses tabous, et d'agir en tant qu'acteur de santé publique dans la démocratie sanitaire (69).
  
- **AMID-PACA : Association des Maladies Inflammatoires Digestives Provence Alpes Côte d'Azur** : créée en octobre 2005 par des professionnels de santé hospitaliers et libéraux ainsi que des associations de patients (AFA et Fédération française des Stomisés). Elle a pour but d'améliorer la prise en charge médicale et sociale des patients atteints de MICI dans la région PACA en leur garantissant par ailleurs un accès plus équitable aux soins, techniques et thérapeutiques en adéquation avec les dernières connaissances et recommandations des sociétés savantes.

Depuis sa création, des réunions de concertation pluridisciplinaire avec présentations de dossiers complexes par le médecin spécialiste ont été mises en place ainsi que des groupes de réflexion sur les conseils diététiques, le soutien psychologique, les soins infirmiers (administration de l'HUMIRA...).

*([Amid-paca.asso.fr](http://Amid-paca.asso.fr))*

- **SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie :** fondée en 1947, c'est la société savante médicale des maladies et cancers de l'appareil digestif. Elle organise des journées francophones d'hépatogastro-entérologie et d'oncologie digestive, elle élabore et diffuse des recommandations et documents de référence (thésaurus...), elle apporte son soutien à la recherche via un fond d'aide à la recherche, elle apporte une aide financière à de jeunes médecins et internes pour leurs formations à l'étranger (bourse tournut) et leurs participations aux congrès nationaux ou internationaux de la discipline (bourse UEG week).
- **Association MICI VIDI VICI :** apporte une aide concrète aux personnes atteintes de MICI afin de vaincre ces maladies (70).
- **Association rectocrohn :** elle a pour but d'informer, aider et soutenir les patients atteints de MC et de RCH, du syndrome de l'intestin irritable et de la spondylarthrite ankylosante.

Le principal objectif de la prise en charge de la RCH consiste à induire et à maintenir une rémission à long terme. Elle consiste à prévenir l'invalidité de la colectomie et du cancer colorectal.

Les cibles de la rémission comprennent, d'une part, une action sur les symptômes cliniques, définis comme l'arrêt du saignement rectal et l'amélioration des troubles gastro-intestinaux (crampes, douleurs abdominales, diarrhées...) et d'autre part, une guérison endoscopique, qui est souvent définie comme un score endoscopique MAYO de 0 ou 1 (71) (72).

Les symptômes des patients et l'évaluation des médecins peuvent ne pas correspondre à l'activité endoscopique de la RCH. En effet, une étude clinique randomisée, publiée en 2015, s'est intéressée à la différence entre les résultats rapportés par les patients et l'aspect endoscopique dans la RCH modérée à sévère. Les résultats ont montré que l'absence de saignement rectal et la fréquence normale des selles sont souvent prédictives de la guérison de la muqueuse et d'une amélioration de la qualité de vie, mais la normalisation complète de la fréquence des selles est rarement observée chez les patients ayant une cicatrisation de la muqueuse (73).

Une autre étude publiée en 2011 s'est intéressée à l'évaluation de l'activité de la RCH par les médecins en corrélation avec l'activité de la maladie d'un point de vue endoscopique.

Les résultats démontrent que l'impression clinique du médecin sur l'activité de la RCH est peu représentative de l'aspect histologique et endoscopique, avec plus d'un tiers des patients présentant une inflammation chronique sous-estimée par l'impression clinique. Les conséquences de cette mauvaise évaluation peuvent induire la mise en place d'un traitement insuffisant et une inflammation chronique incontrôlée (74).

C'est pourquoi, il est important d'évaluer directement l'inflammation de la muqueuse et l'aspect histologique avec la coloscopie, car la guérison endoscopique améliore considérablement la rémission clinique à long terme et diminue le risque de colectomie et l'utilisation des corticostéroïdes (75).

Le choix des médicaments est dicté par la gravité et l'étendue de la maladie. On recommande une approche rapide basée sur la sévérité de la RCH et la réponse au traitement tout en surveillant étroitement l'inflammation de la muqueuse. (Cf. arbre décisionnel ci-dessous).

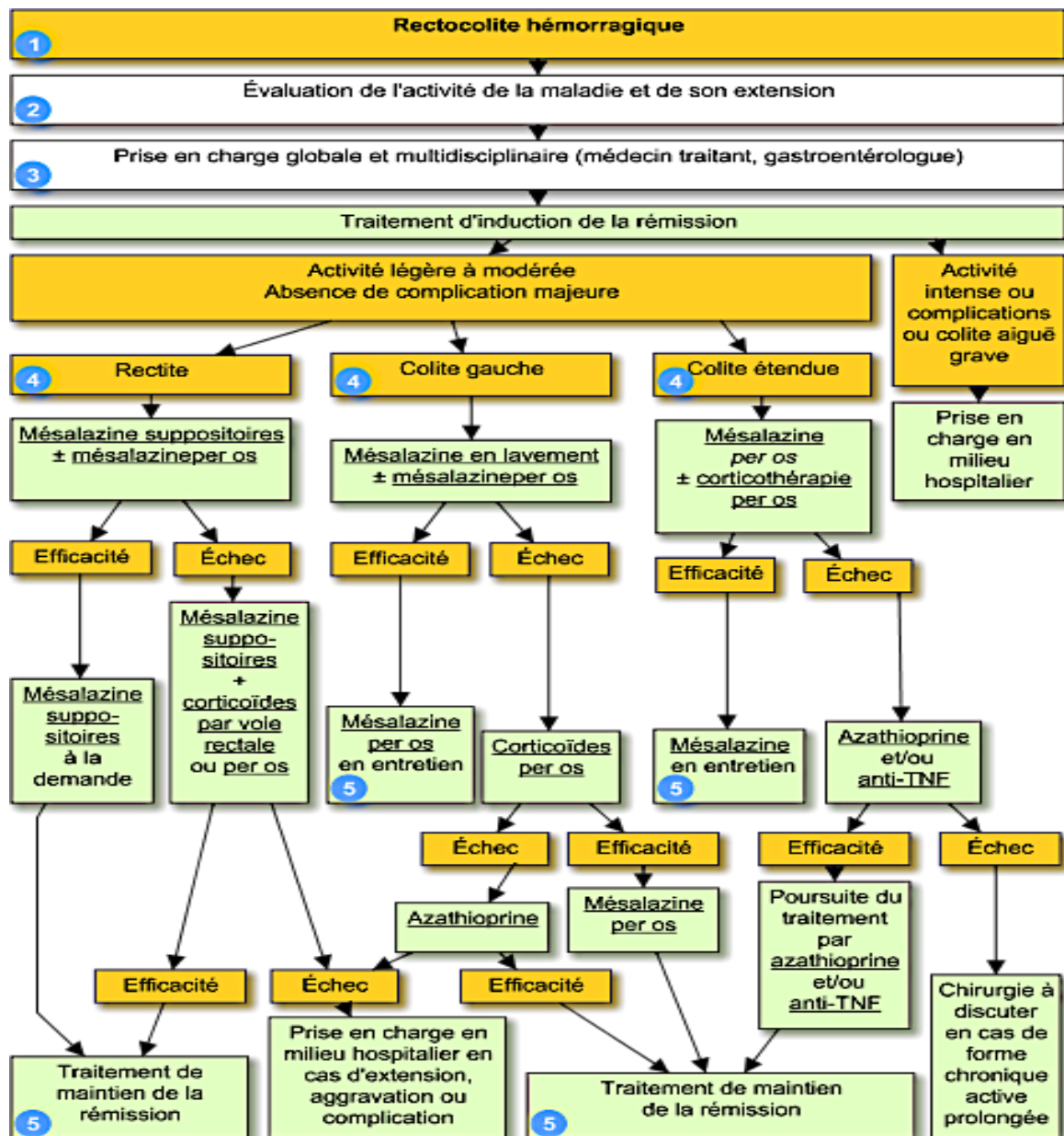
L'utilisation précoce des biothérapies devrait être envisagée chez les patients admis à l'hôpital atteints de RCH sévère, ainsi que dans la RCH cortico-résistante.

Une fois la rémission induite, les médicaments peuvent être poursuivis ou ajoutés pour maintenir la rémission. L'étendue de la maladie peut aider à orienter les choix thérapeutiques, car les patients atteints de rectites peuvent seulement nécessiter un traitement topique, comme les suppositoires alors que les patients présentant une maladie plus étendue bénéficient d'un traitement systémique.

## I- STRATEGIES THERAPEUTIQUES

**Figure 28 : ARBRE DECISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DE LA RCH** (source ANSM.fr)





- **EN 1 : Suspicion de RCH** : il est nécessaire d'avoir l'avis d'un gastro-entérologue qui prescrira les examens nécessaires (rectoscopie, biopsies) afin de poser le diagnostic définitif.
- **EN 2 : Evaluation de l'activité de la maladie et de son extension** : le patient aura un traitement adapté en fonction de l'intensité de l'atteinte et de sa localisation. En effet, il existe des scores qui permettent de classer la maladie selon que son activité soit légère, modérée, ou intense.
- **EN 3 : Prise en charge globale et multidisciplinaire du patient** : médecin traitant, gastro-entérologue, pharmacien, psychologue, infirmier...
- **EN 4 : Induction de la rémission** :

↳ Rectite d'activité légère à modérée avec absence de complications majeures : on donnera de la mésalazine par voie rectale (1g/jour) en première intention, si le résultat n'est pas suffisant après 4 à 6 semaines de traitement, on ajoutera en plus des suppositoires, la mésalazine per os.

S'il y a échec de cette association mésalazine orale/rectale, on passera à une corticothérapie rectale ou per os (à 40 mg/jour) avec poursuite de la mésalazine par voie rectale.

↳ Colite gauche d'activité légère à modérée : association d'emblée de la mésalazine par voie rectale à 1g/ jour et de la mésalazine par voie orale à plus de 2g/ jour. Si le résultat n'est pas satisfaisant à 8 semaines de traitement, on passera à une corticothérapie de 40 mg/jour jusqu'à 1 mg/kg/jour s'il y a altération de l'état général.

↳ Colite étendue d'activité légère : mésalazine per os à plus de 2g/jour.

↳ Colite étendue d'activité modérée : association mésalazine et corticothérapie per os à 40 mg/jour. En cas d'échec de cette association, on envisagera de passer à un immunosuppresseur (l'azathioprine à 2,5 mg/kg/jour) et/ou un anti-TNF $\alpha$ .

- **EN 5 : Traitement d'entretien, poursuite de la rémission** : poursuite du traitement efficace sauf pour la corticothérapie qui ne doit pas être poursuivie au long cours en raison de ses nombreux effets indésirables.

### I-1. Les dérivés salicylés ou 5-amino salicylés

Ce sont des anti-inflammatoires locaux, qui exercent leur action directement sur la muqueuse de l'intestin grêle et du côlon des patients atteint de Crohn ou de RCH.

Ils sont totalement différents des AIS, des AINS ou de l'acide acétylsalicylique (aspirine), puisqu'ils exercent non seulement une action anti-inflammatoire (bénéfique pour apaiser les symptômes aigus tels que les diarrhées ou les hémorragies) mais aussi une action immunosuppressive (bénéfique en prévention des récives) et bactériostatique.

On retrouve deux molécules : la sulfasalazine et la mésalazine.

### I-1.1. La sulfasalazine

#### I-1.1.1. Formes et présentations

La sulfasalazine qui est commercialisée sous le nom de SALAZOPYRINE® est la plus ancienne molécule de cette classe pharmacologique. Elle reçut son AMM pour la première fois en mai 1961 par les laboratoires Pfizer.

La SALAZOPYRINE® se présente sous la forme de comprimés jaune orangé contenant 500 mg de sulfasalazine.

Remarque : il existe la SALAZOPYRINE EC®. Il s'agit de comprimés **gastro-résistants** qui contiennent aussi 500 mg de sulfasalazine mais qui sont indiqués dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

#### I-1.1.2. Indications

La SALAZOPYRINE® a reçu son AMM pour les indications suivantes :

- Affections inflammatoires chroniques de l'intestin chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans. Elle est utilisée dans le traitement de la RCH. Le traitement symptomatique final réside principalement dans le maintien de l'état de rémission. Elle est active dans le traitement de la maladie de Crohn et plus particulièrement en cas d'atteinte colique.
- Arthrite rhumatoïde chez les adultes caractérisée par des manifestations rhumatismales symétriques persistantes affectant une ou plusieurs articulations, accompagnées de raideur matinale et de manifestations extra-

articulaires, et qui peuvent aboutir à des lésions déformantes ou destructrices.

#### I-1.1.3. Posologie

Les comprimés sont à prendre par voie orale, à avaler avec de l'eau.

- **EN PHASE D'ATTAQUE :**

- ↳ Chez l'adulte : 75 mg/kg/jour soit 2 à 6 g par jour (4 à 12 comprimés à répartir en plusieurs prises par jour, pendant les repas).

- ↳ Chez l'enfant de plus de 8 ans : 75mg/kg/jour

- ↳ Chez l'enfant de 6 à 8 ans : 50 mg/kg/jour

- **EN PHASE D'ENTRETIEN :**

- ↳ Chez l'adulte : 2 g (jusqu'à 3 g) par jour (2 comprimés, 2 à 3 fois par jour, pendant les repas)

- ↳ Chez l'enfant de plus de 6 ans : 20 à 30 mg/kg/jour à répartir en 3 à 6 prises.

Remarque : les comprimés gastro-résistants ne peuvent être broyés ou divisés.

#### I-1.1.4. Mécanisme d'action et pharmacocinétique

La sulfasalazine se compose d'une molécule de 5 ASA et d'une molécule de sulfapyridine, toutes deux reliées par une liaison azoïque (double N). Lors de la prise de SALAZOPYRINE® par voie orale, seule 20% de cette molécule est absorbée au niveau intestinal. Le produit arrive au niveau du côlon où les bactéries du côlon clivent la liaison

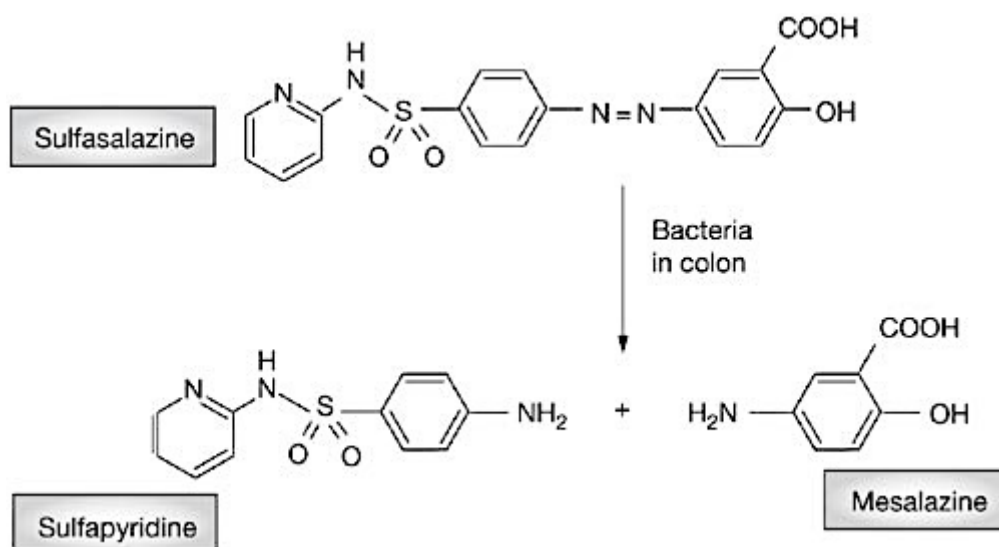
azoïque pour donner deux métabolites : la sulfapyridine et l'acide 5 aminosalicylique (5 ASA).

La sulfapyridine est rapidement absorbée, métabolisée par le foie et excrétée dans les urines.

La majorité de l'acide 5 aminosalicylique (5 ASA) est excrété dans les selles sous forme inchangée. La fraction absorbée par le gros intestin est métabolisée en acide acétyl 5 aminosalicylique qui est éliminé dans les urines.

C'est le 5 ASA qui est responsable de l'activité thérapeutique de la SALAZOPYRINE®, ce mécanisme d'action est encore mal élucidé mais on sait que le 5 ASA exerce de multiples activités :

- Action anti-inflammatoire : inhibition de la production de super oxyde par les granulocytes et piège à radicaux libres.
- Action immunosuppressive.
- Action bactériostatique : inhibition de la prolifération bactérienne et diminution de la prolifération de plusieurs espèces bactériennes de la flore intestinale sous SALAZOPYRINE®.
- Action sur la synthèse des prostaglandines : action inhibitrice puissante de la 15-prostaglandine déshydrogénase (PGDH) qui est la principale enzyme du métabolisme des prostaglandines.



**Figure 29 : Hydrolyse de la sulfasalazine en sulfapyridine et mésalazine**

([https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS6\(1\)/S.Chourasia/colon.htm](https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS6(1)/S.Chourasia/colon.htm))

La sulfapyridine n'intervient pas dans l'effet thérapeutique, elle est responsable de la majorité des effets indésirables :

- ⇒ Fièvre, céphalées, démangeaisons, sensation de malaise, diarrhées
- ⇒ Anémie, oligospermie réversible
- ⇒ Manifestations allergiques : arthralgies, rash, urticaire

Toutefois, il faut savoir que la sulfapyridine appartient au groupe des antibiotiques sulfamides. Auparavant, ils étaient utilisés pour traiter la méningite en raison de leur passage important de la barrière céphalo-rachidienne, ils sont largement distribués dans tous les tissus. Ils agissent en inhibant la multiplication des bactéries, comme inhibiteurs compétitifs de l'acide p-aminobenzoïque dans le cycle du métabolisme de l'acide folique. En raison des nombreuses résistances, ils ne sont plus utilisés comme antibiotiques aujourd'hui.

C'est pour toutes ces raisons que l'on préférera utiliser les autres dérivés salicylés qui eux ne contiennent pas de sulfapyridine.

#### I-1.1.5. Effets indésirables

Pour chaque patient considéré individuellement, il est difficile de déterminer s'il s'agit d'effets indésirables, ou de symptômes primaires ou secondaires de la maladie.

La plupart des effets indésirables sont dose-dépendants et réversibles. Environ 75 % des effets indésirables se manifestent dans les 3 mois qui suivent l'instauration du traitement, et environ 90 % dans les 6 mois.

Les effets indésirables sont mentionnés dans la table suivante par classe de système d'organes:

Très fréquent  $\geq 1/10$

Fréquent  $\geq 1/100, < 1/10$

Peu fréquent  $\geq 1/1000, < 1/100$

Rare  $\geq 1/10000, < 1/1000$

Très rare  $< 1/10000$

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<b>Infektions et infestations</b>	Fréquence indéterminée	méningite aseptique, colite pseudomembraneuse
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Fréquent	leucopénie
	Peu fréquent	thrombocytopénie <sup>†</sup>
	Fréquence indéterminée	agranulocytose, anémie aplasique, pseudomononucléose <sup>**†</sup> , anémie hémolytique, macrocytose, anémie mégalo-blastique, pancytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	Fréquence indéterminée	syndrome d'hypersensibilité (fièvre, éruption, hépatite, néphrite, lymphadénopathie), maladie sérique, anaphylaxie <sup>*</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Fréquent	perte d'appétit
	Fréquence indéterminée	carence en folate <sup>**†</sup>
<b>Affections psychiatriques</b>	Peu fréquent	dépression
<b>Affections du système nerveux</b>	Fréquent	vertiges, céphalées, troubles du goût
	Fréquence indéterminée	encéphalopathie, neuropathie périphérique, anomalies de l'odorat
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Fréquent	acouphènes
<b>Affections cardiaques</b>	Fréquence indéterminée	myocardite <sup>**†</sup> , cyanose, péricardite
<b>Affections vasculaires</b>	Fréquence indéterminée	pâleur <sup>**†</sup>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Fréquent	toux
	Peu fréquent	dyspnée
	Fréquence indéterminée	infiltration éosinophile, alvéolite fibrotique, maladie pulmonaire interstitielle <sup>*</sup> , douleur oro-pharyngée <sup>**†</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	gêne gastrique, nausées
	Fréquent	douleurs abdominales, vomissements <sup>*</sup> , diarrhée <sup>*</sup>
	Fréquence indéterminée	aggravation d'une colite ulcéreuse <sup>*</sup> , pancréatite
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Peu fréquent	ictère <sup>**†</sup>
	Fréquence indéterminée	insuffisance hépatique <sup>*</sup> , hépatite fulminante <sup>*</sup> , hépatite <sup>†</sup> , hépatite cholestatique <sup>*</sup> , cholestase <sup>*</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Fréquent	purpura <sup>**†</sup> , prurit
	Peu fréquent	alopécie, urticaire
	Fréquence indéterminée	nécrolyse épidermique (syndrome de Lyell) <sup>†</sup> , érythème, exanthème, dermatite exfoliative <sup>†</sup> , lichen plan, photosensibilité, syndrome de Stevens-Johnson <sup>†</sup> , exanthème médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) <sup>**†</sup> , pustulodermie toxique, œdème de Quincke <sup>*</sup>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Fréquent	arthralgie
	Fréquence indéterminée	lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, SLE (= syndrome similaire au lupus érythémateux systémique)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Fréquent	protéinurie
	Fréquence indéterminée	cristallurie <sup>†</sup> , hématurie, néphrolithiase <sup>*</sup> , néphrite interstitielle, syndrome néphrotique

**Tableau 7 : Liste des effets indésirables liés à la sulfasalazine** (source : vidal 2016)

En termes de tolérance, on constate une bonne tolérance d'un point de vue clinique (hormis les cas d'allergies ou de pancréatites). Sur le plan biologique, il y a nécessité de faire des dosages de créatine tous les 6 mois ainsi qu'une protéinurie en raison du risque d'atteinte rénale. En effet, tout comme les autres sulfamides, la SALAZOPYRINE est susceptible d'entraîner une toxicité rénale ou hépatique ainsi que des troubles hématologiques.

#### I-1.1.6. Contre-indications

- La sulfasalazine est contre-indiquée chez des patients ayant une hypersensibilité à la sulfasalazine, à ses métabolites ou à l'un de ses excipients, ainsi qu'aux sulfonamides ou salicylés.
- La sulfasalazine est contre-indiquée chez des patients souffrant de porphyrie aiguë intermittente et porphyrie variegata.
- Enfants de moins de 2 ans.

#### I-1.1.7. Grossesse, allaitement et fertilité

Il existe peu de données sur l'utilisation de la sulfasalazine chez la femme enceinte. Des cas de défauts de fermeture du tube neural ont été rapportés chez des enfants de mère ayant été exposées à la sulfasalazine mais aucun lien de causalité n'a été établi. L'utilisation de la sulfasalazine ne peut donc être envisagée pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue. De plus, cette dernière inhibe l'absorption et le métabolisme de l'acide folique, la femme enceinte sous sulfasalazine devra donc obligatoirement recevoir une supplémentation en acide folique de l'ordre de 2 mg par jour.

Concernant l'allaitement, il est fortement déconseillé d'allaiter l'enfant s'il y a prise concomitante de sulfasalazine. En effet, il y a passage dans le lait maternel, et des cas de selles sanglantes et de diarrhées ont été rapportés chez des nourrissons allaités par des mères traitées par sulfasalazine.

Par ailleurs, une infertilité peut se manifester chez les hommes traités par sulfasalazine, mais ces effets sont réversibles dans les 2 à 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement.



## I-1.2. La mésalazine

Il existe des amino-salicylés qui ont été développés sans la molécule de sulfapyridine qui était responsable des effets secondaires dans la sulfasalazine. Ainsi, on maintient l'efficacité du salicylé tout en limitant les effets indésirables.

Afin de diminuer les effets indésirables et d'augmenter les concentrations en 5 ASA au niveau du site d'action (zone lésée) sans pour autant augmenter les doses administrées, les fabricants ont conçu deux formes galéniques différentes :

- Le 5 ASA sous forme de « prodrogue » c'est-à-dire qu'il est conditionné pour être libéré de façon retardée, jusqu'à ce qu'il arrive au niveau du site d'action (côlon, iléon) et ceci en fonction du pH. C'est notamment le cas du PENTASA®, FIVASA® et ROWASA®.
- Clivage de la liaison diazoïque par les bactéries du côlon c'est le cas du DIPENTUM® (olsalazine).

### I-1.2.1. Formes et présentations

DCI	Spécialités	Présentations
Mésalazine	FIVASA®	<ul style="list-style-type: none"><li>• 90 comprimés de 400 ou 800mg à enrobage gastro résistants.</li><li>• 15 à 30 suppositoires à 500mg.</li></ul>
		<ul style="list-style-type: none"><li>• 100 comprimés sécables de 500 mg à délitement intestinal lent</li></ul>

<b>Mésalazine</b>	<b>PENTASA®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 sachets de granulés de 1 ou 2g</li> <li>• 5 à 15 suppositoires de 1g</li> <li>• 5 flacons de 100 ml (1g) de suspension pour lavement</li> <li>• 90 cp de 250 ou 500mg gastro résistants</li> </ul>
<b>Mésalazine</b>	<b>ROWASA®</b>	15 ou 30 suppositoires à 500 mg
<b>Olsalazine*</b>	<b>DIPENTUM®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100 gélules de 250mg</li> <li>• 60 comprimés à 500 mg</li> </ul>
<b>4-ASA</b>	<b>QUADRASA®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 flacons de 2g + 7 canules pour lavement</li> </ul>

\*Remarque : l'olsalazine est un dimère de 5-ASA relié par un pont azoïque qui est clivé par les bactéries du côlon une fois arrivé au niveau du site d'action.

**Tableau 8 : Formes et présentations des différents dérivés salicylés** (source : Vidal 2016)

### I-1.2.2. Indications et Posologies

#### a) FIVASA®

- Suppositoires 500 mg : utilisés dans le traitement d'attaque de la RCH de localisation rectale ou recto-sigmoïdienne basse (jusqu'à 20 cm de la marge anale) dans les formes d'intensité légère à modérée.

C'est un médicament qui est réservé à l'adulte !! **FIVASA® suppositoire ne doit pas être utilisé chez l'enfant !!**

Les posologies sont de 2 à 3 suppositoires par jour pendant 4 semaines à administrer après la défécation.

- Comprimés gastro-résistants 400 ou 800 mg : indiqués en traitement d'attaque des poussées légères à modérées et en traitement d'entretien de la RCH et de la Maladie de Crohn.

Chez l'adulte, la posologie sera adaptée en fonction de la réponse au traitement. Globalement, la posologie recommandée est de 2,4 à 4,8 g par jour soit 3 à 6 comprimés par jour en plusieurs prises par jour au cours des repas.

La durée de traitement recommandée est de 4 à 8 semaines.

#### b) PENTASA®

- Comprimés 500 mg et granulés 1 et 2 g : utilisés dans le traitement d'attaque des poussées légères à modérées et traitement d'entretien de la RCH. Ils sont aussi utilisés en prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes de la maladie de Crohn.

En phase d'attaque : 2 à 4 g par jour (soit 4 à 8 comprimés de 500 mg par jour ou encore 2 à 4 sachets de 1g) à répartir en 2 à 4 prises au cours des repas. La posologie sera adaptée en fonction de la réponse au traitement.

En phase d'entretien : 1 à 2 g par jour à répartir en 1 à 2 prises au cours des repas (pour l'adulte, pour l'enfant les données sont limitées).

- Suppositoires 1 g : traitement de la RCH de localisations rectales ou recto-sigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) en cas de poussées

légères ou modérées. Les posologies recommandées chez l'adulte sont de 1 suppositoire par jour pendant 2 semaines, à renouveler si besoin pendant 2 semaines. Chez l'enfant, ce traitement est très peu utilisé.

- Suspension pour lavement : cette forme galénique est utilisée en monothérapie dans les formes basses de RCH (ne dépassant pas l'angle colique gauche) pour les poussées légères à modérées. En association (à la salazopyridine, aux corticoïdes oraux ou locaux), ces lavements sont utilisés dans le traitement des formes récidivantes ou résistantes à ces traitements. Il est recommandé d'utiliser un lavement par jour, de préférence le soir, au coucher, pendant 2 à 4 semaines.
  
- c) ROWASA® : il se présente sous la forme de suppositoires contenant 500 mg de mésalazine et est indiqué dans le traitement des poussées légères ou modérées de la RCH de localisations rectales ou recto-sigmoïdiennes basses (jusqu'à 20cm de la marge anale). Ce médicament est réservé à l'adulte et au grand enfant à la posologie de 2 à 3 suppositoires par jour pendant 4 semaines.
  
- d) DIPENTUM® : indiqué dans le traitement d'attaque et d'entretien de la RCH, particulièrement en cas d'allergie ou d'intolérance à la salozopyrine. Le DIPENTUM® est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans. Les comprimés doivent être impérativement pris à intervalles réguliers au cours de la journée et directement après le repas. Les posologies en phase d'attaque sont de 3 à 4 comprimés par jour soit 1,5 à 2 g à répartir en 3 ou 4 prises. Il est conseillé de débiter progressivement ce traitement (par exemple avec deux comprimés) afin d'en améliorer la tolérance. L'augmentation des doses est plus lente, avec des doses plus faibles et des paliers plus longs, si les troubles digestifs apparaissent.  
En cas de réponse thérapeutique insuffisante et en l'absence d'effets secondaires, il est possible d'augmenter la dose journalière jusqu'à 3 g (soit 6 comprimés), sans dépasser 1 g (soit 2 comprimés) par prise.  
En phase d'entretien, la posologie recommandée est de 1 comprimé deux fois par jour.

- e) QUADRASA®, se présente sous la forme d'une poudre pour solution rectale qui est utilisée dans le traitement d'attaque des formes basses (ne dépassant pas l'angle colique gauche) en poussées légères à modérées. Il est recommandé d'utiliser un flacon par jour, le soir au coucher pendant 2 semaines. Ce traitement est limité à un mois et il n'est pas recommandé de l'utiliser chez l'enfant et le sujet âgé.

### I-1.2.3. Mécanisme d'action et pharmacocinétique

La mésalazine correspond à la fraction active de la sulfasalazine, c'est elle qui est responsable de l'activité thérapeutique. Le mécanisme d'action a été décrit précédemment.

#### a) Absorption

##### ↳ Formes orales :

- Pour le PENTASA®, près de 60 % du 5-ASA est absorbé (35% dans l'intestin grêle et 25 % dans le côlon).
- Pour le DIPENTUM®, l'absorption est très faible (car sous forme de prodrogue).
- Pour le FIVASA®, la biodisponibilité est de 20 % (car gastro résistant).

##### ↳ Formes rectales :

- L'absorption est très faible mais en raison de la grande variabilité interindividuelle de la perméabilité colique, celle-ci varie d'un sujet à l'autre, ainsi, l'efficacité et les effets indésirables varient aussi selon les personnes.

#### b) Métabolisme

Le temps de demi-vie du 5-ASA est court, de l'ordre d'une heure. Il subit une métabolisation au niveau du foie formant l'acétyl-5-ASA qui est son principal métabolite et dont la demi-vie est de l'ordre de 24 heures.

#### c) Elimination

L'élimination du 5-ASA se fait en grande partie (45 à 50%) dans les selles sous forme inchangée. En revanche, la forme acétylée est éliminée dans les urines (à 90%).

#### I-1.2.4. Effets indésirables

Les effets indésirables de la mésalazine sont semblables à ceux retrouvés pour la sulfasalazine, toutefois, ces effets sont beaucoup moins fréquents et de moindre intensité par rapport à la sulfasalazine.

On retrouvera, en début de traitement, des céphalées, des nausées, ou vomissements, une asthénie. Pour l'olsalazine, les diarrhées sont fréquentes. Par voie rectale, on retrouve des problèmes d'intolérance locale, des prurits, des difficultés à garder le lavement.

#### I-1.2.5. Contre-indications

- Hypersensibilité à la mésalazine
- Hypersensibilité connue aux salicylés
- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance hépatique sévère

#### I-1.2.6. Grossesse et allaitement

En raison de l'absence de données suffisantes sur l'utilisation du PENTASA® pendant la grossesse, on considère qu'il ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque possible.

Concernant l'allaitement, les données sont limitées, ainsi, PENTASA® ne devra être utilisé durant l'allaitement que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque possible. L'allaitement devra être immédiatement interrompu en cas d'apparition de diarrhées chez l'enfant.

## I-2. LES CORTICOÏDES À ACTION SYSTÉMIQUE

Les corticoïdes sont des médicaments dérivés de la cortisone, hormone sécrétée physiologiquement par les glandes surrénales.

Ils ont une action anti-inflammatoire puissante, c'est pourquoi ils sont utilisés dans le traitement des MICI.

Toutefois, les corticoïdes sont prescrits en seconde intention, dans les formes minimales à modérées en raison des nombreux effets secondaires qu'ils sont susceptibles d'induire.

Ainsi, le recours aux corticoïdes se fait suite à l'échec des dérivés salicylés, le but étant de retarder au maximum leur utilisation.

Les corticoïdes sont utilisés aussi bien par voie orale que par voie topique (76).

### I-2.1. Formes et présentations

#### CORTICOÏDES PAR VOIE ORALE

DCI	SPÉCIALITÉS	PRÉSENTATION
<b>Prednisone</b>	<b>CORTANCYL®</b>	<b>Forme comprimée de 1mg ou 5mg ou 20mg</b>
<b>Prednisolone</b>	<b>SOLUPRED® PREDNISOLONE®</b>	<b>Comprimés de 5mg ou 20mg Effervescents ou orodispersibles</b>
<b>Béthamétasone</b>	<b>CELESTENE®</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Comprimés dispersibles de 0,5mg ou 2mg</b></li><li>• <b>Soluté buvable à 1mg/ml</b></li></ul>
<b>Dexaméthasone</b>	<b>DECTANCYL®</b>	<b>Comprimés de 0,5mg</b>

## **CORTICOIDES LOCAUX**

<b>béthaméthasone</b>	<b>BETNESOL®</b>	<b>Soluté rectal 5mg/ml</b>
<b>Hydrocortisone</b>	<b>COLOFOAM®</b>	<b>Mousse rectale, 14 doses de 100mg</b>

### **Tableau 9 : Formes et présentations des corticoïdes utilisés dans le traitement de la RCH**

(source : Vidal 2016)

#### I-2.2. Indications

Les corticoïdes sont utilisés comme anti-inflammatoire puissant mais aussi comme antiallergique et immunosuppresseur, leur domaine d'utilisation est donc très large :

- En dermatologie : lichen plan, urticaire aigue...
- Hépto-gastro-entérologie : poussées évolutives de la RCH et de la MC, hépatite alcoolique aigue sévère...
- Hématologie : hémopathies lymphoïdes, anémies hémolytiques auto-immunes, purpura thrombopénique idiopathique...
- Endocrinologie : thyroïdite de Quervain, certaines hypercalcémies...
- Pneumologie : asthme persistant, asthme aigu sévère, BPCO...
- Infectiologie : péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculoses mettant en jeu le pronostic vital...
- Néoplasie : traitement antiémétique au cours des chimiothérapies...
- ORL : certaines otites séreuses, certaines sinusites aiguës ou chroniques, rhinite allergique saisonnière...
- Rhumatologie : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme articulaire aigu...
- Prévention et traitement rejet de greffe...(77)



### I-2.3. Posologie

Les corticoïdes par voie rectale sont réservés aux formes distales en cas d'échec ou d'intolérance aux dérivés salicylés.

Les corticoïdes par voie orale (prednisone et prednisolone essentiellement) sont adaptés aux poussées d'intensité moyenne à sévère (poussées évolutives).

La posologie est variable en fonction du diagnostic, de la sévérité de l'affection, du pronostic, de la réponse du patient et de la tolérance au traitement.

- Traitement d'attaque : 0,35 à 1,2 mg/kg/jour.

A titre indicatif : 1 à 3,5 comprimés chez un adulte de 60 kg.

- Au cours des maladies inflammatoires graves, la posologie varie de 0,75 à 1,2 mg/kg/jour.

A titre indicatif : 2 à 3,5 comprimés par jour pour un adulte de 60 kg.

- Des situations très exceptionnelles peuvent requérir des doses plus élevées.

De manière générale, le traitement "à la dose d'attaque" doit être poursuivi jusqu'au contrôle durable de la maladie.

La réduction des doses doit se faire progressivement, l'obtention d'un sevrage étant le but recherché.

Le maintien d'une dose d'entretien (dose minimale efficace) est un compromis parfois nécessaire.

Pour un traitement prolongé et à fortes doses, les premières doses peuvent être réparties en deux prises quotidiennes. Par la suite, la dose quotidienne peut être administrée en prise unique de préférence le matin au cours d'un repas.

Une fois la rémission obtenue, la décroissance des corticoïdes doit être progressive.

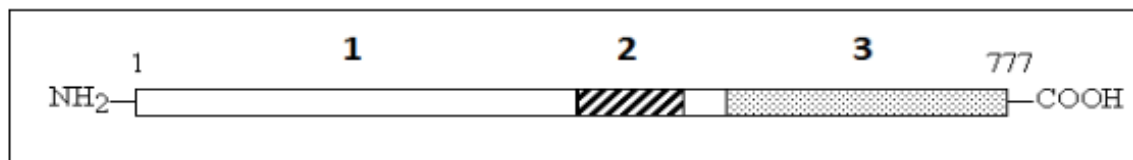
Le rythme de sevrage dépend de la durée du traitement, de la dose de départ et de la maladie.

Pour les cures courtes, de moins de 10 jours, l'arrêt du traitement ne nécessite pas de décroissance (78) (79) (80).

#### I-2.4. Mécanisme d'action

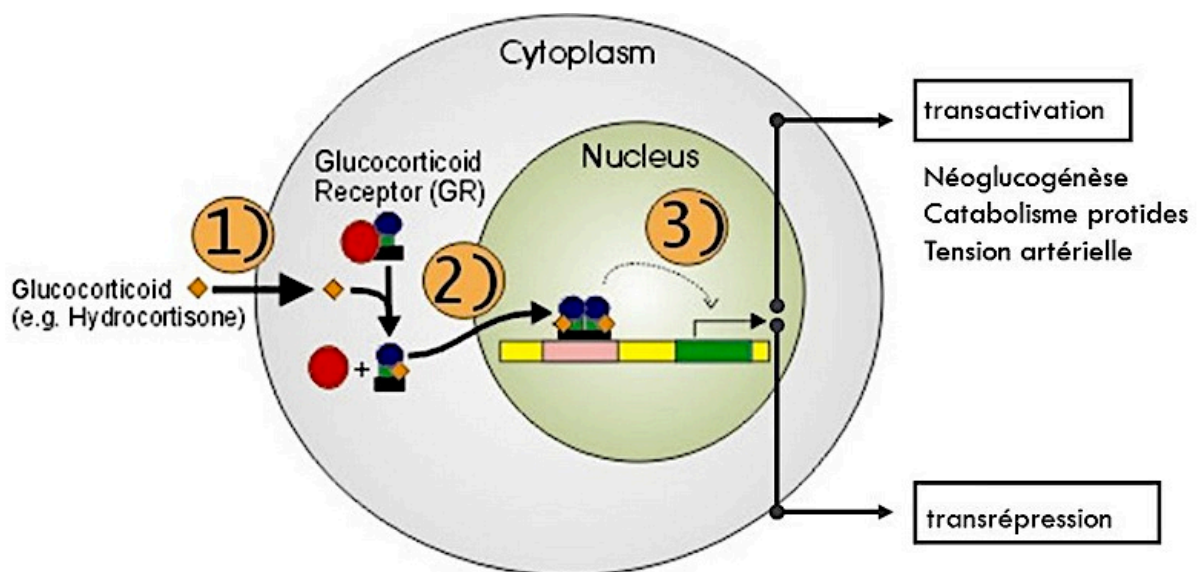
Les glucocorticoïdes agissent sur des récepteurs intracellulaires. Le récepteur aux corticoïdes est une protéine monomérique (une seule chaîne d'acides aminés) comportant 3 zones :

- (En 3) l'extrémité C-terminale qui correspond à la zone de reconnaissance du corticoïde.
- (En 2) au centre : zone de liaison à l'ADN nucléaire, dite **zone en doigt de zinc**
- (En 1) l'extrémité N-terminale qui est la zone responsable des effets des corticoïdes sur la transcription génique et de l'interaction du récepteur nucléaire avec d'autres facteurs de transcription.



**Figure 30 : Récepteur aux glucocorticoïdes**

(Source : [docnum.univ-lorraine.fr](http://docnum.univ-lorraine.fr))



**Figure 31 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes**

(Source : <http://slideplayer.fr/slide/515139/>)

Quand le ligand arrive, il est reconnu, il se fixe au récepteur (GC) et il élimine les protéines HSP (Heat Shock Protein) (en rouge sur le schéma), on aboutit à la formation d'un dimère ligand/récepteur. Ce dimère se fixe sur l'ADN nucléaire mais sur des zones spécifiques appelées HRE (Hormone Response Element) (en rose sur le schéma).

La liaison à l'ADN nucléaire entraîne une modification de transcription génique et donc une modification de la synthèse protéique. Les corticoïdes activent ou inhibent cette transcription génique.

⇒ Effet métabolique des corticoïdes

➤ Action sur le métabolisme glucidique : le but étant de préserver les tissus glucodépendants (cerveau et myocarde).

-Les corticoïdes stimulent la néoglucogenèse hépatique par action génomique.

-Ils diminuent l'utilisation périphérique du glucose car il n'y a plus de transporteurs du glucose.

Donc quand il y a apport de corticoïde exogène, il y a une hyperglycémie donc on renforcera les contrôles chez le patient diabétique.

➤ Action sur le métabolisme lipidique : activation de la lipolyse au niveau des adipocytes du tronc et des membres (sujet amaigri) et redistribution du tissu graisseux au niveau de la nuque appelée « bosse de bison » et au niveau de la face, dite « face de lune ». On parle de lipodystrophies.

➤ Action sur les protéides : hypoprotidémie (augmentation du catabolisme)

➤

⇒ Tendance à la rétention hydrosodée

⇒ Diminution des stocks de calcium dans l'organisme entraînant une ostéoporose due à l'action des corticoïdes sur la transcription des gènes codant pour le transport du calcium.

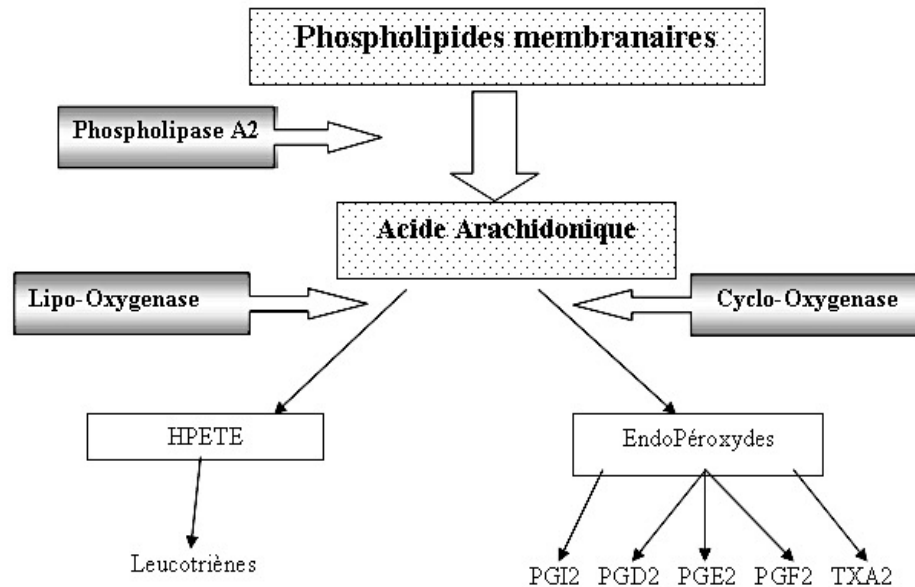
⇒ Propriétés cardiovasculaires : tendance à l'hypertension

⇒ Fonte musculaire généralisée au niveau des muscles striés squelettiques

⇒ Au niveau du système nerveux central : sensation de bien-être et euphorie parfois responsable d'insomnies, anxiété, dépression voire psychose.

### **Effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs**

- Blocage de la libération d'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines (vasodilatation, effet pyrogène et algogène) et des leucotriènes (chimiotactisme), par inhibition de la phospholipase A2.
- Inhibition de l'augmentation de la perméabilité capillaire qui permet le recrutement des globules blancs vers le site de l'inflammation (diapédèse).
- Diminution de l'adhésion des macrophages et des granulocytes à l'endothélium capillaire lésé.
- Diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires : IL-1, IL-2, IL-6, TNF $\alpha$ ...
- Augmentation de la sécrétion d'IL-10 (donc augmentation de l'action anti-inflammatoire)
- Inhibition de la sécrétion des cytokines par les lymphocytes T
- Inhibition de la prolifération des lymphocytes B et des cytokines impliquées dans la synthèse des immunoglobulines (IL-1 à IL-6)



**Figure 32 : Synthèse des leucotriènes, prostaglandines et thromboxane à partir des phospholipides membranaires.**  
(source : medecine.ups.fr)

### I-2.5. Pharmacocinétique

Les corticoïdes utilisés dans le traitement de la RCH ont une durée d'action moyenne à longue avec une demi-vie biologique de 18 à 36 heures pour la prednisone.

La demi-vie plasmatique varie de 3 à 4 heures.

Les corticoïdes sont métabolisés par le foie (glucuro- ou sulfoconjugués).

L'élimination est essentiellement urinaire dont 80 % sous forme de métabolite conjugué.

### I-2.6. Effets indésirables

Les effets indésirables des corticoïdes sont multiples, ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois.

- **Désordres hydro électrolytiques** : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydro-sodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive. On retrouve très souvent une prise de poids et la sensation de « gonflement » liés à la rétention

hydro-sodée, ce qui est particulièrement difficile à vivre pour les patients. La dysmorphie cunshingoïde en cours de traitement à fortes doses est l'un des effets les plus pénibles pour le malade. Elle associe un faciès arrondi et rougeâtre, une prise de poids et une redistribution des graisses, des vergetures, des ecchymoses, de l'acné (dorsale surtout) et de l'hirsutisme.

- **Troubles endocriniens et métaboliques** : syndrome de Cushing iatrogène, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, retard de croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- **Troubles musculo-squelettiques** : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protéidique), ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.  
Quelques cas de ruptures tendineuses ont été décrits de manière exceptionnelle, en particulier en coprescription avec les fluoroquinolones.
- **Troubles digestifs** : ulcères gastroduodénaux, ulcération du grêle, perforations et hémorragie digestive ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- **Troubles cutanés** : atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- **Troubles neuropsychiques** : euphorie, insomnie, excitation
- **Risque infectieux** : tuberculose, viroses, mycoses, anguillulose, toxoplasmose et infections bactériennes.

(81)

#### I-2.7. Mises en garde et précautions d'emploi

- ⇒ En cas d'ulcère gastroduodéal, la corticothérapie n'est pas contre-indiquée si on associe un traitement anti-ulcéreux.
- ⇒ Tous les sujets venant d'une zone d'endémie (régions tropicale, subtropicale, sud de l'Europe) doivent avoir un examen parasitologique des selles et un traitement éradicateur systématique avant la corticothérapie car la corticothérapie peut favoriser la survenue de diverses complications infectieuses dues notamment à des bactéries,

des levures et des parasites ou d'anguillulose. D'autant plus que les signes évolutifs d'une infection peuvent être masqués par la corticothérapie.

⇒ En cas de tuberculose ancienne, un traitement prophylactique antituberculeux est nécessaire, s'il existe des séquelles radiologiques importantes et si l'on ne peut s'assurer qu'un traitement bien conduit de 6 mois par la rifampicine a été donné.

### **En cas de traitement par corticoïdes au long cours :**

- ✓ Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyper protidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique
- ✓ Une rétention hydro-sodée est habituelle, responsable en partie d'une élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé devra être réduit
- ✓ La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à fortes doses, prescrits pendant une longue durée ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement de l'hypokaliémie.
- ✓ Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et vitamine D.
- ✓ Lorsque la corticothérapie est indispensable, le diabète et l'hypertension artérielle ne sont pas des contre-indications mais le traitement peut entraîner leur déséquilibre. Il convient de réévaluer leur prise en charge.
- ✓ Les patients doivent éviter le contact avec des sujets atteints de varicelle ou de rougeole.

- ✓ L'attention est attirée chez les sportifs, cette spécialité contenant un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles anti-dopage.

**Corticodépendance :** elle est définie par une rechute de la maladie lorsque les doses de corticoïdes diminuent, ou une rechute de la maladie dans les 30 jours suivant l'arrêt des corticoïdes. Il n'y a pas vraiment de dose pour définir cette corticorésistance mais elle apparaît le plus souvent pour des doses de 15 à 20 mg/jour (82).

L'impossibilité d'un sevrage définitif en raison d'une récurrence des symptômes constitue une indication chirurgicale ou une indication à utiliser un immunosuppresseur (azathioprine, 6-mercaptopurine) ou à faire appel aux biothérapies.

**Corticorésistance :** elle correspond à l'absence de rémission clinique lors d'une corticothérapie orale à forte dose. Le délai permettant de considérer que le malade est corticorésistant varie en fonction de la gravité de la poussée : il est de quelques jours dans les poussées graves à plusieurs semaines (83).

La corticorésistance est aussi une indication à la chirurgie, aux immunosuppresseurs ou aux biothérapies.

#### I-2.8. Contre-indications

Les corticoïdes sont généralement contre-indiqués dans les situations suivantes (il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale) :

- Tout état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées
- Certaines viroses en évolution (notamment hépatites, herpès, varicelle, zona)
- États psychotiques encore non contrôlés par un traitement
- Vaccins vivants
- Hypersensibilité à un corticoïde ou à l'un des excipients



### I-2.9. Grossesse et allaitement

Dans l'espèce humaine, il existe un passage transplacentaire. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre.

Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible. Une insuffisance surrénale néonatale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à doses élevées. Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

En conséquence, les corticoïdes peuvent être prescrits pendant la grossesse si besoin.

Il faudra prévenir les intervenants prenant en charge le nouveau-né, du traitement corticoïde pris par la mère.

La quantité de prednisone ingérée via le lait est faible : l'enfant reçoit jusqu'à 4% de la dose maternelle. Le pic lacté de prednisone survient entre 1 et 2 heures après la prise maternelle.

Malgré le peu de données publiées, il y a tout lieu de penser que l'usage de la prednisone en cours d'allaitement est répandu et aucun évènement particulier n'est signalé à ce jour chez les enfants allaités par des mères sous corticoïde quelle que soit la molécule.

Au vu de ces données :

- En cas de traitement bref (moins d'une semaine) : l'allaitement est possible quelle que soit la posologie de prednisone.
- En cas de traitement chronique (au-delà d'une semaine) :
  - A des doses  $\leq 50$  mg/j, l'utilisation de la prednisone est possible chez une femme qui allaite.
  - A des doses  $> 50$  mg/j, l'allaitement est envisageable en laissant passer si possible au moins 4 heures entre la prise de prednisone et la tétée (67).

### I-3. LES IMMUNOSUPPRESSEURS

Près d'un patient sur 3 atteint de MC ou de RCH a reçu un traitement par immunosuppresseur (84). Les trois classes de médicaments les plus utilisées sont : les purines, la ciclosporine et le méthotrexate.

#### I-3.1. Thiopurines : l'azathioprine (AZA) et la 6 mercaptopurine (6MP)

L'AZA et son métabolite la 6MP constituent un traitement de première ligne en ce qui concerne les RCH notamment corticodépendante et corticorésistante. Ils sont utilisés en troisième intention après échec d'un traitement par 5-ASA et corticoïdes. (Cf. arbre décisionnel). L'objectif du traitement est d'emmener les malades en rémission clinique stable. La durée optimale du traitement n'est pas connue mais tous les spécialistes considèrent qu'elle doit être longue (plusieurs années) si le traitement est efficace et bien toléré. Cependant, le traitement par l'AZA et la 6MP représente un risque infectieux important et il est associé à de nombreux effets indésirables restreignant son utilisation.

##### a) Formes et présentations

DCI	Spécialités	Présentations
<b>Azathioprine : AZA</b>	IMUREL®	<ul style="list-style-type: none"><li>• Comprimés pelliculés de 25 et 50 mg</li><li>• Solution injectable de 50 mg (réservé à l'usage hospitalier)</li></ul>
<b>6-mercaptopurine : 6-MP</b>	PURINETHOL®	<ul style="list-style-type: none"><li>• Comprimés sécables de 50 mg (à prendre 15 à 30 minutes avant le repas)</li></ul>

**Tableau 10 : Formes et présentations des thiopurines**

(Source : Vidal 2016)

## b) Indications

L’AZA est indiquée dans le traitement de la RCH, dans le cadre d’une maladie dysimmunitaire. Elle est indiquée dans les formes sévères de la RCH, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes.

L’AZA est indiquée dans le traitement de pathologies dysimmunitaires telles que le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde sévère, l’hépatite auto-immune, le purpura thrombopénique idiopathique, l’anémie hémolytique auto-immune... elle est aussi utilisée dans la prévention du rejet de greffe en association avec des corticoïdes ou d’autres immunodépresseurs.

En ce qui concerne la 6MP, la RCH ne fait pas partie de son AMM. Le PURINETHOL® est indiqué dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques et dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques.

## c) Posologie

La dose initiale est fonction du poids du patient, elle varie entre 1 et 3 mg/kg/jour pour l’IMUREL® et de 1 à 2,5 mg/kg/jour pour le PURINETHOL®.

Cette dose peut être augmentée, sans jamais dépasser 150 mg/kg/jour. Cette dose peut aussi être diminuée selon l’efficacité et la tolérance hématologique du patient.

La posologie d'entretien sera réduite au minimum compatible avec la persistance de l'efficacité. Si aucune amélioration de l'état du patient n'intervient dans un délai de 6 mois, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Par ailleurs, il est conseillé de prendre ce médicament au cours des repas, afin d’éviter les troubles gastro-intestinaux.

#### d) Mécanisme d'action

L'azathioprine est une prodrogue, elle agit en libérant la 6-MP (qui est le métabolite actif de l'AZA) qui agit comme un anti métabolite intervenant au niveau enzymatique du métabolisme des purines.

Elle inhibe la multiplication des lymphocytes B et T activés, des macrophages, inhibe la synthèse d'anticorps, réduit l'activité des cellules NK et la production d'IL2.

Elle inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques.

Le but étant d'empêcher la prolifération des cellules responsables de l'amplification de la réponse immunitaire.

L'effet immunosuppresseur de l'azathioprine peut n'apparaître qu'après plusieurs mois de traitement.

#### e) Pharmacocinétique

L'AZA se dissocie rapidement in vivo en 6MP. La 6MP traverse rapidement les membranes cellulaires et est convertie intracellulairement en thio-analogues de la purine. Les concentrations plasmatiques d'AZA ou de 6MP n'ont aucune valeur pronostique en ce qui concerne l'efficacité ou la toxicité de ces composés.

L'étude de la répartition de l'AZA dans l'organisme (azathioprine radio marquée) chez la souris a montré que l'azathioprine ne s'accumulait pas dans un tissu biologique particulier et se diffusait dans tout l'organisme (85).

La demi-vie de l'AZA oscille entre 6 et 28 minutes, celle de la 6MP oscille entre 38 et 114 minutes.

La 6MP est principalement éliminée sous forme de métabolite oxydé inactif (l'acide 6-thiourique). Cette oxydation est provoquée par la xanthine oxydase, enzyme inhibée par

l'allopurinol (donc attention à la co-prescription d'allopurinol chez ces patients qui serait susceptible de provoquer une insuffisance médullaire réversible mais éventuellement grave).

Seule une faible quantité d'azathioprine administrée est excrétée sous forme inchangée, dans l'urine. L'élimination est urinaire sous forme, principalement, d'acide thio-urique inactif.

La 6MP (PURINETHOL®) a une biodisponibilité orale médiocre on conseillera donc de le prendre à jeun.

#### f) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont d'ordre hématologiques et gastro-intestinaux.

Ces effets sont doses dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement.

Grand nombre de ces effets indésirables peuvent être évités ou minimisés par une surveillance rigoureuse du bilan biologique suite à la prise de sang.

- **Affections hématologiques** : on retrouvera pour plus d'1 cas sur 10 une leucopénie ou une myélosuppression, pour 1 cas sur 100 on observera une thrombopénie et plus rarement anémie, agranulocytose.

L'azathioprine peut être responsable d'atteinte médullaire dose-dépendante, généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Ces effets peuvent être rapportés plus particulièrement chez les patients prédisposés à une myélotoxicité c'est-à-dire en cas de déficit génétique en thiopurine méthyltransférase, ou une insuffisance rénale ou hépatique, ou en l'absence de réduction de la posologie d'azathioprine en cas de traitement associé à l'allopurinol.

- **Affections gastro-intestinales** : les nausées sont très fréquentes, surtout lors des premières administrations d'azathioprine. La prise des comprimés après le repas semble atténuer ces symptômes.

Les pancréatites restent peu fréquentes, cependant elles peuvent faire croire à tort à des symptômes de la maladie (diarrhée, douleurs abdominales, vomissements, parfois un malaise et une chute de tension) : dans ces cas-là, un arrêt immédiat du traitement est imposé.

- **Infections et infestations** : le risque est moins important que pour les personnes transplantées, cependant une baisse relative de l'immunité provoquée par ces médicaments accroît légèrement le risque d'infection. Le risque est surtout viral (CMV, Zona...), c'est pourquoi toute fièvre doit être signalée.
- **Tumeurs bénigne et malignes** : augmentation relative de survenue de lymphomes malins non hodgkiniens. La survenue d'autres cancers reste assez rare, la prise d'AZA ne semble pas en augmenter significativement le risque.
- **Réactions d'hypersensibilité** : peu fréquentes.
- **Procréation** : l'AZA et la 6MP n'ont pas d'effet connu sur la fertilité, chez l'homme et chez la femme. Ils ne modifient pas la qualité du sperme.
- **Réaction cutanée** : rares voire inexistantes.

g) Mises en garde- précaution d'emploi

- ✓ Cette classe de médicaments ne doit être prescrite que si une surveillance adéquate du patient peut être assurée en cours de traitement.

En raison du potentiel risque hématotoxique de l'IMUREL, une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme s'impose au cours des huit premières semaines de traitement, notamment en cas de forte posologie et chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

Cette surveillance devra être maintenue au cours du traitement, à intervalles réguliers, au moins tous les 3 mois.

⇒ Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin en cas d'infection, de contusion ou de saignement inexpliqué.

- ✓ Par ailleurs, dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être réduite par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'une crème solaire à indice de protection élevé.
- ✓ Les patients doivent être informés qu'au cours du traitement par l'IMUREL, les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il convient d'éviter l'utilisation de vaccins vivants atténués
- ✓ Les patients sous allopurinol devront faire l'objet d'une adaptation de posologie ou d'un arrêt de l'allopurinol (contre-indication).

#### h) Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué :

- Chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'azathioprine, à la 6-mercaptopurine, ou à l'un des composants du médicament.
- En association avec le vaccin contre la fièvre jaune (risque de maladie vaccinale généralisée) et l'allopurinol (risque de potentialisation de l'hématotoxicité).
- Chez la mère allaitante.

#### i) Grossesse et allaitement

L'azathioprine traverse la barrière placentaire.

La 6-MP a été retrouvée dans le colostrum et le lait maternel, des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant être exclus, l'allaitement est contre-indiqué chez la femme traitée par azathioprine.

L'azathioprine est tératogène chez l'animal. Toutefois, aucune étude chez l'homme ne prouve cet effet tératogène : des centaines d'observations de grossesses exposées écartent le risque malformatif de l'AZA (85).

Cependant, il est préférable de procéder à une suspension du traitement au cours de la grossesse, une leucopénie et/ou thrombocytopénie ont été rapportées chez des nouveau-nés dont les mères avaient été traitées par l'AZA au cours de leur grossesse. Ainsi, une diminution de la posologie maternelle est souhaitable.

Des naissances d'enfants prématurés et de faible poids, ont été rapportées après exposition de la mère à l'azathioprine, particulièrement dans les cas de co-administration avec les corticostéroïdes.

### I-3.2. La ciclosporine

La ciclosporine est un immunosuppresseur inhibant les réactions immunitaires à médiation cellulaire (inhibe la prolifération et l'activation des lymphocytes T) en inhibant la transcription et la production d'IL-2. Son avantage est une action rapide (quelques jours).

Entre 65 et 85 % des patients ayant une RCH corticorésistante répondent au traitement par ciclosporine (86).

Bien que la ciclosporine soit efficace, celle-ci présente des effets indésirables importants, ce qui en fait un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne. De plus, à long terme il semble que son efficacité soit discutable.

#### a. Formes et présentations



DCI	Spécialités	Présentations
Ciclosporine	NEORAL®	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Solution buvable à 100mg/ml</li> <li>▪ 60 capsules de 10, 25, 50, ou 100 mg</li> </ul>
	SANDIMMUM®	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Solution buvable à 100mg/ml</li> <li>▪ 60 capsules de 10, 25, 50, ou 100 mg</li> <li>▪ Ampoule injectable à 50mg/ml</li> </ul>

**Tableau 11 : Formes et présentations de la ciclosporine**

(Source : Vidal 2016)

#### b. Indications et posologie

La ciclosporine est utilisée hors AMM dans le cadre de poussées sévères de RCH, en cas de résistance ou de contre-indications aux corticoïdes intraveineux et si l'intervention chirurgicale n'est pas indispensable en urgence.

Le traitement est administré dans un premier temps à l'hôpital par voie intraveineuse continue et ceci pendant quelques jours.

La dose administrée est de 2 à 4 mg/kg/jour.

Un relai per os est ensuite effectué à condition que les taux de ciclosporine soient stabilisés (même concentration 2 jours de suite). Les taux sanguins de ciclosporine doivent être contrôlés et maintenus entre 150 et 300 ng/ml.

Cependant, la ciclosporine ne permet pas une rémission au long cours, en effet, certains patients ont dû être colectomisés, d'autres ont dû arrêter le traitement à cause des effets indésirables. La ciclosporine est donc utilisée (quelques mois) pour contrôler une poussée

sévère de RCH avant la mise en place d'un autre immunosuppresseur à action plus lente comme l'azathioprine.

De manière générale, la ciclosporine est utilisée en prévention du rejet de greffe et en traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte, dans le traitement du psoriasis, de la dermatite atopique de l'adulte, de la polyarthrite rhumatoïde, des aplasies médullaires...

#### c. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la ciclosporine retenu actuellement est l'inhibition de la synthèse de certaines cytokines, en particulier celle de l'IL-2 par les lymphocytes T Helper.

Cette inhibition s'opère selon les mécanismes suivants :

La ciclosporine pénètre dans le cytoplasme des lymphocytes T Helper où elle se lie à une immunophiline : la cyclophiline. Le complexe ciclosporine/cyclophiline se lie à la calcineurine et inhibe son activité phosphatasique, ce qui conduit à l'accumulation de phosphoprotéines parmi lesquelles le NF-AT (nuclear factor of activated T cell) sous forme phosphorylée qui ne pénètre pas dans le noyau et n'induit pas la synthèse d'IL-2.

La ciclosporine inhibe, outre la synthèse d'IL-2, celle de l'IL-3 et de l'IL-4, du GM-CSF et du TNF, cytokines intervenant notamment dans le rejet de greffe.

Contrairement aux autres immunosuppresseurs, la ciclosporine ne déprime pas l'hématopoïèse et ne modifie pas la fonction phagocytaire.

#### d. Pharmacocinétique

L'absorption de la ciclosporine se fait au niveau de l'intestin grêle supérieur. La concentration sanguine maximale, obtenue entre 1 et 6 heures avec SANDIMMUM®, est plus rapidement atteinte sous NEORAL®. En effet, la forme micronisée du NEORAL® améliore le profil

d'absorption de la ciclosporine et le rend moins dépendant des sels biliaires, des enzymes pancréatiques et de l'absorption des aliments.

La ciclosporine est fortement métabolisée. L'élimination est essentiellement biliaire avec seulement 6 % de la dose, après administration orale excrétés dans l'urine.

#### e. Effets indésirables

Les effets indésirables de la ciclosporine sont dose-dépendants et la plupart sont réversible à son arrêt :

- Hyperuricémie (possibilité de crise de goutte)
- Hirsutisme
- Paresthésies survenant en début de traitement et se caractérisant par des sensations de brûlure des pieds et des mains.
- Hypertension artérielle
- Hyperplasie gingivale (favorisée par une mauvaise hygiène bucco-dentaire et l'utilisation des anticalciques dihydropyridiniques)
- Néphrotoxicité : insuffisance rénale aiguë, réversible ou insuffisance rénale chronique progressive. Ce risque d'insuffisance rénale justifie une surveillance régulière du dosage de la créatinine sanguine et une adaptation des doses si l'anomalie est discrète.
- Hépatotoxicité : par élévation des enzymes hépatiques
- Formes injectables : possibilité de réaction au point d'injection
- Risques d'infection : surtout en cas d'association à d'autres immunosuppresseurs (ce qui est souvent le cas) comme l'azathioprine ou un corticoïde.

#### f. Mises en garde-précautions d'emploi

- L'attention du prescripteur est attirée sur la différence de biodisponibilité qu'il existe entre les différentes formulations de ciclosporine. En cas de conversion du traitement

NEORAL® vers une autre formulation, un suivi du taux de ciclosporine dans le sang est indispensable.

- L'exposition au soleil est déconseillée en raison du risque accru de survenue du cancer cutané.
- D'une manière générale, il est bon d'insister auprès du patient sur la réversibilité des effets indésirables dus au traitement (notamment l'hypertrichose) pour qu'il soit plus observant. De plus, dans la RCH, son utilisation est transitoire et n'a pas vocation à rester sur le long terme.
- La créatininémie doit être dosée préalablement au traitement. Son élévation lors du traitement est généralement dose-dépendante et réversible. Il en est de même pour l'urémie. De nombreux paramètres biologiques et cliniques doivent être suivis tout au long du traitement par ciclosporine. Ce sont ces paramètres (tension, créatinémie, urémie, enzymes hépatiques...) qui permettent d'évaluer la toxicité du produit sur l'organisme et donc sa surveillance.

#### g. Contre-indications

Ces contre-indications concernent toutes les indications prises en compte par l'AMM de la ciclosporine et peuvent donc s'appliquer pour son utilisation dans la RCH :

- Hypersensibilité connue à la ciclosporine ou à l'un des excipients
- Millepertuis, à cause de son effet inducteur enzymatique pouvant diminuer voire annuler l'effet de la ciclosporine
- Stiripentol, à cause de l'inhibition du métabolisme hépatique de la ciclosporine, provoquant une augmentation des concentrations sanguines
- Rosuvastatine à cause d'une majoration des effets néphrotoxiques et du risque de rhabdomyolyse induit par la ciclosporine
- Occlusion intestinale, en raison de la présence d'un dérivé de l'huile de ricin
- De plus, la ciclosporine ne doit pas être utilisée chez le sujet ayant des antécédents d'affections malignes ou une infection mal contrôlée, et chez le sujet insuffisant rénal ou dont l'hypertension artérielle est non contrôlée.

#### h. Grossesse et allaitement

Il n'a pas été retrouvé d'effet tératogène chez l'animal. Toutefois, chez des enfants nés de patientes traitées par ciclosporine au long cours, une prématurité et un retard de croissance intra-utérin a été retrouvé.

En conséquence, l'utilisation de la ciclosporine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

En raison du passage dans le lait maternel, l'allaitement maternel est déconseillé en cas de traitement par la ciclosporine.

## II) NOUVELLES STRATEGIES THERAPEUTIQUES : L'anti-TNF $\alpha$

### II-1. Le TNF $\alpha$

Le TNF $\alpha$ , Tumor Necrosis Factor, aussi appelé cachexine ou cachectine, est une cytokine impliquée dans l'inflammation.

Le TNF $\alpha$  est fortement impliqué dans les maladies inflammatoires. En effet, cette protéine est libérée en grande quantité par les leucocytes, l'endothélium, et d'autres tissus en réponse à un dommage tel qu'une infection. Il est synthétisé sous la forme d'un précurseur, le pro-TNF qui sous l'influence d'une endopeptidase donne le TNF $\alpha$ .

En effet, la libération de TNF est stimulée par les endotoxines bactériennes (lipopolysaccharide provenant de bactéries GRAM négatif) et les extraits de membranes de virus, de champignons, de parasites, ou par des membranes de cellules tumorales. La libération du TNF $\alpha$  est également stimulée par plusieurs médiateurs comme l'interleukine-1, l'interleukine-2 et l'interféron- $\gamma$  mais réduite par la dexaméthasone. C'est la raison pour laquelle ont été développés les anti-TNF $\alpha$  qui ont pour but de neutraliser de façon spécifique cette fameuse cytokine qui est produite en excès par les patients atteints de MICI.

C'est en 1989, grâce aux travaux de Jan Vilcek et Jungmin à la New York University School of Medicine, qu'a été proposé l'inhibition du TNF $\alpha$  par un anticorps monoclonal comme l'infliximab (REMICADE®) ou l'adalimumab (HUMIRA®) actuellement utilisés dans l'arsenal thérapeutique de nombreuses pathologies (87).

En inhibant le TNF $\alpha$ , ces molécules inhibent la réponse inflammatoire responsable des manifestations cliniques de ces maladies.

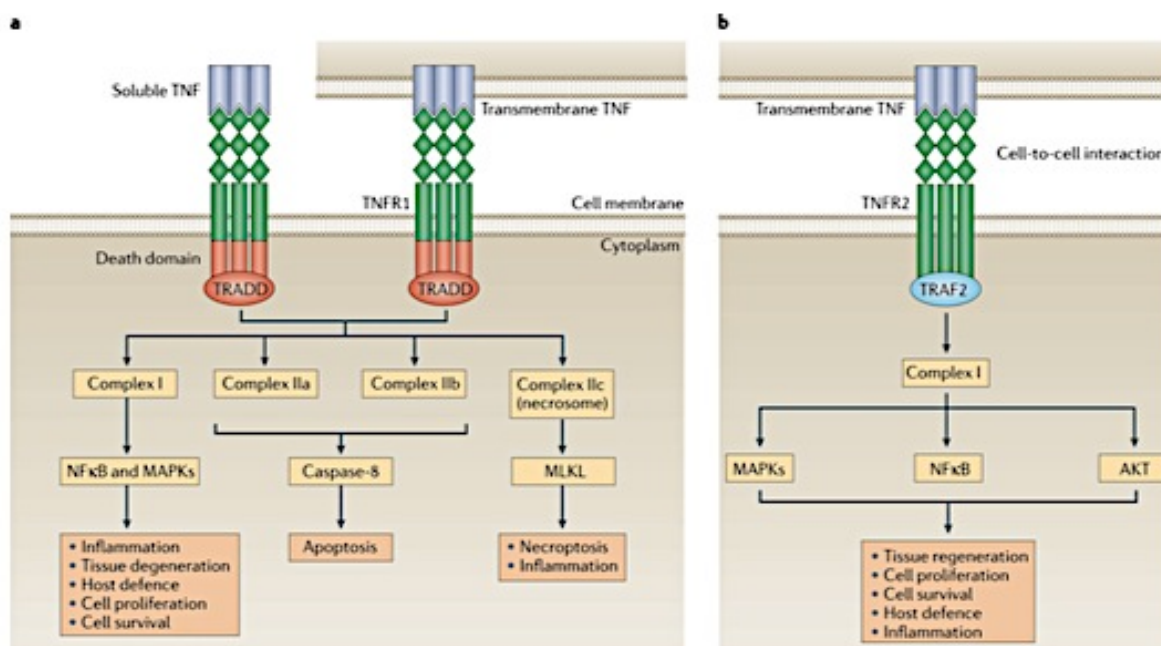
### Les effets du TNF $\alpha$

Toutes les cellules qu'elles soient hépatiques, musculaires ou adipocytaires possèdent des récepteurs au TNF $\alpha$ , ces récepteurs sont des glycoprotéines transmembranaires dont la partie extracellulaire comprend plusieurs molécules de cystéine.

Les mécanismes de transduction du signal sont mal connus mais font probablement intervenir les protéines G ou les sérines kinases par activation directe (88).

La fixation du TNF $\alpha$  sur son récepteur entraîne l'internalisation immédiate du complexe TNF/récepteur entraînant toute une cascade d'effets :

- Effet anti-tumoral et anti-infectieux par stimulation de l'activité phagocytaire des leucocytes
- Effet inducteur de la synthèse de molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire, qui favorisent la fixation et la transmigration des leucocytes
- Effet pro-coagulant
- Effet anorexigène et effet cachectisant
- Effet pyrogène par libération de prostaglandine E au niveau hypothalamique : la fièvre ainsi provoquée s'oppose aux infections virales
- Effet pro-inflammatoire par libération de cytokines IL-1, IL-6 et d'interféron  $\beta$
- Effet métabolique : hyperglycémie, augmentation des AG libres et des triglycérides correspondant à un catabolisme intense (d'où le nom de cachexine)(89)



**Figure 33 : Modalités de signalisation et activités des récepteurs au TNF $\alpha$**

(Source : *TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies* George D. Kalliolias and Lionel B. Ivashkiv)

A | La signalisation du TNFR1 est activée à la fois par le TNF soluble et le TNF transmembranaire. TNFR1 porte un "domaine de mort" qui recrute la protéine de domaine de mort associée à la protéine adaptative TNFR1 (TRADD). La liaison de TNFR1 par TNF soluble ou TNF transmembranaire conduit initialement à l'assemblage du complexe I, qui active le facteur nucléaire  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) et les protéines kinases MAPK. La signalisation du complexe TNFR1 induit l'inflammation, la dégénérescence tissulaire, la survie et la prolifération cellulaire, et orchestre la défense immunitaire contre les pathogènes. Des modalités de signalisation alternatives, associées à la mort cellulaire programmée, peuvent également être activées en aval de TNFR1. La formation des complexes IIa et IIb (aussi connu sous le nom de ripoptosome) entraîne l'apoptose, alors que le complexe IIc (nécosome) induit une nécroptose et une inflammation.

B | Le TNFR2 est principalement activé par le TNF transmembranaire, dans le contexte des interactions de cellule à cellule. Le TNFR2 recrute le facteur 2 associé à TNFR (TRAF2) via son domaine TRAF, déclenchant la formation du complexe I et l'activation en aval de NF $\kappa$ B, MAPKs et AKT. Le TNFR2 intervient principalement dans la régénération tissulaire, la prolifération cellulaire et la survie cellulaire. Cette voie peut également initier des effets inflammatoires et la défense de l'hôte contre les pathogènes.

Les médicaments anti-TNF $\alpha$  agissent selon trois mécanismes différents :

- ↳ **Diminuer la production de TNF $\alpha$**  (ex : thalidomide dans le traitement du myélome multiple)
- ↳ **Neutraliser le TNF $\alpha$  après sa production** (ex : l'infliximab, les anticorps anti-TNF $\alpha$  se lient au TNF $\alpha$  et l'empêchent d'agir)
- ↳ **Jouer le rôle d'antagoniste en interagissant avec le récepteur au TNF $\alpha$  et bloquant ainsi la fixation du TNF $\alpha$  sur ce même récepteur** (encore au stade de recherche, on ne dispose pas de molécules antagonistes à ce jour)

## II.2. L'infliximab ou REMICADE®

Il s'agit du premier anti-TNF $\alpha$  indiqué dans le traitement des MICI, aujourd'hui c'est le plus utilisé dans cette indication, il a reçu son AMM en août 1999 et est produit par les laboratoires MSD.

Les anti-TNF $\alpha$  sont des médicaments issus des biothérapies, ils ont révolutionné la prise en charge et l'évolution des MICI.

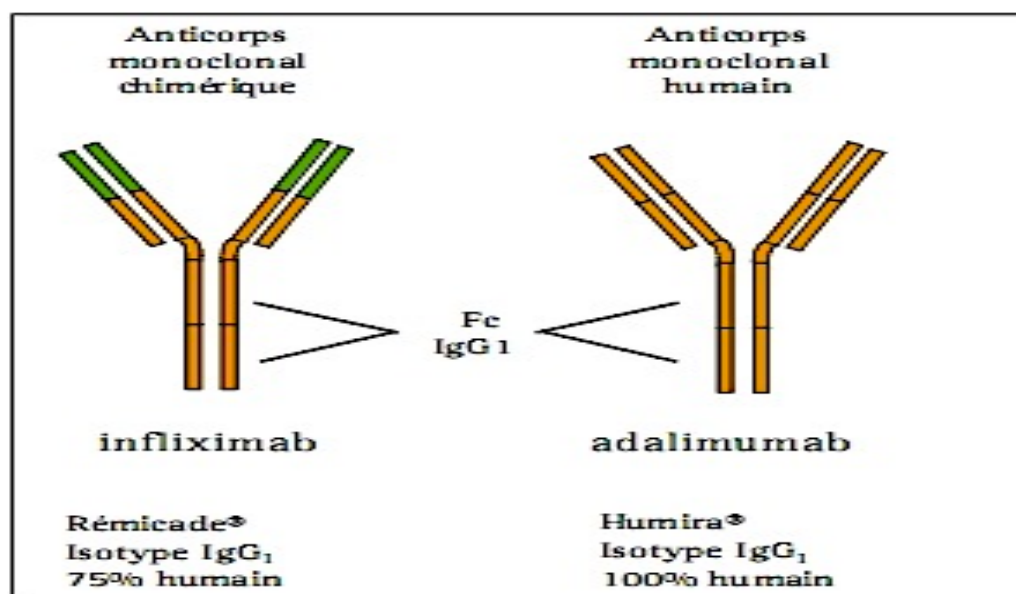
Ils étaient initialement utilisés dans le traitement de pathologies inflammatoires chroniques, graves et invalidantes principalement en rhumatologie avec notamment des indications dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite juvénile ou encore le psoriasis sévère.

Leurs indications sont aujourd'hui étendues aux MICI, dans le traitement de la maladie de Crohn et de la RCH.

### II-2.1. Formes et présentations

L'infliximab est un anticorps monoclonal de type IgG1 chimérique (fraction Fab murine ou humaine et fraction Fc humaine) produit dans des cellules hybridomes murines après recombinaison *in vitro*. Il fixe spécifiquement le TNF $\alpha$  soluble et transmembranaire.





**Figure 34 : Structure des anti-TNF $\alpha$  (infiximab, adalimumab)**

(Source : fmc.gastro.org)

L'infiximab est un anticorps monoclonal de type IgG1 chimérique produit selon la technologie des ADN recombinants, composé d'une chaîne constante humaine (en jaune, 75% de la molécule) et de régions variables murines (en vert, 25% de la molécule).

L'adalimumab est un anticorps monoclonal 100% humain recombinant de type IgG1. Cette immunoglobuline a été produite par la technologie d'expression des phages "Phage display" (technique de laboratoire permettant d'étudier les interactions entre protéines, peptides et ADN en utilisant des bactériophages pour relier les protéines aux gènes qui codent pour elles), ce qui a permis d'insérer des régions variables complètement humaines dans les chaînes lourdes et légères de l'IgG1.

L'infiximab est commercialisé sous le nom de REMICADE®, il se présente sous la forme d'un flacon contenant une poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Chaque flacon contient 100 mg d'infiximab et après reconstitution, chaque mL contient 10 mg d'infiximab.

Avant reconstitution, ce produit est à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et il ne faut pas briser la chaîne du froid.

Le mélange se fait extemporanément, sous conditions d'asepsie avec 10 mL d'eau pour préparations injectables à l'aide d'une seringue dotée d'une aiguille de taille inférieure ou égale à 21 gauge, la préparation est ensuite diluée dans 250 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %.

Le mélange infliximab/eau doit être utilisé dans les trois heures qui suivent la reconstitution puisqu'aucun conservateur n'est présent dans la formule.

## II-.2.2 Indications

En gastro-entérologie, REMICADE® possède l'AMM depuis 2005 pour les indications suivantes :

- Traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.
- Traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).
- Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immuno-modulateur et un traitement nutritionnel de première intention, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. REMICADE® a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur.
- Traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les

corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

- Traitement de la RCH active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Toutefois, l'instauration d'un traitement par anti-TNF nécessite un bilan pré-thérapeutique. En effet, le patient effectue toute une série d'examens afin de s'assurer qu'il n'y a aucune contre-indication au traitement :

- ✓ Il faut s'assurer de l'absence d'infection grave, en effet, le TNF participe à la lutte contre les infections donc le fait d'administrer un anti-TNF $\alpha$  pourrait aggraver l'infection en cours. Pour cela, des examens sanguins sont réalisés afin de rechercher une éventuelle infection par le VIH ou le virus de l'hépatite B. On vérifie aussi que le patient n'est pas atteint de tuberculose (interrogatoire patient et entourage, recherche des facteurs de risque : voyage en zone endémique, milieu de travail...), une radiographie pulmonaire ainsi qu'une vaccination BCG sont effectuées.
- ✓ Il faut s'assurer de l'absence d'infection gynécologique, un frottis est réalisé afin d'écarter la présence du Papillomavirus.
- ✓ Il faut s'assurer de l'absence de maladie cardiaque sévère car il y a un risque d'aggravation avec ce traitement.
- ✓ Il faut s'assurer de l'absence de cancer au cours des 5 dernières années, car la baisse d'immunité induite par le traitement serait susceptible de provoquer une récurrence.
- ✓ Enfin, le carnet de vaccination doit être tenu à jour : les vaccins et rappels nécessaires sont effectués. Si des vaccins vivants atténués sont à réaliser, ils doivent être faits 3 semaines avant le début du traitement (car contre-indiqués)

### II-2.3. Posologies

Le traitement par REMICADE® est instauré par des médecins spécialistes (rhumatologue dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante ; et gastro-entérologue pour les MICI).

La perfusion de REMICADE® est réalisée par du personnel qualifié et formé à détecter toute éventuelle complication liée aux perfusions (car risque de réactions allergiques graves, telles que choc anaphylactique, immédiates ou retardées).

Suite à cette perfusion en IV, tous les patients doivent être maintenus en observation pendant au moins 2 heures après la perfusion. Un équipement d'urgence telle que de l'adrénaline, des antihistaminiques, des corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire est mise à disposition pour agir vite en cas de choc anaphylactique.

De plus, dans la plupart des cas, les patients sont préalablement traités par un anti-histaminique (POLARAMINE®), de l'hydrocortisone, du paracétamol et la vitesse de perfusion peut être modulée et ralentie afin de diminuer le risque de réactions liées à la perfusion.

Pendant le traitement par REMICADE®, les autres traitements concomitants tels que les corticoïdes et les immunosuppresseurs devront être optimisés.

Les posologies recommandées chez les adultes (>18 ans), comme chez l'enfant, dans le cadre du traitement de la RCH sont de 5mg/kg administrés en perfusion intraveineuse, suivis par des perfusions supplémentaires de 5mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.

Remarque : si le patient n'est pas répondeur après 14 semaines de traitement (soit 3 doses) alors la poursuite du traitement par infliximab doit être réévaluée afin d'améliorer le bénéfice thérapeutique.

La tolérance et l'efficacité de la ré-administration, autre que toutes les 8 semaines, ne sont pas établies.

Pour le sujet âgé (>65 ans), d'après les études cliniques, il n'y a pas de différence liée à l'âge en ce qui concerne la clairance ou le volume de distribution.

#### II.2.4. Mécanismes d'action

L'infliximab agit en inhibant le TNF $\alpha$  qui est une cytokine produite en excès lors de l'inflammation du côlon, il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique recombinant qui neutralise de façon spécifique le TNF $\alpha$  en se liant à la fois à sa forme soluble et sa forme transmembranaire.

L'inhibition du TNF $\alpha$  par l'infliximab entraîne :

- ↳ La diminution de l'expression des chimiokines, des molécules d'adhésion et des cytokines au niveau de l'épithélium intestinal et du plasma, ceci est corrélé à une amélioration clinique de la maladie
- ↳ La diminution de la concentration plasmatique de la protéine C réactive (CRP)
- ↳ La diminution de l'intrusion des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin (études histologiques)
- ↳ Une cicatrisation de la muqueuse intestinale

#### II.2.5. Pharmacocinétique

Des perfusions intraveineuses uniques de 1, 3, 5, 10 ou 20 mg/kg d'infliximab ont produit des augmentations linéaires proportionnelles à la dose de la concentration sérique maximale (C<sub>max</sub>) et de l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC). Le volume de distribution à l'état d'équilibre était indépendant de la dose administrée, ce qui indique que l'infliximab est essentiellement distribué au sein du compartiment vasculaire.

Les voies d'élimination de l'infliximab n'ont pas été identifiées. L'infliximab inchangé n'a pas été détecté dans les urines. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant une maladie hépatique ou rénale.

#### II.2.6. Effets indésirables

Globalement, le traitement par REMICADE® est bien toléré par les patients. Selon les RCP, lors des études cliniques, des effets indésirables ont été observés chez 60 % des patients contre 40 % pour le placebo.

Ces effets sont classés par fréquence :

- Plus de 1 cas sur 10 : effet indésirable très fréquent
- Plus de 1 cas sur 100 : effet indésirable fréquent
- Plus de 1 cas sur 1000 : effet indésirable peu fréquent
- Plus de 1 sur 10 000 : rare

Cependant, en raison du peu de recul sur ce médicament, il est difficile d'évaluer la possibilité qu'un effet indésirable lui soit imputable. De plus, la déclaration d'effets indésirables se faisant sur la base du volontariat, il est parfois difficile d'avoir des données exhaustives.

### Effets indésirables lors des études cliniques et depuis la commercialisation

#### Infections et infestations

- **Très fréquent** : Infection virale (tel que grippe, infection par le virus de l'herpès).
- **Fréquent** : Infections bactériennes (tel que sepsis, cellulite, abcès)
- **Peu fréquent** : Tuberculose, infections fongiques (par exemple candidose).
- **Rare** : Méningite, infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [pneumocystose, histoplasmoses, aspergillose, coccidioïdomycose, cryptococcose, blastomycose], infections bactériennes [mycobactérie atypique, listériose, salmonellose], et infections virales [cytomégalovirus]), infections parasitaires, réactivation de l'hépatite B.
- **Indéterminé** : Infection survenant suite à l'administration d'un vaccin vivant (après exposition in utero à l'infliximab) \*

#### Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

- **Rare** : Lymphome, lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin, leucémie, mélanome, cancer du col de l'utérus.
- **Indéterminé** : Lymphome T hépatosplénique (principalement chez les adolescents et jeunes adultes atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique), carcinome à cellules de Merkel.

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

- **Fréquent** : Neutropénie, leucopénie, anémie, lymphadénopathie.
- **Peu fréquent** : Thrombocytopénie, lymphopénie, lymphocytose.
- **Rare** : Agranulocytose (y compris chez les nourrissons exposés in utero à l'infliximab), purpura thrombopénique thrombotique, pancytopénie, anémie hémolytique, purpura thrombopénique idiopathique.

#### Affections du système immunitaire

- **Fréquent** : Réactions allergiques du système respiratoire.
- **Peu fréquent** : Réaction anaphylactique, syndrome lupique, maladie sérique ou réaction de type réaction sérique.

➤ <b>Rare</b> : Choc anaphylactique, vascularite, réaction de type sarcoïdique.
<b>Affections psychiatriques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Fréquent</b> : Dépression, insomnie.</li> <li>➤ <b>Peu fréquent</b> : Amnésie, agitation, confusion, somnolence, nervosité.</li> <li>➤ <b>Rare</b> : Apathie.</li> </ul>
<b>Affections du système nerveux</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Très fréquent</b> : Céphalée.</li> <li>➤ <b>Fréquent</b> : Vertiges, étourdissement, hypoesthésie, paresthésie.</li> <li>➤ <b>Peu fréquent</b> : Convulsion, neuropathie.</li> <li>➤ <b>Rare</b> : Myélite transverse, atteintes démyélinisantes centrales (telles que sclérose en plaques et névrite optique), atteintes démyélinisantes périphériques (telles que syndrome de Guillain-Barré, polynévrite démyélinisante chronique inflammatoire et neuropathie multifocale motrice)</li> </ul>
<b>Affections oculaires</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Fréquent</b> : Conjonctivite.</li> <li>➤ <b>Peu fréquent</b> : Kératite, œdème périorbital, orgelet.</li> <li>➤ <b>Rare</b> : Endophtalmie</li> </ul>
<b>Affections cardiaques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Fréquent</b> : Tachycardie, palpitation.</li> <li>➤ <b>Peu fréquent</b> : Insuffisance cardiaque (apparition ou aggravation), arythmie, Syncope, bradycardie.</li> <li>➤ <b>Rare</b> : Cyanose, épanchement péricardique.</li> <li>➤ <b>Indéterminé</b> : Ischémie myocardique/infarctus du myocarde</li> </ul>

<b>Affections vasculaires</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Fréquent</b> : Hypotension, hypertension, ecchymoses, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices.</li> <li>➤ <b>Peu fréquent</b> : Ischémie périphérique, thrombophlébite, hématome</li> <li>➤ <b>Rare</b> : Insuffisance circulatoire, pétéchie, vasospasme.</li> </ul>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Très fréquent</b> : Infection des voies respiratoires hautes, sinusites.</li> <li>➤ <b>Fréquent</b> : Infection des voies respiratoires basses (telle que bronchite, pneumonie), dyspnée, épistaxis.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Peu fréquent</b> : Œdème pulmonaire, bronchospasme, pleurésie, épanchement pleural.</li> <li>➤ <b>Rare</b> : Pneumopathie interstitielle (incluant une maladie rapidement progressive, une fibrose pulmonaire et pneumopathie).</li> </ul>
<b>Affections gastro-intestinales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Très fréquent</b> : Douleur abdominale, nausée.</li> <li>➤ <b>Fréquent</b> : Hémorragie gastro-intestinale, diarrhée, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, constipation.</li> <li>➤ <b>Peu fréquent</b> : Perforation intestinale, sténose intestinale, diverticulite, pancréatite, chéilite.</li> </ul>
<b>Affections hépatobiliaires</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Fréquent</b> : Fonction hépatique anormale, transaminases élevées.</li> <li>➤ <b>Peu fréquent</b> : Hépatite, lésions hépatocellulaires, cholécystite.</li> <li>➤ <b>Rare</b> : Hépatite auto-immune, jaunisse.</li> <li>➤ <b>Indéterminé</b> : Insuffisance hépatique.</li> </ul>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Fréquent</b> : Apparition nouvelle ou aggravation de psoriasis, y compris atteinte pustuleuse de psoriasis (essentiellement palmoplantaire), urticaire, rash, prurit, hypersudation, sécheresse cutanée, dermatite fongique, eczéma, alopecie.</li> <li>➤ <b>Peu fréquent</b> : Eruption bulleuse, onychomycose, séborrhée, rosacée, papillome de la peau, hyperkératose, pigmentation anormale de la peau.</li> <li>➤ <b>Rare</b> : Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, furonculose.</li> <li>➤ <b>Indéterminé</b> : Aggravation des symptômes de dermatomyosite</li> </ul>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Fréquent</b> : Arthralgie, myalgie, dorsalgie</li> </ul>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Fréquent</b> : Infection du tractus urinaire.</li> <li>➤ <b>Peu fréquent</b> : Pyélonéphrite.</li> </ul>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Peu fréquent</b> : Vaginite.</li> </ul>

<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Très fréquent</b> : Réactions liées à la perfusion, douleur.</li> </ul>
--



- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Fréquent</b> : Douleur thoracique, fatigue, fièvre, réactions au site d'injection, frissons, œdème.</li> <li>➤ <b>Peu fréquent</b> : Mauvaise cicatrisation.</li> <li>➤ <b>Rare</b> : Lésions granulomateuses</li> </ul> |
|--|

**Tableau 12 : Liste des effets indésirables du REMICADE®** (Source : Vidal 2016)

## II.2.7. Contre-indications

- Patients présentant des antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab, ou aux excipients contenus dans le REMICADE®
- Patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères telles que sepsis, abcès et infections opportunistes.
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (de classe III/IV dans la classification NYHA).
- Les vaccins vivants atténués sont contre indiqués : fièvre jaune (STAMARIL®), rougeoles-oreillons-rubéole (PRIORIX®), tuberculose (BCG) et varicelle (VARIVAX®). En revanche, les vaccins inactivés comme celui de la grippe peuvent être réalisés.

## II.2.8. Mise en garde et précaution d'emploi : infections et vaccinations

Le TNF $\alpha$  étant un médiateur de l'inflammation, il participe à la lutte contre les infections. L'administration d'un anti-TNF $\alpha$  serait donc susceptible de masquer les symptômes d'une infection comme par exemple la fièvre, ou encore aggraver l'infection en cours.

C'est pourquoi, il faut constamment (avant, pendant et après le traitement) être vigilant et surveiller tout signe d'infection. C'est tout particulièrement le cas pour la tuberculose, en effet, plusieurs cas de réveil d'une tuberculose latente ont été observés chez des patients ayant reçus l'infliximab (85).

Afin de prévenir ce risque, il faut s'assurer que la vaccination par le BCG soit bien à jour, il faut s'assurer que le patient ne présente aucun facteur de risque (antécédents personnels, cas de tuberculose dans l'entourage, séjour en zone endémique...). Enfin, des examens de contrôle sont réalisés : test cutané à la tuberculine, radio pulmonaire, NFS...

Par ailleurs, des cas de réactivation du virus de l'hépatite B, VHB, ont été répertoriés chez des patients qui étaient porteurs chroniques de ce virus, d'où la nécessité de rechercher la présence du virus par la recherche des anticorps anti-HBs, HBc et HBe. Les patients porteurs feront l'objet d'une surveillance accrue. Si le virus se réactive, le traitement sera interrompu et un traitement antiviral sera instauré.

Des infections bénignes : urinaires, ORL par exemple peuvent survenir en lien avec la baisse d'immunité.

#### II.2.9. Grossesse et allaitement

L'administration d'infliximab pendant la grossesse n'est pas recommandée, du fait qu'il inhibe l'action du  $TNF\alpha$ , il affecte donc la réponse immunitaire « normale » du nouveau-né.

En effet, lorsque l'infliximab est administré au cours du troisième trimestre de grossesse, il franchit la barrière placentaire, ainsi il peut être détecté à la naissance dans le sang des nouveau-nés. Il existe alors un risque théorique d'immunosuppression chez ces enfants qui pourraient avoir un risque accru d'infections et une moins bonne efficacité des vaccinations.

Cependant, des grossesses sont toutefois survenues de façon accidentelle ou chez des femmes chez qui la maladie justifiait de maintenir le traitement, et les informations recueillies n'ont pas révélé à l'heure actuelle de risque particulier pour le bon déroulement de la grossesse tant pour la mère que pour l'enfant. Donc, l'infliximab peut être utilisé s'il est indispensable pour contrôler la maladie au moment de la conception (chez l'homme comme chez la femme) et tout au long de la grossesse.

En revanche, pour l'allaitement, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par infliximab.

#### II.2.10. Conclusion

L'infliximab a révolutionné la prise en charge des MICI. Dans le traitement de la RCH, il permet d'éviter la colectomie en cas d'échec des corticoïdes et des immunosuppresseurs.

L'objectif de ces nouvelles thérapies est d'évincer à terme les immunosuppresseurs mais ce traitement n'est pas sans risque (infectieux) et nécessite une hospitalisation (pour l'administrer), c'est pourquoi il est nécessaire de bien évaluer le rapport bénéfice/risque.

Au cours des dernières années, de nombreuses études rétrospectives ont démontré l'intérêt de la surveillance thérapeutique des anti-TNF administrés dans les maladies inflammatoires de l'intestin. Cela pourrait être particulièrement utile dans deux situations différentes: soit une perte secondaire de réponse anti-TNF où une ré-élévation des niveaux de médicament par l'optimisation du traitement est prédictive d'un meilleur résultat clinique; soit une désescalade thérapeutique où l'arrêt du traitement chez les patients atteints de la maladie de Crohn en rémission de longue durée quand un taux de médicament anti-TNF indétectable pourrait être une indication de la rémission clinique (90).

Pour l'optimisation, un suivi thérapeutique pharmacologique a été proposé depuis 2002 dans le cadre d'autres pathologies où les anti-TNF sont administrés.

Ce suivi thérapeutique peut être fait soit par le dosage de la concentration sérique d'anti-TNF soit par celui des anticorps anti-médicaments. Plusieurs données de la littérature ont permis de faire une corrélation entre concentration sérique d'anti-TNF et réponse clinique. Par exemple, dans la spondylarthrite, une concentration sérique élevée serait corrélée à une bonne réponse clinico-biologique et inversement, une concentration sérique faible serait corrélée à une moins bonne réponse. Les données pharmacocinétiques de ces mêmes études ont aussi montré une grande variabilité interindividuelle des concentrations sériques de médicaments malgré des molécules et des quantités administrées identiques. Cette variabilité est en partie expliquée par l'apparition d'anticorps anti-médicaments pouvant augmenter sa clairance et neutraliser son effet. Actuellement, les possibilités de réaliser ces dosages sériques sont plutôt restreintes. Ils se font uniquement dans certaines structures au moyen de kits ELISA commercialisés.

## II.3. L'adalimumab ou HUMIRA®

### II-3.1. Formes et présentations

L'HUMIRA® se présente sous la forme d'un flacon de 0,4 mL contenant 40 mg d'adalimumab.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois. C'est donc un anti-TNF $\alpha$  obtenu par les techniques de

biothérapies. Il a reçu son AMM en septembre 2003 pour les indications décrites dans le paragraphe suivant, puis en avril 2012 il reçoit l'AMM dans le traitement symptomatique de la RCH.

Le traitement par HUMIRA® doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste qualifié en matière de diagnostic et de traitement des pathologies dans lesquelles HUMIRA® est indiqué en l'occurrence par un gastro-entérologue dans le cadre de la RCH.

### II-3.2. Indications

HUMIRA® est indiqué dans :

- L'arthrite juvénile idiopathique évolutive : HUMIRA® en monothérapie ou associé au méthotrèxate chez les patients à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. Il n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 2 ans.
- Arthrite liée à l'entérite : chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel.
- Spondylarthrite ankylosante sévère et active chez l'adulte ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel.
- Psoriasis en plaque chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents en cas de réponse insuffisante à un traitement topique et aux photothérapies ou lorsque ces traitements sont inappropriés.
- Maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal-tolérés ou contre-indiqués.
- RCH active modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou

la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué (extension d'AMM en avril 2012).

### II-3.3. Posologies

L'HUMIRA® se présente sous la forme d'une solution injectable en stylo pré-rempli concentré à 40mg/0,4 ml. Il est administré en injection sous-cutanée et il se conserve au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Chez les patients adultes atteints de RCH modérée à sévère, le schéma posologique d'induction recommandé d'adalimumab est de 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant deux jours consécutifs) et de 80 mg à la semaine 2. Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est de 40 mg administrés toutes les deux semaines en injection sous-cutanée.

Pendant le traitement d'entretien, les corticoïdes pourront être progressivement diminués conformément aux recommandations de pratique clinique.

Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à 40 mg d'HUMIRA® toutes les semaines.

Les données disponibles laissent supposer que la réponse clinique est habituellement obtenue en 2 à 8 semaines de traitement. Il ne doit pas être poursuivi chez les patients n'ayant pas répondu dans ces délais (85).

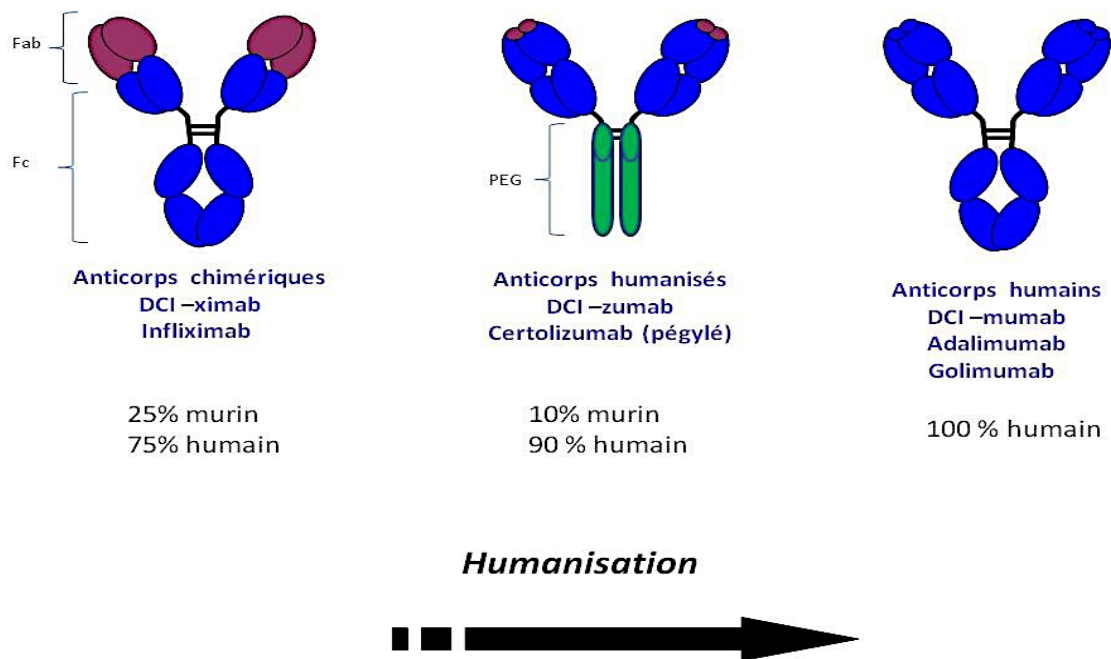
Une carte spéciale de surveillance sera remise aux patients traités par HUMIRA®. Après une formation correcte à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter HUMIRA®, si leur médecin l'estime possible, sous le couvert d'un suivi médical approprié. Pendant le traitement par HUMIRA®, les autres traitements concomitants (tels que les corticoïdes et/ou immunomodulateurs) devront être optimisés.

### II-3.4. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'adalimumab est identique à celui de l'infliximab, la différence réside dans la structure. En effet, contrairement à l'infliximab, l'adalimumab n'est pas un

anticorps chimérique (humain/murin) mais un anticorps totalement humanisé. Il a donc pour avantage d'entraîner une moindre immunogénicité.

Ainsi en bloquant l'action du  $\text{TNF}\alpha$ , on diminue l'inflammation et donc on diminue significativement les taux de CRP.



**Figure 35 : Représentation schématique des différentes structures des anticorps.**

(Source : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>)

### II-3.5. Pharmacocinétique

#### a) Absorption

L'adalimumab est administré par voie sous-cutanée, les mécanismes d'absorption sont mal connus mais on sait que la résorption est très lente. En effet, le pic sérique de concentration est atteint 5 jours après l'administration.

Après l'injection d'une dose de 40 mg d'HUMIRA®, la biodisponibilité est d'environ 65%.

Par ailleurs, il a été remarqué que l'administration concomitante de méthotrexate entraîne une augmentation des concentrations sériques en adalimumab (versus adalimumab en monothérapie).

b) Distribution

Etant donné leur haut poids moléculaire et leur caractère hydrophile, les anticorps monoclonaux ont une faible distribution tissulaire, le volume de distribution varie entre 5 et 6 litres.

c) Elimination

L'élimination de ces médicaments ne suit pas les voies habituelles puisque les anticorps monoclonaux ont un poids moléculaire élevé il n'y a pas d'élimination rénale directe mais des voies de catabolisme par captation cellulaire :

- ↳ Elimination d'une partie des anticorps par endocytose puis dégradation par les lysosomes.
- ↳ Une part des anticorps est éliminée par immunisation de l'organisme (phénomène d'immunogénicité), les anti-TNF sont reconnus comme étrangers par l'organisme et entraînent une réponse immunitaire adaptative avec production d'anticorps anti-idiotypique dirigés contre les anti-TNF (on parle de HAHA pour Human Anti Human Antibody).
- ↳ Transport des anti-TNF par le récepteur FcRn (récepteur endothélial) : ainsi l'anticorps est internalisé dans la cellule et il est protégé de la dégradation lysosomale. Il est ensuite relargué à la surface de la cellule et se retrouve dans la circulation générale, ce système de recyclage retarde donc sa dégradation et prolonge sa demi-vie d'élimination.

### II-3.6. Effets indésirables

« La liste des effets indésirables est basée sur les études cliniques et sur l'expérience après commercialisation et est présentée par système-organe et par fréquence dans le tableau 3 ci-dessous : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des

données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. »

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations*	Très fréquent	Infections des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires basses et infection des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhinopharyngite et pneumonie herpétique).
	Fréquent	Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe). Infections intestinales (y compris gastro-entérite virale). Infections cutanées et des tissus mous (y compris panaris superficiel péri unguéal, cellulite, impétigo, fasciste nécrosante et zona). Infections de l'oreille. Infections buccales (y compris herpès, herpès buccal et infections dentaires). Infections des organes de reproduction (y compris mycose vulvo-vaginale). Infections des voies urinaires (y compris pyélonéphrite). Infections
	Peu fréquent	



		<p>fongiques. Infections articulaires.</p> <p>Infections neurologiques (y compris méningite virale). Infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioïdomycose, histoplasmoses et infections à Mycobacterium avium complex). Infections bactériennes. Infections oculaires. Diverticulite</p>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	<p>Fréquent</p> <p>Peu fréquent</p> <p>Rare</p>	<p>Cancer de la peau à l'exclusion du mélanome (y compris carcinome basocellulaire et carcinome malpighien spino-cellulaire). Tumeur bénigne.</p> <p>Lymphome**. Tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poumon et de la thyroïde). Mélanome**.</p> <p>Leucémie Indéterminée Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T1). Carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané)1)</p>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Leucopénie (y compris neutropénie et

	Fréquent	agranulocytose)
	Peu fréquent	Leucocytose. Thrombocytopénie.
	Rare	Purpura thrombopénique idiopathique.  Pancytopénie.
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité. Allergies (y compris allergie saisonnière).
	Peu fréquent	Sarcoïdose, Vascularite.
	Rare	Anaphylaxie.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Augmentation du taux de lipides.
	Fréquent	Hypokaliémie. Augmentation de l'acide urique. Taux anormal de sodium dans le sang. Hypocalcémie. Hyperglycémie. Hypophosphatémie. Déshydratation.
Affections psychiatriques	Très fréquent	Céphalées.
	Fréquent	Paresthésies (y compris hypoesthésie). Migraine. Compression des racines nerveuses.
	Peu fréquent	Accident vasculaire cérébral.

	Rare	Tremblements. Neuropathie.  Sclérose en plaques. Affections démyélinisantes (par ex. névrite optique, syndrome de Guillain-Barré)
Affections oculaires	Fréquent   Peu fréquent	Troubles visuels. Conjonctivite. Blépharite. Gonflement des yeux.  Diplopie.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent  Peu fréquent	Vertiges  Surdité. Acouphènes
Affections cardiaques*	Fréquent  Peu fréquent  Rare	Tachycardie.  Infarctus du myocarde. Arythmies. Insuffisance cardiaque congestive.  Arrêt cardiaque.
Affections vasculaires	Fréquent  Peu fréquent	Hypertension. Bouffées de chaleur. Hématomes.  Anévrisme aortique. Occlusion vasculaire. Thrombophlébite.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*	Fréquent  Peu fréquent	Asthme. Dyspnée. Toux  Embolie pulmonaire Maladie pulmonaire

		interstitielle. Broncho-pneumopathie chronique obstructive. Pneumopathie. Epanchement pleural
Affections gastrointestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales. Nausées et vomissements.
	Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale. Dyspepsie. Reflux gastro-œsophagien. Syndrome de Gougerot-Sjögren. Pancréatite. Dysphagie. Œdème du visage.
	Rare	Perforation intestinale
Affections hépatobiliaires*	Très fréquent	Elévation des enzymes hépatiques.
	Peu fréquent	Cholécystite et lithiase biliaire. Stéatose hépatique. Hyper bilirubinémie.
	Rare	Hépatite. Réactivation d'hépatite B. Hépatite auto-immune
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Indéterminé	Insuffisance hépatique
	Très fréquent	Rash (y compris éruption exfoliative).
	Fréquent	Aggravation ou apparition d'un psoriasis (y compris

	<p>Peu fréquent</p> <p>Rare</p> <p>Indéterminé</p>	<p>psoriasis pustulaire palmoplantaire). Urticaire. Ecchymoses (y compris purpura). Dermatite (y compris eczéma). Onychoclasie. Hyperhidrose. Alopécie Prurit.</p> <p>Sueurs nocturnes Cicatrice.</p> <p>Erythème polymorphe Syndrome de Stevens- Johnson Angio-oedème Vascularite cutanée</p> <p>Aggravation des symptômes de dermatomyosite</p>
Affections musculosquelettiques et systémiques	<p>Très fréquent</p> <p>Fréquent</p> <p>Peu fréquent</p> <p>Rare</p>	<p>Douleurs musculo- squelettiques</p> <p>Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique).</p> <p>Rhabdomyolyse. Lupus érythémateux disséminé.</p> <p>Syndrome type lupus</p>
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	<p>Insuffisance rénale. Hématurie.</p>

	Peu fréquent	Nycturie.
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Troubles de la fonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection).
	Fréquent	Douleur thoracique. Œdème. Fièvre
	Peu fréquent	Inflammation.
Investigations	Fréquent	Troubles de la coagulation et troubles hémorragiques (incluant un allongement du temps de céphaline activé). Positivité aux auto-anticorps (y compris aux anticorps anti-ADN double brin). Augmentation du taux sanguin de lactate deshydrogénase.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Mauvaise cicatrisation.

**Tableau 13 : Liste des effets indésirables de l'HUMIRA®**(Source : Vidal 2016)

### II-3.7. Contre-indications

Les contre-indications à l'utilisation de l'HUMIRA® sont identiques à celles du REMICADE® :

- Hypersensibilité à l'adalimumab
- Tuberculose évolutive ou autres infections sévères telles que sepsis et infections opportunistes
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV)

### II.3.8. Mises en garde et précautions d'emploi

#### a) Infections

Du fait de son caractère inhibiteur du  $\text{TNF}\alpha$ , réduisant l'efficacité des défenses immunitaires du patient, les sujets recevant l'adalimumab pourraient développer des infections graves. Ces patients doivent donc être surveillés afin de dépister d'éventuelles infections que ce soit avant, pendant ou après le traitement par HUMIRA®. (Durée d'élimination de 4 mois d'où nécessité de continuer à surveiller le patient durant cette période).

Tout comme pour le REMICADE®, des cas de réactivation de tuberculose ou d'hépatite B chez des patients déjà porteurs ont été répertoriées. C'est pourquoi, il faut être tout particulièrement vigilant à tout signe d'infection et réaliser les examens nécessaires (vaccin BCG, test dermique à la tuberculine, recherche de l'antigène de surface positif HBs, HBe..) et éviter le contact avec les personnes porteuses ou en zone endémique.

#### b) Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs

Actuellement, on ne sait pas si le traitement par adalimumab influence sur le risque de développer une dysplasie ou un cancer du côlon, mais tous les patients atteints de RCH font l'objet d'une surveillance et d'un dépistage régulier avant le traitement et durant toute l'évolution de leur maladie (es : biopsie et coloscopie tous les 2 ans)(85)

#### c) Réactions hématologiques

Les cas de pancytopénie y compris d'anémie aplasique sont rares sous anti-TNF. Toutefois, des effets indésirables du système sanguin comprenant des cytopénies médicalement significatives (par ex : thrombocytopénie, leucopénie) ont été observés avec HUMIRA®. Il doit être conseillé à tous les patients de demander immédiatement un avis médical s'ils ont des signes ou des symptômes suggérant des troubles sanguins (par ex : fièvre persistante, ecchymoses, saignements, pâleur) sous HUMIRA®. L'arrêt du traitement par HUMIRA® devra être envisagé pour ces patients.

d) Vaccinations

Les patients traités par adalimumab peuvent recevoir des vaccins à l'exception des vaccins vivants, tout comme pour l'infliximab.

e) Processus auto-immuns

Le traitement par HUMIRA® peut entraîner la formation d'anticorps auto-immuns. L'impact d'un traitement à long terme par HUMIRA® sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu. Si un patient développe des symptômes invoquant un syndrome de type lupus à la suite d'un traitement par HUMIRA® et présente une réaction positive anti-ADN double brin, le traitement par HUMIRA® devra être arrêté.

Par ailleurs, il a été prouvé que l'administration concomitante d'HUMIRA® et de méthotrexate réduisait la production d'anticorps. Tandis que l'utilisation d'HUMIRA® en monothérapie entraîne une augmentation de la production d'anticorps, une augmentation de la clairance et une réduction de l'efficacité de l'adalimumab.

### II.3.9. Grossesse et allaitement

Les données concernant l'utilisation de l'HUMIRA® durant la grossesse ou l'allaitement sont limitées. Globalement, il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une



méthode de contraception efficace durant toute la durée du traitement par HUMIRA® et de la poursuivre pendant cinq mois au moins après la dernière administration.

Il n'y a eu jusqu'à présent aucun signe évocateur d'une éventuelle toxicité maternelle, ou de potentiel tératogène.

Cependant, en raison de son effet inhibiteur sur le  $\text{TNF}\alpha$ , l'HUMIRA® administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né. De même, il peut traverser la barrière placentaire ou passer dans le lait maternel entraînant un risque accru d'infections pour le nouveau-né.

#### II.4. Le vedolizumab ou ENTYVIO®

Une nouvelle classe de médicaments biologiques, les inhibiteurs des molécules d'adhésion des leucocytes et notamment les inhibiteurs de l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$ , est maintenant disponible : il s'agit du vedolizumab (ENTYVIO®). Celui-ci est approuvé dans le traitement la RCH modérée à sévère, réfractaire aux médicaments standard. Sur la base des données d'efficacité et de tolérance, le vedolizumab pourrait être considéré comme une biothérapie de première intention pour la RCH (91).

Une étude publiée en mai 2017 a prouvé l'innocuité du vedolizumab dans la prise en charge des MICI. Les événements indésirables ont été évalués chez les patients ayant reçu > 1 dose de vedolizumab ou un placebo et ont été signalés comme des taux d'incidence ajustés en fonction de l'exposition. En somme, aucun risque accru d'infection n'a été associé à l'exposition au vedolizumab, il présente un profil d'innocuité favorable avec des faibles taux d'incidence d'infections graves (clostridium, septicémie, tuberculose), ou de réactions liées à la perfusion et de tumeurs malignes au cours d'une période de traitement prolongé (92).

C'est un médicament dont l'obtention de l'AMM est récente (mai 2014) et qui est réservé à l'usage hospitalier, et dont la prescription doit être réalisée par un spécialiste en hépato-gastro-entérologie ou en médecine interne.

Ce médicament a fait l'objet d'une ATU dite de « cohorte » entre le 16 mai et le 15 septembre 2014 (soit pendant 5 mois) dans le « traitement des patients adultes présentant une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn, active, modérée à sévère, ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse à un traitement conventionnel et par anti-TNF $\alpha$  ou ayant été intolérants à ces traitements ».

a. Formes et présentations

L'ENTYVIO®, se présente sous la forme d'une poudre à diluer pour perfusion. Chaque flacon contient 300 mg de vedolizumab. Après reconstitution, chaque ml contient 60 mg de vedolizumab.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type IgG qui se lie à l'intégrine  $\alpha4\beta7$  humaine. Il est produit dans les cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).



**Figure 36 : Conditionnement ENTYVIO®**

(Source : <https://ibdnewstoday.com/2014/12/26/entyvio-for-crohns-disease-needs-more-supporting-evidence/>)

b. Indications

L'ENTYVIO® est indiqué dans :

- Le traitement de la **RCH active modérée à sévère** chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement

conventionnel (échec des 5-ASA, corticoïdes, immunosuppresseurs) ou par anti-TNF $\alpha$ .

- Le traitement de la **maladie de Crohn active modérée à sévère** chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF $\alpha$ .

### c. Posologie

Dans le traitement de la RCH, l'ENTYVIO® est instauré et supervisé par des professionnels de santé spécialistes en hépato-gastro-entérologie, expérimentés dans le diagnostic et le traitement des MICI.

A l'instauration du traitement, on administrera 300 mg de vedolizumab par perfusion intraveineuse de 30 minutes suivie de perfusions supplémentaires à 2 et 6 semaines, puis toutes les 8 semaines.

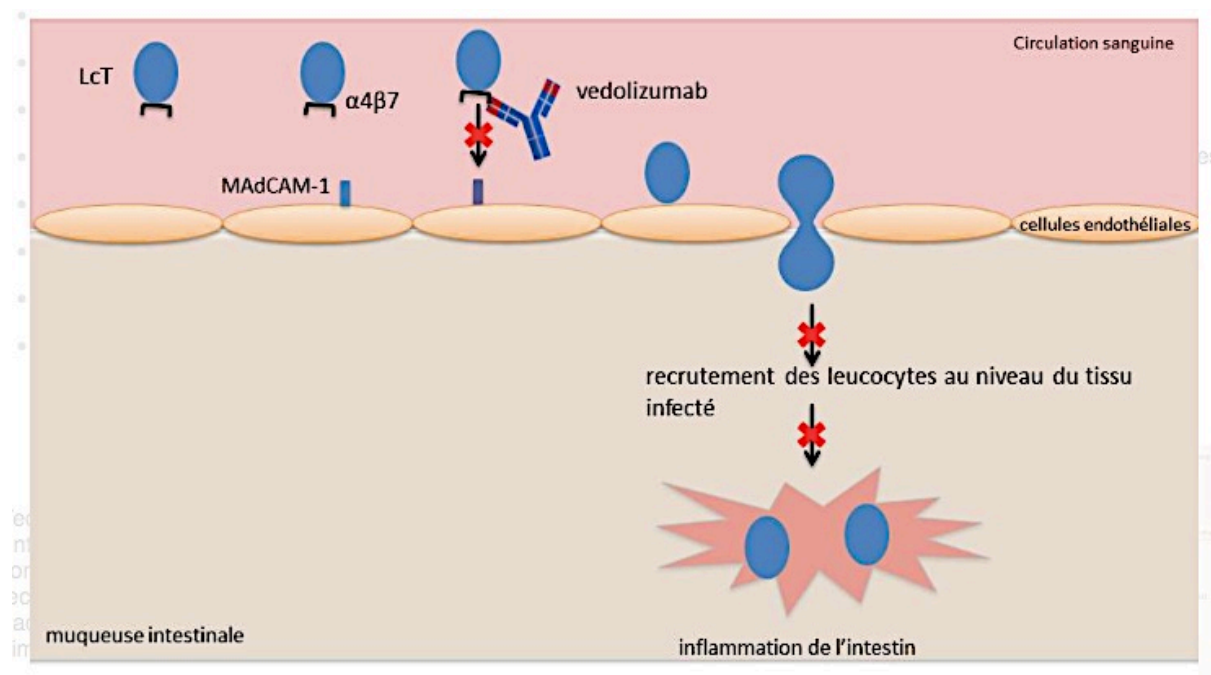
La poursuite du traitement devra être absolument reconsidérée si aucun bénéfice thérapeutique n'est observé à la 10<sup>ème</sup> semaine.

Les patients échappant au traitement peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration en passant à 300mg d'ENTYVIO® toutes les 4 semaines (au lieu des 8 semaines recommandées).

### d. Mécanisme d'action

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 produit dans les cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO). Son mécanisme d'action est ciblé sur l'intestin : il se lie à l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  humaine et entraîne l'inhibition de sa liaison à la molécule d'adhérence

MadCAM-1 préférentiellement exprimée au niveau des vaisseaux sanguins et lymphatiques du tractus gastro-intestinal, impliquée dans le processus inflammatoire des MICI (93).



**Figure 37 : Mécanisme d'action de l'ENTYVIO® ou vedolizumab** (source : univ-lille2.fr)

Vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe sur l'intégrine  $\alpha 4 \beta 7$  présent sur les lymphocytes T mémoires afin d'éviter son interaction avec MadCAM-1. Cette interaction est requise pour le recrutement de leucocytes au niveau du site inflammatoire dans le tractus gastro-intestinal. Le Vedolizumab limite ce recrutement afin de diminuer l'inflammation intestinale.

#### e. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de doses uniques et multiples de vedolizumab a été étudiée chez des sujets sains et chez des patients présentant une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn active modérée à sévère.

Chez les patients ayant reçu une administration de 300 mg de vedolizumab en perfusion intraveineuse de 30 minutes aux semaines 0 et 2, les concentrations sériques minimales

moyennes à la semaine 6 ont été de 27,9 µg/ml (ET ± 15,51) dans la rectocolite hémorragique et de 26,8 µg/ml (ET ± 17,45) dans la maladie de Crohn. À partir de la semaine 6, les patients ont reçu 300 mg de vedolizumab toutes les huit ou quatre semaines. Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, les concentrations sériques minimales moyennes à l'état d'équilibre ont été respectivement de 11,2 µg/ml (ET ± 7,24) et de 38,3 µg/ml (ET ± 24,43). Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les concentrations sériques minimales moyennes à l'état d'équilibre ont été respectivement de 13,0 µg/ml (ET ± 9,08) et de 34,8 µg/ml (ET ± 22,55).

### Distribution

Les analyses pharmacocinétiques de population indiquent que le volume de distribution du vedolizumab est d'environ 5 litres. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du vedolizumab n'a pas été évalué. Le vedolizumab est un anticorps monoclonal thérapeutique dont la liaison aux protéines plasmatiques n'est pas attendue.

Le vedolizumab ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique après une administration intraveineuse. Une dose de 450 mg de vedolizumab administrée par voie intraveineuse n'a pas été détectée dans le liquide céphalo-rachidien de sujets sains.

La voie d'élimination du vedolizumab n'est pas encore connue.

### f. Effets indésirables

- Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés (plus de 1 cas sur 10) sont : les rhinopharyngites, les céphalées et les arthralgies.

- Les affections fréquentes (plus de 1 cas sur 100) sont : les bronchites, grippe, sinusites et toute infection des voies aériennes supérieures, les gastro-entérites, une hypertension artérielle, une éruption cutanée, prurit, eczéma, acné... des douleurs musculaires, fatigue et douleurs aux extrémités.
- En raison du risque accru d'infections opportunistes, le traitement par vedolizumab ne doit être débuté que chez les patients dont les infections sévères sont déjà contrôlées. Les médecins devront envisager de suspendre le traitement chez les patients développant une infection sévère pendant le traitement chronique sous ENTYVIO® (d'où la contre-indication en cas de tuberculose, ou septicémie ou autre infection...).
- Globalement, les résultats des essais cliniques ne suggèrent pas, à ce jour, de risque accru de tumeur maligne lors d'un traitement par vedolizumab ; cependant, le nombre de tumeurs malignes a été faible et l'exposition à long terme limitée. Les évaluations de la tolérance à long terme sont en cours.
- Et enfin, il existe des réactions au point d'injection chez 4 % des patients (85)

#### g. Mises en garde-précautions d'emploi

La perfusion intraveineuse de vedolizumab dure 30 minutes, elle doit se faire dans un environnement médical adapté où le patient sera surveillé afin d'éviter les réactions d'hypersensibilité (susceptible d'aller jusqu'au choc anaphylactique nécessitant l'administration en urgence d'adrénaline ou d'antihistaminiques selon la gravité de la réaction).

Un traitement préventif (antihistaminique, hydrocortisone ou paracétamol) peut être administré avant la perfusion suivante pour les patients présentant des antécédents de réaction légère à modérée liée à la perfusion de vedolizumab, afin de minimiser les risques.

Les patients font donc l'objet d'une surveillance continue pendant chaque perfusion. Pour les 2 premières perfusions, il convient de les garder en observation pendant environ 2 heures

après la fin de la perfusion afin de déceler tout signe éventuel d'hypersensibilité. Pour les perfusions suivantes, les patients seront surveillés pendant 1 heure environ après la fin de la perfusion.

#### h. Contre-indications

L'ENTYVIO® sera contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au vedolizumab ou à ses excipients, mais aussi en cas d'infections actives sévères telles que la tuberculose, septicémie, infection à CMV ou toute autre infection opportuniste.

#### i. Fertilité, grossesse et allaitement

**Fertilité :** il est vivement conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à au moins 18 semaines après la dernière administration d'ENTYVIO®.

**Grossesse :** les études effectuées sur l'animal ne montrent pas d'effets néfastes directs ou indirects sur la gestation, toutefois, l'ENTYVIO® ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices l'emportent clairement sur un risque potentiel pour la mère et pour l'enfant.

**Allaitement :** les anticorps maternels (IgG) étant excrétés dans le lait maternel, il est recommandé de prendre la décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par ENTYVIO® en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.



## II.5. LES BIOSIMILAIRES

### II.5.1. Définition

Selon l'ANSM, un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence qui a déjà été autorisé en Europe.

Ce médicament doit :

- Avoir des propriétés physico-chimiques et biologiques similaires
- La même substance pharmaceutique
- La même forme pharmaceutique
- Et l'efficacité et la sécurité doivent être équivalentes au médicament de référence.

L'AMM est délivrée sur la base de la démonstration d'une équivalence de résultats thérapeutiques (études précliniques et cliniques), et non pas uniquement sur la base de la bioéquivalence comme pour les génériques chimiques.

Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Un médicament biologique est une substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci. On peut citer par exemple, les vaccins, les facteurs de croissance ou les médicaments dérivés du sang.

La production des médicaments biologiques est complexe car elle s'appuie sur des cellules ou des organismes vivants. En raison de la variabilité biologique de ces sources de production, certaines différences de fabrication peuvent impacter les propriétés cliniques des produits issus de ces processus. Les produits de référence n'étant pas identiques aux produits biosimilaires, le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques, ne peut donc s'appliquer automatiquement aux médicaments biosimilaires.

Aujourd'hui on compte 14 médicaments biosimilaires autorisés dans l'Union Européenne, il s'agit essentiellement de facteurs de croissances, EPO, insuline et anticorps monoclonaux.

Les biosimilaires sont en principe autorisés pour traiter les mêmes pathologies que le médicament de référence. Toutefois, un biosimilaire peut avoir moins d'indications que le médicament de référence, à cause du manque d'études probantes d'efficacité et de sécurité pour l'indication concernée. Le concept de biosimilarité suppose que les doses recommandées soient les mêmes que celle du médicament de référence.

Par ailleurs, pour assurer un meilleur suivi et une meilleure appréciation du risque d'effets indésirables, dans un but de suivi de pharmacovigilance et de sécurité des patients, l'ANSM recommande de changer le moins possible le traitement biosimilaire chez un même patient (79).

## II.5.2. Motivations à la prescription

Les biosimilaires n'apportent pas d'amélioration par rapport aux médicaments existants puisque le besoin médical est satisfait. L'intérêt du développement des biosimilaires, consiste donc à stimuler la concurrence et faire baisser les prix, donc l'enjeu est essentiellement économique.

Par ailleurs, il arrive que la production délicate des médicaments issus des biotechnologies entraîne des difficultés d'approvisionnement, ainsi en autorisant la mise sur le marché des biosimilaires, l'ANSM et l'EMA rendent le marché de ce type de médicaments moins sensibles aux tensions, aux accidents de production et aux ruptures de stocks.

Dans le cadre du traitement de la RCH, il existe 3 biosimilaires du REMICADE® (infliximab), il s'agit du REMSIMA®, de l'INFLECTRA®, et du FLIXABI®.

- **REMSIMA®** : AMM obtenue en septembre 2013. Il se présente sous la forme d'un flacon contenant 100 mg d'infliximab. Après reconstitution, chaque ml contient 10 mg

d'infliximab. Il est produit dans des cellules hybridomes murines par la technique de l'ADN recombinant. Il se présente sous la forme d'une poudre à diluer pour solution pour perfusion.

Tout comme le REMICADE®, le REMSIMA® est indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, la MC, la RCH, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis et le rhumatisme psoriasique.

Là encore, le traitement doit être initié par le médecin spécialiste et il est administré par voie intraveineuse par des professionnels qualifiés et les patients restent sous surveillance pendant au moins 1 à 2 heures après la perfusion en raison du risque de réactions aiguës. De même, un équipement d'urgence tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles. Les patients peuvent être préalablement traités avec, par exemple, un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol et la vitesse de perfusion peut être ralentie afin de diminuer les risques de réactions liées à la perfusion surtout s'il existe des antécédents.

Dans le traitement de la RCH, les posologies d'infliximab sont les mêmes qu'il s'agisse du REMICADE® ou de son biosimilaire : 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse de 2 heures, suivie d'une nouvelle administration à la semaine 2 et à la semaine 6. Puis on passe à un traitement d'entretien avec une perfusion de 5 mg/kg toutes les 8 semaines

Les contre-indications aux REMSIMA® sont identiques à celles du REMICADE® : hypersensibilité à l'infliximab, à ses excipients, patients atteints de tuberculose ou toutes autres infections sévères telle que sepsis, abcès, infections opportunistes, ainsi que les patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (classe III/IV selon la classification NYHA).

De même, les biosimilaires du REMICADE® se conservent au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

- **INFLECTRA®** : AMM obtenue en septembre 2013. Il se présente sous la forme d'une poudre pour solution à diluer pour perfusion. Un flacon contient 100 mg d'infliximab, après reconstitution, chaque ml contient 10 mg d'infliximab. Il doit être initié sous le contrôle de médecins qualifiés et il est administré par voie intraveineuse, par du personnel qualifié, tout en restant sous leur surveillance, pour prévenir toute réaction d'hypersensibilité. De même que pour le REMICADE®, la posologie à utiliser dans le traitement de la RCH est de 5 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse suivis par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines. On évaluera l'efficacité du traitement et donc sa poursuite à 14 semaines qu'après l'administration de 3 doses, une réponse clinique doit être obtenue, sinon il faudra rediscuter la poursuite du traitement (94).
- **FLIXABI®** : C'est le 3<sup>ème</sup> biosimilaire du REMICADE® qui fait l'objet d'une demande d'inscription aux collectivités, il est identique au REMICADE® du point de vue du dosage, de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration, de la composition en excipients et des indications thérapeutiques. Son AMM européenne a été obtenue par procédure centralisée en juin 2016 sur la base d'une démonstration de sa comparabilité préclinique ainsi que son équivalence pharmacocinétique au REMICADE® chez des volontaires sains (phase I) et de son équivalence thérapeutique (phase III) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cette AMM a été étendue par le Comité des médicaments à usage humain, au-delà de la population atteinte de polyarthrite rhumatoïde, évaluée dans l'étude clinique, à l'ensemble des indications de REMICADE (en rhumatologie, en plus de la polyarthrite rhumatoïde, au rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante), en dermatologie (psoriasis en plaques), en gastroentérologie (maladie de Crohn et RCH) et en pédiatrie (maladie de Crohn et RCH).

### II.5.3. Retombées/recul clinique

Un article publié en juin 2017 dans la revue Lancet, s'est intéressé au switch réalisé entre l'infliximab et son biosimilaire, durant 52 semaines, en randomisé et en double aveugle. Les patients adultes suivant un traitement stable par l'infliximab et traités en milieu hospitalier depuis au moins 6 mois étaient admissibles à la participation. Le critère d'évaluation principal était l'aggravation de la maladie au cours du suivi de 52 semaines.

Une aggravation de la maladie est survenue chez 26% des patients du groupe initiateur de l'infliximab et chez 30% des patients du groupe biosimilaire, donc il y a bien équivalence entre les deux médicaments, puisque les différences sont quasi-identiques dans les 2 groupes. La fréquence des événements indésirables était similaire entre les groupes (95).

### III- CHIRURGIE

Dans certains cas graves, où le traitement médicamenteux reste inefficace, le risque de complication est grand, et la survie du patient en dépend. La seule solution est alors de pratiquer une intervention chirurgicale sans trop attendre.

Toutefois, l'arrivée des biothérapies (anti-TNF $\alpha$ ) dans la prise en charge de la RCH a permis de réduire le recours à la chirurgie.

Dans les cas où elle est indispensable, la chirurgie devient un soulagement pour certains patients. C'est le seul moyen de « guérir » de la RCH. Cependant, le retentissement sur la qualité de vie reste important, c'est pourquoi la chirurgie reste une mesure thérapeutique réservée aux cas très graves.

#### 1) Indications

L'acte opératoire n'est réservé qu'à certains patients résistants aux traitements médicamenteux ou lorsqu'on se retrouve face à des complications de la RCH qui sont alors des situations d'urgence :

- La colite aiguë grave : elle se caractérise par un nombre élevé d'évacuations sanglantes (> 6/j), le plus souvent associé à des signes généraux (amaigrissement, fièvre), une anémie et un syndrome inflammatoire.
- La coléctasie
- La perforation colique
- Le cancer colique

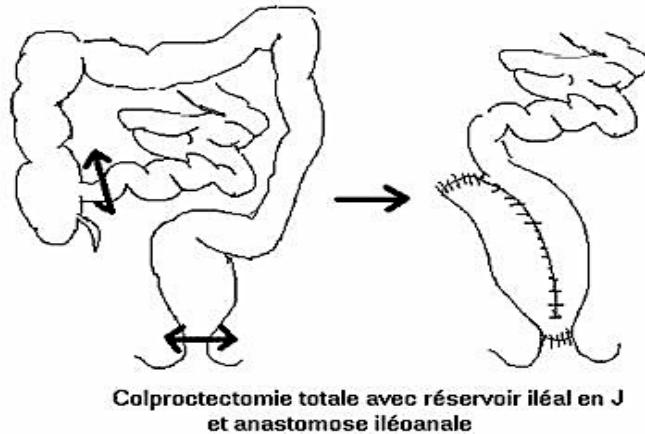
#### 2) Types d'opérations effectuées

Le traitement chirurgical « idéal » de la RCH consiste à enlever l'ensemble de la muqueuse colorectale atteinte (ou susceptible de l'être) en réalisant une coloprotectomie totale.

Trois interventions sont théoriquement possibles dans la RCH :

- i. **La coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale sur réservoir en J (AIA) :** elle guérit théoriquement la maladie tout en préservant la fonction sphinctérienne.

Il s'agit de l'intervention de référence.



**Figure 38 : Représentation schématique d'une coloproctectomie totale avec réservoir iléal en J et anastomose iléoanale**

(Source : snfge.fr)

C'est la chirurgie la plus fréquemment pratiquée car elle permet à la fois la guérison de la maladie par ablation de la totalité de la muqueuse colorectale à risque, tout en conservant la fonction sphinctérienne.

La contre-indication principale de cette intervention est l'existence d'un mauvais état sphinctérien (vigilance chez le sujet de plus de 70 ans).

L'autre contre-indication relative est le doute diagnostique avec la MC, dans ce cas, si le rectum est conservable, il est préférable de réaliser une anastomose iléo-rectale.

Par ailleurs, le désir de grossesse chez une femme doit faire reconsidérer la réalisation d'une AIA, car il y a une diminution importante de la fertilité (variant de 35 à 80 %) par rapport aux femmes non opérées (96) (97).

Lorsque la chirurgie est urgente, elle se fait généralement en 2 ou 3 étapes en commençant par une colectomie subtotalaire et en créant une iléostomie temporaire pour diminuer le risque de

complications post-opératoires immédiates comme la fistule anastomotique ou la septicémie pelvienne (98).

L'intervention se fait sous anesthésie générale, le plus souvent sous coelioscopie : avec 4 petites cicatrices de 5 à 10 mm et 1 plus grande cicatrice de 4 à 5 cm qui permet l'ablation du colon et du rectum et la réalisation d'un anus artificiel temporaire (stomie).

Le rétablissement de la continuité digestive (anastomose) entre l'intestin grêle et l'anus se fait dans le même temps opératoire. La fin de l'intestin grêle est retournée sur elle-même pour créer un réservoir en J, pour améliorer la fonction d'évacuation des selles. L'anastomose entre le grêle et l'anus (anastomose iléo-anale) est une couture fragile. Cette anastomose est donc protégée par un anus artificiel (stomie) temporaire, qui dévie le transit jusqu'à cicatrisation de l'anastomose. Cette stomie est donc située sur l'intestin grêle et sera enlevée en général 6 semaines après la 1<sup>ère</sup> opération (voir *Rétablissement de continuité*).

Au réveil, l'opéré a donc une poche de stomie à droite, la sonde gastrique est retirée au réveil. Il a une sonde urinaire qui sera enlevée au 3<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> jour, une sonde dans l'anus qui sera enlevée au 5<sup>ème</sup> jour, et un petit drain à gauche qui sera retiré entre le 4<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour en général.

Le lever et la ré-alimentation peuvent se faire rapidement, avec une alimentation normale, sans régime, après 3-4 jours.

L'hospitalisation dure en général une dizaine de jours.

Jusqu'à 46 % des patient ayant subi cette intervention auront au moins un épisode de pochite, (c'est le problème le plus fréquemment rencontré suite à une coloprotectomie totale avec anastomose iléo-anale), montrant que la colectomie ne devrait pas être présentée comme un remède miracle de la RCH (99).

Au départ, les patients peuvent avoir 4 à 7 selles par jour, mais la pochite présente généralement une fréquence accrue, une urgence, une incontinence, ou une gêne abdominale (100).

La plupart des épisodes peuvent être traités avec succès par 2 à 4 semaines de ciprofloxacine



(1000 mg par jour) ou le métronidazole (20 mg/kg/j). Un essai a suggéré que la ciprofloxacine pourrait être plus efficace que le métronidazole (101).

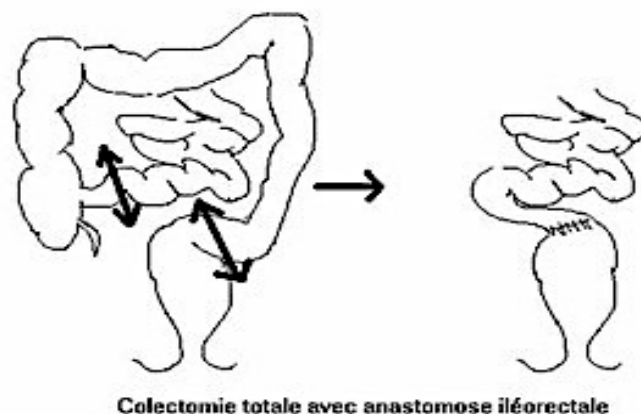
. 10 à 15 % des patients peuvent développer une pochite chronique avec de fréquentes récidives ou des symptômes persistant au-delà de 4 semaines de traitement.

. Les patients peuvent souvent présenter un tissu rectal résiduel, résultant de l'anastomose entre l'iléon et le canal anal. Cette zone peut devenir enflammée ce qui entraîne une cuffite qui, contrairement à la pochite présente également des saignements et peut généralement être traitée avec succès avec des suppositoires de 5 –ASA (99).

- ii. **La colectomie totale avec anastomose iléo-rectale** : elle impose souvent un traitement prolongé du rectum restant et une surveillance à vie de celui-ci.

Il s'agit d'une intervention « absurde » dans la RCH, en effet, le rectum étant par définition malade, réaliser une intervention qui le conserve expose au mieux à un risque de poursuite évolutive de la maladie, avec développement de microrectie, et au pire à la dégénérescence néoplasique.

Toutefois, c'est une intervention plus simple avec une morbidité postopératoire plus faible.



**Figure 39 : Représentation schématique d'une colectomie totale avec anastomose iléorectale** (Source : snfge.fr)

**iii. La coloprotectomie totale avec iléostomie définitive :** du fait de son caractère mutilant, elle a été totalement suppléée par l'AIA.

Il est vrai qu'elle permet d'obtenir la guérison de la maladie, mais au prix très lourd du sacrifice définitif de la fonction sphinctérienne, altérant lourdement la qualité de vie des patients. Elle implique le port permanent d'une poche collectrice, ou l'évacuation des selles est faite par des sondages réguliers.

Elle est aujourd'hui utilisée qu'en cas d'échec de l'AIA.

### 3) Effets indésirables

- Sepsis et fistules anastomotiques : une fièvre chez un patient en convalescence suite à une AIA, devrait éveiller les soupçons de sepsis pelvien. C'est une complication relativement fréquente, qui doit être traitée rapidement car elle risque de compromettre la fonction de la poche et peut éventuellement mener à l'échec. Le traitement repose sur l'administration d'un antibiotique à large spectre (102).
- La pochite : elle se caractérise par une inflammation non spécifique du réservoir iléo-anal en J.

La fréquence de survenue de cette pochite est de 15 % au bout d'un an, de 35 % au bout de 5 ans et après 10 ans d'évolution un peu moins d'un malade sur deux (40 %).

Le diagnostic clinique repose sur une augmentation de la fréquence des selles, parfois associée à des rectorragies, des impériosités, des épisodes d'incontinence, des crampes abdominales, un malaise général ou de la fièvre.

A l'endoscope, on observe que la muqueuse du réservoir a un aspect œdémateux, granité, fragile, hémorragique, avec une perte de vascularisation, presque à l'image de l'aspect observé lors d'une RCH.

Le traitement repose sur une bithérapie ciprofloxacine : métronidazole (cf. paragraphe précédent). En cas de pochite rebelle, on donnera des dérivés salicylés, des corticoïdes ou des lavements. Lorsqu'elle est toujours réfractaire, il peut s'agir d'une MC mal

diagnostiquée, d'une surinfection à cytomégalo virus (CMV) ou d'une mauvaise configuration de la poche.

### **Qualité de vie**

De manière générale, il n'y a pas de différence significative dans la qualité de vie des patients colectomisés par rapport à la population générale. Dans l'ensemble, les patients se sentent bien.

En revanche, les habitudes urinaires et la vie sexuelle sont couramment affectés après l'ablation rectale (103).

La plus grande série publiée à ce jour portant sur plus de 1800 patients a montré que la qualité de vie suite à une AIA était bonne chez plus de 85 % des patients, 12 à 14 % ayant des restrictions soit sociales, soit sexuelles, soit professionnelles.

Enfin, 96 % des opérés sont satisfaits de l'intervention. Pourtant cette même étude semble démontrer qu'après 10 ans de suivi, le pourcentage de patients parfaitement continents diminuait avec une altération de la fonction digestive (64 % de continence parfaite à 5 ans et 53 % à 10 ans) (104).

## **IV- MESURES HYGIENO-DIÉTÉTIQUES**

Les MICI ne sont pas des pathologies déclenchées directement par l'alimentation, ce sont des pathologies multifactorielles. Aucun aliment ne peut être incriminé comme déclenchant une poussée inflammatoire, ni responsable d'un retour en phase de rémission. En revanche, lors des périodes de poussées, on préférera éviter ou au contraire privilégier certains afin de faciliter le transit et donc de soulager les symptômes des patients. En période de rémission, un retour à une alimentation variée permettra le retour et le maintien à un bon état nutritionnel (69).

- Régime au cours de la poussée

En période de poussée, l'alimentation est propre à chacun, elle se fait selon la tolérance de chaque patient afin de soulager ses symptômes. Toutefois, il est d'usage de suivre un régime sans résidus, dit aussi sans fibres, dans le but de réduire le volume et la fréquence des selles pour réguler le transit intestinal et limiter l'irritation de la muqueuse colique déjà enflammée.

On appelle résidu une portion alimentaire n'ayant pas été digérée par l'organisme, il s'agit de fibres alimentaires végétales ou animales telles que les graines, les céréales, les graisses, charcuteries, sauces. Les seuls laitages autorisés sont les fromages à pâte cuite.

Voici une liste des aliments autorisés lors d'une poussée de RCH (69):

- Les fruits autorisés sont les pommes, les poires, les coings et les bananes, bien mûrs de préférence, à consommer en gelée, cuits, mixés et épluchés.
- Les légumes cuits, mixés et épluchés, sous forme de bouillons, il faut éviter tout ce qui comporte des pépins, et si c'est le cas il faudra les retirer (tomate ou courgettes sans peau ni pépins, potiron, haricots vers extra fins, les herbes aromatiques fraîches doivent être placées dans un sachet à thé).
- Le lait doit être pauvre ou sans lactose, et le fromage à pâte cuite (gruyère, comté, cantal, mimolette...), crème dessert.
- Il faudra privilégier les pâtes, le riz, la semoule, la farine blanche, la maïzena, les biscottes et pains grillés, la pomme de terre et la patate douce.
- Les viandes consommées doivent être des viandes maigres (dinde, poulet) peu grasses et les poissons aussi doivent être peu gras (lieu, merlan, cabillaud, brochet, loup). Il faut privilégier les œufs cuits durs, et faire cuire la viande à la vapeur, bouillie, en papillote ou grillée afin d'éviter l'ajout de matières grasses.
- En ce qui concerne les produits sucrés, sont autorisés le sucre, le miel, les biscuits secs, madeleine, cake (éviter ce qui comporte des fruits confits)
- Pour les boissons : eau du robinet, plate, jus de fruits et légumes centrifugés, tisanes et infusions, en revanche, éviter les jus du commerce, le thé et le café

En somme, la durée de ce régime sans résidus est adaptée aux symptômes et aux lésions des patients. Elle est souvent brève, de 3 semaines environ, les autres aliments sont réintroduits progressivement.

- Régime en phase de rémission

Lorsque les selles redeviennent normales, le régime sans résidus est progressivement élargi. Il est recommandé de suivre un régime équilibré afin d'assurer un apport nutritif adéquat et complet. Cette étape de réintroduction des aliments se déroule sur 3 à 6 semaines en fonction de la tolérance de chaque patient. On commence d'abord par les légumes cuits pauvres en fibre (sous forme de velouté ou de purées) et des compotes. Puis les fibres vont être de plus en plus réintroduites dans le menu. Progressivement, on s'acheminera vers un régime normal sans éviction. Ces régimes sans résidus limitent l'irritation de la muqueuse mais n'ont pas de rôle préventif sur les rechutes.

- Régime et corticoïdes

Sur ce tableau, sont résumés les risques liés à la corticothérapie et l'intérêt de les prendre en charge hôpital conception, service de médecine interne :

<b>EFFETS DES CORTICOÏDES</b>	<b>ASPECT MEDICAL</b>	<b>ASPECT DIETETIQUE</b>
<b>Augmentation de l'appétit avec risque de prise de poids en particulier au niveau du visage et du buste (androïde)</b>	Contrôle du poids et du morphotype	Régime normo calorique ou hypocalorique en fonction de la prise de poids en diminuant de 10 à 30 % la ration alimentaire spontanée
<b>Perte musculaire</b>		

<b>Modifications de la réabsorption du sel favorisant les œdèmes et l'HTA</b>	Surveillance de la tension artérielle, et du poids ⇒ Traitement si nécessaire	Régime hyposodé : ⇒ Hyposodé à 2g/j pour les patients présentant une HTA ou une cardiopathie ⇒ Hyposodé élargi : 4g/j pour les autres patients
<b>Augmentation des besoins en calcium et vitamine D</b>  <b>Perte de calcium dans les urines et baisse de l'absorption intestinale</b>	Lutte contre l'ostéoporose ⇒ Supplémentation en vit D ⇒ Supplémentation en calcium selon les apports alimentaires	Recommandations nutritionnelles sur les principales sources de calcium
<b>Fuites urinaires du potassium responsable d'hypokaliémie (crampes, troubles du rythme cardiaque)</b>	Surveillance biologique ⇒ Supplémentation potassique si nécessaire	Recommandations nutritionnelles sur les principales sources de potassium
<b>Augmentation du taux de triglycérides et du cholestérol favorisant la dyslipidémie et l'athérome</b>	⇒ Traitement hypolipémiant si nécessaire	Recommandations sur la gestion des graisses et du sucre
<b>Augmentation des besoins en insuline favorisant les risques d'hyperglycémie et de diabète induit</b>	Surveillance glycémique ⇒ Traitement hypoglycémiant si nécessaire	Recommandations sur la gestion des glucides et des sucres purs

**Tableau 14 : Résumé des risques liés à la corticothérapie et stratégie de prise en charge**

(Source : documents diététicienne hôpital la conception)

-Pour éviter les hyperglycémies : la répartition de la ration journalière se fera en 3 repas (petit-déjeuner, déjeuner, dîner), ne rien grignoter entre les repas, éviter de sauter les repas pour éviter les fringales et les hypoglycémies, manger à heure régulière, lentement, dans le calme, en buvant modérément afin d'être assuré d'une bonne digestion. Les glucides complexes (féculents) sont présents à chaque repas et les glucides simples sont limités, limiter les matières grasses, si possible, intégrer une activité physique régulière (une demie heure de marche rapide par jour) (105).

-Voici une liste des aliments riches en sel, qui sont à éviter pendant la corticothérapie : le sel de cuisine, toutes les charcuteries et salaisons, tous les fromages (sauf les laitages ; yaourts, fromage blanc autorisés), toutes les conserves et semi-conserves, les coquillages et crustacés, les plats surgelés cuisinés, pain et biscottes salés, pâtisseries, biscuits salés ou du commerce, margarine et beurre salé, potage en sachets, bouillons cubes, levure chimique et bicarbonate de soude, boissons gazeuses et jus de fruits du commerce, eaux minérales gazéifiées...

-Pour un adulte, il est recommandé un apport de 900 mg de calcium soit 720 ml de lait. Sachant que 250 ml de lait (1 bol soit 300 mg de calcium) apportent autant de calcium que :

- 2 yaourts ou 300g de fromage blanc ou 10 petits suisses de 30g
- 30g de gruyère
- 80g de camembert

-Aliments riches en potassium : fruits secs (abricots, dattes, figues, pruneaux, raisins), fruits oléagineux (amandes, avocat, noisettes, noix de coco...), fruits frais, légumes secs (lentille, pois cassés, fèves, haricots secs...), céréales complètes (pain complet, boulghour, muesli...)

- Régime et chirurgie

Quelle que soit la chirurgie réalisée (anastomose iléo-anale ou iléo-rectale ou iléostomie), aucun régime nutritionnel particulier n'est imposé, il faut cependant toujours respecter des règles de bonne hygiène alimentaire : à la sortie de l'hôpital, le

patient devra suivre un régime pauvre en fibres pendant 1 mois, et il commencera à réintroduire les autres aliments de manière progressive.

Dans tous les cas, il est important de manger lentement, de bien mastiquer car le broyage et l'action de la salive permettent d'améliorer la digestion et diminuent les troubles digestifs tels que les ballonnements.

Pour les patients porteurs d'une stomie, on peut améliorer leur confort en supprimant les aliments donnant des macro-particules et échappant à la digestion macroscopique car mal mâchés (ex : grains de maïs, cacahuètes), en limitant les aliments odoriférants (ail oignons, navets, légumes secs, sardines...) et en évitant les aliments gazogènes (champignons, choux, artichauts...).

Le côlon ne remplissant plus ses fonctions, il faut surveiller et prévenir tout état de déshydratation et il faut surveiller les apports ioniques notamment le chlorure de sodium ; pour cela, il est conseillé de consommer des aliments riches en sel (fromage, charcuterie) et de resaler à table les autres aliments (sauf contre-indication médicale). Il faut boire au moins 1,5 litre d'eau par jour, on privilégiera les eaux enrichies en minéraux et en sel (Vichy) (106).

- Apport vitaminique

Au cours des poussées de MICI, la dénutrition est fréquente, il est important de la diagnostiquer pour la prendre en charge rapidement par des traitements adjuvants énergétiques ou vitaminiques. Le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) est un bon moyen de suivi. Lors d'une perte de poids récente, l'indice de Busby, qui tient compte de cette perte de poids récente et d'une éventuelle hypo-albuminémie est un bon outil :

$$\text{BUSBY} = 1,519 \times (\text{albuminémie en g/l}) + 0,417 \times (100 \times \text{poids actuel/poids habituel})$$



Ainsi, dès lors qu'elle est reconnue, la dénutrition est prise en charge par des apports alimentaires suffisants, des compléments nutritionnels oraux (ex : clinutren, fortimel, delical... sous forme de boissons lactées, de crèmes dessert, de jus, de poudre protéique adjuvante...) voire dans les cas graves une nutrition artificielle entérale ou parentérale (69).

- Médicaments à éviter

Lorsqu'un patient est atteint de MICI, certains médicaments nécessitent de redoubler de vigilance c'est notamment le cas des anti-inflammatoires stéroïdiens (AINS) et des anti-diarrhéiques.

- Les AINS : ils peuvent être responsables d'ulcérations, d'hémorragie digestive et sont donc contre indiqués en cas d'ulcères. De ce fait, leur emploi dans les MICI est déconseillé en période de rémission et totalement contre-indiqué en période de poussées (augmentation du risque hémorragique).
- Les anti-diarrhéiques : il s'agit surtout du lopéramide, IMMODIUM®, il est formellement contre-indiqué dans une RCH en poussée sévère car il peut augmenter le risque de mégacôlon toxique (du fait de son activité anti-sécrétoire par augmentation du flux hydro électrolytique de la lumière intestinale vers le pôle plasmatique de l'entérocyte ainsi, il provoque un ralentissement du transit colique). En dehors du lopéramide, les autres anti-diarrhéiques sont utiles comme traitement d'appoint pour améliorer la qualité de vie du patient (107) (78).

Hormis l'alimentation qui joue un rôle fondamental dans la prise en charge des MICI, il existe également un certain nombre de règles de vie qui doivent s'inscrire dans les habitudes quotidiennes des patients :

- La pratique d'une activité physique est fortement recommandée (PNS) car elle bénéfique à la constitution d'une masse osseuse convenable.
- Une prise en charge psychologique peut être mise à la disposition des patients.

- Des conseils aux patients peuvent être prodigués en cas de voyage par exemple (rappel des règles hygiéno-diététiques pour éviter la turista, les facteurs de rechute...).
- La vaccination anti pneumococcique et anti-grippe (vaccins inactivés ou recombinants) sont vivement conseillées, tandis que les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (ROR, BCG, varicelle, fièvre jaune...) afin d'éviter le risque de réversion de l'atténuation du virus ou de la bactérie.

## V- LES PROBIOTIQUES

Le rôle du microbiote intestinal, anciennement appelé flore digestive, est une notion récente datant des années 80. Le microbiote représente l'ensemble des micro-organismes qui colonisent le tube digestif. Ce microbiote est essentiellement constitué de bactéries, mais aussi minoritairement d'archées, de levures et de virus. Ces organismes sont 10 fois plus nombreux que l'ensemble des cellules du corps humain ( $10^{14}$  bactéries contre  $10^{13}$  cellules), il s'agit d'une forme de commensalisme qui implique que les bactéries du tractus digestif vivent et se développent par la consommation des produits alimentaires ou par la desquamation des tissus, sans altérer l'organisme, mais au contraire, elles lui permettant d'exercer les fonctions physiologiques nécessaires à son équilibre physiologique.

⇒ La communauté scientifique en 1989 considère les probiotiques comme un « supplément alimentaire microbien vivant qui agit au bénéfice de l'animal hôte en améliorant l'équilibre microbien intestinal ». Les probiotiques ne s'implantent pas dans l'organisme, ils doivent rester viables et fonctionnels ce qui est parfois difficile au vu des conditions extrêmes (acidité) présentes dans le tractus digestif. La quantité de probiotiques retrouvée au sein du tractus digestif va dépendre de la souche, de la dose de microorganismes ingérée, de l'hôte et de l'aliment vecteur employé. Pour obtenir un effet bénéfique sur la santé, les concentrations de probiotiques doivent être supérieures à  $10^6$  ufc/mL dans l'intestin et  $10^8$  ufc/mL dans le côlon (108)

Dans le cadre des MICI, les probiotiques agissent en atténuant la RCH en phase active,

en prévention des poches, ils réduisent l'inflammation et accélèrent le transit tout en réduisant la sensibilité viscérale et tout ceci en l'absence d'effets indésirables. Ils présentent donc une balance bénéfice/risque très favorable (109).

⇒ Les prébiotiques sont quant à eux des « ingrédients alimentaires qui influencent de façon bénéfique l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et l'activité d'un nombre groupe de bactérie dans le côlon », améliorant ainsi, théoriquement, certaines fonctions de l'hôte (110).

Les prébiotiques agissent à plusieurs niveaux :

- Ils ont des propriétés laxatives par augmentation de la teneur en eau dans les selles.
- Ils participent à l'homéostasie épithéliale en potentialisant le renouvellement de la barrière épithéliale notamment en cas de lésions par augmentation de l'épaisseur du mucus colique en agissant sur l'expression des gènes qui codent pour les mucines.
- Ils réduisent les risques d'atrophie, stimulent la réparation épithéliale, inhibent une prolifération cellulaire excessive et augmentent l'apoptose.

Le microbiote intestinal de patients atteints de MICI s'est avéré différent de celui des contrôles sains et de nombreuses données de la littérature indiquent qu'il y a des changements dans la composition et la localisation du microbiote lors du développement d'une MICI. En effet, la prolifération bactérienne intestinale est significativement plus élevée chez les patients atteints de MICI par rapport aux sujets sains. Ainsi, les probiotiques ont fait l'objet d'une étude pour leur capacité à réduire la gravité de la RCH.

Les surfaces liminales des tractus gastro-intestinaux sont couvertes par une couche de mucus qui agit normalement comme une barrière qui ne permet pas aux bactéries d'atteindre les cellules épithéliales et limite ainsi le contact direct entre l'hôte et la bactérie. La couche de mucus tapissant la muqueuse colique est un composant essentiel du système immunitaire inné. Elle agit comme une barrière physique contre les microbes et les toxines.

La couche de mucus dans le côlon comprend une couche interne qui adhère fermement à la muqueuse intestinale, et une couche externe. Certaines bactéries peuvent dissoudre la couche intérieure protectrice du mucus. Des défauts dans le renouvellement et la formation de la couche interne de mucus sont impliqués dans les causes de la RCH, ils permettent ainsi aux bactéries d'atteindre l'épithélium et d'entretenir un état inflammatoire.

Ainsi, la régulation de la sécrétion et de la viscosité du mucus, la suppression des biofilms bactériens et les probiotiques devraient être de plus en plus envisagées pour traiter la RCH (111) (112).

Pour conclure, le microbiote intestinal est l'un des acteurs clés de la physiopathologie de la RCH. La manipulation de cette microflore avec des probiotiques et des prébiotiques est une stratégie intéressante dans la prise en charge de la RCH.

Plusieurs études ont été réalisées pour induire et maintenir la rémission chez les patients atteints de colite ulcéreuse. La plupart de ces études ont évalué l'intérêt de *VSL # 3* ou *E. Coli Nissle 1917* sur la rémission de la RCH. *E. coli Nissle 1917* est une souche non pathogène d'*Escherichia coli*, qui prévient et antagonise la colonisation de bactéries pathogènes. Cette souche réduit les dommages de la muqueuse du côlon et diminue la perméabilité épithéliale, ce qui peut améliorer la guérison du côlon et 3 études ont montré l'efficacité de cette souche pour l'induction et le maintien de la rémission (113) (114).

*VSL # 3* se compose de huit souches bactériennes, y compris *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Streptococcus thermophiles*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantus* et *Bifidobacterium longum*. Il régule à la baisse la réponse immunitaire de l'hôte, améliore la fonction de barrière épithéliale, et augmente la production de mucus. Huit études ont été réalisées avec cet agent et ont démontré son effet bénéfique dans la RCH (115) (116) (117) (118) (119) (120) (121) (122).

Cependant, il faut noter que les études sont souvent insuffisantes, peuvent manquer d'un groupe témoin et sont très hétérogènes en étudiant différentes souches probiotiques dans

différentes populations. Ainsi, l'absence d'essais robustes empêche l'utilisation généralisée des probiotiques et des probiotiques dans la RCH. Cependant, étant donné les résultats prometteurs actuellement disponibles, les probiotiques et les prébiotiques pourraient trouver leur chemin vers l'algorithme de traitement de la RCH dans un proche avenir (123).

### **Transplantation de microbiote fécal (TMF)**

Elle consiste en l'introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer la flore intestinale altérée de l'hôte. Cette approche thérapeutique suscite un intérêt grandissant et a fait l'objet de plusieurs études montrant des résultats certes encourageants mais qui restent néanmoins limités (124).

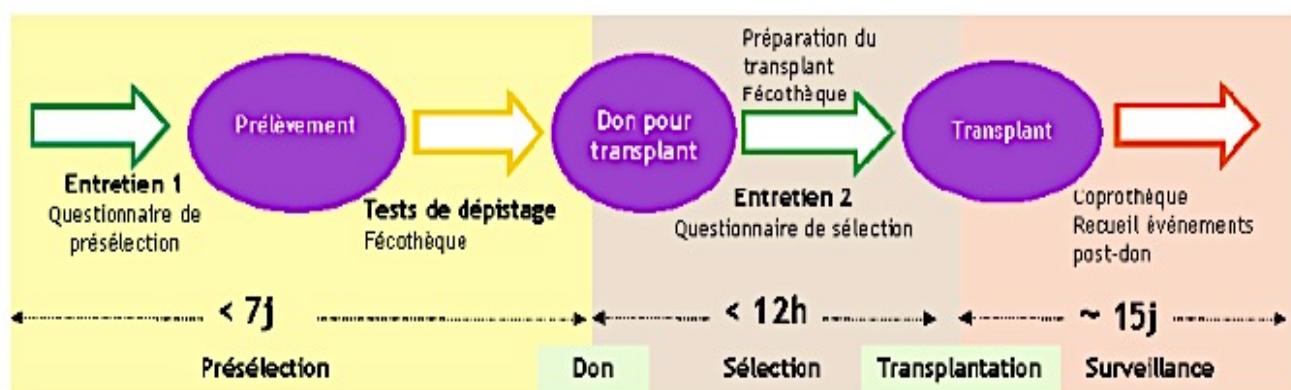
Cette procédure s'est maintenant imposée comme le traitement le plus efficace des formes récidivantes d'infections à *Clostridium difficile*, avec un taux de guérison de 80 à 90 %, supérieur à celui du traitement par antibiothérapie. D'autres situations telles que les maladies inflammatoires intestinales, l'élimination du portage des bactéries multirésistantes ou l'autisme font l'objet d'études cliniques, sans atteindre à ce jour un niveau de preuve permettant une recommandation.

Le statut réglementaire du microbiote fécal en tant que traitement médical reste encore à clarifier. Il est considéré comme un médicament par la Food and Drug Administration (FDA), alors que l'Agence européenne du médicament (EMA) n'a pas pris de position sur sa définition, laissant chaque pays libre de lui attribuer une qualification. En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a donné à la TMF le statut de médicament, ce qui impose que la fabrication et la libération formelle du lot soient réalisées sous responsabilité pharmaceutique dans un local autorisé par l'Agence Régionale de Santé (ARS). Des recommandations issues d'une réflexion collégiale et multidisciplinaire ont été émises par l'ANSM pour encadrer la pratique dans le cadre de la recherche biomédicale, d'une part, et par le Groupe français de transplantation fécale (GFTF), d'autre part, pour le traitement des récidives d'ICD qui relèvent du soin courant. Ces recommandations visent à assurer une procédure contrôlée afin de minimiser le risque et de garantir la sécurité du receveur tout en assurant la traçabilité.

Au vu du rôle physiopathologique de la dysbiose dans de nombreuses situations cliniques, de nouvelles perspectives thérapeutiques sont envisagées dans des indications telles que les MICI. D'autres pathologies comme le syndrome de l'intestin irritable, le syndrome métabolique, les maladies de la sphère de l'autisme, voire la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte, pourraient également bénéficier de la TMF.


La question de la TMF dans les MICI s'est donc rapidement posée. Si des essais ont été rapportés dès la fin des années 1980, les études restent limitées, ont de faibles effectifs et montrent des résultats variables. Des méta-analyses récentes rapportent des taux de rémission clinique de 42 % et 30 % pour la RCH (125).

Qu'il s'agisse de MC ou de RCH, les travaux publiés prouvent l'importance de la sélection du donneur, qui aujourd'hui ne se fait que sur la base d'examens microbiologiques visant à assurer l'absence de risque de transmission d'agents pathogènes.



**Figure 40 : Chronologie de la transplantation fécale** (source : ansm.fr)

Le questionnaire de présélection : les candidats au don sont interrogés selon un questionnaire (similaire à celui du don de sang, cf. tableau ci-dessous) associé à un entretien médical afin de minimiser le risque de transmission d'agents pathogènes (infectieux entre autres).

INFORMATIONS	CRITERES DE NON INCLUSION ABSOLUE	CRITERES DE NON INCLUSION « RELATIVE » (à justifier)
Co-morbidités	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Donneur avec une <b>pathologie chronique connue</b></li> <li>▪ Antécédent de <b>fièvre typhoïde</b></li> <li>▪ Troubles digestifs (diarrhée aiguë ou chronique) dans les 3 mois précédant le don</li> </ul>	Donneurs avec antécédents familiaux : <ul style="list-style-type: none"> <li>- MICI (lien de parenté)</li> <li>- maladies auto-immunes (lien de parenté)</li> <li>- cancer colique (lien de parenté et âge d'apparition)</li> </ul>
Traitement médicamenteux	Donneur suivant un <b>traitement curatif au long cours</b>	Donneur traité par anti-infectieux au cours des 3 mois précédant le don <sup>3</sup>
Voyages	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Séjour en zone intertropicale</b> au cours des 3 mois précédant le don</li> <li>▪ Résidence de plusieurs années en zone intertropicale</li> <li>▪ <b>Hospitalisations à l'étranger</b> de plus de 24h dans les 12 derniers mois (y compris membres de l'entourage du donneur)<sup>1</sup></li> </ul>	
Âge	Donneur mineur <sup>2</sup>	Donneur âgé (>65 ans) <sup>4</sup>
Statut pondéral	Non limitant mais 	Donneur avec IMC>30 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Afin d'éviter le portage de bactéries multirésistantes - cf. Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des «Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe), Haut Conseil de Santé Publique, Juillet 2013

<sup>2</sup> En l'absence d'arguments scientifiques, il convient de ne pas inclure les mineurs, en application des principes généraux régissant le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain (art. L. 1241-2 du CSP) et de l'art. L. 1121-7 du CSP applicable dans le cadre des recherches biomédicales

<sup>3</sup> Pour des raisons d'efficacité : le microbiote pouvant être altéré

<sup>4</sup> Chez le sujet âgé d'une part, le microbiote peut être modifié et d'autre part, le risque de co-morbidités est plus important

<sup>5</sup> D'une part, les personnes obèses présentent un microbiote modifié et d'autre part, de premiers résultats précliniques ont montré qu'il est possible de transférer via le microbiote des pathologies telles que l'obésité et le diabète

**Figure 41 : Questionnaire de présélection (idem spécifiques au don de selles)**(Source : ansm.fr)

À l'issue de cet entretien et des données recensées dans le questionnaire, il appartient aux investigateurs de décider de l'inclusion ou de la non inclusion des candidats pour effectuer le don de selles.

De plus, pour encadrer la fenêtre de contamination possible entre le jour où a été réalisé le questionnaire de présélection et le jour effectif du don, un second questionnaire « allégé » accompagné d'un entretien médical est requis immédiatement avant le don. (Cf. tableau ci-après). De même, un recueil des événements cliniquement pertinents survenant après le don (environ 2 semaines) est fortement recommandé.

CRITERES DE NON INCLUSION	INCLUSION SUR LA BASE D'UNE APPRÉCIATION INDIVIDUELLE
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Episode de diarrhée</b> (&gt;3 selles molles à liquide /j) chez le donneur ou les membres de son entourage</li> <li>▪ Situations à <b>risque de contamination</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Voyage à l'étranger</b></li> <li>- <b>Contact avec du sang humain</b> (piercing, tatouage, piqûre, plaie, projection, soins dentaires...)</li> <li>- <b>Comportement sexuel à risque</b></li> <li>- <b>Présence de lésions anales</b> (afin de limiter le risque de transmission du virus du papillome humain et des virus de l'herpès)</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Recherche des évènements suivants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Consultation médicale (motif)</li> <li>▪ Maladie contractée (laquelle, date et durée)</li> <li>▪ Prise de médicaments (lesquels, date de la dernière prise)</li> </ul>

**Figure 42 : Questionnaire de sélection « allégé » / évènements depuis la visite de présélection**

(Source : ansm.fr)

Pour résumer, le profil « idéal du donneur est :

- Âgé entre 18 et 65 ans
- IMC<30
- Absence de pathologies chroniques
- Absence de traitement curatif au long cours
- Absence de prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédant le don
- Absence de séjour à l'étranger dans les 3 mois précédant le don
- Absence de résidence de plusieurs années en zone intertropicale
- Absence d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédant le don
- Absence de troubles digestifs à type de diarrhée aigue ou chronique dans les 3 mois précédant le don
- Absence d'antécédents de fièvre typhoïde
- Aspect macroscopique normal des selles
- Dépistage négatif des agents infectieux



Le délai entre le don et la transplantation doit être le plus court possible (le jour de l'émission des selles), l'unicité du don n'est pas un prérequis indispensable, les dons d'un même donneur peuvent être destinés à des receveurs différents.

L'administration se fait classiquement par lavement, coloscopie ou sonde naso-duodénale, ce qui implique des gestes plus ou moins invasifs.

Par ailleurs, une traçabilité rigoureuse est mise en place avec une conservation des échantillons durant au minimum 2 ans à -80°C.

L'objectif de cette greffe fécale est de restaurer l'homéostasie du microbiote intestinal du sujet atteint de dysbiose par l'introduction dans son tube digestif d'un microbiote fécal provenant d'un donneur sain.

### 3 études randomisées ont été conduites chez des patients en phase de poussée de RCH :

- Une étude incluant des sujets en poussées modérées à moyennes a montré que la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal par des lavements répétés une fois par semaine pendant 6 semaines avait un taux de succès plus élevé par rapport au groupe placebo (9/38 versus 2/37 avec  $p = 0,03$ ) avec un net effet donneur identifié (126).
- La deuxième étude, incluait des patients en poussées moyenne à modérément sévère, la transplantation fécale était réalisée par voie naso-duodénale à 0 et 3 semaines, soit avec les selles d'un donneur anonyme, soit avec des selles autologues, sans différences d'efficacité entre les groupes (127).
- Dans la 3<sup>ème</sup> étude, les patients en poussée de RCH recevaient une transplantation fécale par coloscopie, puis 5 greffes par lavement par semaine pendant 8 semaines. A

8 semaines, le taux de rémission clinique était de 27 % contre 8% pour le groupe placebo. Outre le caractère intensif du traitement, la particularité de cette étude est d'avoir eu recours à des donneurs multiples pour chaque greffe afin d'augmenter la diversité du don (128). Ces études suggèrent que la transplantation de microbiote fécal pourrait avoir un effet positif dans la prise en charge de la RCH, mais soulignent l'importance de la méthode employée (type de patients, type de donneur, voies d'administration, quantité administrée, fréquence d'administration, conditions de préparation et de conservation...)(129)

## VI- RCH ET PHYTOTHÉRAPIE

La phytothérapie désigne l'usage que l'on peut faire des plantes sous différentes formes (infusions, décoctions, cataplasmes, macérations) dans un but thérapeutique, préventif ou curatif. Selon la partie de la plante utilisée (drogue végétale), la phytothérapie permet une indication particulière (130).

Une étude publiée en août 2017 a prouvé que les produits naturels et les médicaments à base de plantes ont démontré leur efficacité dans les modèles expérimentaux et les essais cliniques dans le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale, la régulation de l'activité des macrophages, la modulation de la réponse immunitaire innée et adaptative et l'inhibition de l'activité du  $\text{TNF } \alpha$  (131).

Par ailleurs, une étude publiée en janvier 2017 montre les effets bénéfiques de la curcumine comme anti-inflammatoire de l'hyperalgésie viscérale chez les patients atteints de RCH. La curcumine est connue pour ses effets anti-inflammatoires et nociceptifs, son administration répétée par voie orale entraîne une régulation négative sur les fibres afférentes des neurones nociceptifs du ganglion de la racine dorsale (132).

## VII- RCH ET HOMÉOPATHIE

L'homéopathie est une méthode thérapeutique qui consiste à soigner les malades en employant, à des doses infinitésimales, certaines substances susceptibles de provoquer chez un sujet sain des symptômes analogues à ceux de la maladie que l'on veut traiter (133).

Même si son usage reste très controversé, c'est une pratique très à la mode mais qui ne peut se substituer à un traitement médicamenteux.

La RCH provoque des diarrhées sanglantes voire glaireuses pouvant altérer la qualité de vie du patient, l'homéopathie tend à « agir » sur :

- ✓ Les douleurs abdominales (peu importantes) : Ipéca 5 CH, pris 3 fois par jour, si les douleurs sont très importantes surtout au niveau de la région anale : Cantharis 5CH
- ✓ Les hémorragies : pour les saignements l'Ipeca 5CH est également préconisé, ou Arnica Montana en 3 prises par jour, mais le remède homéopathique China reste le plus recommandé.
- ✓ Les diarrhées : China rubra 9 à 15 CH, réputé efficace à condition d'en prendre 3 fois par jour ou Phosphorus 9 à 15 CH.
- ✓ « Traiter le terrain » : Arsenicum album et Phosphorus sont recommandés pour renforcer les défenses immunitaires et se préparer contre les agressions virales ou bactériennes (134).

### **3<sup>ème</sup> PARTIE : PLACE DES BIOTHÉRAPIES DANS LA RCH, ETUDE AU CHU TIMONE DE 2010 À 2016**

---

#### **I- DESCRIPTION DE L'ETUDE**

Dans cette étude, nous avons recensé tous les patients atteints de RCH ayant été traités ou étant traités par biothérapie au CHU de la Timone, depuis 2010 à fin 2016. Au total, 30 patients ont été inclus dans cette étude, patients suivis dans le service d'hépatogastrologie du professeur Bernard.

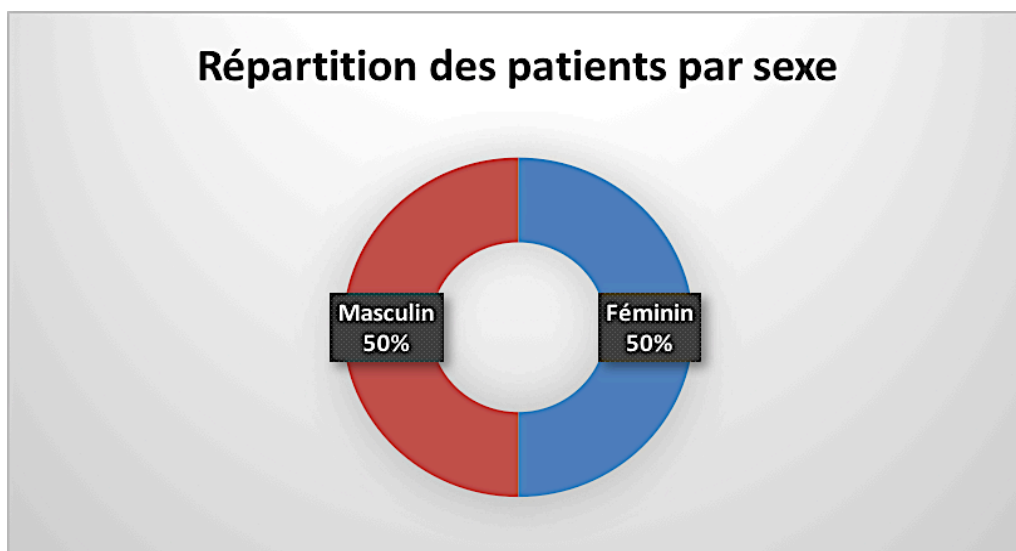
Cette étude rétrospective a pour objectifs d'analyser les caractéristiques de l'échantillon de patients suivis et les conditions de prescription des anti-TNF $\alpha$ , ainsi que d'évaluer leur efficacité et leur tolérance. Pour mener à bien cette analyse, nous avons pu étudier chacun des 30 dossiers, partagés entre l'ancien service d'hépatogastrologie situé à l'hôpital de la Conception et le nouveau service de la Timone. Il faut savoir que la taille de notre échantillon est faible, car la RCH reste encore une pathologie très taboue, et qui est principalement prise en charge dans les cabinets de ville. Seuls les cas sévères (poussées graves ou récidivantes ayant nécessité le recours aux biothérapies) sont pris en charge au CHU.

Certains dossiers étant incomplets, les données non trouvées ou non exploitables ont été notées « NC » pour « non communiquées ».

#### **II- CARACTÉRISTIQUES DE LA COHORTE DE PATIENTS**

##### **II-1-REPARTITION SELON LE SEXE**

L'échantillon de patients est composé de 15 femmes et de 15 hommes, donc aucune prédominance masculine ou féminine sur ce point-ci. Rappelons que, dans la population générale, c'est également le cas, la RCH touche indifféremment les hommes et les femmes.



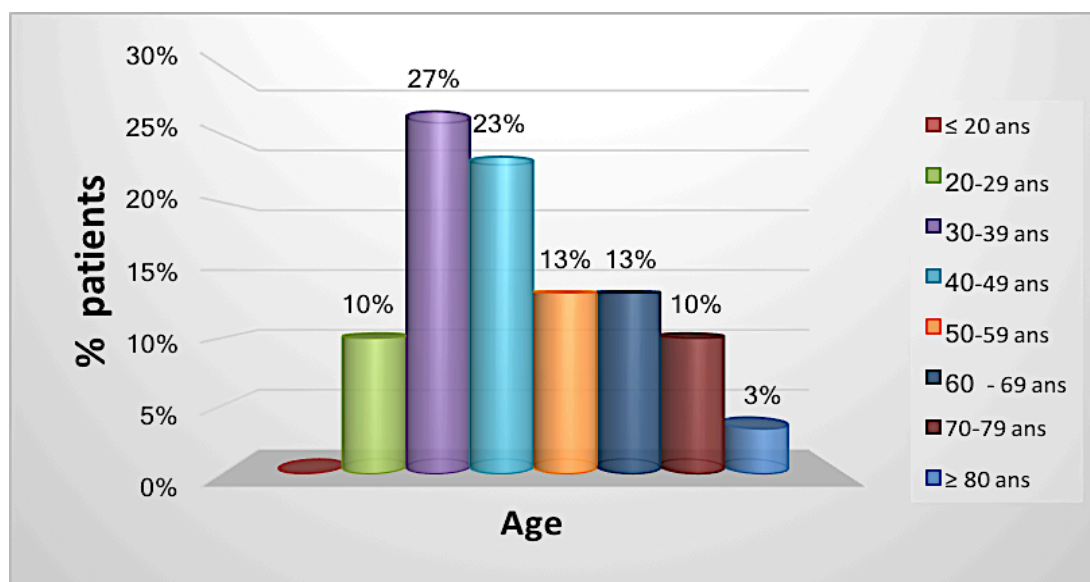
**Figure 43 : Répartition des patients en fonction de leur sexe**

## II-2-REPARTITION SELON L'AGE

### 1) Age au moment de l'analyse

L'âge moyen des patients au moment de l'analyse est de 49 ans avec pour extrêmes 21 ans et 83 ans. (Figure 44)

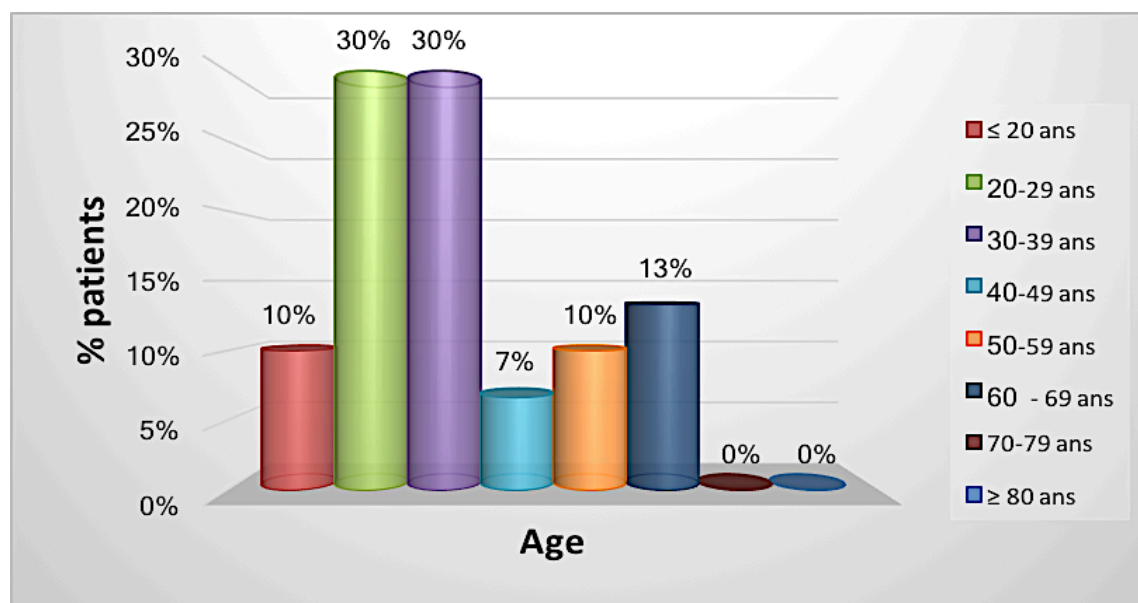
La moitié des patients a entre 30 et 49 ans.



**Figure 44 : Répartition des patients en fonction de leur âge au moment de l'analyse**

## 2) Age au moment du diagnostic de RCH

La moyenne d'âge de diagnostic de la RCH est de 36 ans avec pour extrêmes 13 et 65 ans (figure 45).

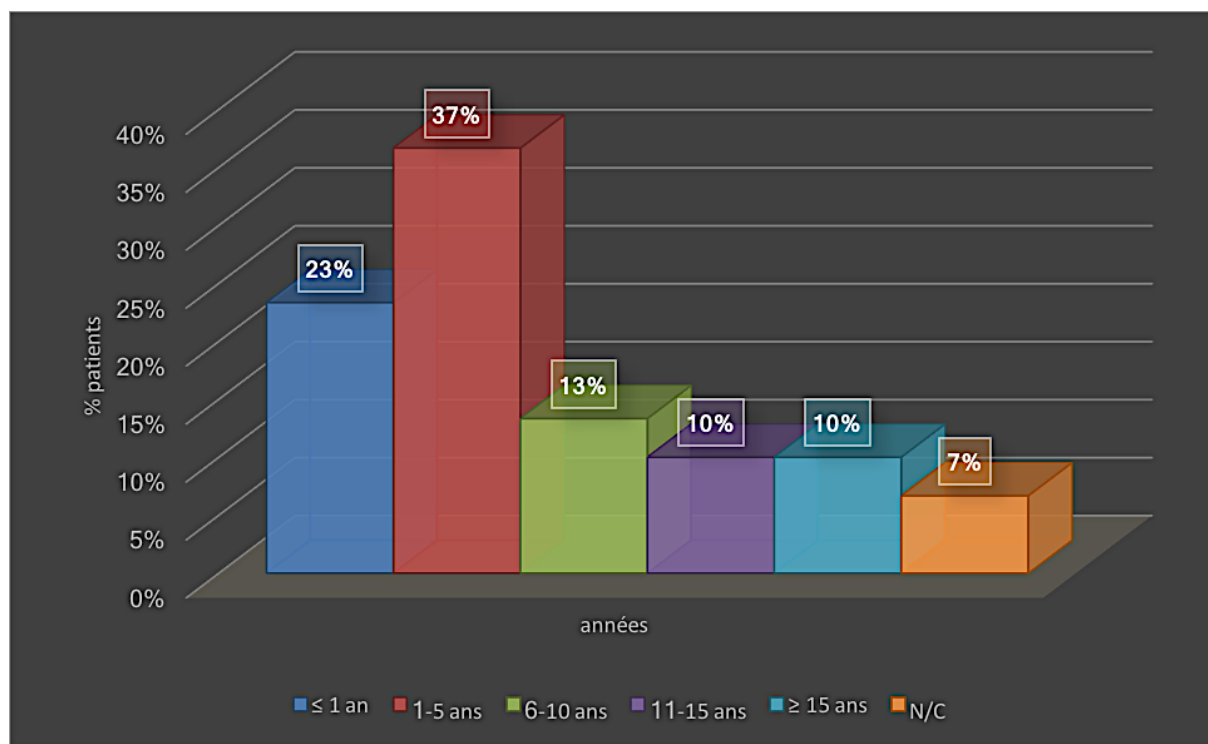


**Figure 45 : Répartition des patients en fonction de leur âge de diagnostic de la RCH**

Pour la majorité des patients (60% d'entre eux), la RCH a été diagnostiquée entre 20 et 39 ans, ce qui est cohérent avec ce que l'on retrouve dans la population générale mais cela ne reflète pas l'âge d'apparition de la RCH car la maladie n'est quelquefois diagnostiquée que tardivement après l'apparition des premiers symptômes. De plus, les patients concernés par notre étude ne représentent que la part sévère des cas de RCH, c'est-à-dire qu'en grande majorité les patients atteints de RCH sont suivis en ville par leur spécialiste (cabinet libéral) tandis que les patients de notre étude sont suivis à l'hôpital car les poussées de RCH ont été sévères (ou récidivantes, échec de plusieurs traitements) et ont nécessité une hospitalisation pour avoir recours au traitement par anti-TNF $\alpha$ .

## 3) Age à l'instauration de la première biothérapie

Nous avons étudié le délai (en années) qui existait entre le moment où le diagnostic de RCH a été posé et le moment où le praticien a décidé de mettre en place un traitement par REMICADE® ou par HUMIRA®.



**Figure 46 : Délai entre l'instauration de la 1<sup>ère</sup> biothérapie et l'ancienneté du diagnostic**

L'instauration du premier traitement par anti-TNF $\alpha$  ne se fait pas immédiatement après le diagnostic de RCH mais dans les premières années qui suivent, et plus particulièrement entre la première et la cinquième année ayant suivi le diagnostic pour 37% des cas. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les médecins n'instaurent les biothérapies qu'après échec des traitements conventionnels (5-ASA, corticoïdes, immunosuppresseurs). Pour 23 % d'entre eux, une biothérapie a été mise en place dès la première année de diagnostic, ceci pourrait s'expliquer par le fait que la RCH ait été d'emblée réfractaire à tous les traitements conventionnels. En effet, les anti-TNF $\alpha$  ne sont pas utilisés en première intention dans la prise en charge de la RCH, mais seulement après épuisement des autres options thérapeutiques. Il faut également tenir compte de l'apparition récente des biothérapies dans le traitement de la RCH (initialement utilisées en rhumatologie, notamment dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde) qui a pu allonger, pour certains patients de l'étude, ce délai entre le moment du diagnostic et la mise en place de leur traitement par biothérapie.

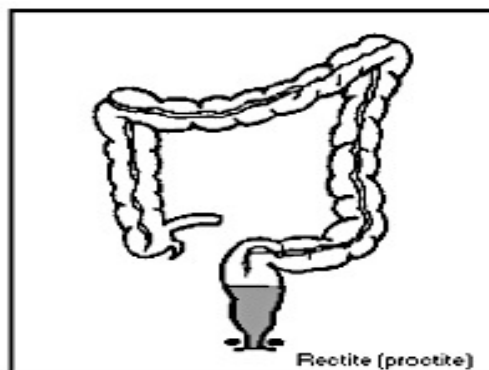
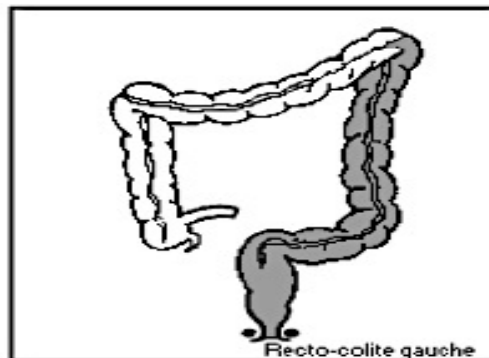
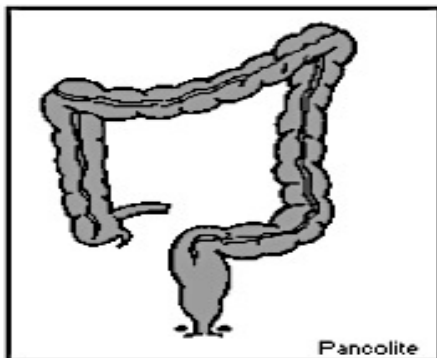
## II-3-EXPRESSION DE LA MALADIE

### 1) Aspects cliniques

Comme nous avons pu le définir précédemment, la RCH touche exclusivement le rectum et le côlon. Elle débute d'abord toujours par le rectum puis remonte progressivement le long du côlon, elle s'étend au côlon gauche puis au côlon transverse jusqu'à même atteindre le caecum.

C'est lors de l'examen endoscopique que l'on peut apprécier la gravité et la localisation des lésions. Le rectum est pratiquement toujours atteint, le côlon gauche dans 2/3 des cas et le côlon droit dans un tiers à la moitié des cas. Toutefois, l'étendue de ces lésions existe parfois d'emblée et elle évolue tout au long des poussées. Ainsi, on définit plusieurs atteintes :

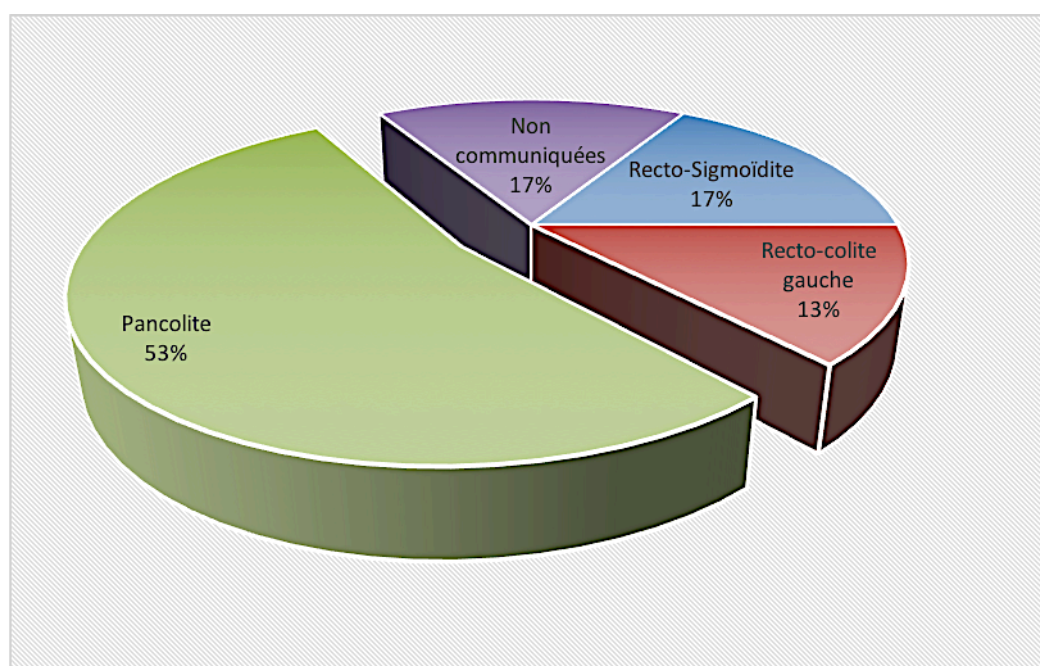
- La rectite touchant exclusivement le rectum
- La recto-sigmoïdite touchant à la fois le rectum et le côlon sigmoïde
- La recto-colite gauche touchant le rectum, le côlon sigmoïde et le côlon gauche
- La pancolite : sans intervalle de muqueuse saine, elle touche la totalité du côlon.





**Figure 47 : Localisations et terminologies des atteintes digestives de la RCH.**

(Source : hépatoweb.fr)



**Figure 48 : Répartitions des patients selon le type de RCH et les portions du côlon atteintes**

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la répartition des localisations des atteintes digestives de nos 30 patients. On observe que 53 % des patients ont une atteinte pancolique c'est-à-dire que la totalité du côlon est touchée, ce qui est cohérent avec le fait que les patients admis au CHU sont des patients dont l'atteinte est grave nécessitant un traitement par anti-TNF $\alpha$ . 13% d'entre eux ont une atteinte recto-colite gauche et enfin 17% ont une atteinte localisée recto-sigmoïdienne.

Dans la population générale, dans près d'1/3 des cas la maladie débute avec des lésions limitées uniquement sur le rectum, 1/3 des malades vont avoir une atteinte d'emblée maximale sur tout le côlon (pancolite). Après 20 ans d'évolution, cette atteinte pancolique est retrouvée chez 50% des malades (135).

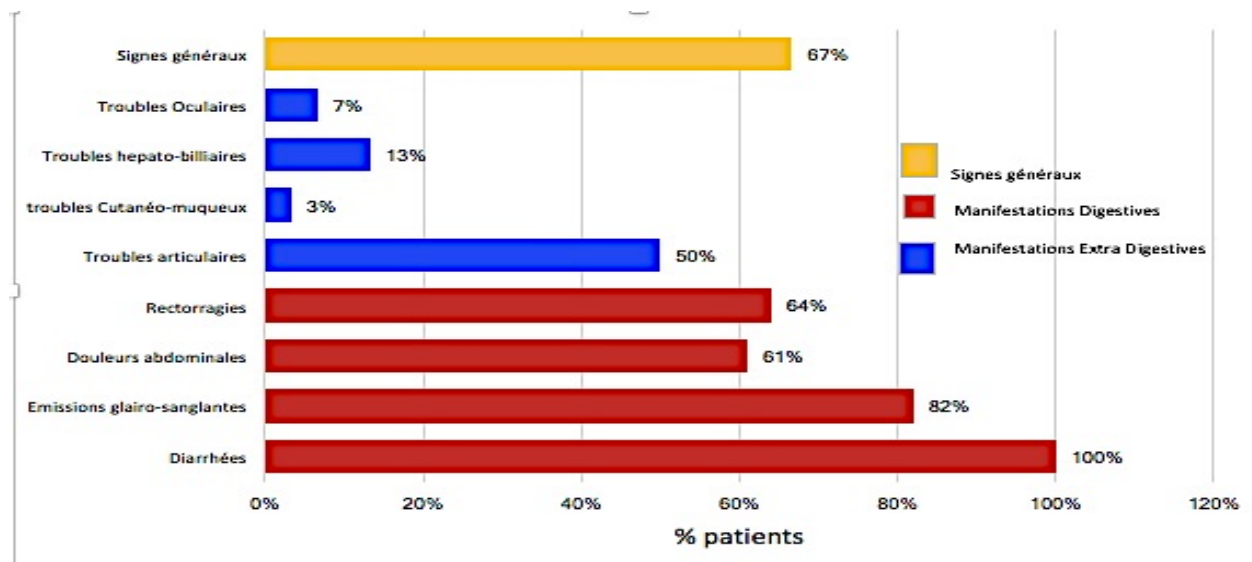
## 2) Localisations (manifestations digestives et extra-digestives)

D'une manière générale, les signes cardinaux de la RCH sont des diarrhées, des rectorragies, des émissions glaireuses et des douleurs abdominales. Dans notre étude, ces signes sont retrouvés chez la quasi-totalité de nos patients avec 100% des patients présentant des diarrhées, 82% d'émissions glairo-sanglantes, 61% de douleurs abdominales et 64% de rectorragies

67% de nos patients présentent des signes généraux, à savoir une asthénie, une fièvre et un amaigrissement associé en plus à une déshydratation (souvent expliquée par des diarrhées incessantes).

Par ailleurs, en ce qui concerne les manifestations extra-digestives, dans la population générale, 25 à 30 % des patients atteints de MICI souffrent de manifestations ostéo-articulaires. Elles touchent aussi bien les genoux, les chevilles, les poignets, les coudes que les articulations métacarpo-phalangiennes. L'atteinte peut également être sacro-iliaque, elle se traduit par des douleurs lombaires basses associées à une raideur matinale qui s'améliore au fil de la journée.

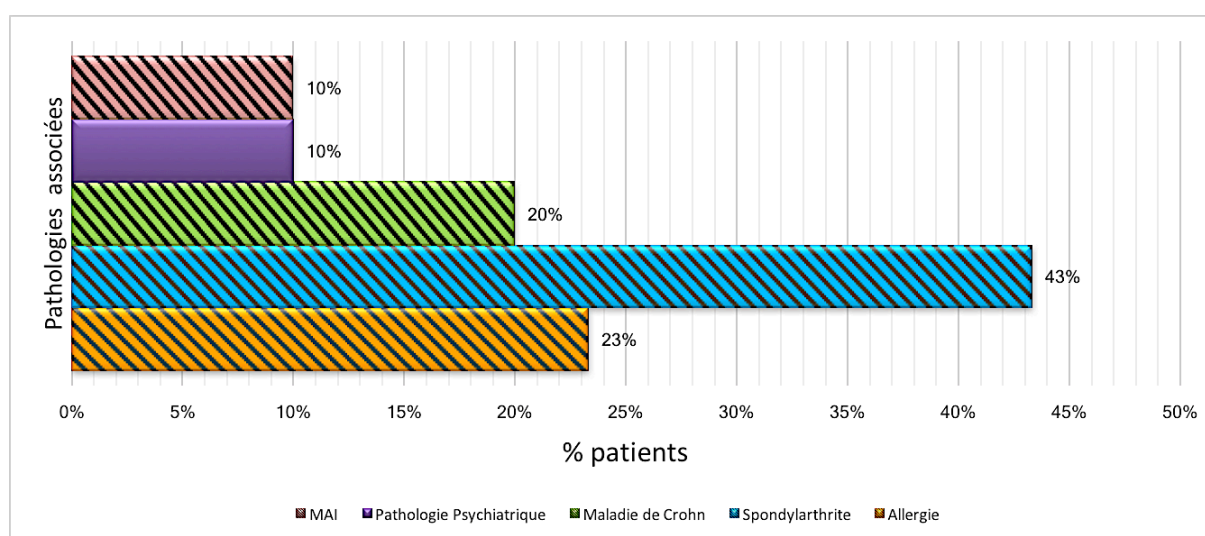
Dans notre étude, on constate, que 50 % des patients souffrent de douleurs articulaires, 13 % de troubles hépatobiliaires contre 5% dans la population générale où on retrouve en tête de liste la cholangite sclérolante primitive, puis les lithiases biliaires. De plus, on constate que 3% des patients de notre étude souffrent de troubles cutanéomuqueux (prurit, aphtoses...) contre 15 % dans la population générale. Enfin, 7 % présentent une atteinte oculaire contre 4 à 10% dans la population générale, il s'agit souvent d'une uvéite ou d'une conjonctivite (136) (137).



**Figure 49 : Répartition des patients selon les aspects cliniques de la RCH**

### 3) Comorbidités associées et dys-immunité

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés aux autres pathologies dont pouvaient être atteints les patients, afin d'établir si un éventuel terrain dys-immunitaire pouvait entrer en jeu dans la RCH. On sait qu'au cours des périodes de poussées, il survient une réponse immunitaire anormale vis-à-vis de la flore intestinale, déclenchée ou amplifiée par des facteurs environnementaux, un terrain dys-immunitaire entrerait donc en compte.



**Figure 50 : Répartition des patients selon les comorbidités et dys-immunités associées**

On constate, que 43 % des patients inclus dans l'étude présentent une RCH associée à une spondylarthrite ankylosante. Elle se manifeste par une atteinte articulaire périphérique ou une atteinte axiale. Leur fréquence est diversement appréciée. Celle de l'atteinte périphérique est chiffrée entre 11 et 20% alors que celle de l'atteinte axiale est autour des 6%. La pathogénie des manifestations articulaires est mal connue. « L'avantage » pour ces patients est que la biothérapie traite à la fois la RCH et la spondylarthrite (138) (139) (140).

23 % d'entre eux présentent un terrain atopique c'est à dire qu'ils ont une allergie quelle qu'elle soit, pour certains plusieurs allergies et dont les manifestations sont conséquentes et nécessitent une prise en charge médicamenteuse : asthme allergique, eczéma, nombreuses allergies alimentaires...

10 % d'entre eux présentent une maladie auto-immune à savoir un diabète de type 1, une thyroïdite auto-immune, une hépatite auto-immune ou encore une polyarthrite rhumatoïde.

En somme, on constate que les pathologies associées à la RCH sont en majorité des pathologies du système immunitaires (allergies, maladie auto-immune et spondylarthrite, en hachuré sur le graphique).

De plus, 20 % d'entre eux présentent une MC mais on peut se demander s'il ne s'agit pas d'une erreur de diagnostic au départ sachant qu'il n'est pas possible de présenter à la fois une MC et une RCH. Il serait donc probable que ces patients aient été d'abord diagnostiqués comme souffrant d'une MC et que cela ait ensuite été revu secondairement, sur l'évolution des symptômes, ou de nouvelles biopsies, chez le patient, permettant d'affirmer le diagnostic de RCH.

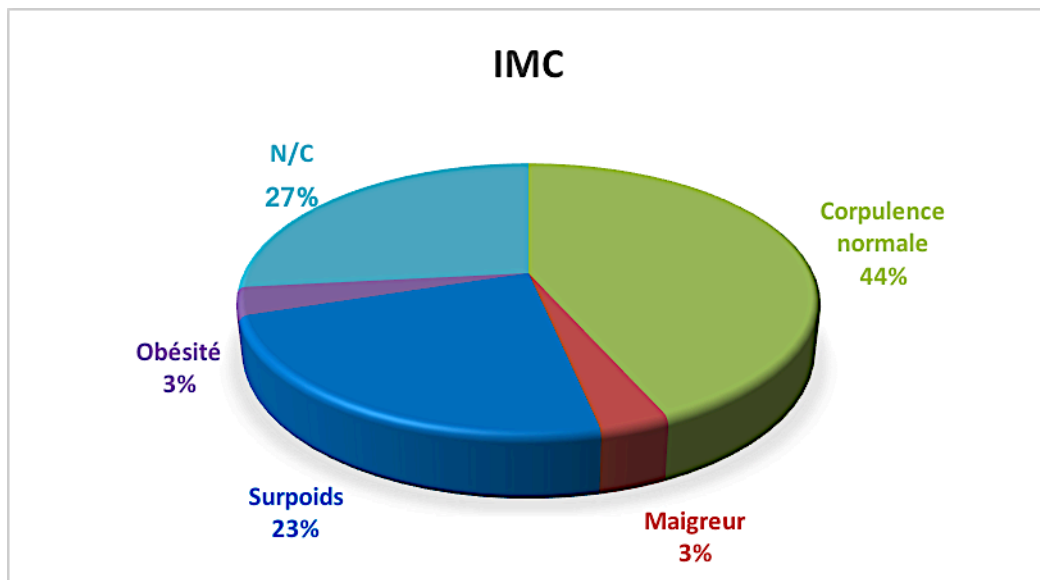
Enfin 10% d'entre eux souffrent de pathologies psychiatriques, se traduisant parfois par des crises d'angoisses exacerbées, jouant un rôle fondamental dans la survenue des poussées de RCH. Ces pathologies psychiatriques n'ont pas un caractère dys-immunitaires, elles sont juste très souvent associées aux MICI.

## II-4-FACTEURS AGGRAVANTS

### 1) La nutrition et les problèmes de poids

Selon l'OMS, l'IMC ou indice de masse corporelle se définit par le rapport du poids (en kg) par le carré de la taille (en mètres). Il permet le diagnostic de l'obésité. On parle de surpoids lorsque l'IMC est supérieur à 25 et d'obésité lorsqu'il dépasse 30.

Pour un IMC compris entre 18,5 et 25, on considère qu'il s'agit d'une corpulence normale. Enfin, en dessous de 18,5, on parle de maigreur (141).



**Figure 51 : Répartition des patients selon leur indice de masse corporelle (IMC)**

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés au calcul de l'IMC afin de mettre en évidence ou non la relation susceptible d'exister entre le surpoids et l'apparition d'une RCH. En effet, on sait que l'alimentation constitue un facteur étiologique fondamental dans l'apparition de la RCH. Nous avons vu dans la PARTIE I qu'une consommation élevée d'acide gras trans (produits industriels) mais aussi une consommation excessive de saccharose (confiseries, boissons sucrées, pâtisserie...) était associée à une augmentation du risque de RCH, de même que la consommation de ce type de produits est prépondérante chez les sujets en surpoids.

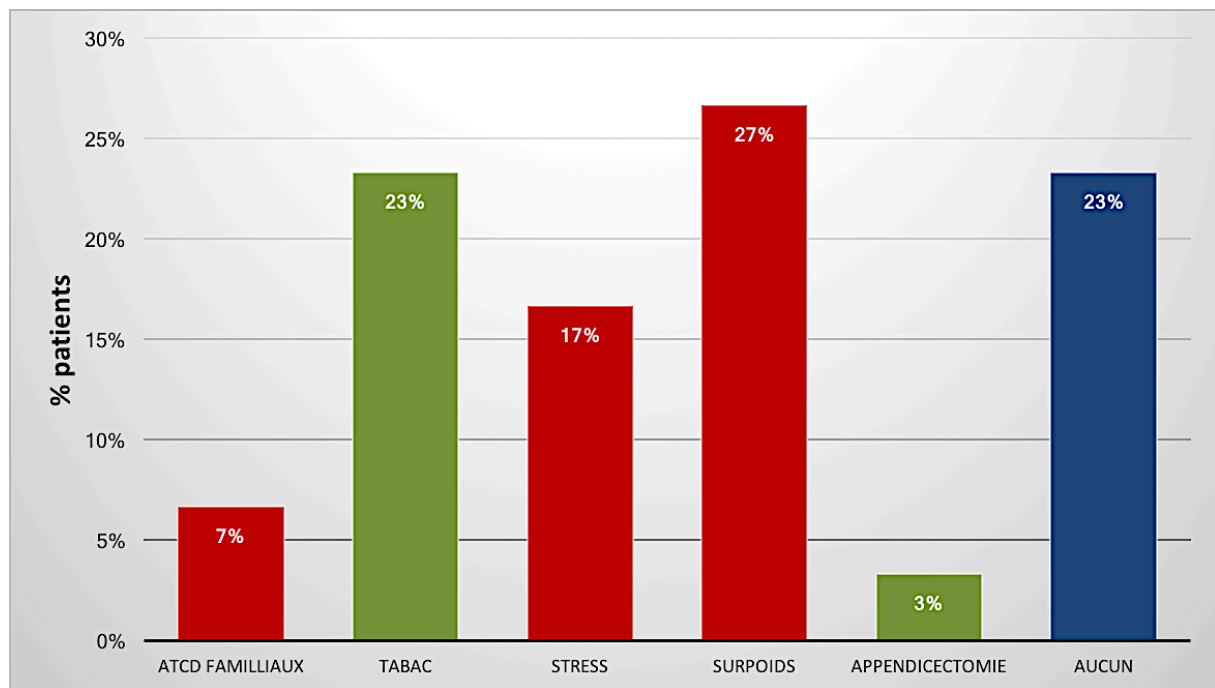
Sur nos 30 patients, on constate que seuls 44 % d'entre eux ont une corpulence normale (IMC compris entre 18,5 et 25) et 26 % d'entre eux ont des problèmes de surpoids (dont 3% sont obèses). Ceci est cohérent avec ce qui est retrouvé dans la littérature : il semblerait bel et bien exister une relation entre surpoids et RCH.

## 2) Le tabagisme, appendicectomie, le stress et l'environnement

La RCH est une pathologie multifactorielle, aucun facteur précis ne peut être rendu responsable de l'apparition d'une RCH. C'est donc un ensemble de facteurs qui est impliqué.

La susceptibilité génétique, à elle seule, ne suffit pas à expliquer le développement de la RCH. En effet, les facteurs environnementaux (tabagisme, appendicectomie...) semblent jouer un rôle incontournable dans l'apparition et le développement de ces MICI, nous nous sommes penchés sur la question dans notre étude.

Nous avons choisi d'étudier des facteurs aggravants comme les antécédents familiaux, le stress ou le surpoids. Mais nous avons également étudié des facteurs protecteurs comme le tabac ou l'appendicectomie durant l'enfance.



**Figure 52 : Répartition des patients selon les différents facteurs aggravants ou protecteurs de la RCH**

On constate que 7 % des patients ont un parent proche (père, mère, frère ou sœur) souffrant aussi d'une RCH. Les raisons pouvant expliquer ce chiffre peuvent être dues à un terrain génétique mais aussi à un mode de vie commun au sein d'une même famille (même alimentation par exemple).

17 % des patients de notre étude ont été « diagnostiqués » comme « possédant » une personnalité anxieuse, pour certains cela à même entraîner une prise en charge psychiatrique. Ce facteur 'stress' est considéré comme un facteur aggravant les poussées.

Par ailleurs, on constate que contrairement à ce qu'on devrait retrouver dans la population générale, le facteur "tabac" comme facteur protecteur ne le semble pas vraiment dans notre étude puisqu'en effet, on remarque que près d'un quart de nos patients sont fumeurs (23 %). En revanche, dans la population générale, l'appendicectomie représente une réduction de 70 % du risque de développer une RCH (cf. partie I, étiologie), ce qui va dans le sens des résultats trouvés dans notre étude puisque très peu ayant eu une appendicectomie développent une RCH, seuls 3 % des patients étudiés ont fait l'objet d'une appendicectomie qui n'a pas forcément été réalisée durant l'enfance.

Enfin, on constate que 23 % des patients ne sont concernés par aucun de ces facteurs, ce qui confirme bien que la RCH est une pathologie multifactorielle et qu'aucun facteur n'est imputable directement à son étiologie.

## II-5-SEVERITÉ DE LA MALADIE ET L'IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE

Pour cette partie, les données fournies par les dossiers médicaux des patients ne sont pas homogènes, il est donc difficile de tirer des conclusions claires à ce sujet. Pour approfondir cette étude, il aurait fallu, par exemple, soumettre les patients à un questionnaire d'évaluation permettant d'évaluer leur qualité de vie, et la manière dont elle est altérée au quotidien.

Pour ce qui concerne l'évaluation de la sévérité de la maladie, nous aurions pu utiliser le score MAYO afin d'homogénéiser les données. En effet, nous aurions pu poser des délais afin de suivre l'évolution de la sévérité de la maladie avant le traitement, à 3 mois après l'instauration de la biothérapie, à 6 mois, et à 1 an. Ceci, aurait permis d'apprécier l'amélioration des lésions endoscopiques et de toutes les définir selon le même score.

## II-6-BIOTHERAPIES UTILISÉES

### 1) Nombre de biothérapies utilisées par patient : étude par molécule anti-TNF

#### a) Caractéristiques de chaque groupe HUMIRA® VS REMICADE®

Le traitement par REMICADE® a été instauré initialement chez 20 patients au CHU Timone. L'infliximab est le premier anti-TNF $\alpha$  à avoir été utilisé pour plus de 65 % d'entre eux. Ceci s'explique par le fait que l'infliximab est le premier anti-TNF $\alpha$  à avoir reçu l'AMM dans la prise en charge de la RCH.



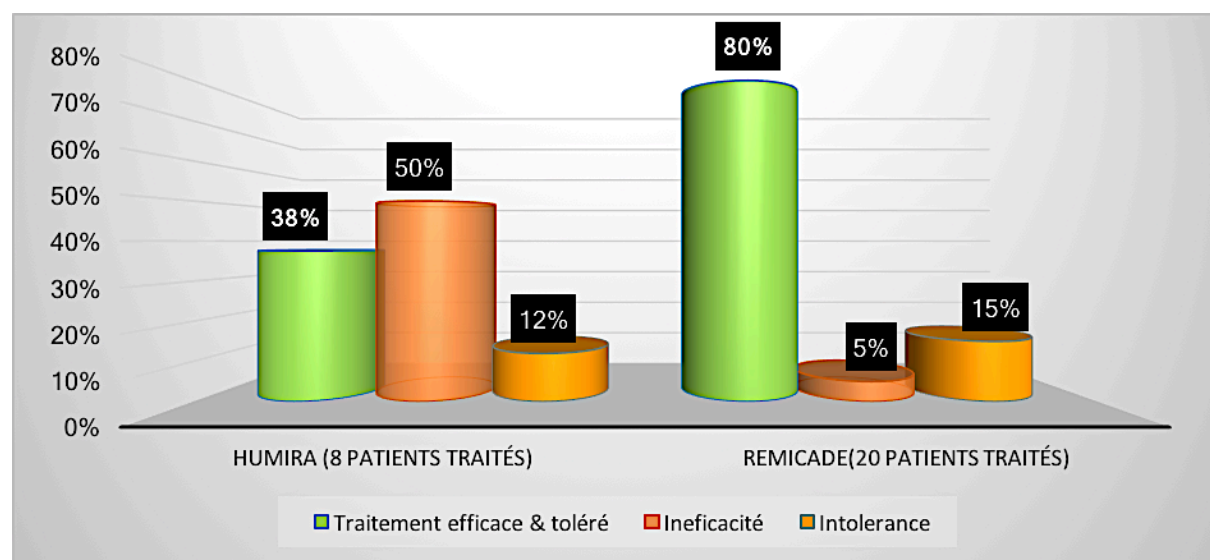
Parmi ces 20 patients, 80 % d'entre eux ont bien toléré l'infliximab et il a été efficace c'est-à-dire qu'une amélioration des symptômes a été observée, le patient est asymptomatique et à l'endoscope les lésions sont cicatrisées.

Toutefois, 15 % d'entre eux l'ont tellement mal toléré (cf. graph effets indésirables) que le traitement a été arrêté (souvent pour cause de choc anaphylactique, hypersensibilité) et remplacé par de l'HUMIRA®.

Le traitement par HUMIRA® a été instauré initialement chez 8 patients au CHU Timone. L'adalimumab a été peu utilisé (par rapport à l'infliximab) en raison de son arrivée récente sur le marché dans la prise en charge de la RCH.

Parmi ces 8 patients traités, 38 % l'ont bien toléré ou il a été efficace, en revanche, il a été inefficace pour la moitié d'entre eux. Par contre l'adalimumab est bien mieux toléré que l'infliximab puisque seuls 12 % des patients ont présenté une intolérance contre 15% pour l'infliximab.

Enfin, les 2 patients restants (n'apparaissant pas sur le graphique) ont été traités par chirurgie et non par biothérapie après échec des corticoïdes et des immunosuppresseurs.

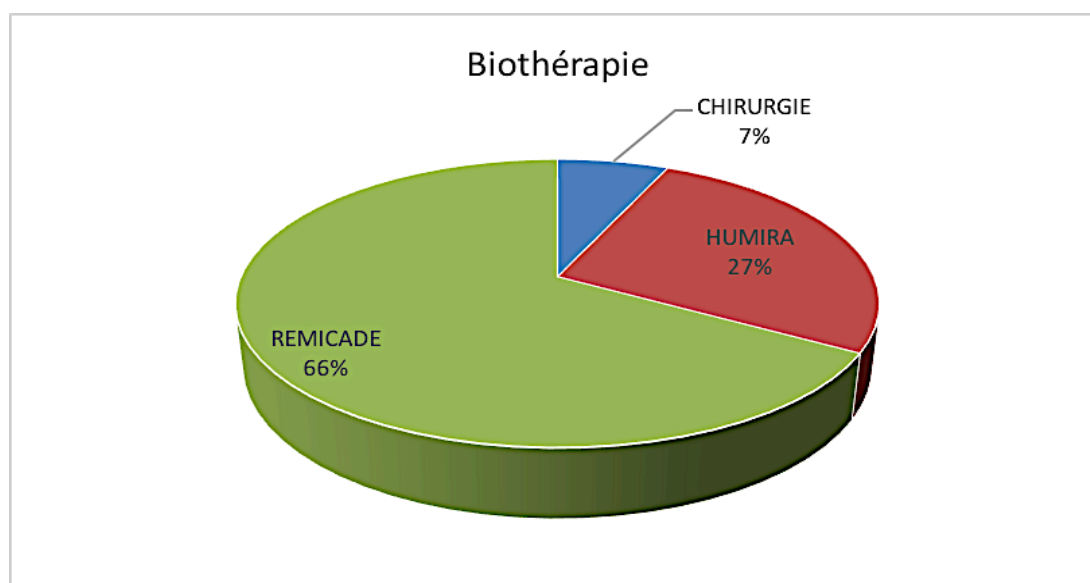


**Figure 53 : Répartition des patients selon la biothérapie reçue, son efficacité et sa tolérance**

Ce graphique prend en compte la **première biothérapie instaurée c'est-à-dire qu'on s'intéresse à la tolérance et à l'efficacité de cette première biothérapie, et qu'on ne tient pas compte de ce qu'il se passe après le changement de produit**. D'ailleurs la raison du changement est soit une intolérance soit une inefficacité à cette biothérapie initiale.

#### b) Motivation à la prescription

Qu'il s'agisse du REMICADE® ou de l'HUMIRA®, les anti-TNF $\alpha$  sont indiqués dans la prise en charge de la RCH réfractaire aux traitements de première intention (corticoïdes si cortico-dépendance, 5ASA, immunosuppresseurs) ou dans le cadre des RCH de formes multi-récurrentes et/ou sévères.



**Figure 54 : Répartition des biothérapies utilisées et place de la chirurgie**

Parmi les patients de l'étude, la majorité a été traitée ou est traitée par REMICADE® (66% des patients). Cela peut s'expliquer par le fait que qu'il s'agisse de la première biothérapie mise sur le marché dans le traitement de la RCH (2007 pour le REMICADE® contre 2012 pour l'HUMIRA®). En effet, en milieu hospitalier, on préfère utiliser le REMICADE® car on a plus de recul : il est plus ancien que l'HUMIRA®, et mieux connu.

Bien que son AMM dans la RCH soit récente, HUMIRA® a été prescrit chez près d'un tiers des patients (27% des patients), il est de plus en plus utilisé en raison de sa facilité d'utilisation : le patient peut se l'administrer lui-même à la maison (injection sous-cutanée) tandis que le REMICADE® nécessite obligatoirement une hospitalisation pour permettre la perfusion.

Enfin 7% des patients ont subi une chirurgie soit d'emblée (sans instauration d'une biothérapie) soit suite à l'échec de l'anti-TNF ou à l'aggravation de la maladie. (Figure 11).

Par ailleurs, plus récemment, en janvier 2015, une nouvelle spécialité reçoit son AMM dans le traitement de la RCH, il s'agit de l'ENTYVIO® ou vedolizumab, qui est plus efficace et qui présente moins d'effets indésirables que les précédents. Mais à ce jour, aucun des 30 patients n'a été traité par ENTYVIO® au CHU Timone.

### c) Effets indésirables

Dans cette partie, nous nous sommes intéressés aux effets indésirables ressentis par les patients soumis aux anti-TNF  $\alpha$ .

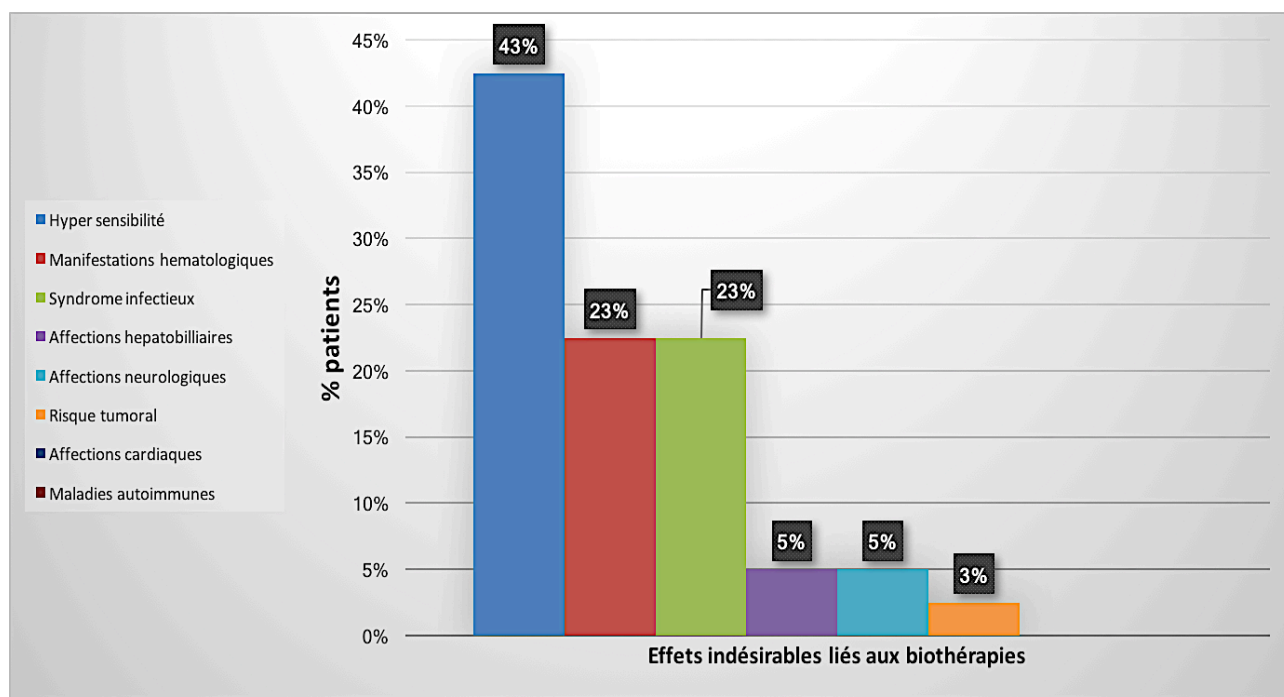
On constate que 43 % d'entre eux présentent des réactions d'hypersensibilité à commencer par des réactions post-injections (rougeur, fièvre, frissons, céphalées, prurit ...) pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique nécessitant alors un arrêt définitif du traitement.

23 % d'entre eux présentent un syndrome infectieux, c'est-à-dire que l'anti-TNF est susceptible d'entraîner une baisse de l'immunité, propice aux développements de certaines infections, le sujet est alors exposé (plus qu'un sujet sain) à des bronchites, grippe, infection urinaire, pneumonies, infections cutanées (folliculite, érysipèle, pouvant aller jusqu'à la réactivation du VHB). Dans la population générale, il s'agit de l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté dû aux anti-TNF $\alpha$ .

De même, 23 % d'entre eux ont présenté une manifestation hématologique telle qu'une anémie, une thrombocytopénie, une leucopénie... mais ceci est difficilement imputable à l'anti-TNF, car la RCH elle-même entraîne des pertes glairo-sanglantes pouvant expliquer l'anémie observée chez les sujets malades.

Les affections hépatobiliaires touchent 5 % des patients, il s'agit d'une élévation des transaminases, d'une cholécystite ou encore d'une hépatite (là aussi possible confusion avec l'hépatite auto-immune qui est une comorbidité de la RCH, donc difficile de dire si c'est l'anti-TNF qui est responsable de cet effet).

Enfin, 3 % d'entre eux présentent un risque tumoral, il s'agit généralement de tumeurs bénignes surtout cutanées, dans la littérature ont été décrits quelques cas de tumeurs des organes solides (poumon, sein, thyroïde) et des lymphomes mais ils concernent une partie infime de la population traitée par biothérapies.



**Figure 55 : Répartition des patients selon leurs effets indésirables liés aux biothérapies**

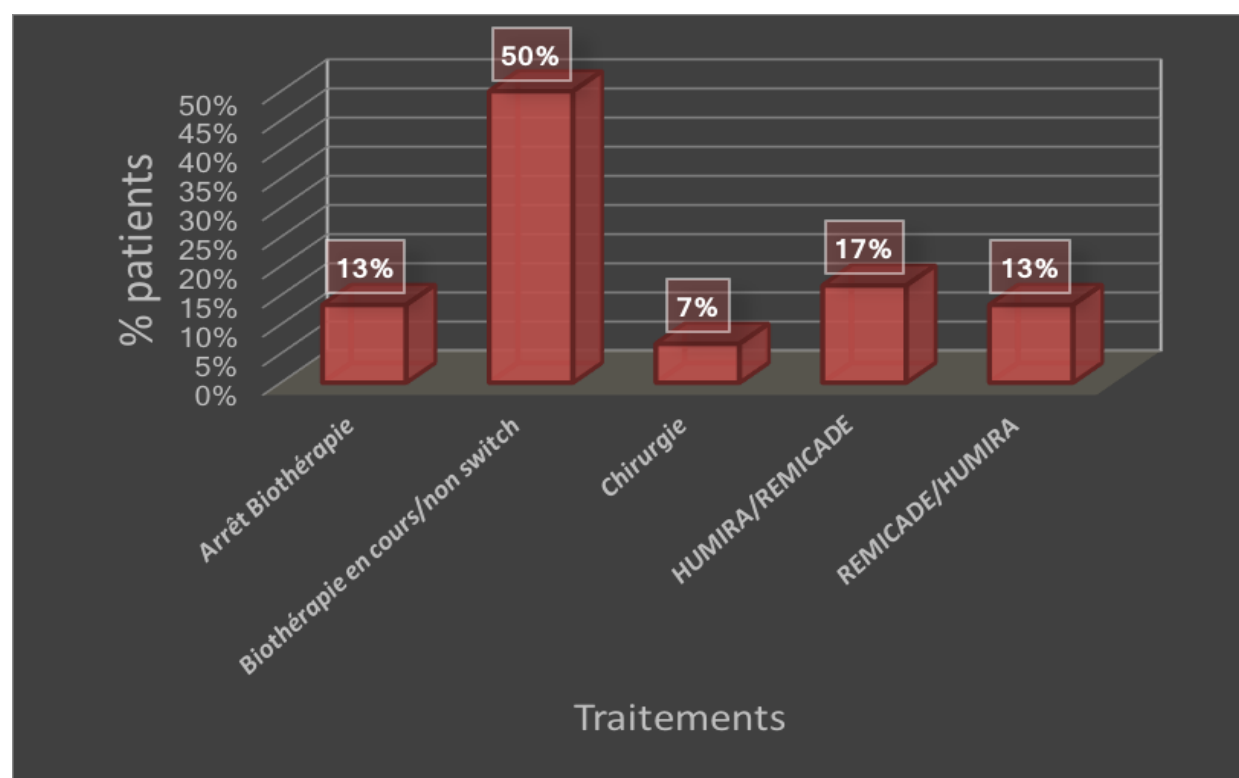
## 2) Switchs réalisés

Certains patients (30 %) pour lesquels plusieurs biothérapies ont été utilisées ont subi des switchs thérapeutiques. Un switch est défini comme le remplacement d'une biothérapie par une autre, pour cause d'échec ou d'échappement thérapeutique ou pour cause d'intolérance.

Si le patient a été traité par un autre traitement systémique (ciclosporine, prednisolone, 5-ASA) dans l'intervalle entre deux biothérapies, on ne parle plus de switch.

Dans notre étude, 17 % des patients ont été placé d'abord sous HUMIRA®, qui a ensuite été switché par du REMICADE®. Et 13 % des patients sont passés du REMICADE® à l'HUMIRA®. (Figure 56). De même 13 % ont arrêté le traitement par anti-TNF soit à la demande du médecin car les patients étaient totalement asymptomatiques avec des lésions complètement cicatrisées, soit pour cause d'intolérance à l'une et à l'autre.

Dans notre étude, la majorité des patients (50 %) sont stables sous cette biothérapie et continuent encore à l'utiliser aujourd'hui (« biothérapie en cours/non switch »).



**Figure 56 : Switchs réalisés entre biothérapies**

Dans notre étude, seul un patient a été traité par biosimilaire : l'INFLECTRA®, et il a présenté exactement les mêmes effets indésirables (réaction post-injection) que les patients

traités par REMICADE®, d'ailleurs ce patient n'a pas toujours reçu que des injections d'INFLECTRA®, il est donc difficile pour nous d'évaluer les différences si elles existent !

Une étude publiée en octobre 2017 s'est intéressée au switch systématique réalisé entre le REMICADE® et l'INFLECTRA® dans les MICI dans la pratique clinique quotidienne à l'hôpital universitaire de Cochin, à Paris. Pour ce faire, tous les patients traités par REMICADE® sont passés systématiquement à l'infliximab biosimilaire. Les auteurs de l'étude ont analysé les changements dans l'activité de la maladie et les taux résiduels d'infliximab entre le début et la dernière visite, ainsi que la survenue d'effets indésirables menant à l'arrêt du traitement. Ils ont conclu qu'il n'y avait aucun changement dans les niveaux résiduels de médicament et qu'aucun facteur clinique ou biologique n'a été associé à l'instauration du biosimilaire (142).

### III-LIMITES DE L'ETUDE

- Nous n'avons pas suffisamment de recul (récente instauration des biothérapies dans le traitement de la RCH)
- Nous n'avons pas suffisamment de sujets inclus : seuls 30 patients sont inclus dans notre analyse. Est ce qu'on peut généraliser et rapporter tout cela à l'ensemble de la population générale ?
- Pour compléter l'étude étiologique, il aurait été intéressant de déterminer l'origine ethnique des patients, afin d'établir un lien entre population migrante et survenue d'une RCH. Mais ceci aurait nécessité d'interroger chacun des patients, tout en respectant le consentement de chacun.
- De même, pour évaluer la qualité de vie, il aurait fallu établir un questionnaire ou un réaliser un entretien pour interroger chacun des patients mais nous aurions été confrontés à des problèmes d'éthique, de confidentialité (complexité de réalisation d'une étude avec montage d'un dossier administratif justifiant précisément l'objet de l'étude, difficile au vu du temps imparti). De plus, il y a le problème des patients "perdus de vue" c'est-à-dire que de nombreux patients se sentent mieux, ils sont parfois même asymptomatiques et ils ne consultent même plus car la RCH est une

pathologie qui évolue par poussées espacées de périodes de rémission qui peuvent être longues pendant lesquelles le patient est asymptomatique et ne ressent pas le besoin de poursuivre son traitement puisqu'il se sent bien.

- Par ailleurs, lorsque nous avons étudié les différents effets indésirables liés aux anti-TNF $\alpha$ , une difficulté supplémentaire est apparue : l'effet observé était-il vraiment un effet secondaire ou était-il imputable à la RCH elle-même ?

Ce qui a été notamment le cas pour l'anémie.

- Nous avons rencontré le problème de non-exhaustivité des données : les informations recueillies ne sont informatisées que depuis 2014, donc difficulté de standardisation des renseignements collectés (partage des dossiers entre la conception et la Timone)
- Nous avons été confrontés à la difficulté de standardisation des données car malgré les nouvelles techniques d'évaluation et de diagnostic, grand nombre de paramètres entrent toujours en jeu (exemple : qualité de la préparation de la biopsie, évaluation médecin-dépendante et pas tous les patients ne sont suivis par le même médecin). D'ailleurs, il existe des aides à l'évaluation de la sévérité de la RCH et de la gravité des lésions par les scores MAYO, UCEIS... qui tiennent compte de l'aspect endoscopique de la muqueuse.
- De plus, l'évaluation de la douleur et de la tolérance est très patient-dépendante, c'est-à-dire que chaque patient a sa conception et sa tolérance face à la douleur et donc face à l'évaluation des symptômes, d'où la difficulté d'appréciation de la qualité de vie de chaque patient.
- Enfin, il aurait été intéressant d'analyser les traitements ultérieurs aux biothérapies et d'apprécier l'efficacité de ces traitements. Ceci n'a pas pu être réalisé dans notre étude qui inclue uniquement des patients ayant été hospitalisés suite à une poussée grave ou suite à une RCH d'emblée réfractaire aux traitements usuels.

## CONCLUSION

---

La RCH s'inscrit comme étant une pathologie très invalidante pouvant, dans certains cas, se révéler très grave dans certains cas et dont les malades ont souvent du mal à parler ou même à aller consulter. D'ailleurs, la quasi-totalité des patients est suivie en médecine de ville, seuls les cas graves ou les formes multi-récidivantes sont prises en charge à l'hôpital.

Le traitement médicamenteux d'une forme « classique » de RCH suit une chronologie bien particulière : il commence généralement par les dérivés 5-aminosalicylés en suppositoires et/ou par voie orale, puis il est suivi par les corticoïdes locaux (lavements) éventuellement accompagnés de corticoïdes per os, en cas d'échec on ajoutera un immunosuppresseur (l'azathoprine) peut être ajouté et enfin en cas de RCH réfractaire à tous ces traitements, on envisagera d'instaurer une biothérapie par infliximab, adalimumab ou plus récemment par vedolizumab peut être envisagée.

En revanche, pour les formes graves de RCH, ou d'emblée rebelles aux corticoïdes ou à l'azathioprine, une biothérapie est directement mise en place, dans le but d'éviter la chirurgie (10% des cas) qui constitue le traitement de dernier recours.

Les biothérapies sont utilisées depuis plus de 20 ans en rhumatologie, et dans le traitement de la MC, en revanche l'AMM dans la prise en charge de la RCH n'a été obtenue que récemment (2007 pour le REMICADE ®, 2012 pour l'HUMIRA® et 2015 pour l'ENTYVIO®), il y a donc très peu de recul pour évaluer précisément l'efficacité et la tolérance de ces thérapies ; toutefois, les résultats sont très encourageants et prometteurs.

Mais de nouvelles biothérapies ont vu le jour ; il s'agit des biosimilaires pour lesquels le recul n'est que d'un à deux ans, et qui permettent une réduction de près de 50% des coûts d'achat. Là aussi, il n'y a pas suffisamment de recul, et une nouvelle évaluation sera dans une dizaine d'années.



La RCH est une maladie qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire impliquant des gastro-entérologues, des médecins généralistes, des psychologues et des pharmaciens. L'HUMIRA® étant disponible en officine, le pharmacien est amené à le délivrer c'est pourquoi, il se doit d'être informé de son mécanisme d'action, des effets indésirables qui en découlent et des surveillances particulières liées à ce traitement. Il doit également s'intéresser à la physiopathologie de cette maladie pour pouvoir répondre au mieux aux besoins de ses patients. Par ailleurs, le pharmacien peut conseiller à ses patients des probiotiques, de plus en plus développés par les laboratoires pour répondre à la demande des malades, face aux études promettantes les concernant.

Enfin, le pharmacien d'officine peut aussi orienter les patients souffrant de RCH vers des associations de patients, qui sauront les encadrer, les conseiller, les aider et leur apporteront un soutien psychologique important.

## BIBLIOGRAPHIE

1. INSERM. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [Internet]. 2016 [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici>
2. Définitions : épidémiologie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/%C3%A9pid%C3%A9miologie/30371>
3. 210 000 Français atteints d'une MICI (Crohn ou RCH) : étude de leur prise en charge thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/20444/210\\_000\\_francais\\_atteints\\_d\\_une\\_mici\\_crohn\\_ou\\_rch\\_etude\\_de\\_leur\\_prise\\_en\\_charge\\_therapeutique/](https://www.vidal.fr/actualites/20444/210_000_francais_atteints_d_une_mici_crohn_ou_rch_etude_de_leur_prise_en_charge_therapeutique/)
4. Rambaud J-C. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Montrouge, France: John Libbey Eurotext, DL 1998; 1998. 178 p.
5. Incidence - Vulgaris Médical [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medecale/incidence>
6. Prévalence. In: Wikipédia [Internet]. 2016 [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pr%C3%A9valence&oldid=131696166>
7. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl*. 29 avr 2017;389(10080):1756-70.
8. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis*. mars 2006;12(3):218-26.
9. Straus WL, Eisen GM, Sandler RS, Murray SC, Sessions JT. Crohn's disease: does race matter? The Mid-Atlantic Crohn's Disease Study Group. *Am J Gastroenterol*. févr 2000;95(2):479-83.
10. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower-Rousseau C, Bélaïche J, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*. mars 2001;120(4):816-9.
11. Söderholm JD, Olaison G, Lindberg E, Hannestad U, Vindels A, Tysk C, et al. Different intestinal permeability patterns in relatives and spouses of patients with Crohn's disease: an inherited defect in mucosal defence? *Gut*. janv 1999;44(1):96-100.

12. Pinski V, Lemberg DA, Grewal K, Barker CC, Schreiber RA, Jacobson K. Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia. *Am J Gastroenterol*. mai 2007;102(5):1077-83.
13. Yadav P, Ellinghaus D, Rémy G, Freitag-Wolf S, Cesaro A, Degenhardt F, et al. Genetic Factors Interact With Tobacco Smoke to Modify Risk for Inflammatory Bowel Disease in Humans and Mice. *Gastroenterology*. août 2017;153(2):550-65.
14. Mahid SS, Minor KS, Stromberg AJ, Galandiuk S. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. avr 2007;13(4):431-8.
15. Sahami S, Kooij IA, Meijer SL, Van den Brink GR, Buskens CJ, Te Velde AA. The Link between the Appendix and Ulcerative Colitis: Clinical Relevance and Potential Immunological Mechanisms. *Am J Gastroenterol*. févr 2016;111(2):163-9.
16. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis*. juill 2002;8(4):277-86.
17. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 19 juill 2001;345(3):223; author reply 223-224.
18. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Blain A, Reijasse D, Gendre J-P. Effects of appendicectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut*. déc 2002;51(6):803-7.
19. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. mai 2014;63(5):776-84.
20. Asakura H, Suzuki K, Kitahara T, Morizane T. Is there a link between food and intestinal microbes and the occurrence of Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Gastroenterol Hepatol*. déc 2008;23(12):1794-801.
21. Yamamoto T, Nakahigashi M, Saniabadi AR. Review article: diet and inflammatory bowel disease--epidemiology and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 juill 2009;30(2):99-112.
22. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. mai 2004;126(6):1504-17.
23. Villafruela Cives M. Re: « The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis ». Response to Cornish et al. *Am J*

Gastroenterol. févr 2009;104(2):534-5.

24. Hart A, Kamm MA. Review article: mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2002;16(12):2017-28.
25. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzi C, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol.* mai 2000;95(5):1213-20.
26. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* janv 2007;102(1):122-31.
27. Microbiote intestinal et santé [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/microbiote-intestinal-et-sante>
28. Ohkusa T, Koido S. Intestinal microbiota and ulcerative colitis. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* nov 2015;21(11):761-8.
29. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut.* sept 2008;57(9):1185-91.
30. Klement E, Lysy J, Hoshen M, Avitan M, Goldin E, Israeli E. Childhood hygiene is associated with the risk for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* juill 2008;103(7):1775-82.
31. Rook G a. W, Adams V, Hunt J, Palmer R, Martinelli R, Brunet LR. Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Springer Semin Immunopathol.* févr 2004;25(3-4):237-55.
32. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Thompson RA, Weinstock JV. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* avr 2005;128(4):825-32.
33. Pouillart P, Mauprivez H, Ait-Ameur L, Cayzeele A, Lecerf J-M, Tessier FJ, et al. Strategy for the study of the health impact of dietary Maillard products in clinical studies: the example of the ICARE clinical study on healthy adults. *Ann N Y Acad Sci.* avr 2008;1126:173-6.
34. HISTOLOGIE : Définition de HISTOLOGIE [Internet]. [cité 3 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.cnrtl.fr/definition/histologie>
35. Jiang C, Ting AT, Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte

inflammatory cytokines. *Nature*. 1 janv 1998;391(6662):82-6.

36. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med*. 18 avr 2005;201(8):1205-15.

37. Geng X, Biancone L, Dai HH, Lin JJ, Yoshizaki N, Dasgupta A, et al. Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. mai 1998;114(5):912-22.

38. Kaser A, Lee A-H, Franke A, Glickman JN, Zeissig S, Tilg H, et al. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell*. 5 sept 2008;134(5):743-56.

39. Mashimo H, Wu DC, Podolsky DK, Fishman MC. Impaired defense of intestinal mucosa in mice lacking intestinal trefoil factor. *Science*. 11 oct 1996;274(5285):262-5.

40. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Glycoprotein composition of colonic mucosa. Specific alterations in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. nov 1984;87(5):991-8.

41. Johansson MEV, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, Jabbar KS, Xia L, Xu H, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut*. févr 2014;63(2):281-91.

42. Andoh A, Imaeda H, Aomatsu T, Inatomi O, Bamba S, Sasaki M, et al. Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J Gastroenterol*. avr 2011;46(4):479-86.

43. Roediger WE, Moore J, Babidge W. Colonic sulfide in pathogenesis and treatment of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. août 1997;42(8):1571-9.

44. Hausmann M, Kiessling S, Mestermann S, Webb G, Spöttl T, Andus T, et al. Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation. *Gastroenterology*. juin 2002;122(7):1987-2000.

45. Senhaji N, Diakité B, Serbati N, Zaid Y, Badre W, Nadifi S. Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms: New data and a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 10 déc 2014;14:206.

46. Hanai H, Takeuchi K, Iida T, Kashiwagi N, Saniabadi AR, Matsushita I, et al. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. sept 2004;49(9):1438-43.

47. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC, et al.

Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. juill 2005;129(1):50-65.

48. Buonocore S, Ahern PP, Uhlig HH, Ivanov II, Littman DR, Maloy KJ, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature*. 29 avr 2010;464(7293):1371-5.

49. Geremia A, Arancibia-Cárcamo CV, Fleming MPP, Rust N, Singh B, Mortensen NJ, et al. IL-23-responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. *J Exp Med*. 6 juin 2011;208(6):1127-33.

50. Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA, et al. Disparate CD4<sup>+</sup> lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 août 1996;157(3):1261-70.

51. Inoue S, Matsumoto T, Iida M, Mizuno M, Kuroki F, Hoshika K, et al. Characterization of cytokine expression in the rectal mucosa of ulcerative colitis: correlation with disease activity. *Am J Gastroenterol*. sept 1999;94(9):2441-6.

52. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest*. mai 2004;113(10):1490-7.

53. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*. août 2005;129(2):550-64.

54. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 22 août 2013;369(8):699-710.

55. Burisch J, Ungaro R, Vind I, Prosberg MV, Bendtsen F, Colombel J-F, et al. Proximal Disease Extension in Patients With Limited Ulcerative Colitis: A Danish Population-based Inception Cohort. *J Crohns Colitis*. 1 oct 2017;11(10):1200-4.

56. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. oct 2006;101(10):2410-22.

57. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 1 juin 2017;11(6):649-70.
58. Shih I-L, Wei S-C, Yen R-F, Chang C-C, Ko C-L, Lin B-R, et al. PET/MRI for evaluating subclinical inflammation of ulcerative colitis. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 22 juin 2017;
59. Accueil Pro | SFED [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.sfed.org/>
60. (2007/04) Rectocolite hémorragique et cancer colorectal (accès libre) [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2007-1/200704-rectocolite-hemorragique-et-cancer-colorectal.html>
61. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. VARIATION BETWEEN OBSERVERS IN DESCRIBING MUCOSAL APPEARANCES IN PROCTOCOLITIS. *Br Med J*. 11 janv 1964;1(5375):89-92.
62. Accueil [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.aeras-infos.fr/cms/sites/aeras/accueil.html>
63. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet J-P, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis*. juin 2010;16(6):953-61.
64. Závorová K. [Inflammatory bowel disease during pregnancy and childbirth]. *Ceska Gynekol*. 2017;82(2):108-16.
65. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, Polachek H, Bologna M, Pastuszek A, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology*. janv 1998;114(1):23-8.
66. Thomas C, Monteil-Ganiere C, Mirallié S, Hémond C, Dert C, Léger A, et al. A severe neonatal lymphopenia associated with administration of azathioprine to the mother in a context of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2 sept 2017;
67. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/>
68. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. août 2013;62(8):1153-9.

69. afa, vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/>
70. Un site différent sur la Maladie de Crohn : La Crohnnique [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.lacrohnnique.com/>
71. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. sept 2015;110(9):1324-38.
72. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. mai 2015;148(5):1035-1058.e3.
73. Jharap B, Sandborn WJ, Reinisch W, D'Haens G, Robinson AM, Wang W, et al. Randomised clinical study: discrepancies between patient-reported outcomes and endoscopic appearance in moderate to severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. nov 2015;42(9):1082-92.
74. Regueiro M, Rodemann J, Kip KE, Saul M, Swoger J, Baidoo L, et al. Physician assessment of ulcerative colitis activity correlates poorly with endoscopic disease activity. *Inflamm Bowel Dis*. avr 2011;17(4):1008-14.
75. Shah SC, Colombel J-F, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. sept 2016;14(9):1245-1255.e8.
76. Centre des Maladies de l'Appareil Digestif [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.gastroenterologue-toulouse.fr/>
77. , Vincent Bianchi, sarra el anbass. médicaments.
78. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
79. Accueil - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
80. Haute Autorité de santé. In: Wikipédia [Internet]. 2017 [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Haute\\_Autorit%C3%A9\\_de\\_sant%C3%A9&oldid=141351391](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Haute_Autorit%C3%A9_de_sant%C3%A9&oldid=141351391)
81. Troncone E, Monteleone G. The safety of non-biological treatments in Ulcerative



Colitis. *Expert Opin Drug Saf.* juill 2017;16(7):779-89.

82. Hepatoweb.com [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/>

83. Dictionnaire médical [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.dictionnaire-medical.net/>

84. Alimentary Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library [Internet]. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1365-2036](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1365-2036)

85. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0168346.htm>

86. Pharmacorama [Internet]. Pharmacorama. [cité 4 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/>

87. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol.* janv 2015;27(1):55-62.

88. Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* janv 2016;12(1):49-62.

89. Anti-TNF alpha [Internet]. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>

90. Flamant M, Roblin X. Could therapeutic drug monitoring of anti-TNF- $\alpha$  be useful to consider a de-escalation of treatment? *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(11):1657-60.

91. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2017;15(2):229-239.e5.

92. Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* mai 2017;66(5):839-51.

93. Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An Overview of the Mechanism of Action of the Monoclonal Antibody Vedolizumab. *J Crohns Colitis.* déc 2016;10(12):1437-44.

94. WC500151489.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002778/WC500151489.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf)

95. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet.* 10 juin 2017;389(10086):2304-16.

96. Chang S, Shen B, Remzi F. When Not to Pouch: Important Considerations for Patient Selection for Ileal Pouch-Anal Anastomosis. *Gastroenterol Hepatol*. août 2017;13(8):466-75.
97. Alves A, Penna C. Traitement chirurgical d'une rectocolite hémorragique chez une jeune femme. /data/revues/00033944/01310001/05002750/ [Internet]. [cité 10 nov 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/38976>
98. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. janv 2015;9(1):4-25.
99. Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher JC, Moser G, Forbes A, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis*. mars 2008;2(1):63-92.
100. Shen B. Pouchitis: what every gastroenterologist needs to know. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. déc 2013;11(12):1538-49.
101. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Remzi FH, Brzezinski A, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*. nov 2001;7(4):301-5.
102. Lepistö A, Luukkonen P, Järvinen HJ. Cumulative failure rate of ileal pouch-anal anastomosis and quality of life after failure. *Dis Colon Rectum*. oct 2002;45(10):1289-94.
103. Gudlaugsdottir K, Valsdottir EB, Stefansson TB. [Quality of Life after colectomy due to ulcerative colitis]. *Laeknabladid*. nov 2016;102(11):482-9.
104. Techniques chirurgicales - Appareil digestif - Archives - EM consulte [Internet]. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/traite/t01/articlesarchives>
105. PNNS\_2011-2015.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNNS\\_2011-2015.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNNS_2011-2015.pdf)
106. Faut-il avoir une alimentation particulière avec une stomie ? [Internet]. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.fsk.fr/questions-108/18-faut-il-avoir-une-alimentation-particuliere-avec-une-stomie.html>
107. CASTEX (F.), BAZIN (B.), COLOMBEL (J.-F.). Recto-colic toxicity of non steroidal anti-inflammatory drugs [Internet]. 1995. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/19595>
108. Piquet M-A, Gloro R, Justum A-M, Reimund J-M. Les probiotiques, des outils thérapeutiques pour moduler les effets biologiques de la flore intestinale: une introductionAn introduction to probiotics as potential therapeutic tools. *Obésité*. 1 sept 2007;2(3):227-33.

109. Seksik P. Microbiote intestinal et MICI. /data/revues/03998320/v34i4s1/S0399832010700075/ [Internet]. 1 oct 2010 [cité 10 nov 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/267539>
110. 137ca423f444cecdc493729463780ced.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.nestlenutrition-institute.org/docs/default-source/global-dcoument-library/publications/secured/137ca423f444cecdc493729463780ced.pdf?sfvrsn=0>
111. Chen S-J, Liu X-W, Liu J-P, Yang X-Y, Lu F-G. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol*. 28 juill 2014;20(28):9468-75.
112. Lennon G, Balfe A, Earley H, Devane LA, Lavelle A, Winter DC, et al. Influences of the colonic microbiome on the mucous gel layer in ulcerative colitis. *Gut Microbes*. juin 2014;5(3):277-85.
113. Matthes H, Krummenerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med*. 15 avr 2010;10:13.
114. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 21 août 1999;354(9179):635-9.
115. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L, Diaz H, Li M, Girgis S, et al. Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. mai 2009;15(5):760-8.
116. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. nov 2009;7(11):1202-1209, 1209.e1.
117. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. juill 2005;100(7):1539-46.
118. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. févr 2009;104(2):437-43.
119. Ng SC, Plamondon S, Kamm MA, Hart AL, Al-Hassi HO, Guenther T, et al. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and

steroids in the treatment of acute ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* août 2010;16(8):1286-98.

120. Soo I, Madsen KL, Tejpar Q, Sydora BC, Sherbaniuk R, Cinque B, et al. VSL#3 probiotic upregulates intestinal mucosal alkaline sphingomyelinase and reduces inflammation. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* mars 2008;22(3):237-42.

121. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* nov 2004;10(11):PI126-131.

122. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* oct 2010;105(10):2218-27.

123. Derikx LAAP, Dieleman LA, Hoentjen F. Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* févr 2016;30(1):55-71.

124. 5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur:

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf)

125. Shi Y, Dong Y, Huang W, Zhu D, Mao H, Su P. Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One.* 2016;11(6):e0157259.

126. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* juill 2015;149(1):102-109.e6.

127. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JHA, Duflou A, et al. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* juill 2015;149(1):110-118.e4.

128. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 25 mars 2017;389(10075):1218-28.

129. 25561.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/25561.pdf>

130. Phytothérapie : définition et origine de la phytothérapie [Internet]. Ooreka.fr. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: <https://phytotherapie.ooreka.fr/comprendre/phytotherapie-definition>
131. Guo B-J, Bian Z-X, Qiu H-C, Wang Y-T, Wang Y. Biological and clinical implications of herbal medicine and natural products for the treatment of inflammatory bowel disease. *Ann N Y Acad Sci.* août 2017;1401(1):37-48.
132. Yang M, Wang J, Yang C, Han H, Rong W, Zhang G. Oral administration of curcumin attenuates visceral hyperalgesia through inhibiting phosphorylation of TRPV1 in rat model of ulcerative colitis. *Mol Pain.* déc 2017;13:1744806917726416.
133. HOMÉOPATHIE : Définition de HOMÉOPATHIE [Internet]. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.cnrtl.fr/definition/hom%C3%A9opathie>
134. Soulager la rectocolite hémorragique ou RCH avec l'homéopathie [Internet]. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.xn--homopathie-d7a.com/pathologies/rectocolite-hemorragique.html>
135. La rectocolite hémorragique (RCH) [Internet]. [cité 13 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.digestscience.com/fr/les-evenements/agenda/evenements-culturels-et-sportifs/66-francais/la-fondation-digestscience/pathologies/592-la-rectocolite-hemorragique-rch>
136. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* avr 2001;96(4):1116-22.
137. Al Summaree A, Alsaif dr fahad, Alkeraye S, Al-Oraifej N. Crohn's disease: Another unusual manifestation responded to metronidazole. *Hydrometallurgy.* 1 juill 2011;15:67-9.
138. Manifestations rhumatologiques de la maladie de Crohn et de la RCH [Internet]. [cité 13 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.rhumato.info/cours-revues2/97-enterocolopathies/1716-crohn-rch>
139. Isene R, Bernklev T, Høie O, Munkholm P, Tsianos E, Stockbrügger R, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol.* mars 2015;50(3):300-5.
140. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol.* déc 2000;27(12):2860-5.
141. Obésité [Internet]. [cité 13 nov 2017]. Disponible sur:

<https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/obesite>

142. Avouac J, Moltó A, Abitbol V, Etcheto A, Salcion A, Gutermann L, et al. Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Semin Arthritis Rheum.* 5 oct 2017;

## BIBLIOGRAPHIE DES FIGURES

- **Figure 1 : Augmentation de l'incidence mondiale de la RCH en fonction du temps** à partir de : *Ulcerative colitis* *Ryan Ungaro, Saurabh Mehandru, Patrick B Allen, revue LANCET*
- **Figure 2 : Risque relatif d'avoir une RCH en France** à partir de Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis.* mars 2006;12(3):218-26.
- **Figure 3 : Facteurs environnementaux et physiopathologie des MICI** à partir de *maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*, E.Louis, P.Marteau)
- **Figure 4 : Anatomie générale du côlon** à partir de <http://osteopathe-montpellier-antigone.fr/constipation-et-osteopathie/>
- **Figure 5 : Représentation schématique du côlon ascendant** à partir de : hépatoweb <http://hepatoweb.com/anatomobase/colon.php>
- **Figure 6: Représentation schématique du côlon transverse** à partir de : hépatoweb <http://hepatoweb.com/anatomobase/colon.php>
- **Figure 7 : Représentation schématique du côlon descendant** à partir de : hépatoweb <http://hepatoweb.com/anatomobase/colon.php>
- **Figure 8 : Représentation schématique du côlon sigmoïde** à partir de : hépatoweb <http://hepatoweb.com/anatomobase/colon.php>
- **Figure 9 : Représentation schématique du rectum** à partir de : hépatoweb <http://hepatoweb.com/anatomobase/colon.php>
- **Figure 10 : Représentation schématique de la vascularisation du côlon** à partir de <http://univers-connaissances.blogspot.fr/2014/01/vascularisation-du-duodenum.html>
- **Figure 11 : Représentation schématique des 4 couches constituant la paroi du côlon** à partir de [http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/EPITHDIG/intestin/intes3\(old\)/intes3.htm](http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/EPITHDIG/intestin/intes3(old)/intes3.htm)
- **Figure 12 : Schéma du système immunitaire intestinal à l'état sain et lors d'une RCH, cibles thérapeutiques et prometteuses** à partir de : *Ulcerative colitis* *Ryan Ungaro, Saurabh Mehandru, Patrick B Allen, revue LANCET*

- **Figure 13 : Biopsie colique : follicule tuberculoïde au cours d'une MC** à partir de [campusd'anatomiepathologique.fr](http://campusd'anatomiepathologique.fr)
- **Figure 14 : Atteintes endoscopiques de la RCH** à partir de : hépatoweb  
<http://hepatoweb.com/anatomobase/colon.php>
- **Figure 15 : Aspect histologique d'une RCH** à partir de  
<http://www.snfge.org/content/rectocolite-hemorragique>
- **Figure 16 : Biopsie colique : remaniements architecturaux de la muqueuse, infiltrat plasmocytaire de la lamina propria, et aspect vilieux de surface au cours d'une RCH**  
à partir de : [les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, Rambaud](#)
- **Figure 17 : Lavement baryté du côlon en double contraste** à partir de  
<https://www.vulgaris-medical.com/image-medicale/lavement-baryte>
- **Figure 18 : Entéro IRM côlon d'un sujet sain** à partir de <http://guidekt.net/>
- **Figure 19 : Pillcam (capsule endoscopique) et système d'enregistrement en bandoulière** à partir de <http://www.digestivehealth.com.au/pillcam/>
- **Figure 20 : Erythème noueux** à partir de  
[https://fr.wikipedia.org/wiki/Érythème\\_noureux](https://fr.wikipedia.org/wiki/Érythème_noureux)
- **Figure 21 : Pyoderma gangrenosum** à partir de [british skin foudation](#)
- **Figure 22 : Vitiligo au niveau des mains** à partir de  
[http://www.maxisciences.com/vitiligo/vitiligo-causes-et-traitement-de-cette-maladie-de-la-peau\\_art36573.html](http://www.maxisciences.com/vitiligo/vitiligo-causes-et-traitement-de-cette-maladie-de-la-peau_art36573.html)
- **Figure 23 : Uvéite** à partir de <http://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-atteintes.php>
- **Figure 24 : MAYO score ou UCDAI** à partir de  
[https://www.cregg.org/site/images/commission\\_mici/scores-endoscopiques-mici-2017.pdf](https://www.cregg.org/site/images/commission_mici/scores-endoscopiques-mici-2017.pdf)
- **Figure 25 : score UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index Score)** à partir de  
[https://www.cregg.org/site/images/commission\\_mici/scores-endoscopiques-mici-2017.pdf](https://www.cregg.org/site/images/commission_mici/scores-endoscopiques-mici-2017.pdf)
- **Figure 26 : score PUCAI** à partir de  
[https://www.cregg.org/site/images/commission\\_mici/scores-endoscopiques-mici-2017.pdf](https://www.cregg.org/site/images/commission_mici/scores-endoscopiques-mici-2017.pdf)



- **Figure 27 : Modèle de projet d'accueil individualisé (PAI)** à partir de <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R45282>
- **Figure 28 : ARBRE DECISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DE LA RCH** à partir de [ansm.fr](http://ansm.fr)
- **Figure 29 : Hydrolyse de la sulfasalazine en sulfapyridine et mésalazine** à partir de [https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS6\(1\)/S.Chourasia/colon.htm](https://sites.ualberta.ca/~csps/JPPS6(1)/S.Chourasia/colon.htm)
- **Figure 30 : Récepteur aux glucocorticoïdes** à partir de [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA\\_T\\_2015\\_BASTIAN\\_LINDSAY.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2015_BASTIAN_LINDSAY.pdf)
- **Figure 31 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes** à partir de <http://slideplayer.fr/slide/515139>
- **Figure 32 : Synthèse des leucotriènes, prostaglandines et thromboxane à partir des phospholipides membranaires** à partir de [medecine.ups.fr](http://medecine.ups.fr)
- **Figure 33 : Modalités de signalisation et activités des récepteurs au TNF $\alpha$**  à partir de *TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies* George D. Kalliolias and Lionel B. Ivashkiv
- **Figure 34 : Structure des anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab)** à partir de <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2008-paris/le-choix-et-le-bon-usage-des-anti-tnf/>
- **Figure 35 : Représentation schématique des différentes structures des anticorps** à partir de <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>
- **Figure 36 : Conditionnement ENTYVIO®** à partir de : <https://ibdnewstoday.com/2014/12/26/entyvio-for-crohns-disease-needs-more-supporting-evidence/>
- **Figure 37 : Mécanisme d'action de l'ENTYVIO® ou vedolizumab** à partir de [univ-lille2.fr](http://univ-lille2.fr)
- **Figure 38 : Représentation schématique d'une coloprotectomie totale avec réservoir iléal en J et anastomose iléoanale** à partir de <http://www.snfge.org/content/rectocolite-hemorragique>
- **Figure 39 : Représentation schématique d'une colectomie totale avec anastomose iléorectale** à partir de <http://www.snfge.org/content/rectocolite-hemorragique>

- **Figure 40 : Chronologie de la transplantation fécale à partir de**  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf)
- **Figure 41 : Questionnaire de présélection (idem spécifiques au don de selles) à**  
partir de [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf)
- **Figure 42 : Questionnaire de sélection « allégé » / événements depuis la visite de**  
**présélection** à partir de [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e5e01018303790194275ded0e02353c.pdf)
- **Figure 43 : Répartition des patients en fonction de leur sexe**
- **Figure 44 : Répartition des patients en fonction de leur âge au moment de**  
**l'analyse**
- **Figure 45 : Répartition des patients en fonction de leur âge de diagnostic de la**  
**RCH**
- **Figure 46 : Délai entre l'instauration de la 1<sup>ère</sup> biothérapie et l'âge de diagnostic**
- **Figure 47 : Localisations et terminologies des atteintes digestives de la RCH à**  
partir de <http://hepatoweb.com/Rectocolite-Hemorragique-atteintes.php>
- **Figure 48 : Répartitions des patients selon le type de RCH et les portions du**  
**côlon atteintes**
- **Figure 49 : Répartition des patients selon les aspects cliniques de la RCH**
- **Figure 50 : Répartition des patients selon les comorbidités et dys-immunités**  
**associées**
- **Figure 51 : Répartition des patients selon leur indice de masse corporelle (IMC)**
- **Figure 52 : Répartition des patients selon les différents facteurs aggravants ou**  
**protecteurs de la RCH**
- **Figure 53 : Répartition des patients selon la biothérapie reçue, son efficacité et sa**  
**tolérance**
- **Figure 54 : Répartition des biothérapies utilisées et place de la chirurgie**
- **Figure 55 : Répartition des patients selon leurs effets indésirables liés aux**  
**biothérapies**
- **Figure 56 : Switchs réalisés entre biothérapies**

## BIBLIOGRAPHIE DES TABLEAUX

- **Tableau 1 : Effectifs et taux bruts des personnes prises en charge pour MICI par classe d'âge en 2015** à partir de ([http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2017/07/Maladies\\_inflammatoires\\_chroniques\\_intestinales\\_2015.pdf](http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2017/07/Maladies_inflammatoires_chroniques_intestinales_2015.pdf))
- **Tableau 2 : Principaux caractères différentiels « classiques » macroscopiques et histologiques de la MC et de la RCH** à partir de *MORSON, MICI de Rambeau*
- **Tableau 3 : Critères de Truelove et Witts** à partir de <http://www.snfge.org/content/rectocolite-hemorragique>
- **Tableau 4 : Indice de Truelove et Witts** à partir de [https://www.cregg.org/site/images/commission\\_mici/scores-endoscopiques-mici-2017.pdf](https://www.cregg.org/site/images/commission_mici/scores-endoscopiques-mici-2017.pdf)
- **Tableau 5 : Indice de Baron** à partir de [https://www.cregg.org/site/images/commission\\_mici/scores-endoscopiques-mici-2017.pdf](https://www.cregg.org/site/images/commission_mici/scores-endoscopiques-mici-2017.pdf)
- **Tableau 6 : Indice d'activité endoscopiques de Rachmilewitz** à partir de [https://www.cregg.org/site/images/commission\\_mici/scores-endoscopiques-mici-2017.pdf](https://www.cregg.org/site/images/commission_mici/scores-endoscopiques-mici-2017.pdf)
- **Tableau 7 : Liste des effets indésirables liés à la sulfasalazine** à partir du Vidal 2016
- **Tableau 8 : Formes et présentations des différents dérivés salicylés** à partir du Vidal 2016
- **Tableau 9 : Formes et présentations des corticoides utilisés dans le traitement de la RCH** à partir du Vidal 2016
- **Tableau 10 : Formes et présentations des thiopurines** à partir du Vidal 2016
- **Tableau 11 : Formes et présentations de la ciclosporine** à partir du Vidal 2016
- **Tableau 12 : Liste des effets indésirables du REMICADE®** à partir du Vidal 2016
- **Tableau 13 : Liste des effets indésirables de l'HUMIRA®** à partir du Vidal 2016
- **Tableau 14 : Résumé des risques liés à la corticothérapie et stratégie de prise en charge** à partir de documents diététicienne hôpital la conception.