



HAL
open science

Connaissances des pharmaciens d'officine sur les médicaments liés aux maladies inflammatoires chroniques intestinales ; enquête de pratique et actions de formation

Vincent Guillaume, Lucie Cartigny

► To cite this version:

Vincent Guillaume, Lucie Cartigny. Connaissances des pharmaciens d'officine sur les médicaments liés aux maladies inflammatoires chroniques intestinales ; enquête de pratique et actions de formation. Sciences pharmaceutiques. 2016. hal-01732025

HAL Id: hal-01732025

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732025v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2016

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 Mai 2016, sur un sujet dédié à :

**CONNAISSANCES DES PHARMACIENS D'OFFICINE SUR LES
MEDICAMENTS LIES AUX MALADIES INFLAMMATOIRES
CHRONIQUES INTESTINALES ;
ENQUETE DE PRATIQUE ET ACTIONS DE FORMATION**

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Lucie CARTIGNY née le 11 Septembre 1989

et Vincent GUILLAUME né le 24 Janvier 1990

Membres du Jury

Président : Mme Brigitte LEININGER-MULLER,

Professeur des Universités,
Faculté de Pharmacie de Nancy.

Directeurs : M. Abderrahim OUSSALAH,

Maître de Conférences des Universités
Praticien Hospitalier,
Faculté de Médecine de Nancy.

Mme Brigitte LEININGER-MULLER,

Professeur des Universités,
Faculté de Pharmacie de Nancy.

Juges : Mme Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ,

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier,
Faculté de Pharmacie de Nancy.

M. Denis CLAVEY,

Docteur en Pharmacie,
Pharmacien titulaire, Xertigny.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Françoise HINZELIN
Francine KEDZIEREWICZ
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

*Section
CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
-----------------	----	--

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

A notre présidente de jury et co-directrice de thèse,

Madame Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et vous nous avez guidés tout au long de ce travail. Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

A notre directeur de thèse,

Monsieur Abderrahim OUSSALAH, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de Médecine de Nancy.

Vous nous avez fait l'honneur d'encadrer et de juger ce travail. Pour le temps que vous nous avez accordé, vos conseils et votre connaissance mise au service de ce travail, veuillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Aux membres du jury,

Madame Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy.

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury et pour avoir pris le temps de juger notre travail, nous vous adressons nos sincères remerciements.

M. Denis CLAVEY, Docteur en Pharmacie, pharmacien d'officine à Xertigny.

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Nous vous en sommes sincèrement reconnaissants.

Remerciements de Lucie

A mon papa,

Je ne t'oublie pas.

A ma maman,

Pour ta présence et ton soutien depuis toujours.

Pour m'avoir permis de suivre mes études dans les meilleures conditions.

La voilà enfin terminée cette thèse !

A mes sœurs,

Pour votre présence à mes côtés depuis toutes ces années.

Pour les bons moments passés et à venir.

A mes ami(e)s proches,

Particulièrement les deux autres têtes de l'Hydre, Marion et Caro, qui font partie de ma vie depuis maintenant une dizaine d'années. Que notre amitié dure longtemps !

Merci à Julie de m'avoir accompagnée pendant ces nombreuses années de fac, et encore maintenant. Courage, c'est presque fini !

A Maxime,

Pour réussir à me supporter depuis maintenant plus d'un an.

Pour ta présence à mes côtés et ton soutien au quotidien.

Pour l'aide précieuse que tu m'as apportée durant la réalisation de ce travail.

A la Pharmacie Figenwald,

Pour m'avoir accueillie durant tous mes stages.

Pour m'avoir fait aimer ce métier et m'avoir donné envie de devenir pharmacien d'officine.

A tous les autres,

Que je ne cite pas, mais qui ont été présents à mes côtés, à un moment ou un autre de ma vie.

Cette thèse vous est dédiée...

Remerciements de Vincent

A mes parents,

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci de votre soutien et votre amour que vous me donnez tous les jours. Que serais-je sans vous?

A mon frère,

Merci de ton soutien et de ta présence.

A mon cousin Romain, et au reste de ma famille, sans oublier Ulyce, Junka, Jules, et Tango, Merci.

A Guillaume,

Merci pour toutes ces années.

J'espère que notre amitié perdura à travers le temps.

A ma chérie, la plus merveilleuse des cavalières.

Merci de me donner une raison de me lever et de me battre.

A mes amis et futurs collègues,

Merci de votre soutien pendant toutes ces années.

Tu vois Mathilde, le chameau nous a porté chance.

Vous avez toujours été là pour moi, que ce soit pour les bons moments comme pour les plus difficiles.

Rien ne changera entre nous, vous êtes ma deuxième famille.

A Lucie,

Merci pour tout ce que tu as fait, on ne peut rêver meilleure binôme.

A Monsieur et Madame Clavey ainsi que toute la Pharmacie des Coquelicots,

Je vous remercie, ce si beau métier de pharmacien existe encore.

Table des matières

Liste des figures	3
Liste des tableaux	6
Abréviations	7
Préambule.....	8
Partie 1 : Généralités sur les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales	9
1. Définition	10
2. Epidémiologie.....	11
3. Physiopathologie	14
3.1. Facteurs immunologiques	15
3.2. Facteurs génétiques.....	18
3.3. Facteurs Environnementaux.....	18
3.4. Facteurs infectieux	20
4. Signes cliniques	21
4.1. La maladie de Crohn	21
4.2. La rectocolite hémorragique	26
5. Evaluation de la sévérité de la maladie	29
5.1. Les scores de la Maladie de Crohn	29
5.2. Les scores de la rectocolite hémorragique	32
6. Diagnostic	33
6.1. Diagnostic positif	33
6.2. Diagnostic différentiel	36
7. Prise en charge	38
7.1. Prise en charge médicamenteuse	38
7.2. Prise en charge chirurgicale	54

Partie 2 : Enquête « Connaissances des pharmaciens d'officine sur les médicaments liés aux Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales ».....	59
1. Introduction	59
2. Objectif de l'étude.....	60
3. Méthode	61
4. Résultats	64
5. Discussion - Conclusion	87
Partie 3 : Elaboration de fiches à l'intention du pharmacien d'officine.....	90
Références bibliographiques	100
Annexes	104

Liste des figures

Figure 1 : Le tube digestif (Ordas <i>et al.</i> , 2012).....	9
Figure 2 : Localisations des atteintes digestives de la maladie de Crohn (Baumgart et Sandborn, 2012).....	10
Figure 3 : Localisations des atteintes digestives de la rectocolite hémorragique (Harrow Gastro)	11
Figure 4 : Combinaison de la prévalence et l'incidence de la Maladie de Crohn (1980-2008) (Molodecky <i>et al.</i> , 2012)	12
Figure 5 : Combinaison de la prévalence et l'incidence de la Rectocolite Hémorragique (1980-2008) (Molodecky <i>et al.</i> , 2012)	13
Figure 6 : Incidence de la maladie de Crohn (A) et de la rectocolite hémorragique (B) en fonction du sexe et de l'âge dans la région Nord-Ouest (Registre EPIMAD 1988-1999) (Vernier <i>et al.</i> , 2005).....	14
Figure 7 : Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Desreumaux <i>et al.</i> , 2005)	15
Figure 8 : Le système immunitaire intestinal chez une personne saine (A) et chez une personne atteinte d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (B) (Abraham et Cho, 2009)	17
Figure 9 : Score de Lémann (Baumgart et Sandborn, 2012)	32
Figure 10 : Prise en charge d'une rectocolite hémorragique (Vidal, 2014)	50
Figure 11 : Prise en charge d'une maladie de Crohn (Vidal, 2014)	51
Figure 12 : Comparaison entre un coloproctectomie (A) et une colectomie (B) (Gastroenterology & Hepatology)	55
Figure 13 : Coloproctectomie totale avec iléostomie (Gastroenterology & Hepatology)	55
Figure 14 : Coloproctectomie totale avec réservoir iléal en J et anastomose iléo-anale (Gastroenterology & Hepatology)	56
Figure 15 : Colectomie avec anastomose iléo-rectale (Gastroenterology & Hepatology)	57
Figure 16 : Diffusion du questionnaire en France (Comersis)	62
Figure 17 : Répartition des pharmaciens en fonction de la situation de l'officine.....	65
Figure 18 : Taux de participation au questionnaire par région	65
Figure 19 : Répartition du nombre de réponses (en pourcentage) en fonction des régions ..	66
Figure 20 : Répartition du nombre de participants à l'enquête en fonction de leur score d'auto-évaluation de leur niveau de connaissance sur les MICI.....	67
Figure 21 : Score d'auto-évaluation en fonction de l'année de soutenance de la thèse	67

Figure 22 : Score d'auto-évaluation en fonction du milieu d'exercice	67
Figure 23 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question concernant l'incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales en France	68
Figure 24 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question concernant le nombre de cas en France.....	69
Figure 25 : Principale source de prescriptions liées aux MICI.....	71
Figure 26 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, concernant les dérivés aminosalicylés, existe-t-il un bilan de surveillance recommandé?" ...	71
Figure 27 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, les dérivés aminosalicylés (Fivasa®, Pentasa®, Rowasa®...) sont-ils contre-indiqués au cours de la grossesse et de l'allaitement?"	72
Figure 28 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, lors de la délivrance de corticoïdes (Solupred®, Cortancyl®...), est-il nécessaire de vérifier qu'une date d'arrêt est prévue par le médecin ?"	74
Figure 29 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, les corticoïdes sont-ils contre-indiqués au cours de la grossesse?"	76
Figure 30 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question " Selon vous, lors de la délivrance d'Azathioprine (Imurel®), est-il nécessaire de mettre en place des mesures contraceptives?"	77
Figure 31 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Chez un patient traité par Azathioprine (Imurel®), estimez-vous qu'une surveillance hématologique est nécessaire?"	78
Figure 32 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Lors de la délivrance d'Azathioprine(Imurel®), conseillez-vous une protection solaire?"	78
Figure 33 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, le méthotrexate (Métoject®, Novatrex®...) est-il contre-indiqué au cours de la grossesse?"	79
Figure 34 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Chez un patient fébrile ou présentant une infection avérée, quelle est votre attitude quant à la réalisation d'une injection d'Humira® prévue dans les deux prochains jours?"	80
Figure 35 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, le traitement par anti-TNF est-il envisageable au cours de la grossesse?"	81
Figure 36 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, le traitement par anti-TNF est-il envisageable au cours de la grossesse?"	82
Figure 37 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Chez un patient MICI sous immunosuppresseurs (conventionnel ou biologique), quels sont les vaccins que vous déconseilleriez ?"	84

Figure 38 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, existe-t-il des recommandations nutritionnelles relatives aux MICI?"	85
Figure 39 : Répartition des participants à l'enquête en fonction de leur intérêt à participer à l'élaboration d'un circuit d'éducation thérapeutique autour des MICI.....	86

Liste des tableaux

Tableau I	: Crohn's disease activity index (CDAI) (CREGG et Bonnaud)	29
Tableau II	: Indice de Harvey-Bradshaw (CREGG et Bonnaud).....	30
Tableau III	: Indice de Truelove et Witts (CREGG ; Truelove et Witts, 1954 ; Truelove et Witts, 1955)	32
Tableau IV	: Mayo-score (GETAID).....	33
Tableau V	: Principaux éléments permettant de différencier une rectocolite hémorragique d'une maladie de Crohn (Vigneron et Cortot, 2011 ; Beaugerie, 2005b)	36
Tableau VI	: Les différentes présentations des dérivés aminosalicylés (GETAID).....	39
Tableau VII	: Nombre d'envois du questionnaire et nombre de réponses par région	64

Abréviations

5-ASA	: 5-aminosalicylate ou acide 5-aminosalicylique
AFA	: Association François Aupetit
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANCA	: Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ASCA	: Anticorps anti-saccharomyces cerevisiae
CDAI	: Crohn's disease activity index
CRAT	: Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CREGG	: Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie
CRP	: Protéine C réactive
ECCO	: European Crohn's and Colitis Organisation
GETAID	: Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif
HAS	: Haute autorité de santé
HBI	: Indice de Harvey-Bradshaw
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
MC	: Maladie de Crohn
MICI	: Maladie inflammatoire chronique intestinale
RCH	: Rectocolite hémorragique
TNF	: Tumor necrosis factor / Facteur de nécrose tumorale

Préambule

La loi Hôpital-Patients-Santé-Territoire (HPST) parue en 2009 confère aux pharmaciens d'officine de nouvelles missions leur permettant de jouer un rôle majeur dans l'accompagnement des patients, en particulier des malades chroniques, et dans leur éducation thérapeutique. Selon l'OMS, « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec leur maladie chronique ». Des entretiens pharmaceutiques ont été mis en place à l'officine concernant les anticoagulants oraux, ainsi que l'asthme, mais ils pourront à l'avenir s'élargir aux autres maladies chroniques dont les Maladies inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI).

A l'heure actuelle, les MICI représentent un réel problème de santé publique et font fréquemment l'objet de prescriptions en officine de ville. A notre connaissance, aucune enquête n'a été réalisée au niveau national auprès des pharmaciens concernant ces maladies. L'objectif de cette thèse est de faire un état des lieux national sur les connaissances des pharmaciens officinaux concernant les MICI et leur prise en charge thérapeutique. Pour cela, un questionnaire a été élaboré et transmis aux pharmaciens officinaux.

Le présent manuscrit comporte trois volets. Le premier permet d'aborder quelques généralités sur les MICI, notamment sur l'épidémiologie, la physiopathologie, les manifestations cliniques, le diagnostic ainsi que la prise en charge, qu'elle soit médicamenteuse ou chirurgicale. Quelques exemples de « prescriptions-types » seront analysés pour conclure sur les traitements médicamenteux.

Le second volet décrit l'enquête envoyée aux pharmaciens, nous détaillerons l'élaboration du questionnaire, les modalités d'envoi ainsi que l'analyse des résultats obtenus.

Enfin, le dernier volet consiste en l'élaboration de « Fiches-réponses » destinées aux pharmaciens. Notre enquête met en évidence qu'une très grande majorité d'entre eux souhaite être plus informée au sujet des MICI. Il nous a donc semblé utile de regrouper les réponses aux questions de l'enquête sous forme de fiches récapitulatives. Ces dernières pourront servir de support de formation aux pharmaciens officinaux afin d'accompagner et de conseiller au mieux leurs patients.

Partie 1 : Généralités sur les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

Sur le plan anatomique, l'intestin fait suite à l'estomac. On trouve d'abord l'intestin grêle, qui mesure quatre à sept mètres de longueur ; il est composé de trois segments successifs : le duodénum, le jéjunum et l'iléon. Les aliments continuent à être digérés, et l'absorption des nutriments (tels que les glucides, les protéines, les lipides, les vitamines...) se fait presque exclusivement dans l'intestin grêle. Il permet également l'absorption d'eau et d'électrolytes (Beaugerie, 2005a ; Cadiot *et al.*, 2005).

A la suite de l'intestin grêle se trouve le côlon (appelé également gros intestin, par opposition à l'intestin grêle). Il mesure entre 1 et 1,5 mètre de longueur, mais il est bien plus large que l'intestin grêle. Il se décompose en quatre parties distinctes : le côlon ascendant, transverse, descendant et sigmoïde. Son rôle est l'absorption d'eau et d'électrolytes, notamment au niveau du côlon ascendant. Il est donc impliqué dans la régulation de l'équilibre hydro-électrolytique. Le tube digestif se termine par le rectum et l'anus (Cadiot *et al.*, 2005 ; Collins et Wagner-Ballon, 2013) (Figure 1).

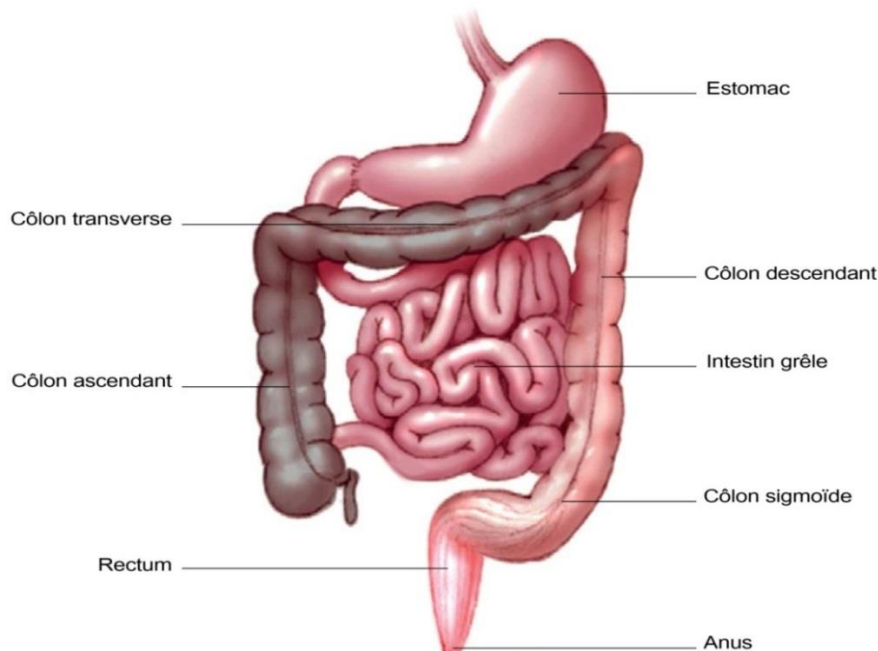


Figure 1 : Le tube digestif (Ordas *et al.*, 2012)

1. Définition

Les MICI représentent un groupe de maladies idiopathiques caractérisées essentiellement par une inflammation chronique d'une partie de la paroi du tube digestif. Cette inflammation est le plus souvent intermittente, avec une succession de périodes d'activité (ou « poussées ») entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Les MICI se divisent en deux affections distinctes : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). On parle de colite indéterminée lorsque les arguments diagnostiques ne sont pas suffisants pour déterminer s'il s'agit d'une MC, d'une RCH ou d'une colite d'autre cause (Bigard, 2009 ; World Gastroenterology Organisation, 2009). Ces pathologies, très souvent invalidantes, possèdent des caractéristiques communes mais diffèrent notamment par rapport à la localisation de l'affection (Marteau *et al.*, 2003).

La MC a été décrite en 1932 par un gastro-entérologue américain, le Dr Burrill Crohn. Dans cette maladie, toutes les parties du tube digestif peuvent théoriquement être atteintes, de la bouche à l'anus. Cependant, il est possible d'observer des segments de muqueuse saine (Marteau *et al.*, 2003).

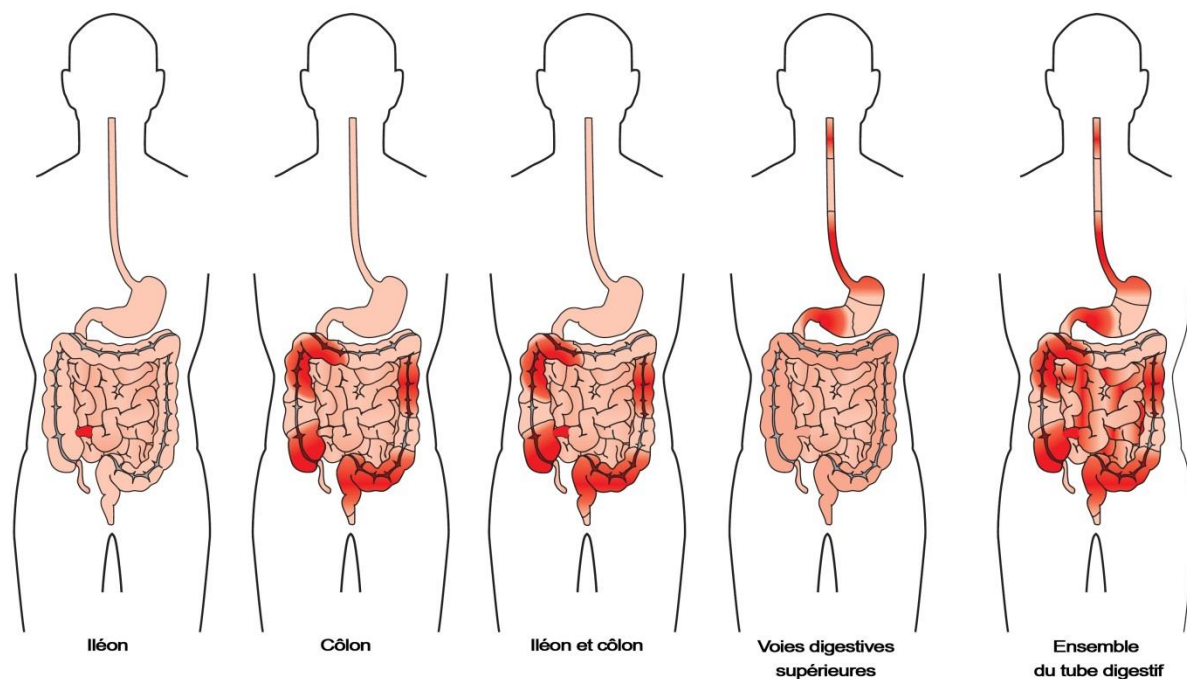


Figure 2 : Localisations des atteintes digestives de la maladie de Crohn (Baumgart et Sandborn, 2012)

Comme le montre la figure 2, on retrouve différentes localisations :

- Une atteinte de l'iléon, la partie terminale de l'intestin grêle (25 % des cas),
- Une atteinte isolée du côlon (35% des cas) ;

- Une atteinte simultanée de l'iléon et du côlon, que l'on appelle atteinte iléo-colique (20% des cas) ;
- Une atteinte des voies digestives supérieures ;
- Une atteinte de l'ensemble du tube digestif (Beaugerie, 2005a).

La RCH, quant à elle, a été décrite pour la première fois à la fin du XIX^{ème} siècle en Grande Bretagne. Elle se manifeste par une inflammation continue qui part du rectum et qui remonte sur une zone plus ou moins étendue du côlon. Il n'y a donc pas d'intervalle de muqueuse saine et elle ne s'étend jamais jusqu'à l'intestin grêle. Dans un tiers des cas, l'altération digestive reste localisée au niveau du rectum et dans un autre tiers des cas, elle dépasse l'angle colique gauche (Bigard, 2009).

Au fil des années, la maladie a tendance à s'étendre vers le haut. Suivant la localisation de l'inflammation, il est possible de distinguer :

- La rectite, l'inflammation concerne uniquement le rectum ;
- La recto-sigmoïdite, touchant le rectum et le côlon sigmoïde ;
- La rectocolite gauche, lorsque les lésions atteignent le côlon descendant, sans dépasser l'angle gauche ;
- La pancolite, touchant l'ensemble du rectum et du côlon (Beaugerie, 2005a).

(Figure 3)

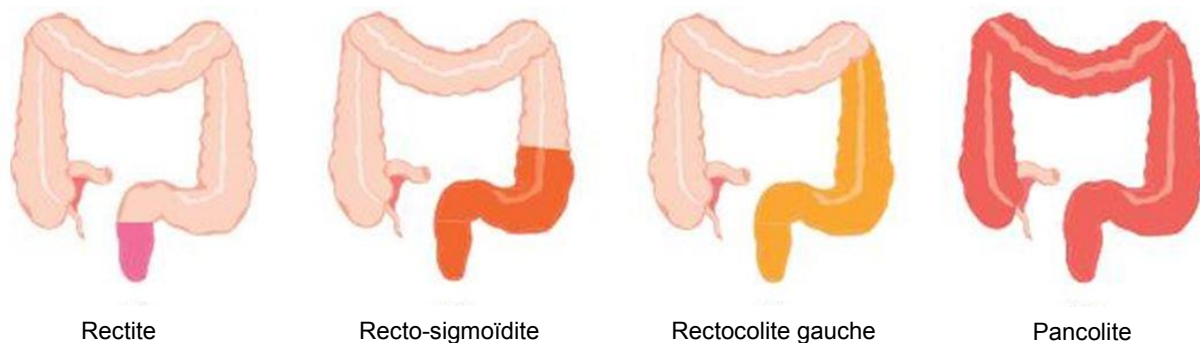


Figure 3 : Localisations des atteintes digestives de la rectocolite hémorragique (Harrow Gastro)

2. Epidémiologie

La notion de MICI est apparue entre les années 1930 et 1950, d'abord avec la RCH, puis quelques années plus tard avec la MC. Dans le monde occidental, leur incidence (nombre de nouveaux cas par an) a augmenté entre 1960 et 1990, et reste assez stable depuis.

Les MICI sont donc devenues au cours de ces quarante dernières années un sérieux problème de santé publique dans le monde occidental où l'on considère le risque cumulé de développer une MICI entre 0,5 et 1%. Au niveau mondial, la RCH est plus répandue que la MC (Cortot *et al.*, 2009 ; Ordas *et al.*, 2012).

L'incidence annuelle est de 1,2 à 20,3 cas pour 100 000 habitants pour la RCH et de 0,03 à 15,6 cas pour 100 000 habitants concernant la MC. La prévalence annuelle est de 7,6 à 246,0 cas pour 100 000 habitants pour la RCH et de 3,6 à 214,0 cas pour 100 000 habitants pour la MC (Danese et Fiocchi, 2011). Les incidences les plus élevées sont surtout rapportées en Amérique du Nord, ainsi qu'en Europe du Nord et Europe de l'Ouest. En Amérique du sud, en Asie et en Afrique, l'incidence est, au contraire, faible. Cette constatation peut laisser penser que la probabilité de développer une MICI est liée au développement socio-économique et à l'industrialisation du pays. Les facteurs environnementaux pourraient donc jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie (Gower-Rousseau, 2012 ; Ordas *et al.*, 2012) (Figures 4 et 5).

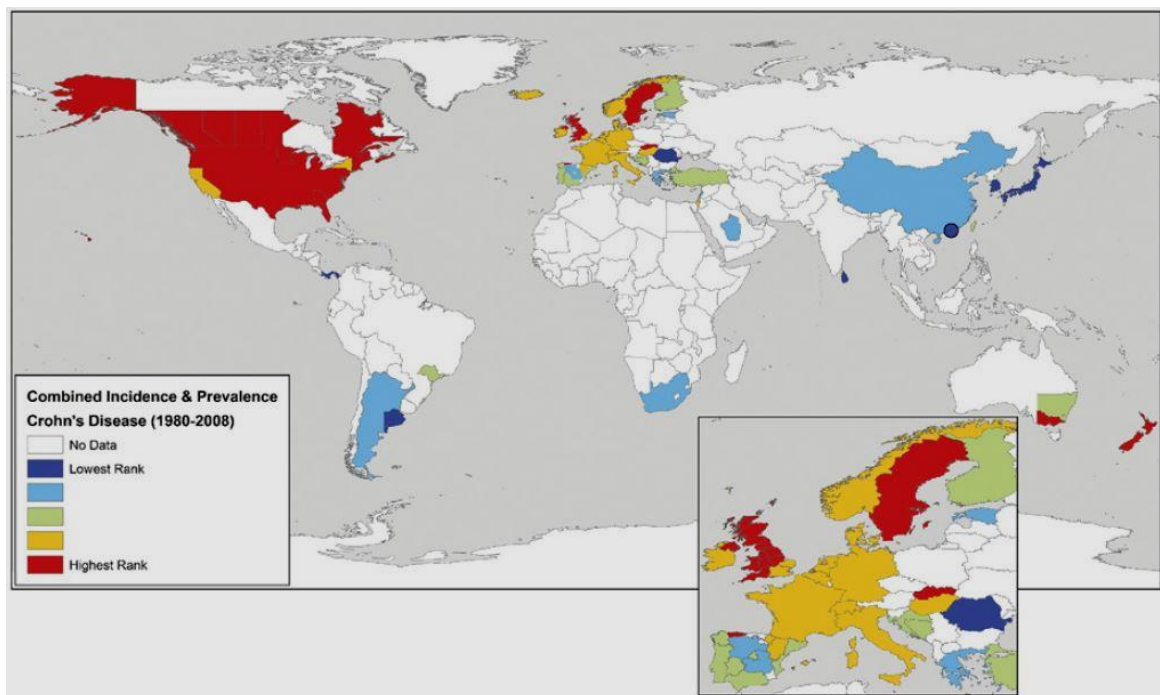


Figure 4 : Combinaison de la prévalence et l'incidence de la Maladie de Crohn (1980-2008) (Molodecky *et al.*, 2012)

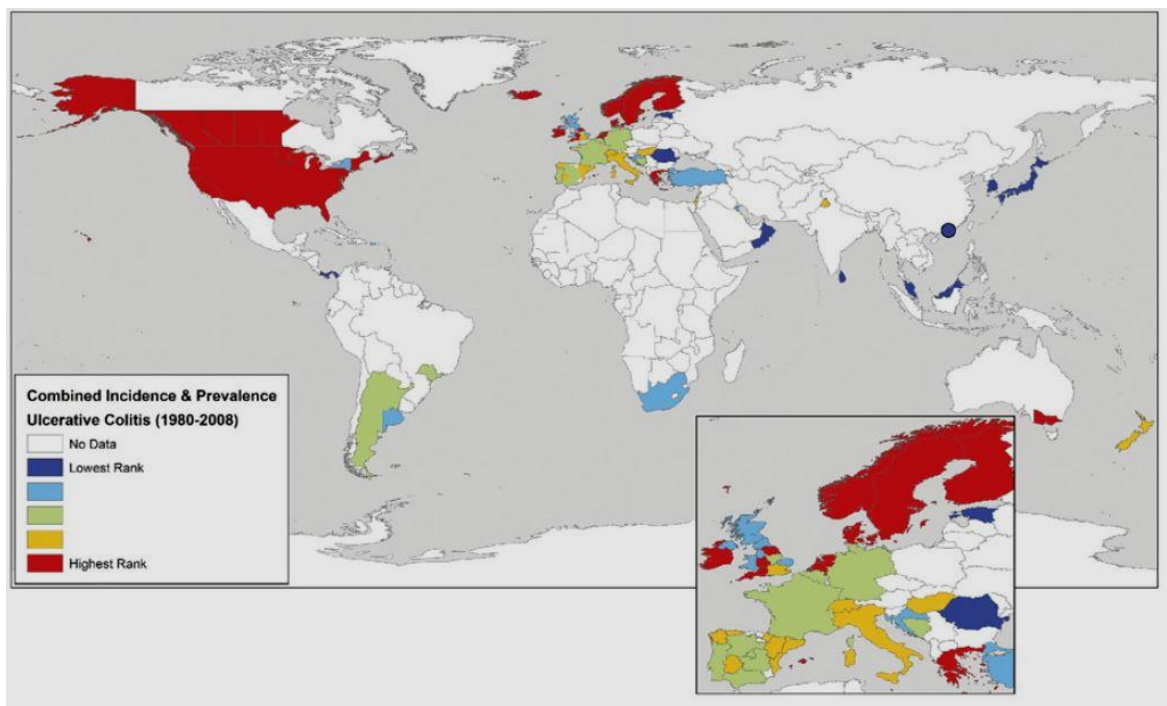


Figure 5 : Combinaison de la prévalence et l'incidence de la Rectocolite Hémorragique (1980-2008) (Molodecky *et al.*, 2012)

Aux Etats-Unis, les données de l'assurance maladie laissent penser qu'au moins 1,3 millions de personnes seraient touchées. En Europe, on estime à 1 million le nombre de patients ayant une MC et 1,5 million concernant la RCH, soit 2,5 millions de personnes atteintes de MICI sur notre continent (Gower-Rousseau, 2012).

En France, 200 000 personnes seraient touchées par une MICI (Gower-Rousseau, 2012). Dans notre pays, l'incidence est d'environ 6 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an pour la MC, et de 4 nouveaux cas pour la RCH (Beaugerie, 2005a). On retrouve donc en France une incidence élevée de MC et une incidence basse de RCH, alors que dans la plupart des autres pays européens, nous observons l'inverse (Gower-Rousseau, 2012 ; Vernier *et al.*, 2005).

Concernant la MC, on remarque une légère prédominance féminine. Au contraire, on constate que les hommes sont légèrement plus touchés que les femmes par la RCH (Vigneron et Cortot, 2011 ; Cosnes *et al.*, 2011).

Selon les chiffres de la Haute Autorité de Santé (HAS), environ une personne sur 1000 est atteinte de MC, et une personne sur 1000 est atteinte de RCH (HAS, 2008a ; HAS, 2008b). Une maladie est dite rare si elle touche moins d'une personne sur 2000 donc les MICI ne peuvent être considérées comme des maladies rares (Beaugerie, 2005a).

La MC peut apparaître à tout âge, mais elle est très exceptionnelle chez le nourrisson et rare chez l'enfant. Elle est plus fréquente chez l'adolescent mais le pic de fréquence se situe entre 20 et 30 ans. La tendance est de voir apparaître cette maladie chez le sujet de plus en plus jeune : on note ces dernières années une augmentation majeure de l'incidence chez l'adolescent et l'adulte jeune (Gower-Rousseau, 2012).

La RCH est également rare chez le nourrisson et l'enfant. La fréquence est maximum aux alentours de 30 ans. Après ce pic de fréquence, la probabilité d'apparition diminue chez les femmes avec l'âge, mais ne diminue nettement chez les hommes qu'à partir de 70 ans (Beaugerie, 2005a) (Figure 6).

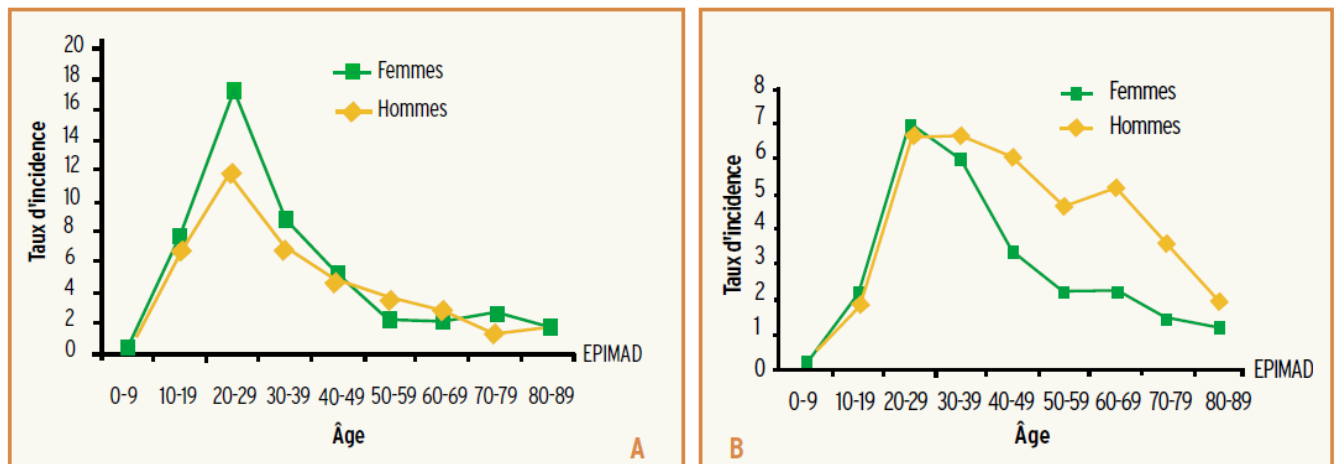


Figure 6 : Incidence de la maladie de Crohn (A) et de la rectocolite hémorragique (B) en fonction du sexe et de l'âge dans la région Nord-Ouest (Registre EPIMAD 1988-1999) (Vernier *et al.*, 2005)

3. Physiopathologie

A ce jour, la pathogénèse des MICI reste partiellement inconnue, malgré les nombreuses recherches entreprises depuis leur découverte. Il est maintenant établi que les MICI sont des pathologies multifactorielles. Elles seraient probablement liées à une anomalie de régulation de la réaction immunitaire muqueuse vis-à-vis d'une flore intestinale déséquilibrée. Cette réaction se ferait sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux (Figure 7) (Fumery *et al.*, 2014).

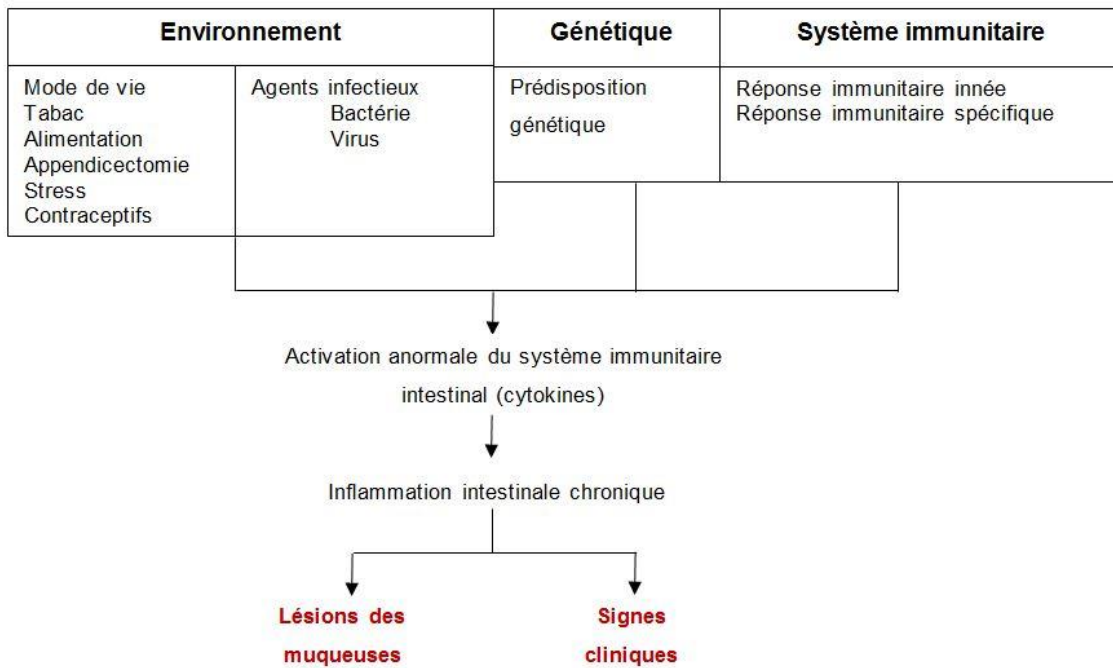


Figure 7 : Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Desreumaux *et al.*, 2005)

3.1. Facteurs immunologiques

Les MICI se caractérisent par une inflammation de la muqueuse intestinale. On observe une dérégulation du système immunitaire, engendrant des anomalies de la réponse immunitaire innée et de la réponse immunitaire spécifique (Desreumaux, 2004).

Chez les personnes en bonne santé (Partie A de la Figure 8), la lamina propria (tissu se trouvant sous l'épithélium et tapissant la muqueuse digestive) contient un large éventail de cellules immunitaires et sécrète des cytokines. Les cytokines comprennent des médiateurs anti-inflammatoires tels que l'interleukine-10 et le TGF- β (Transforming growth factor) ; et des médiateurs pro-inflammatoires de l'immunité à la fois innée et spécifique (Interleukine-1, interleukine-6, Interféron- γ , TNF α ...). Ces médiateurs pro-inflammatoires limitent les entrées excessives des micro-organismes et défendent contre les agents pathogènes. Des défenses non inflammatoires, telles que la phagocytose par les macrophages, contribuent sans doute à la défense contre les bactéries entrant dans la lamina propria tout en minimisant la lésion tissulaire. Un équilibre homéostatique est maintenu entre les cellules T régulatrices (Treg) et les cellules T auxiliaires (Th1, Th2, et Th17) (Abraham et Cho, 2009).

Chez les personnes souffrant d'une inflammation intestinale (Partie B de la Figure 8), plusieurs événements contribuent à l'augmentation de l'exposition bactérienne : il s'agit de la perturbation de la couche de mucus dans la lumière intestinale, la dérégulation des jonctions

serrées épithéliales, l'augmentation de la perméabilité intestinale et l'augmentation de l'adhérence des bactéries aux cellules épithéliales. Dans les MICI, les cellules de l'immunité innée provoquent une augmentation du taux du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), de l'interleukine-1 β , de l'interleukine-6, de l'interleukine-12, de l'interleukine-23 et des chimiokines. L'équilibre homéostatique entre les cellules T régulatrices et les cellules T auxiliaires est rompu ; en effet, l'expansion et l'hyperactivité des cellules T auxiliaires (Th1, Th2, Th17) par rapport aux cellules T de régulation (Treg) conduit à une inflammation intestinale. On retrouve également une extension marquée de la lamina propria, accompagnée d'une augmentation du nombre de cellules T CD4+, en particulier du sous-groupe des cellules T pro-inflammatoires, ce qui engendre également une sécrétion accrue de cytokines et de chimiokines. Cette augmentation de production de chimiokine permet le recrutement de leucocytes supplémentaires, qui participent donc au cycle de l'inflammation. D'autre part, on observe une inhibition de l'apoptose des cellules, engendrant une augmentation de la survie des cellules pro-inflammatoires et contribuant donc à la chronicité de l'état inflammatoire (Abraham et Cho, 2009 ; Desreumaux *et al.*, 2005).

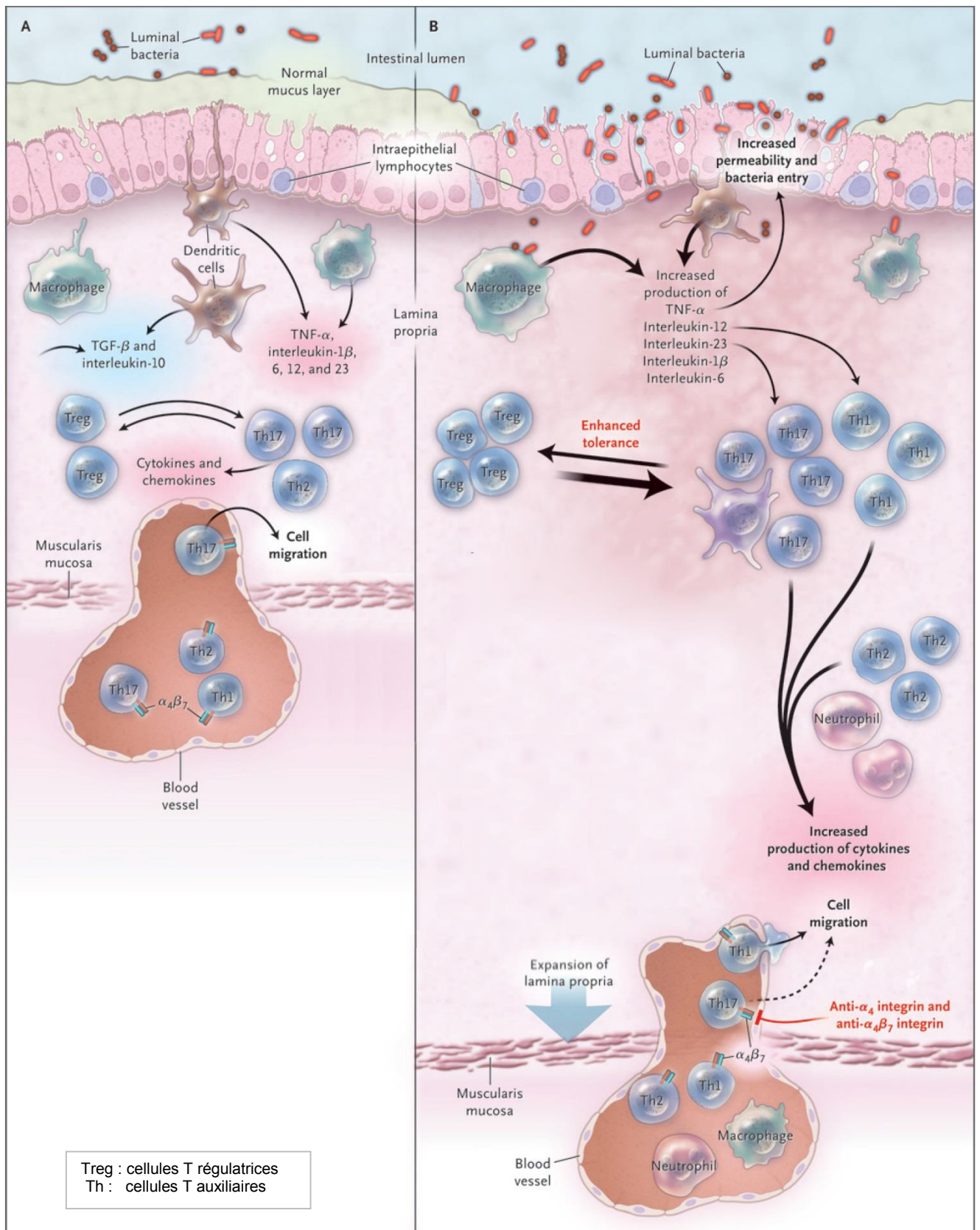


Figure 8 : Le système immunitaire intestinal chez une personne saine (A) et chez une personne atteinte d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (B) (Abraham et Cho, 2009)

3.2. Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques semblent également jouer un rôle dans l'apparition d'une MICI.

Le pourcentage de formes familiales de MICI varie de 5 à 20%. 8 à 10% des patients atteints de MC ont un ou plusieurs parents (tous liens de parenté confondus) atteints de MC et 6% des patients concernant la RCH. La présence d'une MC associée à une RCH n'est pas rare, et montre l'existence de facteurs de risque communs aux deux maladies. Des études ont été réalisées chez des jumeaux. Si la maladie était purement génétique, le taux de concordance entre deux vrais jumeaux monozygotes serait de 100%. Pour les MICI, le taux varie de 20 à 62% pour la MC et de 6 à 19% pour la RCH. Il existe donc une composante génétique dans l'étiologie des MICI, plus particulièrement pour la MC, mais elle n'est pas exclusive (Cortot *et al.*, 2009).

Des associations à des autres maladies à prédisposition génétique ont été mises en évidence telles que l'eczéma, le psoriasis, la spondylarthrite ankylosante, la sclérose en plaque. Mais ces associations ne pourraient être dues qu'au déséquilibre immunitaire à l'origine de l'inflammation intestinale (Cortot *et al.*, 2009).

Le premier gène identifié et spécifique de la MC est le gène *NOD2/CARD15* situé sur le chromosome 16. Trois mutations principales et une trentaine de mutations mineures de ce gène sont visibles chez les personnes atteintes de MC. Environ un malade sur deux a une mutation sur un de ses chromosomes (patient hétérozygote) et environ 15% ont une mutation sur les deux chromosomes (patient homozygote). On estime que le risque de développer une MC est 1,5 à 3 fois plus important chez les hétérozygotes que chez les personnes ne présentant pas de mutation et près de 40 fois plus important chez les homozygotes (Desreumaux, 2005).

3.3. Facteurs Environnementaux

3.3.1. Le tabac

Le tabac est un facteur environnemental important dans le cadre des MICI, mais il semble avoir un effet différent sur la MC et la RCH. Chez une personne qui est génétiquement à risque d'avoir une MICI, le tabagisme pourrait jouer un rôle important dans l'apparition de la maladie et dans son évolution. En effet, les fumeurs ont 2 fois plus de risque de développer une MC et 2,5 fois moins de risque de développer une RCH (Fumery *et al.*, 2014). Le tabagisme ne protégerait pas seulement d'avoir une RCH, mais après le début de la

maladie, il améliorerait l'évolution de la maladie, elle serait moins sévère et moins étendue, nécessitant plus rarement un recours à la corticothérapie et à la colectomie. Concernant la MC, les malades qui fument ont des formes évolutives plus sévères, le nombre de poussées est augmenté, le risque de complications est plus important et le recours à la corticothérapie, aux immunosuppresseurs et à la chirurgie est plus fréquent, notamment chez les femmes (Vernier *et al.*, 2005).

Au cours de ces deux maladies, l'arrêt du tabac entraîne l'effet inverse. Le mécanisme qui explique l'implication du tabac dans l'apparition des MICI n'est pas encore élucidé. Le sevrage tabagique est tout de même conseillé dans les deux cas ; le bénéfice sur la santé générale restant positif (Fumery *et al.*, 2014 ; Lakatos *et al.*, 2007).

3.3.2. L'appendicectomie

L'appendicectomie diminue de près de 70% le risque de développer une RCH. Mais cet effet protecteur n'existerait seulement si l'intervention a lieu avant l'âge de 20 ans (Vernier *et al.*, 2005). Comme pour le tabagisme, l'ablation de l'appendice est associée à une évolution moins grave de la RCH entraînant une diminution du recours à la colectomie (Fumery *et al.*, 2014).

L'appendicectomie semblerait augmenter les risques de MC mais son impact dans la maladie est moins clair et cet effet reste discuté (Fumery *et al.*, 2014 ; Ordas *et al.*, 2012).

3.3.3. Les contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux pourraient augmenter modérément le risque de MICI, notamment de MC (risque relatif : 1,4) sans influencer l'évolution de la maladie. L'apparition des oestroprogestatifs faiblement dosés en œstrogènes a fait diminuer voire disparaître ce risque (Vernier *et al.*, 2005 ; Fumery *et al.*, 2014).

3.3.4. Les médicaments

Une consommation fréquente et sur une longue durée d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) semble augmenter le risque de développer une MICI (Fumery *et al.*, 2014). Une étude montre également un risque accru de MICI chez les femmes ayant utilisé des AINS au moins quinze jours par mois. Ils pourraient également être en cause dans la rechute après une période de rémission (Frolkis *et al.*, 2013).

L'exposition aux antibiotiques dans l'enfance pourrait perturber la tolérance naturelle de l'organisme aux bactéries entériques, ce qui pourrait favoriser l'apparition d'une MICI. Plusieurs études ont montré une corrélation entre l'utilisation d'antibiotique et le développement d'une MICI. De plus, l'utilisation d'antibiotiques dans les premières années de la vie pourrait être associée à un risque accru d'apparition pédiatrique. Toutefois, cette hypothèse est difficile à étudier car les antibiotiques ont pu être administrés pour soigner une supposée infection gastro-intestinale, qui s'est finalement révélée être une MICI (Frolkis *et al.*, 2013).

3.3.5. L'alimentation

De nombreux facteurs alimentaires ont été incriminés mais aucune étude n'a permis de les identifier clairement. Le rôle de l'alimentation dans l'apparition d'une MICI est suggéré par l'augmentation de la fréquence des MICI dans les pays ayant un mode de vie occidental, mais cette hypothèse n'a pas été démontrée pour le moment (Vernier *et al.*, 2005 ; Fumery *et al.*, 2014).

3.3.6. Le stress

Le rôle du stress est souvent évoqué par les malades et fait partie des idées reçues sur les MICI. Les données actuelles sont assez contradictoires, mais aucune étude n'a clairement démontré que le stress pouvait influencer sur l'apparition d'une MICI (Vernier *et al.*, 2005 ; Lerebours *et al.*, 2007). Cependant, le stress pourrait être associé à une augmentation du risque de poussée lorsque la maladie est déclarée (Fumery *et al.*, 2014).

3.4. Facteurs infectieux

Le virus de la rougeole a été largement soupçonné comme facteur de risque dans les années 1950, cette hypothèse a fait débat mais est maintenant infirmée (Cortot *et al.*, 2009).

Des bactéries telles que *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* sont plus souvent retrouvées chez les patients atteints de MC ; mais l'implication d'un agent infectieux unique dans le développement des MICI n'est pas démontrée à l'heure actuelle (Fumery *et al.*, 2014 ; Jantchou *et al.*, 2006).

4. Signes cliniques

La MC et la RCH appartiennent au même groupe de maladies mais ont des manifestations cliniques quelque peu différentes, nous les traiterons donc séparément pour cette partie.

En général, les MICI évoluent par poussées (ou période d'activité) d'intensité variable, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Les symptômes peuvent donc devenir sévères pendant une rechute, et diminuer voire disparaître pendant la période de rémission. Le type et l'intensité des symptômes dépendent surtout de la nature et de la localisation des lésions du tube digestif (World Gastroenterology Organisation, 2009).

4.1. La maladie de Crohn

Comme la maladie peut toucher tous les segments du tube digestif, de la bouche à l'anus, les manifestations cliniques peuvent être variables d'une personne à une autre. La maladie se révèle de diverses manières, par l'association de manifestations digestives, générales et extra-digestives. Rappelons qu'aucun symptôme n'est spécifique de la MC, d'autres affections peuvent provoquer les mêmes manifestations ; d'où la difficulté diagnostique.

4.1.1. Manifestations digestives et générales

On distingue quatre symptômes qui peuvent orienter vers le diagnostic d'une MC :

- Des douleurs abdominales d'intensité variable ;
- Des diarrhées ;
- Des signes digestifs spécifiques : une présence de sang ou de glaires dans les selles, une fausse envie d'aller à la selle parfois ;
- Un retentissement sur l'état général et sur le poids : amaigrissement, anorexie, asthénie, fièvre (CREGG).

La douleur abdominale est en général peu intense. Elle évolue par crise et est localisée préférentiellement dans la partie inférieure droite de l'abdomen, ou dans la région hypogastrique. Elle témoigne du passage du contenu intestinal dans une région inflammatoire du tube digestif ou une région rétrécie. Dans ce cas, l'émission d'une selle ou d'un gaz soulagera la douleur. L'existence d'une sténose, qui se trouve le plus souvent dans la région iléale, entraîne une douleur très intense et un ballonnement postprandial, que l'on appelle le syndrome de Koenig. Ces symptômes cèdent brutalement avec une émission impérieuse de gaz et de selles. Il existe d'autres cas où la douleur est de type inflammatoire,

continue et non associée à la prise alimentaire (Rimbaud, 1998 ; Gendre et Modigliani, 2005).

La diarrhée est le symptôme initial le plus fréquent dans la MC. Elle est faite d'un nombre variable de selles quotidiennes, allant de deux à parfois plus d'une dizaine par jour. Ces selles sont molles, pâteuses ou complètement liquides ; et sont parfois glairo-sanglantes. La diarrhée survient parfois juste après le repas, sous la forme d'une envie impérieuse, mais ce n'est pas une généralité. En cas de lésions ou résections étendues de l'intestin grêle, il est possible d'observer une diarrhée graisseuse. Les mécanismes physiopathologiques de la diarrhée sont multiples : il peut s'agir d'une atteinte intestinale (localisée à l'iléon, au jéjunum ou diffuse), une atteinte colique étendue, une malabsorption au niveau iléal, une colonisation bactérienne du grêle, des fistules internes, une intolérance médicamenteuse etc (Rimbaud, 1998 ; Gendre et Modigliani, 2005).

On observe parfois des émissions sanglantes ou glairo-sanglantes accompagnant les selles. Généralement le saignement n'est pas intense. Les hémorragies massives sont peu fréquentes, mais traduisent de l'existence d'une ou plusieurs ulcérations creusantes qui viennent éroder la paroi de vaisseaux sous-muqueux.

Dans la MC, l'atteinte périnéale est fréquente, souvent très gênante et difficile à traiter. Environ un malade sur deux est affecté par une manifestation ano-périnéale au cours de l'évolution de sa maladie. Elle peut se manifester à n'importe quel stade de la maladie (dans 36% des cas avant les troubles intestinaux) et dans n'importe quelle forme clinique. Le risque de présenter une manifestation ano-périnéale est corrélé à la localisation de l'atteinte et est d'autant plus grand qu'il existe des lésions intestinales distales. Près de la totalité des atteintes rectales s'accompagnent de symptômes ano-périnéaux tels que des lésions purulentes (Rimbaud, 1998 ; Gendre et Modigliani, 2005).

On retrouve plusieurs types de lésions spécifiques de la MC:

- Les fissures qui sont des petites plaies anales (superficielles ou profondes) provoquant des douleurs au moment du passage des selles et parfois un léger saignement.
- Les ulcérations qui peuvent toucher l'ensemble du périnée, s'étendant sur le scrotum ou sur les grandes lèvres.
- Les fistules qui mettent en communication le segment intestinal atteint avec un autre segment du tube digestif, ou avec la peau, ou avec un organe avoisinant (vessie, organes génitaux....). Elles se manifestent par un écoulement de pus intermittent ou permanent.

- Les abcès qui sont des cavités pleines de pus provoquant des douleurs périnéales et de la fièvre (Régimbeau *et al.*, 2000).

Il est fréquent d'observer également, au cours de la MC, un retentissement général. L'amaigrissement est très fréquent en phase active de la maladie, il est le résultat d'une restriction des aliments ingérés liée à l'anorexie ou de la peur de manger normalement. Une asthénie peut être décrite, d'intensité variable, pouvant aller de la fatigue suite à un effort à une asthénie constante et durable. On retrouve quelquefois une température élevée, dans ce cas la fièvre peut être le signe d'une complication suppurative. Les autres manifestations systémiques sont à rechercher impérativement lors du diagnostic, la MC ne se limitant pas à l'atteinte du tube digestif (Voir manifestations extra-digestives) (Gendre et Modigliani, 2005 ; Rambaud, 1998).

4.1.2. Complications digestives

Il est important de rechercher toutes complications spécifiques de la MC, afin de mettre en place le traitement adéquate en fonction de la nature et de la gravité de ces complications. Cette recherche doit se faire tout au long de l'évolution de la maladie, et non uniquement lors du diagnostic de la maladie. Certaines complications nécessitent une prise en charge urgente.

- *Fistule et abcès*

Les fistules résultent d'un phénomène inflammatoire et sont la conséquence de l'évolution profonde des ulcérations et des fissures intestinales. On les définit par leur orifice primaire (le point de départ de la fistule), leur trajet par rapport au sphincter, et leur orifice secondaire (siège de l'orifice distal) ; ces paramètres déterminent les manifestations cliniques. En l'absence d'un drainage efficace, les matières fécales et les germes forment une poche de taille variable, remplie de pus, qui va constituer un abcès. Cet abcès est à l'origine de douleurs abdominales, de fièvre, et parfois d'une masse douloureuse ressentie à la palpation. En l'absence de traitement de l'abcès, il cherchera à s'évacuer, soit par l'intermédiaire d'une fistule entéro-cutanée (fistule externe) qui abouchera à la peau (au niveau d'une cicatrice si la personne a subi une opération chirurgicale précédemment par exemple) ou d'une fistule interne en se vidant dans un organe creux, tels que la vessie, les organes génitaux chez la femme ou le tube digestif (fistule entéro-entérique). Une fistule entéro-vésicale peut provoquer des infections urinaires à répétition, une dysurie ou encore une fécalurie. Une intervention chirurgicale est souvent nécessaire, mais dépend de

l'importance de la fistule et de la gêne occasionnée (Baumer, 2002 ; Rambaud, 1998 ; Gendre et Modigliani, 2005).

- *Sténose et occlusion*

Une sténose est un rétrécissement qui siège généralement au niveau de l'intestin grêle. Elle est le résultat de la cicatrisation des lésions. Le segment d'intestin se trouvant en amont se distend et cela engendre des ballonnements et des douleurs lors de la prise alimentaire. Si l'obstacle devient de plus en plus important, les aliments ne peuvent plus progresser dans le tube digestif, des vomissements ont alors lieu, il s'agit d'une occlusion. Une prise en charge est urgente dans ce cas, et l'intervention chirurgicale est souvent nécessaire (Baumer, 2002).

Les sténoses surviennent, en général, tardivement et restent asymptomatiques longtemps. Il arrive souvent qu'elles ne soient détectées que lorsque le syndrome occlusif survient. Elles sont souvent associées à des fistules anales ou à une atteinte rectale (Gendre et Modigliani, 2005).

4.1.3. Manifestations extra-digestives

Les manifestations extra-digestives de la MC et de la RCH sont très proches, elles seront donc traitées ensemble dans cette partie. Elles sont observées chez plus d'un tiers des personnes atteintes de MICI (AFA). Elles se décomposent en manifestations rhumatologiques, cutané-muqueuses, oculaires et hépatobiliaires. Certaines autres manifestations sont rapportées, mais elles sont moins fréquentes et le lien avec les MICI n'est parfois pas clairement établi, nous ne les développerons donc pas.

- *Manifestations ostéo-articulaires*

Les manifestations articulaires sont les manifestations extra-digestives les plus fréquentes chez les personnes atteintes de MICI, elles touchent aussi bien les hommes que les femmes et concernerait entre 25 et 30 % des porteurs de la maladie (Rothfuss *et al.*, 2006). On peut différencier deux types de rhumatismes :

- Le rhumatisme axial, qui concerne la colonne vertébral et le bassin ;
- Le rhumatisme périphérique, touchant les articulations des membres supérieurs (épaules, poignets, coudes) et inférieurs (hanches, genoux et chevilles) (AFA).

Ces douleurs apparaissent généralement en fin de nuit, peuvent réveiller au petit matin et peuvent générer une raideur des articulations qui diminue au cours de la journée.

Elles s'accompagnent parfois d'un gonflement de l'articulation, correspondant à la présence de liquide synovial, qui peut engendrer une gêne à la marche.

Le rhumatisme axial évolue complètement indépendamment de la MICI. Il nécessite un suivi par un rhumatologue. S'il n'est pas traité assez tôt, il peut enraidir les articulations et provoquer une déformation de la colonne vertébrale. La rééducation peut être nécessaire, parfois accompagnée d'infiltrations visant à diminuer l'inflammation articulaire.

Le rhumatisme périphérique, quand à lui, évolue parallèlement à la maladie digestive ; les douleurs étant présentes lors des « poussées » et disparaissent en période de rémission. Il touche préférentiellement les articulations des membres inférieurs (genoux et chevilles surtout). Parfois, la chirurgie d'exérèse intestinale permet d'atténuer ces douleurs. Le traitement est donc en priorité le traitement de la crise digestive.

Le rhumatisme périphérique est bien plus fréquent que le rhumatisme axial (15 à 20% contre 5 à 10% des patients) ; les deux formes peuvent coexister chez une même personne mais cela semble rare. Selon l'Association François Aupetit (AFA), 5% des patients atteints de MICI sont durablement gênés par cette manifestation rhumatismale (Baumer, 2002 ; AFA).

Par ailleurs, une déminéralisation osseuse est fréquente chez les patients atteints de MICI, qui développent donc une ostéoporose associée à un risque accru de fracture. Le risque relatif de fracture est 40% supérieur à la population générale. Différents facteurs expliquent ce retentissement osseux : l'étendue des lésions, l'inflammation intestinale, le contexte hormonal, la malabsorption du calcium et de la vitamine D, la prise de corticostéroïdes etc (Rothfuss *et al.*, 2006).

- *Manifestations cutané-muqueuses*

L'érythème noueux est la manifestation cutanée la plus courante dans le cadre des MICI. Il affecte jusqu'à 15% des patients, avec une prédominance féminine, et survient habituellement au cours d'une poussée. Des nodules rouges et douloureux apparaissent principalement sur les jambes et disparaissent en quelques semaines (Modigliani et Gendre, 2005).

Le pyoderma gangrenosum survient chez 0,5 à 2% des patients, sous forme d'ulcérations cutanées violacées, localisées le plus souvent au niveau des membres inférieurs. Il s'agit d'une infection sévère, douloureuse et persistante, un traitement agressif et précoce est donc nécessaire (Rothfuss *et al.*, 2006).

Une aphtose buccale survient chez environ un patient sur dix, au cours d'une poussée et guérit rapidement lors de la période de rémission (Modigliani et Gendre, 2005).

- *Manifestations oculaires*

2 à 5% des patients atteints de MICI ont des manifestations oculaires, pouvant aller de la conjonctivite à des inflammations plus importantes telles que la sclérite, l'épisclérite, l'uvéite (Rothfuss *et al.*, 2006). L'épisclérite se manifeste par des brûlures ou un prurit oculaire. Les uvéites, quant à elles, peuvent être asymptomatiques ou bien entraîner photophobie, douleur oculaire, céphalée ou trouble de la vision (Modigliani et Gendre, 2005).

- *Manifestations hépatobiliaires*

La principale manifestation hépatobiliaire est la cholangite sclérosante primitive, survenant chez environ 3% des patients, plus fréquemment dans la RCH que dans la MC (Rothfuss *et al.*, 2006). Elle est plus souvent observée chez l'homme, elle est souvent peu évolutive, voire silencieuse. L'examen par imagerie montre une succession de sténoses et de dilatation le long de l'arbre biliaire. L'évolution spontanée mène parfois au décès ; la transplantation hépatique est possible mais la récurrence post-transplantation reste fréquente (Modigliani et Gendre, 2005).

4.2. La rectocolite hémorragique

4.2.1. Manifestations digestives et générales

La RCH se distingue de la MC par sa localisation exclusive au niveau du côlon. La partie basse du côlon est toujours touchée, avec une extension variable vers le haut, sans atteindre l'intestin grêle.

Les principaux symptômes de la RCH sont la présence de sang et de glaires dans les selles, une diarrhée ou une constipation, et des douleurs abdominales. Selon l'étendue de la maladie, le degré d'association des différents symptômes diffère. L'intensité des symptômes est souvent liée à la gravité des lésions, malgré quelques exceptions. L'installation des symptômes est lente et progressive, ils s'intensifient sur une période de plusieurs semaines. Un début brutal n'est pas exceptionnel et peut simuler une colite aiguë infectieuse, mais la persistance des symptômes au-delà de quelques jours doit orienter le diagnostic vers une RCH (Modigliani et Gendre, 2005 ; Rambaud, 1998).

La rectorragie (présence de sang dans les selles) est quasi constante. Si l'atteinte est uniquement rectale, les rectorragies sont souvent les seuls symptômes, généralement considérées comme étant d'origine hémorroïdaire ; mais l'association d'émissions muqueuses doit faire penser à une rectite. Dans ce cas, l'émission de sang enrobe des selles normales ou dures (beaugerie, 2005a).

La diarrhée est un signe clinique habituel mais son absence ne doit pas exclure la RCH du diagnostic. Les sujets atteints de rectite ou de recto-sigmoïdite n'ont pas de diarrhée mais des émissions afécales de glaires ou de sang. Il est également possible d'observer une constipation avec des selles petites, dures et difficiles à évacuer dans le cas d'une atteinte distale. Pour des atteintes plus étendues, les selles sont pâteuses ou liquides, impérieuses, pouvant donner lieu à des accidents d'incontinence. Elles peuvent être diurnes ou nocturnes, et présentent parfois un caractère postprandial. On peut observer la présence de faux besoins, de ténésme, une sensation d'évacuation incomplète du rectum, qui peuvent donc être très invalidants pour le patient.

La douleur abdominale n'est pas un signe prédominant chez les personnes atteintes de RCH. Elle est le plus souvent liée à des coliques d'intensité modérée précédant les selles et soulagées par l'exonération. La douleur peut devenir très intense lors d'une poussée grave de la maladie (Modigliani et Gendre, 2005).

En association à ces manifestations digestives, on retrouve généralement d'autres manifestations cliniques. Hormis dans les formes distales, les poussées peuvent s'accompagner d'un retentissement général tel qu'une asthénie, une anorexie, un amaigrissement rapide et parfois une fièvre modérée. Lors d'une poussée grave, la fièvre peut être au premier plan (Modigliani et Gendre, 2005 ; Danese et Fiocchi, 2011).

4.2.2. Complications digestives

Comme pour la MC, diverses complications peuvent survenir, mais elles restent peu fréquentes.

La colectasie est une dilatation du côlon gauche ou transverse. C'est une complication rare mais elle peut s'avérer grave. Il s'agit d'une urgence thérapeutique ; si elle n'est pas traitée suffisamment tôt, elle peut entraîner une perforation, le traitement sera alors chirurgical (CREGG).

Les sténoses fibreuses sont des complications rares de la RCH, elles surviennent sur des pancolites à évolution chronique, et doivent faire rechercher un cancer (Modigliani et Gendre, 2005).

Une hémorragie peut avoir lieu ; ce saignement abondant est dû à la présence d'ulcères. Elle nécessite la mise en place d'une transfusion sanguine et une intervention chirurgicale est parfois indispensable (CREGG).

Des études montrent que la fréquence de cancer colorectal chez les patients atteints de MICI n'est pas différente de celle de la population générale, ou seulement légèrement augmentée (Katsanos *et al.*, 2011 ; Manninen *et al.*, 2013).

4.2.3. Manifestations extra-digestives

Cette partie est traitée avec les manifestations extra-digestives de la MC.

5. Evaluation de la sévérité de la maladie

De nombreux indices ont été développés afin de quantifier la sévérité de la maladie, d'évaluer son évolution, juger de l'efficacité d'un traitement, évaluer la qualité de vie du patient... Du fait d'un nombre important de scores existants, nous détaillerons seulement les principaux scores utilisés.

5.1. Les scores de la Maladie de Crohn

5.1.1. Crohn's disease activity index (CDAI)

Tableau I : Crohn's disease activity index (CDAI) (CREGG et Bonnaud)

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs abdominales : <ul style="list-style-type: none"> • Absente = 0 • Légères = 1 • Moyennes = 2 • Intenses = 3 									2	
Bien être général : <ul style="list-style-type: none"> • Bon = 0 • Moyen = 2 • Médiocre = 3 • Mauvais = 4 • Très mauvais = 5 									2	
Autres manifestations :										
Arthrites ou arthralgies									20	
Iritis ou uvéite									20	
Erythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
Fissures, fistules, abcès anal ou péri-rectal									20	
Autre fistules intestinales									20	
Fièvre (>38° dans la semaine)									20	
Traitement antidiarrhéique (lopéramide ou opiacés) <ul style="list-style-type: none"> • Non = 0 • Oui = 1 									30	
Masse abdominale : <ul style="list-style-type: none"> • Absente = 0 • Douteuse = 1 • Certaine = 5 									10	
Hématocrite* : <ul style="list-style-type: none"> • Homme : 47-hématocrite • Femme : 42-hématocrite 									6	
Poids* : 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)										
*Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction.										
TOTAL										

Le score CDAI (Crohn's disease activity index) est le plus classique, mais il est compliqué à calculer en pratique quotidienne. En effet, le recueil des données doit se faire sur les sept jours précédant la visite chez le médecin, par le patient lui-même.

Un score CDAI inférieur à 150 correspond à une MC inactive, s'il est compris entre 150 et 450, la maladie est active ; et s'il est supérieur à 450, la maladie est sévère (CREGG).

5.1.2. Indice de Harvey-Bradshaw (HBI)

Cet indice est corrélé au CDAI mais son utilisation est plus facile en pratique quotidienne. Cette fois le recueil de données se fait par le médecin pendant la consultation.

Tableau II : Indice de Harvey-Bradshaw (CREGG et Bonnaud)

Valeur	
Bien être général : <ul style="list-style-type: none"> • Bon = 0 • Moyen = 1 • Médiocre = 2 • Mauvais = 3 • Très mauvais = 4 	
Douleurs abdominales : <ul style="list-style-type: none"> • Absente = 0 • Légères = 1 • Moyennes = 2 • Intenses = 3 	
Nombre de selles liquides par jour	
Masse abdominale : <ul style="list-style-type: none"> • Absente = 0 • Douteuse = 1 • Certaine = 2 • Certaine avec défense 	
Signes extra-digestifs, fistules, fissures anales : 1 point par item présent	
Score (=somme)	

Si le score est inférieur à 4, la maladie est inactive ; entre 4 et 12, la maladie est active ; et s'il est supérieur à 12, la maladie est active et très sévère (Marteau *et al.*, 2003 ; CREGG et Bonnaud).

5.1.3. Graduation de l'activité selon le consensus European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

Activité minimale :

- CDAI entre 150 et 220 / HBI entre 4 et 8
- Patient en ambulatoire, sans gêne alimentaire, perte de poids < 10%
- Absence de signe d'occlusion, d'hyperthermie, déshydratation, masse abdominale et sensibilité à la palpation
- Protéine C réactive (CRP) en général augmentée au-dessus de la limite supérieure à la normale

Activité modérée :

- CDAI entre 220 et 450 / HBI entre 8 et 12
- Vomissements intermittents ou perte de poids > 10%
- Traitements des poussées minimales inefficaces ou masse sensible
- Absence de signe évident d'occlusion
- CRP augmentée au-dessus de limite supérieure à la normale

Activité sévère :

- CDAI supérieur à 450 / HBI supérieur à 12
- Cachexie (IMC < 18 kg/m²) ou occlusion évidente ou abcès
- Symptômes persistants malgré un traitement intensif
- CRP augmentée

(Stange *et al.*, 2006 ; Van Assche *et al.*, 2010a)

5.1.4. Score de Lémann

Le score de Lémann est en cours de développement, il permettra d'évaluer la sévérité de la MC. Actuellement, les indices utilisés permettent d'évaluer l'activité de la maladie à un moment précis. Le score de Lémann permettra de mesurer les dommages intestinaux cumulatifs (Figure 9) (Baumgart et Sandborn, 2012).

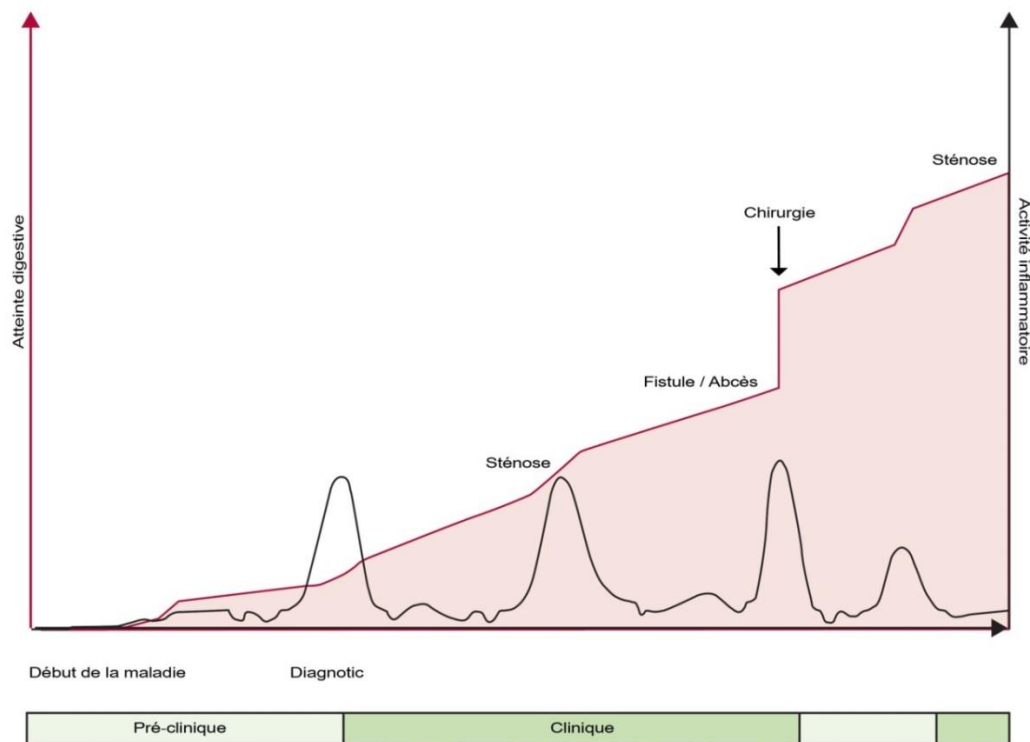


Figure 9 : Score de Lémann (Baumgart et Sandborn, 2012)

5.2. Les scores de la rectocolite hémorragique

5.2.1. Indice de Truelove et Witts

Il permet, à partir de cinq données biologiques et cliniques, de distinguer une poussée sévère d'une poussée légère (Marteau *et al.*, 2003).

Tableau III : Indice de Truelove et Witts (CREGG ; Truelove et Witts, 1954 ; Truelove et Witts, 1955)

	Poussée sévère	Poussée légère
Nombre de selles par jour :	≥6, sanglantes	≤4, petites quantités de sang
Température vespérale	37,5° sur 4 jours 37,8° 2 jours sur 4	Absence de fièvre
Rythme cardiaque (battements par minute)	≥ 90	Absence de tachycardie
Hémoglobine (g par dl)	< 10,5	Absence d'anémie
Vitesse de sédimentation (mm/h)	≥ 30	<30

5.2.2. Mayo-score ou Ulcerative colitis Disease Activity Index (UC-DAI)

Ce score permet de classer la maladie par rapport à son activité, en répondant seulement à 4 items.

Tableau IV : Mayo-score (GETAID)

Fréquence des selles	<ul style="list-style-type: none">• Normale = 0• 1 à 2 selles en plus du nombre habituel = 1• 3 à 4 selles en plus du nombre habituel = 2• > 5 selles en plus du nombre habituel = 3	
Présence de sang dans les selles	<ul style="list-style-type: none">• Absence = 0• < 50% des émissions = 1• > 50% des émissions = 2	
Appréciation globale de la gravité	<ul style="list-style-type: none">• Quiescente = 0• Activité légère = 1• Activité modérée = 1• Activité sévère = 3	
Evaluation de la sévérité des lésions endoscopique (lors d'une rectosigmoïdoscopie)	<ul style="list-style-type: none">• Normal ou maladie inactive = 0• Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) = 1• Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosion) = 2• Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations) = 3	
	Score Total	

Le score total permet de classer la maladie :

- Score inférieur à 2 : maladie inactive
- Score entre 3 et 5 : activité faible
- Score entre 6 et 10 : activité modérée
- Score supérieur à 11 : activité sévère (GETAID)

6. Diagnostic

6.1. Diagnostic positif

La conduite diagnostique est variable selon la richesse symptomatique des poussées et repose sur un faisceau d'arguments : cliniques, biologiques, histologiques, endoscopiques et/ou radiologiques.

6.1.1. Etape clinique

On recherche par l'interrogatoire les antécédents personnels du patient (appendicectomie, manifestations proctologiques, manifestations articulaires, oculaires ou cutanées...). On recherche également l'existence de poussées antérieures, leur sévérité et leur évolution (rémission, persistance des symptômes...). L'interrogatoire précise l'ancienneté des symptômes, le mode de début (insidieux ou brutal), les circonstances qui déclenchent les poussées, les éventuelles prises médicamenteuses récentes, et l'existence de manifestations extra-intestinales associées (asthénie, fièvre, amaigrissement, manifestation ano-périnéale, oculaires, cutanées, articulaires...). On interroge également sur l'existence de MICI dans l'entourage familial. Ces données de l'examen clinique, associées aux manifestations cliniques intestinales vues précédemment (diarrhée, présence de sang et de glaires dans les selles, douleur abdominale...), permettent déjà d'évoquer le diagnostic de MICI (Rambaud, 1998).

6.1.2. Biologie et bactériologie

Il n'existe aucun test biologique et aucun critère biologique spécifique pour établir l'existence d'une MICI. Une anémie inflammatoire ou un syndrome inflammatoire sont fréquents lors d'une MICI mais l'absence d'inflammation n'exclut pas pour autant ce diagnostic (Vigneron et Cortot, 2011). En effet, une augmentation de la CRP n'est pas retrouvée chez tous les patients souffrant de poussée de MC et n'est présente qu'en cas de poussée sévère de RCH.

Les sérologies spécifiques (anticorps anti-saccharomyces cerevisiae ou ASCA pour la MC/ anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ou ANCA pour la RCH) sont d'une utilité très limitée en raison de leur faible sensibilité (Gendre et Modigliani, 2005). Les ASCA sont présents chez environ 50 à 60% des porteurs de MC et les ANCA sont présents chez environ 70% des porteurs de RCH et 20% des porteurs de MC, donc leur dosage n'apporte aucune certitude diagnostique (Vigneron et Cortot, 2011).

Les perturbations hématologiques sont les plus fréquentes. On peut également observer des carences en vitamines B12 et folates en cas de MC de forme iléale (Rambaud, 1998).

Un examen parasitologique des selles ou une coproculture peuvent être réalisés en vue d'éliminer une cause infectieuse ou parasitaire (Rambaud, 1998).

6.1.3. Endoscopie et histologie

En cas de suspicion de MICI, l'examen de première intention est l'iléo-coloscopie avec biopsie. Il est possible de réaliser auparavant une recto-sigmoïdoscopie, réalisable sans anesthésie générale et qui permet de faire des prélèvements histologiques rectaux. Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale peut être associée, afin de rechercher une localisation haute de la maladie, qui confirmerait le diagnostic de MC en cas de doute avec une RCH (Vigneron et Cortot, 2011).

Une exploration entière du côlon est nécessaire lors de l'endoscopie initiale ; il est également important de biopser les zones lésées mais aussi les zones d'apparence saine pour permettre d'orienter soit vers une MC soit vers une RCH. En effet, dans la RCH les lésions sont continues sans intervalle microscopique sain ; alors que dans la MC les lésions sont hétérogènes avec des zones saines (Rambaud, 1998).

L'iléo-coloscopie permet de constater l'étendue des lésions, la sévérité de la poussée, et permet de distinguer les formes mineures (érythème, ulcérations aphtoïdes, rares ulcérations superficielles), les formes moyennes (ulcérations superficielles, aspect congestif, boursoufflé et hémorragique de la muqueuse), les formes sévères (ulcérations de profondeur intermédiaire) et les formes graves (ulcérations atteignant la musculature, décollements muqueux avec ou sans ulcérations en puits) (Vigneron et Cortot, 2011).

6.1.4. Radiologie

L'indication des examens radiologiques est l'exploration de l'intestin grêle en cas de suspicion de MC et la recherche de complications telles qu'un abcès, une occlusion ou encore une perforation (Vigneron et Cortot, 2011).

Le scanner associé à l'ingestion de liquide destiné à distendre la muqueuse permet une analyse de celle-ci. En cas de MC, les parois de l'intestin grêle sont épaissies, on peut observer un œdème de la paroi, une infiltration de graisse autour des lésions. On recherche systématiquement un épanchement intrapéritonéal, un abcès ou une fistule.

L'imagerie par résonance magnétique entérale (entéro-IRM) prend une place de plus en plus importante pour l'évaluation des lésions de la MC, et permet d'éviter le caractère irradiant du scanner. Elle est la technique de choix pour un suivi à long terme. L'IRM périnéale est utilisée pour détecter et évaluer les complications perforantes telles que les fistules et les abcès au cours de la MC (Rambaud, 1998 ; Vigneron et Cortot, 2011).

La vidéo-capsule endoscopique est parfois utilisée pour détecter les lésions muqueuses de l'intestin grêle qui ne peuvent être détectées par les autres examens (Vigneron et Cortot, 2011).

6.2. Diagnostic différentiel

6.2.1. Diagnostic différentiel entre maladie de Crohn et RCH

Lorsque le diagnostic de MICI est posé mais que la maladie ne peut être clairement classée en MC ou RCH, on parle de colite indéterminée (moins de 10% des cas). L'évolution de la maladie permettra souvent de la classer ultérieurement. La détermination du type de MICI n'est pas d'une grande nécessité concernant la stratégie médicamenteuse, qui est similaire pour les deux types de MICI ; mais elle joue un rôle lorsqu'une opération chirurgicale d'exérèse est envisagée (Beaugerie, 2005b).

Le tableau suivant récapitule les principales différences entre la MC et la RCH.

Tableau V : Principaux éléments permettant de différencier une rectocolite hémorragique d'une maladie de Crohn (Vigneron et Cortot, 2011 ; Beaugerie, 2005b)

	Rectocolite hémorragique	Maladie de Crohn
Topographie des lésions	<p>Lésions pouvant toucher le rectum et le côlon</p> <p>Lésions homogènes et continues</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions pouvant toucher tout le tube digestif (de la bouche à l'anus) • Lésions segmentaires, plurifocales et discontinues (on trouve des plages épithéliales de muqueuse saine et des plages de muqueuse atteinte)
Lésions macroscopiques	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions superficielles • Inflammation épithéliale continue • Ulcérations circonscrites dans les formes sévères 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions profondes • Ulcérations aphtoïdes • Ulcérations creusantes
Lésions ano-périnéales	<ul style="list-style-type: none"> • Fissures • Abscesses et fistules simples 	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcération canalaire anale • Fissures multiples • Abscesses et fistules complexes

6.2.2. Diagnostic différentiel avec les autres colites

Aucun critère clinique ou morphologique n'est spécifique d'une MICI, d'autres affections doivent donc être évoquées et écartées lors du diagnostic :

- *Les causes infectieuses et parasitaires*

Certains germes peuvent entraîner des symptômes prolongés ressemblant à ceux d'une MICI :

- Les infections à *Campylobacter jejuni* peuvent évoquer une RCH, les rectorragies sont possibles et les lésions endoscopiques du côlon sont similaires. On peut réaliser une culture de selles pour éliminer cette cause.
- Les autres bactéries entéro-invasives (Salmonelles, shigelles...) peuvent simuler une poussée de MC colique ou de RCH, avec parfois présence d'ulcérations sévères.
- Les infections à *Yersinia enterocolitica* peuvent ressembler à la MC, en atteignant principalement l'iléon terminal, avec des ulcérations hémorragiques et pouvant provoquer des manifestations articulaires ou cutanées.
- Les infections à *Escherichia coli* peuvent être à l'origine d'une colite hémorragique, la muqueuse est œdémateuse, elle présente parfois des ulcérations. Le diagnostic se fait par recherche de vérotoxines dans les selles.
- Les colites aiguës post antibiotiques dues à *Klebsiella oxytoca* sont hémorragiques. La culture de la biopsie se révèle le plus souvent positive.
- Les rectites infectieuses à gonocoques, à *Treponema pallidum*, à *Chlamydiae* et à Herpes virus doivent être discutées. Par ailleurs, une colite à cytomégalovirus doit être envisagée chez les patients atteints du VIH, elle peut simuler une RCH.
- La tuberculose iléo-caecale ou colique peut provoquer des lésions endoscopiques identiques à celles de la MC : ulcérations superficielles, sténoses... Les lésions peuvent toucher l'intestin grêle, le côlon et l'anus. Le diagnostic est difficile ; en cas de doute, on peut proposer un traitement antituberculeux au patient. L'absence de réponse au traitement dans les trois mois est en faveur d'une MC.
- L'amibiase colique peut simuler une MC. On peut retrouver des ulcérations aphtoïdes, parfois des sténoses. On retrouve généralement les amibes par biopsie (Danese et Fiocchi, 2011 ; Rambaud, 1998).

- *Les autres causes*

- Un diagnostic de saignement hémorroïdaire ou de syndrome de l'intestin irritable peut être donné devant les symptômes d'une RCH ou d'une MC d'intensité légère.

- Une colite ischémique peut engendrer les symptômes d'une MC, avec des lésions endoscopiques similaires, une muqueuse boursouflée, à limite nette avec des zones saines, parfois des ulcérations longitudinales. L'atteinte est principalement au niveau du côlon gauche mais elle peut atteindre le côlon transverse et le côlon droit (Rambaud, 1998).
- Une colite médicamenteuse peut être envisagée lors du diagnostic. Elle peut être à l'origine d'ulcérations. Les médicaments impliqués sont par exemple les AINS, l'aspirine, l'ergotamine, les oestroprogestatifs etc (Ordas *et al.*, 2012).

Comme nous pouvons le constater, de nombreuses pathologies peuvent présenter les mêmes symptômes qu'une MICI, c'est pourquoi le diagnostic d'une MICI doit reposer sur des arguments cliniques, mais aussi biologiques, histologiques et endoscopiques.

7. Prise en charge

Les objectifs de la prise en charge sont multiples (HAS, 2008a ; HAS, 2008b) :

- Traiter les poussées et prévenir les rechutes
- Prévenir, détecter et traiter les complications de la maladie et des traitements
- Assurer une prise en charge psychologique
- Contribuer à l'éducation du patient (et le cas échéant de ses proches)
- Améliorer la qualité de vie du patient.

7.1. Prise en charge médicamenteuse

Il n'existe aujourd'hui aucun médicament pour guérir définitivement la MC et la RCH, mais des traitements permettent de réduire la fréquence et la durée des poussées, ainsi que de soulager les symptômes.

7.1.1. Dérivés aminosalicylés

- *Les molécules et leur mécanisme d'action*

Les dérivés aminosalicylés forment une famille de composés dont le principe actif est le 5-aminosalicylate (5-ASA ou mésalazine). Ils sont utilisés depuis longtemps dans le traitement des MICI. Ils exercent une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses de l'intestin grêle et du côlon. L'action est topique et la molécule doit donc être en contact avec la muqueuse malade. Le principe actif est délivré dans la partie distale de l'intestin grêle et

dans le côlon proximal à partir de comprimés gastro-résistants (Rowasa®, Fivasa®) ou de microgranulés libérés dans l'estomac lors du délitement du comprimé (Pentasa®). La sulfasalazine (Salazopyrine®) est constituée d'une molécule de 5-ASA associée à une molécule de sulfapyridine (qui a un rôle de transporteur), et l'olsalazine (Dipentum®) est constituée de deux molécules de 5-ASA. Pour ces deux associations, les molécules sont unies par un pont azoïque qui sera rompu sous l'action des bactéries coliques afin de libérer le principe actif ; elles n'agissent donc qu'au niveau du côlon (GETAID).

Les différentes formes disponibles ainsi que les différents dosages sont indiqués dans le tableau suivant :

Tableau VI : Les différentes présentations des dérivés aminosalicylés (GETAID)

Nom de la molécule	Nom commercial du médicament	Formes
Mésalazine	Fivasa ®	Orale à 400 mg et 800 mg Suppositoires à 500 mg
	Pentasa ®	Orale à 500 mg, 1 g et 2 g Suppositoires à 1 g Solution pour lavement à 1 g
	Rowasa ®	Orale à 250 mg et 500 mg Suppositoires à 500 mg
Sulfasalazine	Salazopyrine ®	Orale à 500 mg
Olsalazine	Dipentum ®	Orale à 250 mg et 500 mg
Acide para-aminosalicylé	Quadrassa ®	Solution pour lavement à 2 g

- *Les indications*

Les dérivés aminosalicylés sont actifs dans les poussées d'intensité faible à modérée de RCH, par voie orale pendant 1 ou 2 mois. On les utilise sous forme de suppositoires si l'atteinte est limitée au rectum. Les lavements sont actifs en cas d'atteinte du rectum ou de la partie gauche du côlon. Il est parfois utile d'associer une forme orale et une forme rectale lorsque l'ensemble du côlon est touché. Ils ne sont pas suffisamment efficaces pour traiter les poussées de forte intensité. Ils sont également efficaces pour traiter le risque de rechute de RCH (voie orale, lavement ou suppositoire), si le traitement est pris de façon régulière (Vidal, 2015).

Concernant la MC, les dérivés aminosalicylés ont une efficacité modeste et lente dans le traitement des poussées. Leur utilisation peut se discuter dans les poussées légères

coliques. Ils diminuent légèrement le risque de rechute après une intervention chirurgicale (Vidal, 2015).

- *Les effets secondaires*

Ils sont très bien tolérés en général. Mais, comme tout médicament, ils sont susceptibles d'engendrer des effets secondaires dans de rares cas : maux de tête, vomissements (généralement en début de traitement, disparaissent par la suite), perte de cheveux, diarrhée, une allergie exceptionnellement, de rares cas d'insuffisance rénale. Par voie rectale, on peut observer des réactions d'intolérance locale, des démangeaisons ou des douleurs anales (Vidal, 2015 ; GETAID).

La Salazopyrine ® a plus d'effets indésirables que les autres dérivés salicylés, la présence de la molécule de sulfapyridine étant en cause. On peut parfois noter une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, des céphalées, un malaise, une coloration brune ou orange des urines, une éruption cutanée, de la fièvre, une hépatite, une anémie etc (Vidal, 2015 ; GETAID).

- *Grossesse et allaitement*

Les études n'ont pas montré d'effet malformatif à ce jour, mais les données sont limitées pour les fortes doses. Pendant la grossesse, il est donc conseillé de poursuivre le traitement aux doses efficaces les plus faibles possibles, en évitant de dépasser la posologie de 2 grammes par jour. L'allaitement pendant le traitement semble possible, le passage dans le lait étant faible ; mais l'innocuité à long terme n'est pas prouvée (Vidal, 2015 ; CRAT).

- *Conseils*

La prise se fait préférentiellement au repas, sauf pour la Salazopyrine ® et le Dipentum ® où l'on conseillera la prise juste après le repas.

Une surveillance rénale est nécessaire, un calcul de la clairance de la créatinine et une recherche de la protéinurie doivent être réalisés deux fois par an (Vidal, 2015).

7.1.2. Corticoïdes

- *Les molécules et les indications*

Les corticoïdes sont très souvent utilisés dans le traitement des MICI, notamment en cas de poussées d'intensité moyenne à sévère. Ils exercent un pouvoir anti-inflammatoire, et permettent une régression rapide des symptômes dans 60 à 90% des cas, selon la

posologie utilisée. Mais ils ne doivent être utilisés à doses élevées que sur des périodes assez courtes, en raison de leurs effets indésirables. De plus, certains patients rechutent lorsque les doses sont diminuées, on appelle cela la corticodépendance. Les corticoïdes ne sont donc à utiliser que lorsqu'ils sont vraiment nécessaires, en limitant la durée de traitement (GETAID).

Les corticoïdes les plus utilisés sont la prednisone (Cortancyl®) et la prednisolone (Solupred®) qui s'administrent par voie orale. On peut également utiliser des formes injectables pour les poussées plus fortes, telles que le Solumédrol® ou le Célestène®. Il existe des corticoïdes par voie rectale sous forme de mousse (Colofoam®), de lavements (Betnesol®) ou de suppositoires (Solupred®). La posologie est variable suivant le cas. Lorsque l'effet souhaité est obtenu, on diminue les doses par paliers de 5 à 10 mg par semaine.

- *Les effets secondaires*

Les effets secondaires sont relativement fréquents, et d'autant plus que le traitement est maintenu sur une longue durée et à des doses élevées.

- Les troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, atrophie cortico-surrénalienne, irrégularités menstruelles, prise de poids...
- Déminéralisation osseuse (ostéoporose) pouvant se compliquer par des fractures ou tassements vertébraux, ostéonécrose, retard de croissance et de maturation de l'os chez l'enfant
- Troubles cutanés : atrophie, purpura, hypertrichose
- Troubles neuropsychiques : nervosité, insomnie, irritabilité, euphorie, boulimie, délires, hallucinations....
- Troubles digestifs : complication des ulcères gastroduodénaux
- Troubles oculaires : certaines formes de glaucome et de cataracte
- Troubles hydro-électrolytiques : hypokaliémie, alcalose hypokaliémique, rétention hydrosodée etc (Vidal, 2015 ; GETAID).

- *Grossesse et allaitement*

Les corticoïdes peuvent être utilisés au cours de la grossesse si besoin. En cas de traitement à doses importantes et administré de façon chronique, l'allaitement est déconseillé (Vidal, 2015).

- *Conseils*

Les corticoïdes doivent être pris le matin, au cours du repas, pour limiter les effets digestifs et les effets sur le sommeil. Il est important d'expliquer au patient que l'arrêt du traitement ne doit pas se faire brutalement mais par paliers, et que le traitement doit se faire sur une courte durée pour limiter les effets indésirables.

Lors de la délivrance, il est important de donner quelques conseils hygiéno-diététiques au patient (Vidal, 2015) :

- Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé (en raison de l'effet hyperglycémiant des corticoïdes et du catabolisme protidique).
- L'apport sodé doit être réduit pour des posologies supérieures à 15 ou 20 mg (comprimés) et supérieures à 15mg (sol buv) d'équivalent prednisone.
- Tenir compte de la teneur en sodium des comprimés effervescents.
- La supplémentation potassique n'est justifiée que pour des traitements à forte doses, prescrits pendant une longue durée, ou en cas de risque de troubles du rythme ou d'associations à un traitement hypokaliémiant.
- Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et en vitamine D.

- *Cas particulier du Budésonide*

Le budésonide (Entocort®) est un médicament de la famille des corticoïdes qui a la particularité d'avoir une action anti-inflammatoire locale, limitée à l'intestin. Il exerce donc une action topique intestinale et a des effets secondaires moindres par rapport aux corticoïdes classiques, il est donc mieux toléré (GETAID). Les gélules d'Entocort sont remplies de granules gastrorésistants destinés à la voie orale. Ces granules sont pratiquement insolubles dans le milieu gastrique et libèrent de façon prolongée le budésonide au niveau de l'iléon et du côlon ascendant (Vidal, 2015).

Cette molécule est souvent efficace dans les poussées de MC d'intensité légère ou modérée, qui affectent la fin de l'intestin grêle et/ou le début du côlon ; elle n'est pas efficace quand la MC touche d'autres segments du tube digestif. Le budésonide n'agit pas sur les poussées de RCH. Comme précédemment, le traitement ne doit pas être arrêté brutalement, mais progressivement (Vidal, 2015 ; Marteau *et al.*, 2003).

7.1.3. Immunosuppresseurs

Le phénomène de cortico-dépendance est une des principales indications de la mise en place d'un traitement immunosuppresseur.

- *Azathioprine et 6-Mercaptopurine*

La 6-mercaptopurine (Purinéthol ®) et son précurseur l'azathioprine (Imurel ®) sont des analogues des purines. Ces molécules freinent l'immunité qui est excessive dans les MICI en inhibant la production de lymphocytes T et B activés et des macrophages, ainsi qu'en diminuant la production d'anticorps dirigés contre des antigènes dépendants des lymphocytes T. Elles ont des propriétés cytotoxiques et immunosuppressives (Tréton *et al.*, 2007).

La réponse à ces médicaments est souvent lente, elle prend en moyenne trois mois, parfois plus. Ce long délai d'action explique qu'il ne s'agit pas d'un traitement de la poussée, mais d'un traitement d'entretien de la maladie. Ils sont efficaces pour la MC et la RCH ; une réponse complète (rémission sans l'utilisation de corticoïdes) ou incomplète (rémission avec une dose de corticoïdes plus faible que la dose initiale) est obtenue dans 40 à 70% des cas. Le traitement est d'une durée indéterminée chez les patients répondeurs, selon les spécialistes, il doit être prolongé au moins plusieurs années s'il est bien toléré. En France, on utilise plutôt l'Imurel ® car il a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la MC et de la RCH, contrairement au Purinéthol ® (GETAID).

Comme avec tous les immunosuppresseurs, les vaccins vivants sont contre-indiqués ; les vaccins inactivés pouvant être utilisés (GETAID).

Ces molécules entraînent parfois des leucopénies et/ou des thrombopénies, plus rarement des anémies. En raison de ce risque hématotoxique, une surveillance de l'hémogramme est nécessaire à l'initiation et tout au long du traitement. Au début du traitement, les effets secondaires sont surtout de type immuno-allergiques : fièvre, éruption cutanée, syndrome grippal, pancréatite, et des troubles digestifs intenses avec diarrhée, douleurs abdominales, vomissements et parfois malaise. On peut essayer d'utiliser le Purinéthol ® en cas d'intolérance à l'Imurel ®, sauf en cas de pancréatite. Une toxicité hépatique est également possible, un dosage des enzymes hépatique régulier est donc recommandé. La baisse modérée de l'immunité induite par ces médicaments accroît légèrement le risque d'infections dues à des virus, telles que la mononucléose, l'herpès, le zona, les verrues etc (Vidal, 2015 ; GETAID ; Marteau *et al.*, 2003).

L'hypothèse d'un risque malformatif de l'azathioprine sur le fœtus est écartée, cependant une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable selon le Vidal. Les dernières recommandations du groupe ECCO estiment que les analogues des purines sont sûrs et bien tolérés au cours de la grossesse (Van Assche *et al.*, 2010a ; Van Assche *et al.*, 2010b).

L'exposition solaire est à éviter lors du traitement par ces molécules, on peut donc conseiller le port de vêtements protecteurs ou l'application d'une crème solaire à indice de protection élevé (Vidal, 2015).

- *Méthotrexate*

Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique. C'est un agent antimétabolique (par inhibition de la synthèse d'ADN) et un immunomodulateur. Son efficacité a été démontrée au cours de la MC pour induire et maintenir une rémission mais elle est moins bien établie au cours de la RCH (Tréton *et al.*, 2007). Il se présente sous une forme injectable par voie intramusculaire ou sous-cutanée (Metoject ®) ou sous forme de comprimés (Novatrex ®). La forme orale semble moins efficace (probablement à cause de sa faible disponibilité par voie orale) et est moins utilisée dans le cadre des MICI. La durée optimale de traitement n'est pas connue, mais les spécialistes considèrent qu'elle doit être de plusieurs années si la tolérance est bonne (GETAID).

Comme précédemment, les vaccins vivants sont contre-indiqués avec le méthotrexate (GETAID).

Les effets indésirables fréquents sont l'intolérance digestive et les ulcères buccaux. On peut également observer une leucopénie, une thrombopénie ou plus rarement une anémie. On surveille donc le taux de ces cellules sanguines grâce à la Numération Formule Sanguine (NFS) au début et pendant toute la durée du traitement. Il est possible d'observer des anomalies du foie, on surveillera donc le taux des enzymes hépatiques (transaminases et gamma-GT). Une toxicité pulmonaire peut être révélée par une toux persistante, parfois accompagnée d'une fièvre, il s'agit d'un effet indésirable rare mais grave qui nécessite une consultation médicale rapide (Vidal, 2015 ; GETAID ; Tréton *et al.*, 2007).

Le méthotrexate est tératogène chez l'Homme et il est donc formellement contre-indiqué pendant la grossesse. Par conséquent, il est indispensable que les patients d'âge sexuel mature (femmes et hommes) respectent une contraception efficace pendant le traitement par méthotrexate, puis pendant au moins 6 mois après arrêt du traitement. L'allaitement doit être interrompu avant et pendant l'administration du médicament (Vidal, 2015).

- *Ciclosporine*

La ciclosporine (Néoral ®, Sandimmun ®), largement utilisée chez les patients ayant une transplantation d'organe, est quelquefois employée dans le cadre des MICI. Il s'agit d'un inhibiteur de l'immunité à médiation cellulaire, utilisé dans les poussées sévères de RCH,

plus rarement dans les poussées de MC. En général, le traitement est administré par voie intraveineuse pendant quelques jours puis relayé par voie orale. La durée totale de traitement est de quelques mois, la ciclosporine n'étant pas utilisée pour prévenir les rechutes mais uniquement pour contrôler une poussée sévère (GETAID).

Comme avec les autres immunosuppresseurs, les vaccins vivants sont contre-indiqués (GETAID).

Les effets secondaires les plus fréquents sont les paresthésies et l'hypertension artérielle. Le risque d'insuffisance rénale justifie une surveillance régulière du dosage de la créatinine sanguine et une adaptation des doses si nécessaire. Le risque d'infection est également accru, surtout si le médicament est associé à un corticoïde ou un autre immunosuppresseur (Tréton *et al.*, 2007 ; Dorosz, 2011).

7.1.4. Biothérapies

Les biothérapies correspondent à l'utilisation thérapeutique de produits d'origine biologique. Cette classe médicamenteuse est récente et est en pleine expansion.

- *L'infliximab*

L'infliximab (Remicade ®) est un anticorps monoclonal qui induit l'inhibition d'une protéine produite en excès au cours des MICI et qui favorise l'inflammation, le TNF α (Tumor necrosis factor α). L'infliximab, molécule très ciblée produite par biotechnologie, va neutraliser de façon spécifique le TNF α , elle appartient donc à la famille des anti-TNF. On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine et des cellules d'origine murine, ce qui aboutit à un anticorps dit « chimérique ». L'infliximab a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la MC d'abord, puis pour la RCH, notamment en cas de poussée modérée ou sévère non contrôlée par un traitement par corticoïde et par immunosuppresseur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Il est également indiqué chez les patients ayant une MC et présentant une fistule, lorsque les traitements habituels ne suffisent pas ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués (GETAID).

L'infliximab est administré en perfusion intraveineuse, le schéma initial d'induction comprend trois perfusions aux semaines 0, 2 et 6. En cas de réponse à ce schéma, le traitement d'entretien consiste en une perfusion toutes les huit semaines. Ce médicament est uniquement administré en milieu hospitalier (GETAID).

Avant de commencer un traitement par infliximab, le médecin doit s'assurer de l'absence d'infection car l'administration d'un anti-TNF peut aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive (le TNF participant à la lutte contre les infections). On vérifie notamment l'absence de signe en faveur d'une tuberculose, des cas de réactivation d'une tuberculose latente ont déjà été observés avec les anti-TNF. Il est également important de vérifier que tous les vaccins sont à jour avant de commencer le traitement, les vaccins vivants étant contre-indiqués pendant le traitement par infliximab (Vidal, 2015 ; GETAID).

Pendant la perfusion du produit, des manifestations allergiques peuvent avoir lieu telles qu'une gêne respiratoire, une sensation de malaise, de la fièvre, une éruption sur la peau, un gonflement du visage ou une baisse de la pression artérielle. Ces effets indésirables justifient la surveillance hospitalière pendant et après la perfusion. D'autres effets indésirables sont fréquents : infections diverses, fièvre, céphalées, vertiges, hypertension, bouffée de chaleur, dyspnée, aggravation des insuffisances cardiaques, nausées, diarrhée, douleurs abdominales, sécheresse cutanée, eczéma, fatigue, douleurs thoraciques etc (Dorosz, 2011 ; Vidal, 2015).

Concernant l'utilisation du Remicade ® pendant la grossesse, les avis divergent quelque peu selon la source :

En effet, du fait d'une expérience clinique au cours de la grossesse trop limitée, le Vidal ne recommande pas l'administration de Remicade ® pendant la grossesse (Vidal, 2015).

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) ne préconise l'utilisation du Remicade ® qu'après avoir écarté les autres options thérapeutiques possible. Si le recours à ce médicament est indispensable, dans la mesure du possible il faut programmer une dernière administration au début du 3^{ème} trimestre en raison de sa longue demi-vie d'élimination. De plus, les enfants de mère traitée par infliximab doivent donc être considérés comme immunodéprimés pendant les 6 mois qui suivent la dernière injection maternelle, vie foetale comprise.

- *L'adalimumab*

L'adalimumab (Humira ®) est un anticorps monoclonal humain recombinant, comme l'infliximab il induit l'inhibition de la protéine TNF α , qui favorise l'inflammation. Il appartient donc également à la famille des anti-TNF (GETAID). L'adalimumab est indiqué dans le traitement de la MC active modérée à sévère, chez les patients adultes 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. Ce médicament est également indiqué dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère

chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré (Vidal, 2015).

Le schéma initial d'induction comprend deux injections sous-cutanées à deux semaines d'intervalle. Deux schémas d'administrations sont possibles : soit 160 mg puis 80 mg, soit 80 mg puis 40 mg. Si le patient répond au traitement initial, on continue les injections au rythme d'une injection de 40 mg toutes les deux semaines, voire toutes les semaines si besoin. Le traitement peut être réalisé à domicile par le patient lui-même (après avoir été formé) ou par un infirmier (GETAID).

Comme dans le cas de l'infliximab, avant de commencer un traitement par adalimumab, le médecin doit s'assurer de l'absence d'infection car l'administration d'un anti-TNF peut aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive (le TNF participant à la lutte contre les infections). On vérifie notamment l'absence de signe en faveur d'une tuberculose, des cas de réactivation d'une tuberculose latente ont déjà été observés avec les anti-TNF. Il est également important de vérifier que tous les vaccins sont à jour avant de commencer le traitement, les vaccins vivants étant contre-indiqués pendant le traitement par adalimumab (GETAID).

Des réactions locales au point d'injection sont fréquentes (20 % des cas) avec douleur, érythème, prurit, saignement, tuméfaction, etc. Les effets indésirables fréquents sont les suivants : asthénie, céphalées, vertiges, nausées, diarrhée, infections des voies respiratoires supérieures, pneumopathie, infection urinaire, candidose, syndrome pseudo-grippal, prurit, éruption cutanée, anémie (Dorosz, 2011).

Tout comme pour le Remicade ®, concernant l'utilisation d'Humira ® pendant la grossesse et pendant l'allaitement, les avis divergent selon la source :

Selon le Vidal, l'administration d'adalimumab n'est pas recommandée pendant la grossesse. En effet, en raison de son effet inhibiteur sur le TNF α , l'anti-TNF α administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires du nouveau-né. Concernant l'allaitement, comme les immunoglobulines humaines passent dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins cinq mois après la dernière administration d'Humira (Vidal, 2015).

Selon le CRAT, l'utilisation ou la poursuite d'un anti-TNF en cours de grossesse n'est envisagée qu'après avoir écarté les autres options thérapeutiques possibles. Si le recours à l'Humira ® est indispensable, dans la mesure du possible, il faut programmer une dernière administration au début du 3^{ème} trimestre en raison de sa longue demi-vie d'élimination. Les

enfants de mère traitée par anti-TNF α doivent être considérés comme immunodéprimés pendant les 6 mois qui suivent la dernière injection maternelle, vie fœtale comprise. Par ailleurs, le CRAT estime que l'allaitement est envisageable chez une femme traitée par Humira®. En effet, le médicament est quasi indétectable dans le lait et le sang d'enfants allaités par des mères traitées ; et compte tenu du profil pharmacologique de la molécule, une absorption par voie orale semble peu probable (CRAT).

Selon l'ECCO, il est préférable d'éviter l'administration d'anti-TNF α pendant le dernier trimestre afin d'éviter les anticorps circulants anti-TNF α chez le nouveau-né (Van Assche *et al.*, 2010b) ; ce qui rejoint l'avis du CRAT.

- *Le golimumab*

Le golimumab (Simponi ®) est un anticorps monoclonal qui, comme l'adalimumab et l'infliximab, fait partie de la famille des anti-TNF car il agit en inhibant une protéine produite en excès lors d'une MICI, le TNF α . Il a obtenu en 2014 une autorisation de mise sur le marché pour l'indication suivante : Le 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. Il n'a pas fait l'objet d'études pour la MC donc il n'a pas d'AMM dans ce cas (GETAID).

Il est administré par voie sous-cutanée selon le schéma suivant : une injection initiale de 200 mg puis une injection de 100 mg deux semaines plus tard. Pour le traitement d'entretien, les injections se font toutes les 4 semaines. Le traitement peut être réalisé à domicile par le patient lui-même (après avoir été formé) ou par un infirmier (GETAID).

Comme dans le cas de l'infliximab et de l'adalimumab, avant de commencer un traitement par golimumab, le médecin doit s'assurer de l'absence d'infection car l'administration d'un anti-TNF peut aggraver ou rendre plus difficile la guérison d'une infection évolutive (le TNF participant à la lutte contre les infections). On vérifie notamment l'absence de signe en faveur d'une tuberculose, des cas de réactivation d'une tuberculose latente ont déjà été observés avec les anti-TNF. Il est également important de vérifier que tous les vaccins sont à jour avant de commencer le traitement, les vaccins vivants étant contre-indiqués pendant le traitement par golimumab (Vidal, 2015 ; GETAID).

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : céphalées, vertiges, réaction locale au point d'injection, éruptions sur la peau, infection des voies respiratoires hautes (nasopharyngite, pharyngite, laryngite et rhinite)...(Vidal, 2015).

- *Le vedolizumab*

Le vedolizumab (Entyvio ®) agit en bloquant l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ qui est une molécule permettant l'acheminement de cellules de l'immunité (les lymphocytes) au niveau du tube digestif au cours de la MC et de la RCH. En temps normal, l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ dirige les lymphocytes spécifiquement vers l'intestin afin de participer aux défenses naturelles. En cas de MICI, le recrutement des lymphocytes est anormalement élevé, ce qui amplifie et perpétue l'inflammation intestinale. Le vedolizumab est un anticorps monoclonal qui va neutraliser de façon spécifique l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ humaine. L'autorisation de mise sur le marché a été obtenue en 2014 pour les indications suivantes (GETAID) :

- Traitement de la rectocolite hémorragique 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.
- 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.

Pour la RCH, comme pour la MC, la dose de 300 mg est administrée une première fois, puis 2 et 6 semaines plus tard, et ensuite toutes les 8 semaines en traitement d'entretien (voire toutes les 4 semaines si nécessaire). Il est administré en milieu hospitalier sous forme d'une perfusion intraveineuse qui dure 30 minutes (GETAID).

Avant de débiter le traitement, le médecin doit s'assurer de l'absence d'infection active, de l'absence d'abcès périnéal, de l'absence d'infection chronique latente (hépatite B, SIDA, tuberculose...). On vérifie également les vaccinations avant le début du traitement, les vaccins vivants étant contre-indiqués au cours du traitement (Vidal, 2015).

Il est possible d'observer une réaction à la perfusion, d'intensité légère à modérée. Des céphalées et des douleurs articulaires peuvent également survenir suite à la perfusion, tout comme des infections respiratoires hautes (pharyngite, angine, bronchite...) (Vidal, 2015 ; GETAID).

7.1.5. La prise en charge d'une rectocolite hémorragique

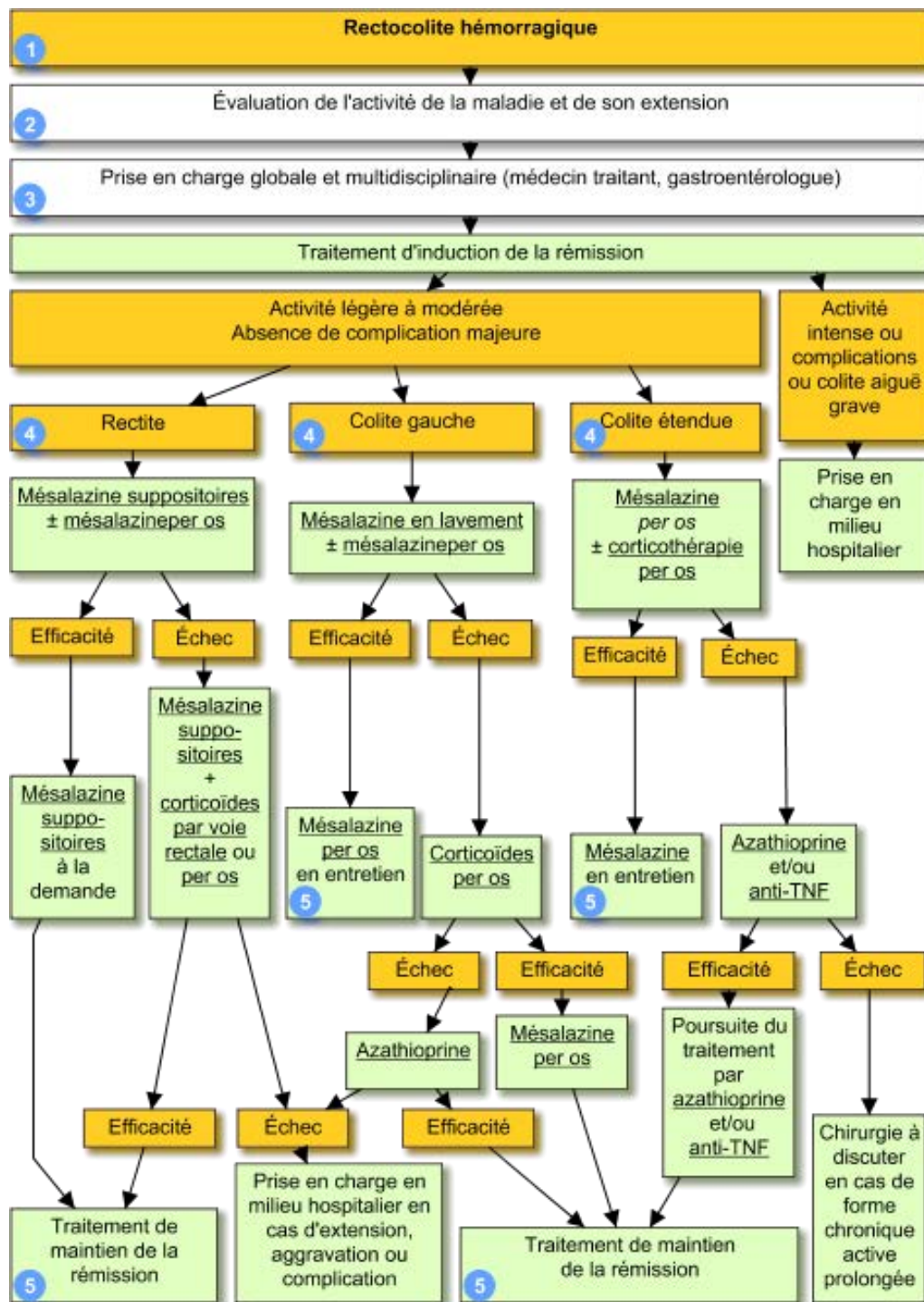


Figure 10 : Prise en charge d'une rectocolite hémorragique (Vidal, 2014)

7.1.6. La prise en charge d'une maladie de Crohn

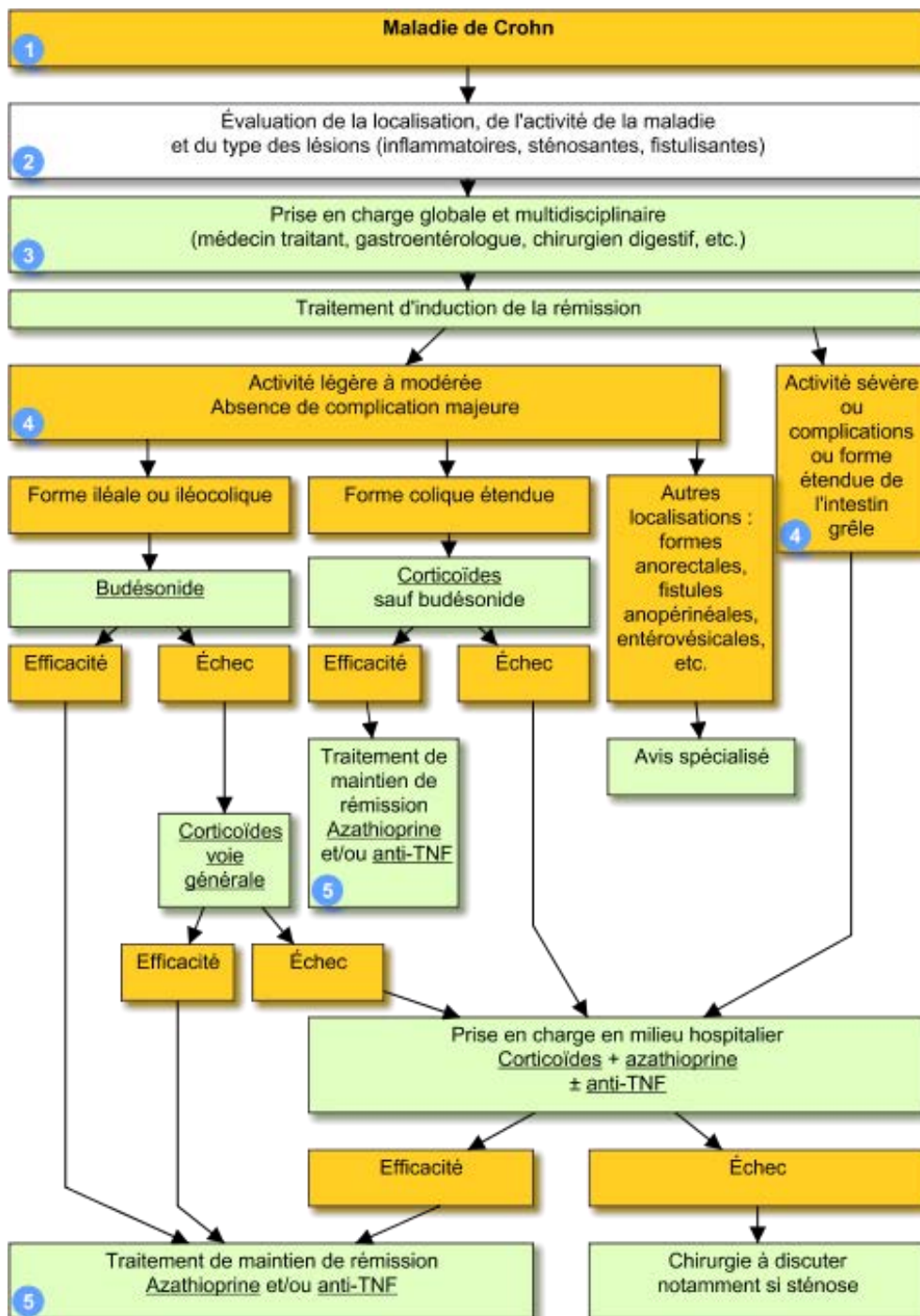


Figure 11 : Prise en charge d'une maladie de Crohn (Vidal, 2014)

7.1.7. Exemples de prescriptions

Prescription relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue
(AFFECTION EXONERANTE)

QUADRASA 2G RECTALE FL 7

1 flacon le soir au coucher pendant 2 à 4 semaines.

COLOFOAM MOUSSE RECTALE 14 DOSES

1 application par jour pendant 2 à 3 semaines.

Le Quadrasa® (Acide para-aminosalicylé) appartient à la famille des dérivés aminosalicylés, il se présente sous forme de poudre pour solution rectale. Il est indiqué dans le traitement d'attaque des formes basses (ne dépassant pas l'angle colique gauche) de RCH en poussées légères à modérées. Très bien toléré en général, mais on peut observer dans de rares cas une réaction d'intolérance locale (Vidal, 2015 ; GETAID).

Le Colofoam® (Hydrocortisone) est un corticoïde sous forme de mousse rectale indiqué pour le traitement d'une RCH, une MC ou une rectite. Comme pour tout traitement prolongé à base de corticoïdes, il est important de préciser au patient la date d'arrêt et la diminution progressive (application un jour sur deux à la fin du traitement) (Vidal, 2015 ; GETAID).

Dans cet exemple, ces deux médicaments sont donc utilisés en association pour traiter une poussée légère ou modérée de RCH.

Prescription relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue
(AFFECTION EXONERANTE)

COLOFOAM MOUSSE RECTALE 14 DOSES

1 application par jour pendant 2 à 3 semaines.

CORTANCYL 20MG CPR SECABLE

1½ comprimé au cours du petit-déjeuner.

Sur cette ordonnance, le Colofoam®, corticoïde à usage local est associé à une corticothérapie per os. Le Cortancyl® peut être utilisé pour traiter les poussées évolutives de la RCH et la MC. Il est nécessaire de rappeler au patient que la prise de corticoïdes se fait de préférence le matin, et de lui donner les conseils hygiéno-diététiques nécessaires en cas de corticothérapie au long cours (Vidal, 2015).

Prescription relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue
(AFFECTION EXONERANTE)

FIVASA 800MG CPM 90

2 comprimés matin et soir en cours de repas pendant 12 mois.

Le Fivasa® est un dérivé aminosalicylé (Mésalazine) indiqué dans le traitement de la RCH en traitement d'attaque des poussées légères et modérées et traitement d'entretien ; ainsi qu'en traitement d'entretien de la MC. La posologie prescrite ici correspond à une posologie habituellement utilisée pour le traitement d'entretien de la RCH. La prise se fait préférentiellement au repas. De plus, une surveillance rénale est nécessaire, un calcul de la clairance de la créatinine et une recherche de la protéinurie doivent être réalisés deux fois par an (Vidal, 2015 ; GETAID).

Prescription relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue
(AFFECTION EXONERANTE)

IMUREL 50MG

3 comprimés une fois par jour au cours des repas pendant 1 mois.

SOLUPRED ORODISPERSIBLE 20MG

3 comprimés au cours du petit-déjeuner pendant 5 jours.

L'Imurel® (Azathioprine), précurseur du 6-mercaptopurine est un immunosuppresseur, analogue des purines. Il freine l'immunité qui est excessive dans les MICI et est utilisé dans le traitement d'entretien de la MC et de la RCH. Comme avec tous les immunosuppresseurs, les vaccins vivants sont contre-indiqués ; mais les vaccins inactivés peuvent être utilisés. Une surveillance de l'hémogramme est nécessaire à l'initiation du traitement et tout au long du traitement en raison du risque hématotoxique de la molécule. Mais il est surtout important de rappeler au patient que l'exposition solaire est à éviter lors du traitement par Imurel®, on conseille donc le port de vêtements protecteurs ou l'application d'une crème solaire à indice de protection élevé (Vidal, 2015 ; GETAID).

Le Solupred® est un corticoïde par voie orale, au même titre que le Cortancyl® vu précédemment. Il est utilisé ici pour traiter une poussée évolutive de MC ou de RCH (Vidal, 2015 ; GETAID).

Cette ordonnance associe donc un traitement de fond et un traitement de crise.

7.2. Prise en charge chirurgicale

Plusieurs circonstances peuvent conduire à envisager une opération chirurgicale chez le patient atteint de MICI :

- Lorsque qu'une complication survient ;
- Lorsque le traitement médicamenteux n'est pas suffisamment efficace et que le retentissement de la maladie sur la qualité de vie est important ;
- Lorsque des doses importantes de médicaments sont nécessaires pour stabiliser la maladie, entraînant des effets indésirables gênants (Beaugerie, 2005a ; Pitel, 2012).

Le but de la chirurgie est d'enlever la partie de l'organe (ou l'organe entier) malade, ou de traiter une complication. Le type d'opération est dépendant de la localisation des lésions. La chirurgie permet le plus souvent une nette amélioration de la qualité de vie (CREGG).

7.2.1. Le traitement chirurgical de la rectocolite hémorragique

20% à 30% des patients atteints de RCH ont recours à la chirurgie (Ordas *et al.*, 2012). Elle permet théoriquement de « guérir » le patient puisque l'on enlève l'ensemble de la muqueuse colorectal malade. Les différentes indications de l'intervention chirurgicale sont les suivantes (Beaugerie, 2005a) :

- En urgence, lorsqu'une poussée grave de RCH ne cède pas avec le traitement médical ou se complique d'une perforation du côlon, d'une dilatation du côlon ou d'une hémorragie par l'anus ;
- Lorsque les traitements des poussées et les traitements de fond n'empêchent pas la RCH d'évoluer et d'avoir un retentissement sur la qualité de vie du malade ;
- Lorsqu'un cancer ou une dysplasie sévère survient au niveau du côlon.

La chirurgie dans le cas de la RCH consiste en l'ablation de la totalité ou quasi-totalité du côlon. Lorsque le chirurgien procède à l'ablation du côlon ainsi que du rectum, on parle de colectomie totale. Elle permet une guérison complète puisque la RCH n'atteint que le rectum et le côlon. Dans le cas où le rectum est laissé en place, on parle de colectomie (CREGG) (Figure 12).

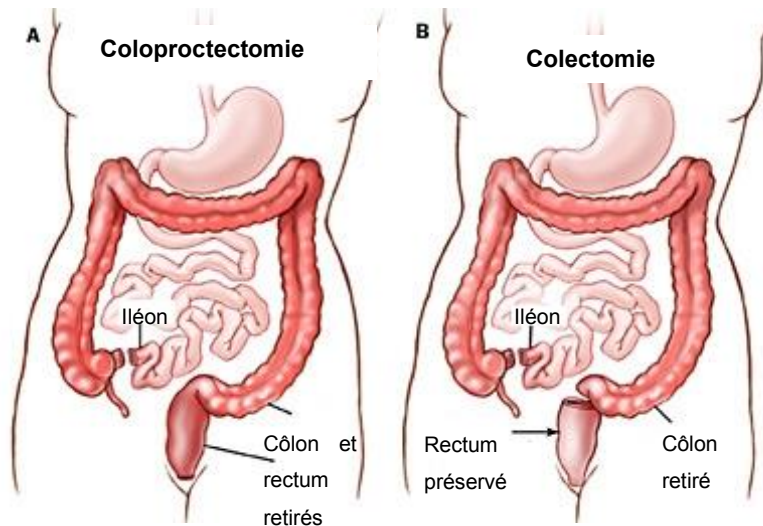


Figure 12 : Comparaison entre un coloproctectomie (A) et une colectomie (B) (Gastroenterology & Hepatology)

La continuité du tube digestif est rétablie en raccordant la partie terminale de l'intestin grêle selon différentes techniques (Beaugerie, 2005a ; CREGG) :

Il est possible de faire aboucher la partie terminale de l'intestin grêle directement à la peau en pratiquant une stomie, on parle alors d'iléostomie (Figure 13).

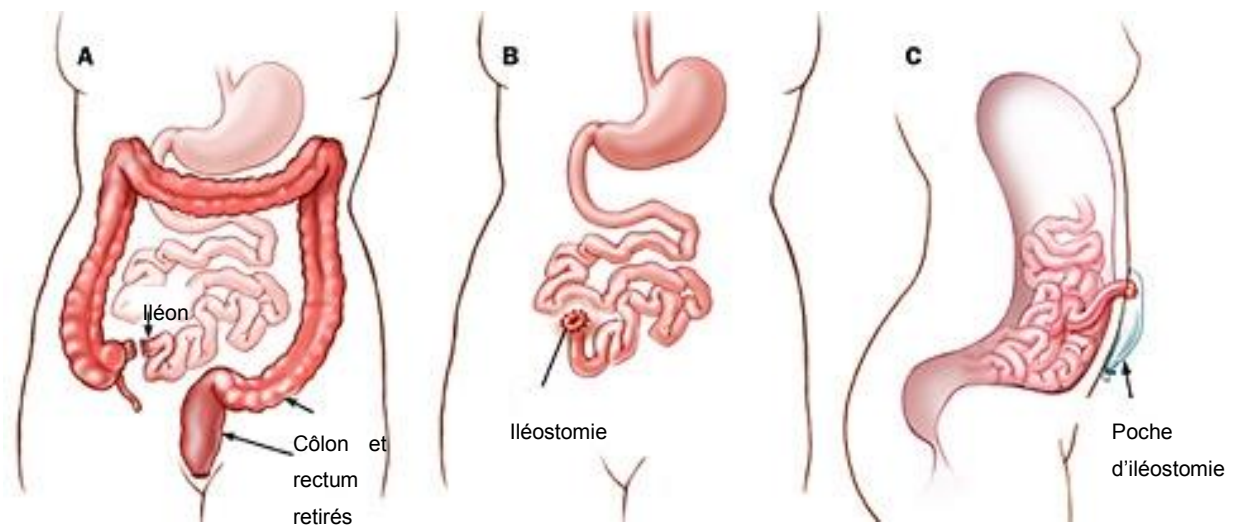


Figure 13 : Coloproctectomie totale avec iléostomie (Gastroenterology & Hepatology)

On peut également relier l'intestin grêle à l'anus naturel, en créant éventuellement une « poche » iléale à ce niveau afin de remplacer les fonctions de réservoir du rectum ; on parle d'anastomose iléo-anales. Parfois, l'opération est réalisée en deux étapes. Au cours de la première étape, une iléostomie temporaire est créée. Après une certaine période,

l'iléostomie est éliminé et le flux intestinal est dirigé vers la poche iléo-anale. L'anastomose iléo-anale est le procédé de référence car elle permet au patient de conserver la fonction sphinctérienne et de limiter le nombre de selles grâce à la création d'un réservoir. Sa réalisation est cependant délicate et peut nécessiter plusieurs interventions. Des complications surviennent parfois telles qu'une infection ou une inflammation du réservoir, appelée « pochite » (CREGG ; Ordas *et al.*, 2012) (Figure 14).

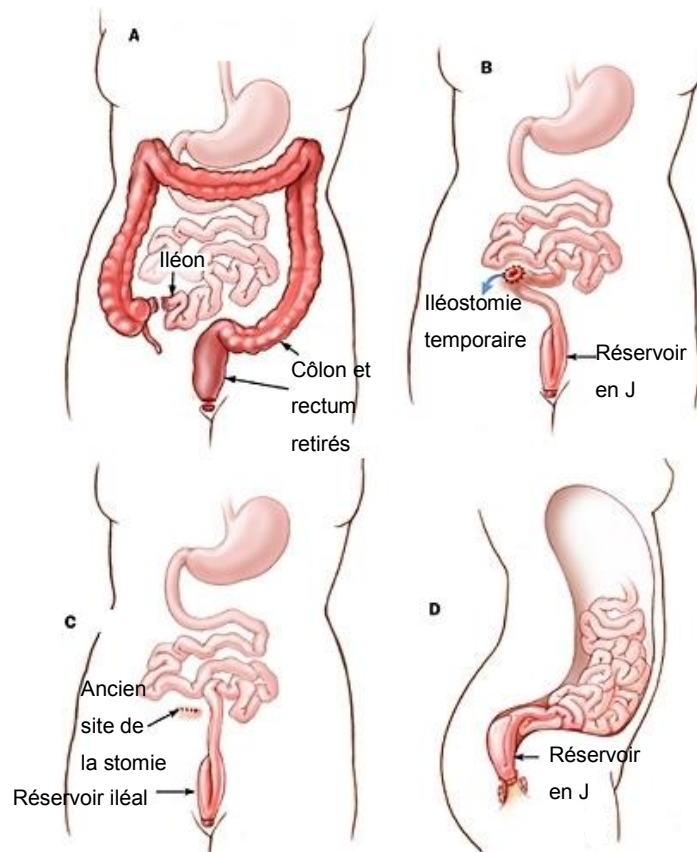


Figure 14 : Coloproctectomie totale avec réservoir iléal en J et anastomose iléo-anale (Gastroenterology & Hepatology)

La troisième technique ne peut être utilisée seulement lors d'une colectomie car l'iléon est relié à la partie supérieure du rectum laissée en place. On réalise alors une anastomose iléo-rectale (CREGG) (Figure 15). Dans ce cas, le résultat fonctionnel est meilleur, l'intervention est plus simple, mais il y a un risque d'évolution de la maladie au niveau du rectum laissé en place et de développement de cancer (Beaugerie, 2005a).

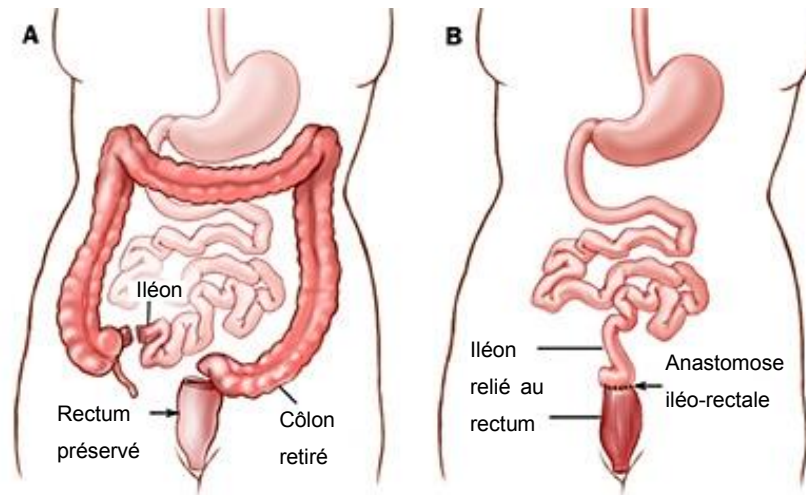


Figure 15 : Colectomie avec anastomose iléo-rectale (Gastroenterology & Hepatology)

7.2.2. Le traitement chirurgical de la maladie de Crohn

La chirurgie dans le cas d'une MC ne guérit pas la maladie. De façon générale, il ne faut opérer que lorsque cela est strictement nécessaire. L'objectif est une résection « économe » de la partie atteinte dans l'objectif de limiter au maximum la longueur des segments intestinaux enlevés. La résection d'un segment de l'intestin grêle et/ou du côlon est envisagée dans les cas suivants (Beaugerie, 2005a ; Pitel, 2012) :

- En cas de péritonite aiguë, lorsque les ulcères propres à la MC perforent la paroi intestinale et que les aliments et matières fécales se retrouvent dans la cavité péritonéale, il s'agit alors d'une urgence. Le plus souvent, la perforation siège au niveau de l'iléon terminal. Une résection iléo-caecale est alors pratiquée, éliminant la perforation.
- Lorsque le traitement médicamenteux ne suffit pas à guérir une occlusion intestinale, une hémorragie ou une poussée sévère de la maladie.
- En cas de fistule ou d'abcès qui ne guérissent pas sous traitement médical. Les abcès sont la conséquence d'une perforation de l'intestin avec fistule borgne. Dans ce cas, une résection iléo-caecale est nécessaire suivie ou non d'une anastomose immédiate en fonction du cas.
- En cas de rétrécissement fibreux de l'intestin (sténose) résistant au traitement médical. Une résection iléo-caecale est réalisée, avec le plus souvent une anastomose iléo-colique droite immédiate.
- Lorsque la maladie est en poussée quasi-permanente malgré l'administration de médicaments.

- En cas de cancer de l'intestin grêle, du côlon ou du rectum.
- En cas de colite aiguë grave. Dans ce cas, on traite par colectomie subtotale avec iléostomie terminale dans la fosse iliaque droite et une sigmoïdostomie dans la fosse iliaque gauche. Quelques mois plus tard, on rétablit la continuité du tube digestif par anastomose iléo-rectale (si le rectum est conservable) ou iléostomie définitive.

Les lésions de l'anus et du périnée nécessitent parfois des interventions chirurgicales qui ne comportent pas de résection. Il peut s'agir de drainage du pus contenu dans les abcès ou encore de mise en place de séttons dans les fistules pour éviter la rétention du pus (Beaugerie, 2005a).

L'amélioration de la qualité de vie suite à l'intervention est le plus souvent importante, mais les récives ne sont pas rares. Environ 30 % des patients rechutent dans les 5 ans, et 60 % doivent être opérés de nouveau dans les 15 ans suivant la première intervention (CREGG).

Partie 2 : Enquête « Connaissances des pharmaciens d'officine sur les médicaments liés aux Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales ».

1. Introduction

Les MICI sont, depuis quelques années maintenant, un véritable problème de santé publique. L'Association François Aupetit (AFA) est l'unique organisation française, reconnue d'utilité publique, à se consacrer aux MICI. Cette association, créée en 1982, permet aux personnes atteintes de MICI de trouver du soutien et de l'écoute auprès d'autres malades et auprès des bénévoles. Les différentes missions de l'AFA sont les suivantes :

- Guérir en soutenant des programmes de recherche fondamentale et clinique, en proposant des améliorations dans le parcours de soins et en apportant des connaissances sur les MICI et la façon de vivre avec ;
- Informer et soutenir les malades ainsi que leurs proches grâce à un réseau de professionnels et de bénévoles formés ;
- Partager les expériences des malades et de leurs proches sur internet et lors d'éventuelles rencontres locales ;
- Représenter tous les malades et leurs proches, porter leurs voix auprès des décideurs politiques et de la santé ;
- Former et informer les professionnels de santé sur le quotidien des malades ;
- Communiquer sur les MICI, qui sont des maladies encore trop méconnues et taboues ;
- Agir en tant qu'acteur de santé publique.

L'association a mis en place une ligne d'information MICI Infos Service : 0811 091 623. Il existe également le site internet de l'AFA (<http://www.afa.asso.fr/>) qui regroupe un grand nombre d'informations pour les malades, leurs proches. On y retrouve les événements de chaque région, des explications sur les traitements, des témoignages, etc.

Les pharmaciens officinaux, quant à eux, jouent un grand rôle dans la prise en charge des patients atteints de MICI. Ces dernières années, les stratégies thérapeutiques se complexifient avec l'apparition de nouvelles molécules plus efficaces avec un rapport bénéfice/risque positif, sous réserve d'un bon suivi thérapeutique. Le pharmacien d'officine occupe une place importante dans ce suivi.

Nous n'avons recensé aucune enquête antérieure concernant les pharmaciens officinaux et les MICI. Par contre, plusieurs enquêtes ont été réalisées auprès des patients. En 2005, une enquête fut menée par TNS-Healthcare auprès de 2 424 malades, 1 104 proches et 770 médecins (AFA). L'objectif était alors d'évaluer sur un large échantillon de malades le retentissement de ces maladies sur la vie sociale, professionnelle, familiale, personnelle et de mieux comprendre les attentes et besoins des malades. Sur l'ensemble des patients, 62% avaient une MC, 30% une RCH et 8% une maladie mal étiquetée. L'âge moyen du diagnostic était de 29,1 ans pour la MC et 34,5 ans pour la RCH. 71% des malades interrogés ont le sentiment de devoir fournir un effort plus important pour effectuer leurs activités quotidiennes et la fatigue est présente chez les deux tiers d'entre eux. La maladie a également des répercussions négatives sur leurs activités de loisirs (78%), sur leur vie professionnelle (71%), sur leur vie familiale (68%) et intime (46%), alors que 70% des malades ne demandent pas d'aide à leur entourage. La hiérarchisation des craintes montre que le caractère imprévisible de la maladie est l'aspect le plus important suivi par le fait d'avoir une stomie, d'être moins en forme et d'être opéré ou réopéré (AFA).

Une étude plus récente a été réalisée par l'AFA en collaboration avec le CHU de Nancy. L'enquête BIRD recense les réponses de 1 211 patients (un tiers de formes légères, un tiers de formes modérées, et un tiers de formes sévères). Les résultats préliminaires montrent que 30% des malades sont anxieux et 50% auraient des symptômes de dépression. Un malade sur deux ressent une fatigue sévère. Un tiers des malades est handicapé par leur MICI dans leurs activités quotidiennes et un tiers rencontre des difficultés dans leur vie professionnelle (Observatoire national des MICI).

2. Objectif de l'étude

L'objectif de notre enquête est de faire un état des lieux exhaustif sur les connaissances des pharmaciens officinaux concernant les MICI et leur prise en charge thérapeutique. La diffusion du questionnaire a été réalisée à l'échelle nationale. Ce questionnaire permet également d'apporter aux pharmaciens des éléments nécessaires à l'éducation thérapeutique de leurs patients.

3. Méthode

Elaboration du questionnaire

Avant l'élaboration du questionnaire, une évaluation indépendante des Résumés des caractéristiques du Produit (RCP) de chaque médicament lié aux MICI a été réalisée, en utilisant le Dictionnaire Vidal 2015 comme support. Après croisement des données et des propositions de questions, nous avons réalisé une première version commune du questionnaire intitulé « Connaissances des pharmaciens d'officine sur les médicaments liés aux Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales ». Cette version a été évaluée par notre directeur et notre co-directeur de thèse en vue d'établir une deuxième version, qui sera une nouvelle fois évaluée et améliorée pour obtenir la version finale du questionnaire incluant 32 questions réparties en quatre domaines (Annexe 1) :

- Domaine #1 : Le pharmacien et l'officine (4 questions) ;
- Domaine #2 : Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (7 questions) ;
- Domaine #3 : Les médicaments des MICI (18 questions) ;
- Domaine #4 : Recommandations, Conseils aux patients (3 questions).

Elaboration de la version électronique du questionnaire

La version finale du questionnaire a été éditée en ligne sur la plate-forme *Google Docs* (<https://docs.google.com>). La plateforme *Google Docs* a permis la création d'un formulaire électronique accessible *via* un lien internet.

Diffusion du questionnaire

Premier envoi

En mars 2015, un premier courrier électronique a été envoyé à l'ensemble des conseils régionaux de l'Ordre des Pharmaciens afin de savoir s'il était possible de diffuser par leur intermédiaire notre questionnaire aux pharmaciens d'officine de leur région respective.

En mai 2015, un courrier d'invitation à l'enquête avec le lien internet vers le questionnaire a été envoyé aux conseils régionaux ayant répondu favorablement au mail précédent (Annexe 2).

Début juin 2015, une relance par téléphone et par courrier électronique a eu lieu pour les régions qui n'avaient pas donné réponse précédemment.

Sur les 21 régions concernées (Figure 16) :

- Dix conseils régionaux de l'Ordre des pharmaciens ont accepté d'envoyer notre questionnaire par courrier électronique à l'ensemble des pharmaciens d'officine de leur région (Alsace, Bourgogne, Basse-Normandie, Bretagne, Centre Val-de-Loire, Champagne-Ardenne, Franche-Comté, Lorraine, Picardie, Poitou-Charentes).
- Sept conseils régionaux ont répondu négativement (Aquitaine, Haute-Normandie, Languedoc-Roussillon, Midi-Pyrénées, Pays de la Loire, PACA Corse, Rhône-Alpes) pour diverses raisons : « un nombre de sollicitations trop important », « l'absence de listing mail », « envoi uniquement pour les étudiants qui font leurs études dans la région » etc.
- Quatre régions n'ont pas donné réponse après relance téléphonique et relance par courrier électronique (Auvergne, Ile-de-France, Limousin, Nord-Pas-de-Calais).

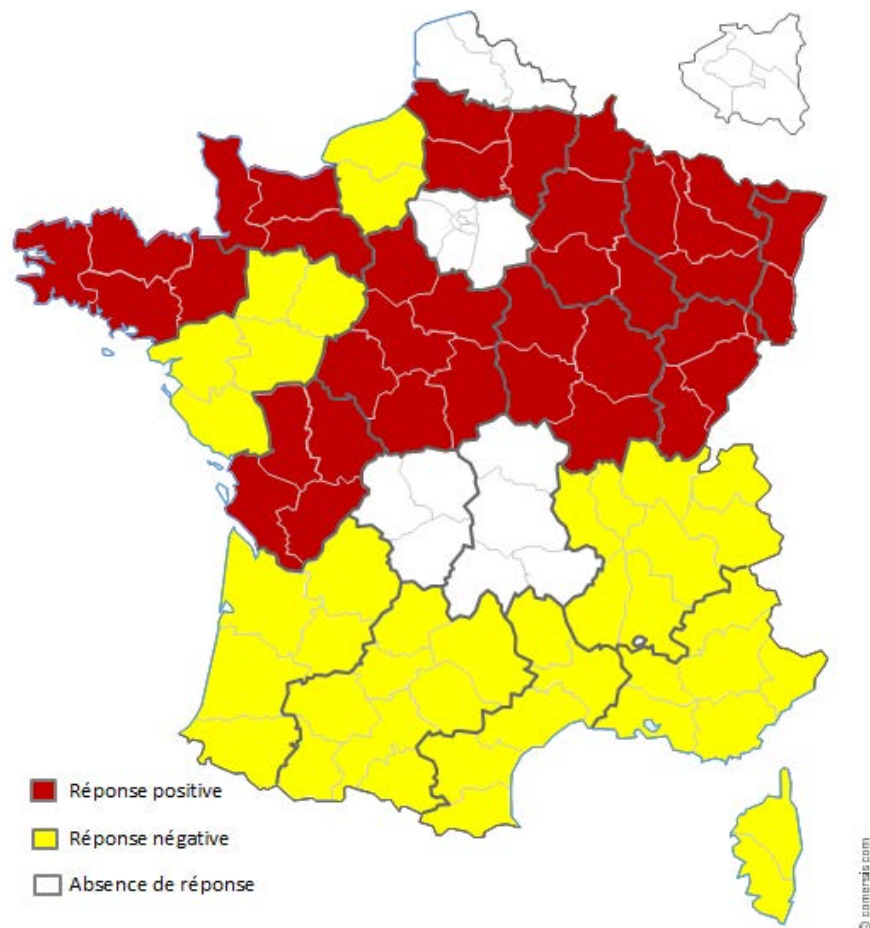


Figure 16: Diffusion du questionnaire en France (Comersis)

Il a été demandé aux conseils régionaux de nous renseigner sur le nombre de personnes à qui le courrier électronique contenant le lien de l'enquête a été envoyé.

Le questionnaire a été envoyé sur 6424 adresses mail de pharmaciens officinaux.

Second envoi

Un second envoi a eu lieu vers les différents conseils régionaux qui avaient accepté la diffusion du questionnaire, environ six semaines après le premier envoi aux pharmaciens d'officine. Il comporte un courrier d'invitation à l'enquête ainsi que le lien vers le questionnaire, identiquement au premier envoi (Annexe 3).

Design de l'étude

Il s'agit d'une enquête transversale déclarative anonyme *via* un questionnaire en ligne.

Analyses statistiques

Toutes les variables quantitatives sont décrites par des médianes et l'intervalle interquartile avec les 25^e et 75^e percentiles. Toutes les proportions sont exprimées avec un pourcentage et l'intervalle de confiance à 95 %.

4. Résultats

Suite aux deux envois réalisés par l'intermédiaire des conseils de l'Ordre des Pharmaciens aux pharmaciens d'officine, 378 formulaires ont été complétés et envoyés en ligne *via* la plate-forme *Google Docs*. Les réponses au questionnaire ont été recueillies entre le 7 Mai 2015 et le 6 Août 2015.

Tableau VII : Nombre d'envois du questionnaire et nombre de réponses par région

Région	Nombre d'envois	Nombre de réponses
<i>Alsace</i>	450	17
<i>Bourgogne</i>	602	23
<i>Basse Normandie</i>	460	30
<i>Bretagne</i>	1016	30
<i>Centre Val-De-Loir</i>	826	46
<i>Champagne-Ardenne</i>	416	38
<i>Franche-Comté</i>	414	51
<i>Lorraine</i>	774	81
<i>Picardie</i>	595	26
<i>Poitou-Charentes</i>	871	36
<i>Total</i>	6424	378

Le taux de participation à l'enquête est de 5,9%.

Nous exprimerons ci-dessous les résultats par domaine.

Domaine 1 : Le pharmacien et l'officine

Question #1 : En quelle année avez-vous soutenu votre thèse d'exercice ?

Parmi les répondants, 3,4% ont soutenu leur thèse avant 1980, 26,5% entre 1980 et 1989, 28,0% entre 1990 et 1999, 30,7% entre 2000 et 2009, et 9,8% depuis 2010. Six personnes n'ont pas soutenu de thèse car elle n'était pas obligatoire auparavant.

Question #2 : Depuis combien d'années exercez-vous en officine?

5,8% des participants à l'enquête exercent depuis moins de 5 ans, 19,3% entre 5 et 10 ans, 32,5% entre 11 et 20 ans, 29,4% entre 21 et 30 ans, et 13,0% depuis plus de 30 ans.

Question #3 : Où se situe l'officine dans laquelle vous exercez?

Les officines où travaillent les participants à l'enquête se répartissent globalement en trois tiers : 37,3% se situent en milieu rural, 28,3% en milieu semi-rural et 34,4% en milieu urbain (Figure 17).

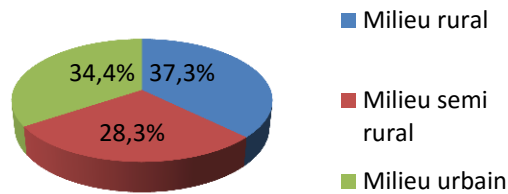


Figure 17 : Répartition des pharmaciens en fonction de la situation de l'officine

Question #4 : Dans quel département exercez-vous?

Lors de l'enquête, il a été demandé aux participants de renseigner le département d'exercice de leur métier, ce qui a ensuite permis un tri par région. Sur les dix régions ayant reçu le questionnaire, on peut remarquer que trois d'entre elles ont été davantage participatives par rapport aux autres, il s'agit de la Franche-Comté (12,3% de participation), la Lorraine (10,5%) et la Champagne-Ardenne (9,1%) (Figure 18). Cette constatation est possiblement en lien avec la proximité géographique de ces deux régions par rapport à la Lorraine.

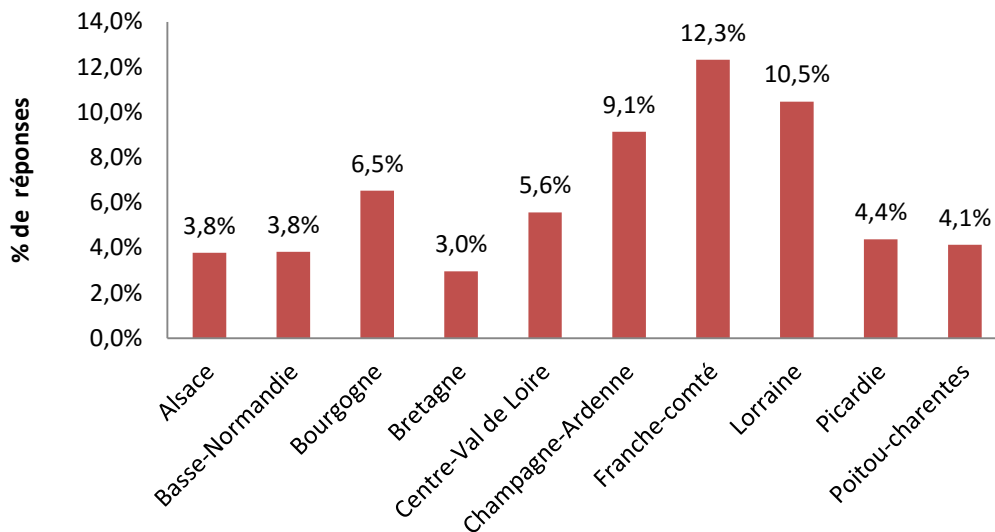


Figure 18 : Taux de participation au questionnaire par région

Le graphique suivant rapporte la part de chaque région en pourcentage par rapport au total des questionnaires récoltés. Si l'on reprend les trois régions les plus participatives, la Lorraine représente 21,4% des questionnaires remplis, la Franche-Comté 13,5% et la Champagne-Ardenne 10,1% (Figure 19).

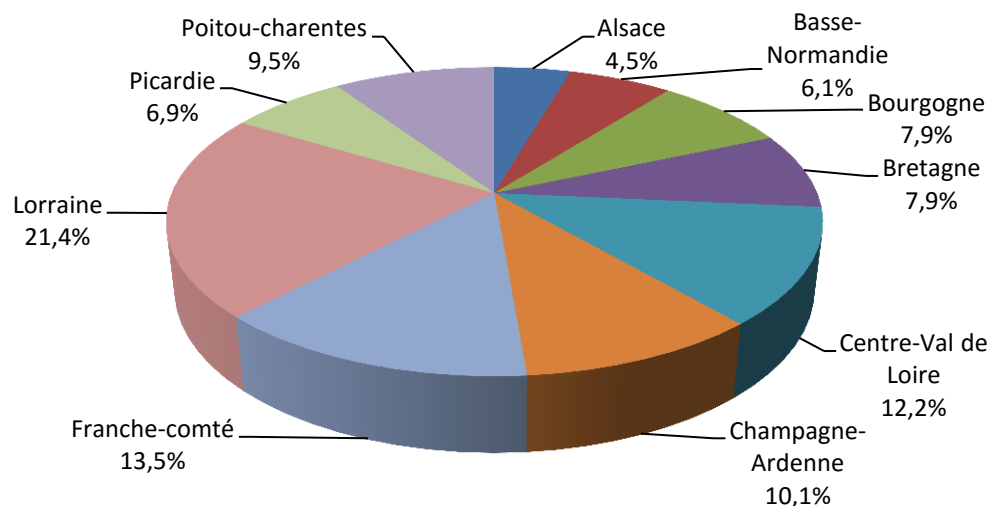


Figure 19 : Répartition du nombre de réponses (en pourcentage) en fonction des régions

Domaine 2 : Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

Question #5 : Au cours du mois, à combien estimez-vous le nombre de prescriptions délivrées aux patients atteints de MICI dans votre officine ?

Nous avons demandé aux participants d'estimer le nombre de prescriptions délivrées aux patients atteints de MICI dans leur officine au cours du dernier mois. La médiane obtenue est de 4 prescriptions par mois avec un intervalle interquartile allant de 3 à 6 prescriptions médicales.

Question #6 : A quel niveau estimez-vous votre degré de connaissance médicale sur les MICI ?

Il a été demandé aux pharmaciens participant à l'enquête de faire leur auto-évaluation du degré de connaissance à propos des MICI à l'aide d'une échelle allant de 1 (insuffisante) à 10 (excellente). La valeur minimale répondue est 1, la valeur maximale est 9 ; aucune personne n'a répondu 10, correspondant à une connaissance excellente. La médiane du score d'évaluation du degré de connaissance est de 5 avec un intervalle interquartile allant de 4 à 6 (Figure 20).

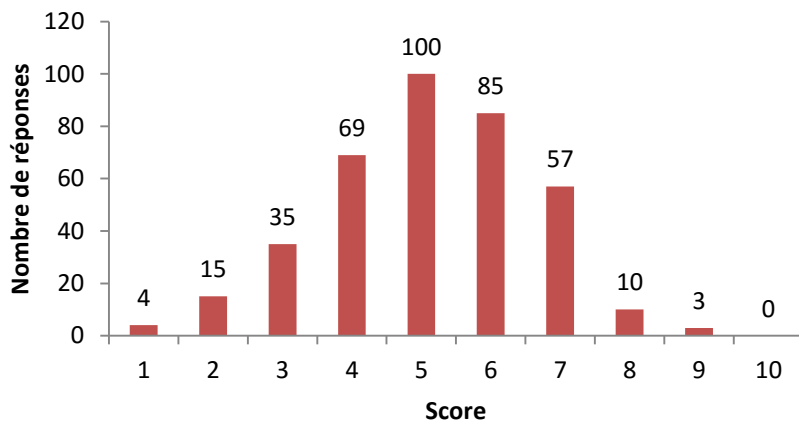


Figure 20 : Répartition du nombre de participants à l'enquête en fonction de leur score d'auto-évaluation de leur niveau de connaissance sur les MICI

L'analyse croisée montre que les pharmaciens ayant soutenu leur thèse depuis 2010 estiment leurs connaissances liées au MICI à un score légèrement supérieur par rapport aux autres pharmaciens (Figure 21). En revanche, le score d'auto-évaluation ne semble pas varier en fonction du milieu d'exercice (rural, semi-rural ou urbain) (Figure 22).

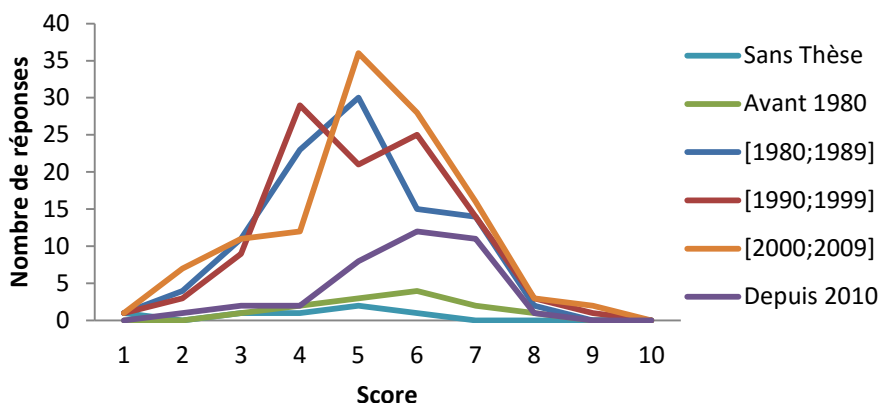


Figure 21 : Score d'auto-évaluation en fonction de l'année de soutenance de la thèse

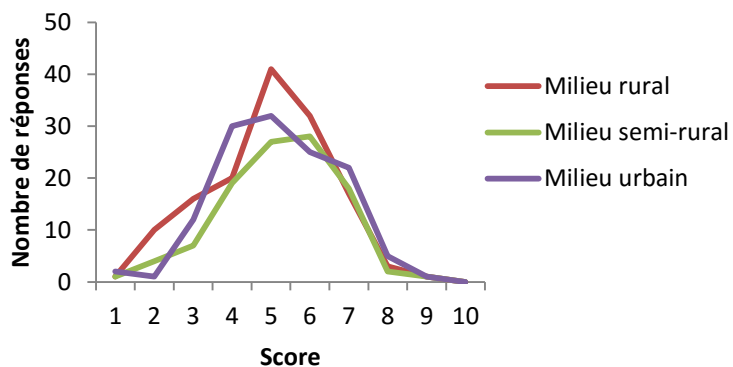


Figure 22 : Score d'auto-évaluation en fonction du milieu d'exercice

Question #7 : Selon vous, concernant les MICI, la France est un pays à incidence :

- **Basse**
- **Moyenne**
- **Elevée**

Les deux tiers des participants (66,1%) pensent que la France est à pays à incidence moyenne concernant les MICI, contre 28,1% pour une incidence élevée et 5,8% pour une incidence basse (Figure 23). En effet, ceci concorde avec les données épidémiologiques actuelles, l'incidence des MICI est moyenne en France.

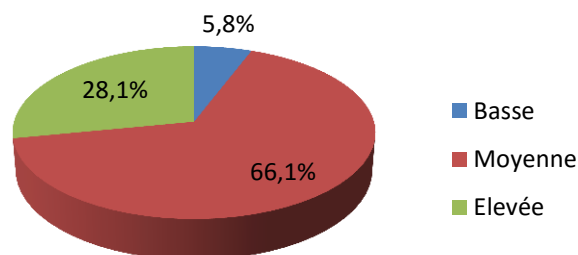


Figure 23 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question concernant l'incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales en France

Question #8 : A combien estimez-vous le nombre de patients atteints de MICI en France ?

- **Autour de 2 000**
- **Autour de 20 000**
- **Autour de 200 000**

Presque deux tiers (64,6%) des participants estiment qu'environ 200 000 personnes sont atteintes de MICI en France, 33,6% ont répondu 20 000 personnes ; et seulement 1,9% ont répondu 2 000 personnes (Figure 24).

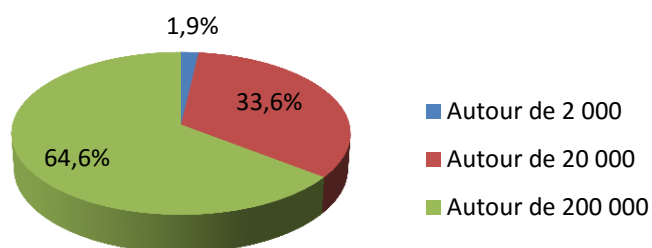


Figure 24 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question concernant le nombre de cas en France

La réponse majoritaire est la réponse exacte, les MICI touchent près de 200 000 personnes en France, ce ne sont donc pas des maladies rares (Fumery *et al.*, 2014 ; AFA).

Question #9 : Quelle est, selon vous, la tranche d'âge la plus touchée par les MICI en termes de fréquence ?

- **Entre 5 et 10 ans**
- **Entre 20 et 40 ans**
- **Au-delà de 50 ans**

Aucun participant n'a répondu « entre 5 et 10 ans », 9% estiment qu'il s'agit des personnes de plus de 50 ans, et 91% pensent que la tranche d'âge la plus concernée se situe entre 20 et 40 ans. Les MICI peuvent survenir à tout âge, mais le pic de fréquence se situe effectivement entre 20 et 40 ans, suivi d'une décroissance rapide pour la MC et plus progressive pour la RCH. Environ 15% des cas concernant des enfants (Vernier *et al.*, 2005 ; AFA).

Question #10 : Aimerez-vous être plus informé(e) sur les MICI?

- **Oui**
- **Non**

La très grande majorité des pharmaciens (97,1%) aimerait être plus informée concernant les MICI ; seuls 11 participants (sur 378) ont répondu qu'ils ne souhaitaient pas avoir plus d'informations.

Question #11 : Si oui, par quel(s) moyen(s)?

Nous avons ensuite posé la question de la façon dont ils voudraient être informés en proposant différentes réponses, les participants pouvant en cocher plusieurs. Les résultats des 370 réponses obtenues sont les suivants :

- Symposium de formation en journée ou en soirée	33,0%
- Formation par un organisme de DPC (Développement Professionnel Continu)	70,5%
- Articles scientifiques	22,2%
- Dossiers thématiques dans des périodiques	28,9%
- Brochures pédagogiques	28,9%
- Sites internet de sociétés savantes	17,0%
- Congrès	1,4%
- Autre	1,9%

Il apparaît que 70,5% des pharmaciens d'officine répondant à l'enquête aimeraient participer à des formations données par un organisme de Développement Professionnel Continu afin d'améliorer leurs connaissances sur les MICI ; il s'agit de la réponse majoritaire. Les personnes répondant « Autre » avaient la possibilité de proposer un autre moyen de formation :

- « e-learning » correspondant à une formation en ligne (3 réponses)
- « DU spécifique » (1 réponse)
- « Intervenants à la faculté » (1 réponse)
- « Formation par un spécialiste » (1 réponse)
- « Visioconférence » (1 réponse)

Domaine 3 : Les médicaments des MICI

Question #12 : Quelle est, dans votre officine, la principale source de prescriptions liées aux MICI ?

- **Médecins généralistes libéraux**
- **Gastro-entérologues libéraux**
- **Hôpital**

Pour 42,6% des pharmaciens, la principale source est la prescription par un gastro-entérologue libéral, suivie de la prescription hospitalière pour 32,5% d'entre eux. Pour les 24,9% restants, les prescriptions proviennent principalement d'un médecin généraliste libéral (Figure 25).

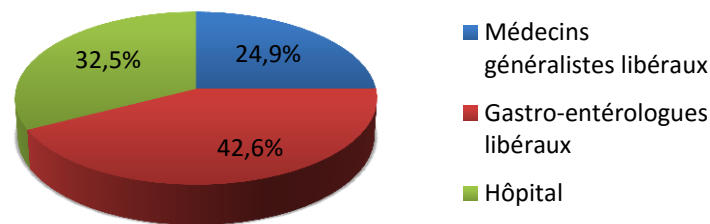


Figure 25 : Principale source de prescriptions liées aux MICI

Question #13 : Selon vous, concernant les dérivés aminosalicylés (Fivasa®, Pentasa®, Rowasa®...), existe-t-il un bilan de surveillance recommandé?

- **Oui**
- **Non**
- **Je ne sais pas**

Pour 55,6% des participants, il existe un bilan de surveillance recommandé lorsque le traitement se fait par dérivés aminosalicylés, 35,7% ne savent pas répondre à la question, et 8,7% répondent négativement (Figure 26).

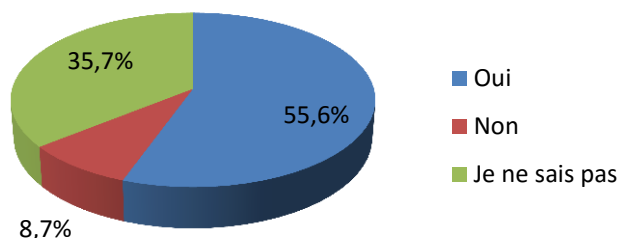


Figure 26 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, concernant les dérivés aminosalicylés, existe-t-il un bilan de surveillance recommandé?"

Des néphropathies (syndrome néphrotiques ou néphrites tubulo-interstitielles) ont été rapportées lors de l'administration de dérivés aminosalicylés ; un calcul de la clairance de la créatinine et une recherche de protéinurie doivent être effectués deux fois par an (Vidal, 2015 ; Dorosz, 2011).

Question #14 : Selon vous, les dérivés aminosalicylés (Fivasa®, Pentasa®, Rowasa®...) sont-ils contre-indiqués au cours de la grossesse et de l'allaitement?

- **Oui**
- **Non**
- **Je ne sais pas**

Pour 38,6% des pharmaciens, les dérivés aminosalicylés sont contre-indiqués au cours de la grossesse et de l'allaitement, alors que 37% estiment que leur utilisation est possible. Un quart des participants (24,3%) ne connaît pas la réponse (Figure 27).

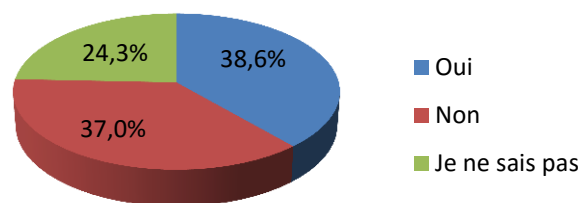


Figure 27 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, les dérivés aminosalicylés (Fivasa®, Pentasa®, Rowasa®...) sont-ils contre-indiqués au cours de la grossesse et de l'allaitement?"

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène donc un effet malformatif chez l'espèce humaine n'est pas attendu. Compte tenu de l'indication de ce médicament, le traitement sera poursuivi aux doses efficaces les plus faibles possibles, en évitant toutefois de dépasser la posologie de 2 g par jour. En effet, au-delà de cette dose, les concentrations plasmatiques du dérivé salicylé sont susceptibles d'exposer le fœtus à des effets indésirables, principalement rénaux (type AINS). Il convient donc, si une posologie supérieure à 2 g/jour est requise, de recourir si possible à une autre thérapeutique mieux évaluée en cours de grossesse. Dans le cas contraire, une surveillance échographique rénale fœtale est nécessaire.

Le passage de la mésalazine (ou acide 5-aminosalicylique) dans le lait maternel est faible. L'allaitement pendant un traitement par ces médicaments semble possible. Toutefois, l'innocuité à long terme n'est pas prouvée. De plus, la survenue d'un rash ou d'une diarrhée ne peut être exclue (Vidal, 2015 ; CRAT).

Question #15 : Selon vous, à quel moment de la journée doit-on conseiller la prise de corticoïdes (Solupred®, Cortancyl®...)?

- **Le matin**
- **Le midi**
- **Le soir**
- **Je ne sais pas**

La très grande majorité des personnes interrogées (98,9%) conseillent la prise de corticoïdes le matin, contre 0,8% le soir, et une seule personne a répondu qu'elle ne savait pas (0,3%).

Effectivement, la prise de corticoïdes se fait préférentiellement le matin au cours du repas, correspondant au moment du pic de cortisol, afin de limiter les troubles du sommeil. Exceptionnellement, en cas de poussée très sévère, il est possible de commencer par un traitement à forte dose, dans ce cas il peut être nécessaire de débiter le traitement par une administration en deux prises, matin et soir (Vidal, 2015 ; GETAID).

Question #16 : Lors de la délivrance de corticoïdes (Solupred®, Cortancyl®...), quelles règles hygiéno-diététiques donnez-vous au patient?

Différentes réponses étaient proposées et les pharmaciens pouvaient en cocher plusieurs. Les résultats sont les suivants :

- Régime pauvre en sucres d'absorption rapide	48,4%
- Régime hyperprotidique	14,6%
- Régime réduit en sel	84,1%
- Régime sans sel	19,6%
- Limitation des comprimés effervescents	82,5%
- Limitation des eaux gazeuses riches en sodium	84,4%

Un grand nombre de participants (84,4%, 82,5% et 84,1% respectivement) rappellent au patient l'importance de limiter les eaux gazeuses riches en sodium et les comprimés effervescents, ainsi que le respect d'un régime réduit en sel. Environ la moitié évoque un régime pauvre en sucres d'absorption rapide. Une faible proportion (19,6% et 14,6% respectivement) conseille de suivre un régime sans sel ou un régime hyperprotidique.

En cas de traitement par corticoïdes au long cours (Vidal, 2015) :

- Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.
- Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie de l'élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg (cp) et supérieures à 15 mg (sol buv) d'équivalent prednisone, et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles. Il faut également tenir compte de la teneur en sodium (dans les comprimés effervescents ou les eaux gazeuses par exemple).
- La supplémentation potassique n'est nécessaire 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 médicament hypokaliémiant.
- Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et en vitamine D.

Question #17 : Selon vous, lors de la délivrance de corticoïdes (Solupred®, Cortancyl®...), est-il nécessaire de vérifier qu'une date d'arrêt est prévue par le médecin ?

- **Oui**
- **Non**
- **Je ne sais pas**

Plus de la moitié des pharmaciens (51,9%) estiment qu'il est nécessaire de vérifier qu'une date d'arrêt est prévue par le médecin lors de la délivrance de corticoïdes. 28,8% ont répondu négativement à la question, et 19,3% ne savent pas (Figure 28).

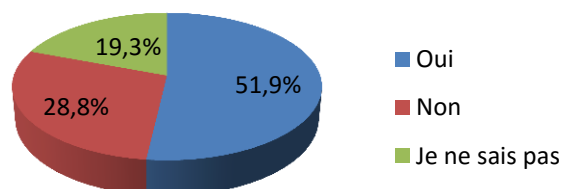


Figure 28 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, lors de la délivrance de corticoïdes (Solupred®, Cortancyl®...), est-il nécessaire de vérifier qu'une date d'arrêt est prévue par le médecin ?"

Les corticoïdes présentent de nombreux effets indésirables, qui sont d'autant plus fréquents que le traitement est maintenu longtemps. Pour cette raison, la prise de corticoïdes à dose élevée ne peut se faire que sur des périodes assez courtes, de quelques semaines ou quelques mois. En évitant une prise prolongée de corticoïdes, on limite le phénomène de cortico-dépendance. En pratique au comptoir, il est donc important de vérifier que le médecin a prévu une date d'arrêt (qui peut dépendre des symptômes). Le pharmacien doit aussi rappeler au patient que l'arrêt doit se faire progressivement (GETAID).

Question #18 : Lors de la délivrance de corticoïdes (Solupred®, Cortancyl®...), rappelez-vous au patient que le sevrage doit se réaliser par paliers lors d'un traitement au long cours?

- Oui**
- Non**

Une grande majorité des participants (93,9%) rappellent aux patients que le sevrage doit se réaliser par paliers lors d'un traitement au long cours.

Le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol avec parfois une insuffisance surrénalienne durable. Lors du sevrage, il est important de rappeler au patient que l'arrêt doit se faire progressivement par paliers, afin d'éviter le risque de rechute : réduction de 10 % tous les 8 à 15 jours en moyenne. Pour les cures courtes de moins de 10 jours, l'arrêt du traitement ne nécessite pas une diminution progressive (Vidal, 2015).

Question #19 : Selon vous, les corticoïdes sont-ils contre-indiqués au cours de la grossesse?

- Oui**
- Non**
- Je ne sais pas**

Pour les deux tiers des pharmaciens répondant à l'enquête (66,4%), les corticoïdes ne sont pas contre-indiqués au cours de la grossesse. 28,8% pensent le contraire, et 4,8% des participants ne se prononcent pas (Figure 29).

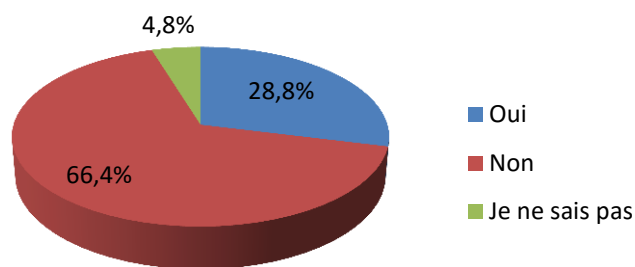


Figure 29 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, les corticoïdes sont-ils contre-indiqués au cours de la grossesse?"

Il existe un passage transplacentaire chez l'espèce humaine. Cependant, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier semestre. Lors de l'utilisation au cours de maladies chroniques, nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin peut être observé. Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique et biologique du nouveau-né.

En conclusion, les corticoïdes peuvent être utilisés à posologie efficace quel que soit le terme de la grossesse s'ils s'avèrent nécessaires (Vidal, 2015 ; CRAT).

Question #20 : Selon vous, lors de la délivrance d'Azathioprine (Imurel®), est-il nécessaire de mettre en place des mesures contraceptives ?

- **Oui**
- **Non**
- **Oui, seulement si la personne traitée est une femme**
- **Je ne sais pas**

Une majorité des participants pense que, lors de la délivrance d'Azathioprine, des mesures contraceptives doivent être mises en place seulement si la personne traitée est une femme, 29,4% dans tous les cas, 14,8% pensent que des mesures contraceptives ne sont pas nécessaires, et 21,7% ne connaissent pas la réponse (Figure 30).

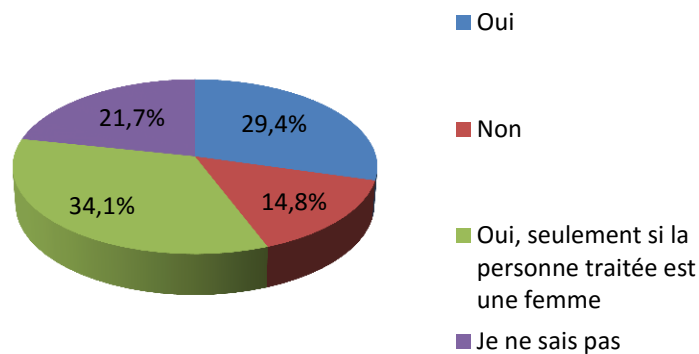


Figure 30 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question " Selon vous, lors de la délivrance d'Azathioprine (Imurel®), est-il nécessaire de mettre en place des mesures contraceptives?"

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'azathioprine sont très nombreuses et aucun effet malformatif particulier n'est retenu à ce jour. Après avis du prescripteur, si l'azathioprine est nécessaire à l'équilibre maternel, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse (CRAT) car son utilisation est considérée comme sûre pendant la grossesse (Van Assche *et al.*, 2010b). Un risque accru d'infection materno-fœtale (en particulier à CMV) est possible en raison de l'immunosuppression induite par le traitement (CRAT).

Dans le cas où le traitement est poursuivi jusqu'au terme de la grossesse, les intervenants prenant en charge le nouveau-né doivent être avertis de la prise de ce médicament (CRAT).

Question #21 : Chez un patient traité par Azathioprine (Imurel®), estimez-vous qu'une surveillance hématologique est nécessaire?

- **Oui**
- **Non**
- **Je ne sais pas**

Une large majorité des pharmaciens (84,1%) estiment qu'une surveillance hématologique est nécessaire lors d'un traitement par la molécule d'azathioprine. Seulement 3,7% pensent le contraire, et 12,2% ne se prononcent pas (Figure 31).

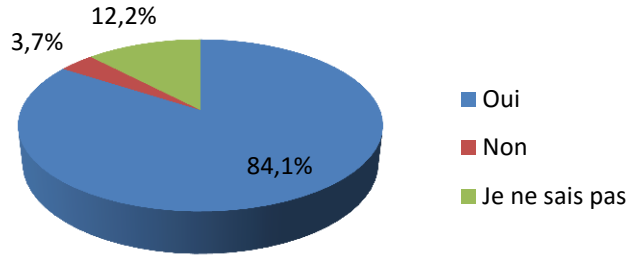


Figure 31 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Chez un patient traité par Azathioprine (Imurel®), estimez-vous qu'une surveillance hématologique est nécessaire?"

L'Imurel ® possède des effets indésirables hématologiques tels qu'une leucopénie, une thrombopénie ou plus rarement une anémie (Dorosz, 2011). En raison de ce risque hématotoxique, 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 hépatiques ou rénaux. Cette surveillance devra être réalisée tout au long du traitement, au moins une fois par trimestre (Vidal, 2015, GETAID).

Question #22 : Lors de la délivrance d'Azathioprine (Imurel®), conseillez-vous une protection solaire?

- **Oui**
- **Non**
- **Je ne sais pas**

Lors de la délivrance d'un traitement par azathioprine, les participants sont quasiment la moitié (48,7%) à conseiller une protection solaire, contre 33,6% qui ne le font pas. 17,7% des pharmaciens ne savent pas s'il est nécessaire de donner cette information (Figure 32).

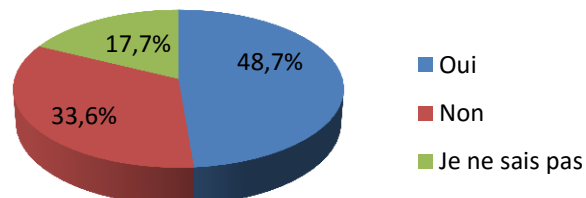


Figure 32 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Lors de la délivrance d'Azathioprine(Imurel®), conseillez-vous une protection solaire?"

Cette molécule provoque une sensibilité inhabituelle au soleil (Dorosz, 2011). De plus, le risque de cancers de la peau (en dehors des mélanomes) est plus important chez les malades traités par immunosuppresseurs ; ce qui impose d'éviter toute exposition solaire aux heures chaudes et d'utiliser une crème de protection solaire efficace. De plus, une surveillance régulière par un dermatologue est souhaitable (GETAID ; Vidal, 2015).

Question #23 : Selon vous, le méthotrexate (Métoject®, Novatrex®...) est-il contre-indiqué au cours de la grossesse?

- **Oui**
- **Non**
- **Je ne sais pas**

Une forte majorité (87,3%) des pharmaciens pense que le méthotrexate est contre-indiqué au cours de la grossesse, 2,9% estiment qu'il n'est pas contre-indiqué et 9,8% ne savent pas répondre à cette question (Figure 33).

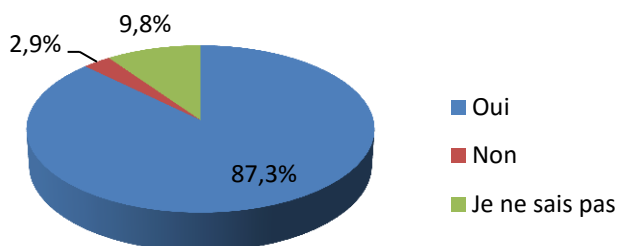


Figure 33 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, le méthotrexate (Métoject®, Novatrex®...) est-il contre-indiqué au cours de la grossesse?"

Le méthotrexate s'est révélé tératogène chez l'être humain (CRAT). La grossesse au cours d'une thérapie par méthotrexate est par conséquent formellement contre-indiquée. En cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement, une information médicale sur les risques d'effets indésirables du médicament sur l'enfant doit être apportée. Il est donc primordial que les patients d'âge sexuel mature (hommes et femmes) respectent une contraception efficace pendant le traitement par méthotrexate, puis pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement (Vidal, 2015).

Question #24 : Lors de la délivrance de l'adalimumab (Humira®), insistez-vous sur la conservation au réfrigérateur du médicament ?

- **Oui**
- **Non**
- **Je ne sais pas**

La quasi-totalité des participants (97,4%) insistent sur la conservation d'Humira® au réfrigérateur ; 2,4% ne le font pas, et une seule personne ne se prononce pas.

Humira® se conserve au réfrigérateur (entre 2 et 8°C). La seringue ou le flacon sont à conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Une seringue ou un stylo pré-rempli d'Humira® peut être maintenu pendant 14 jours maximum en dehors du réfrigérateur (entre 8 et 25°C) et à l'abri de la lumière. Après cette période, le médicament doit obligatoirement être jeté (Vidal, 2015).

Question #25 : Chez un patient fébrile ou présentant une infection avérée, quelle est votre attitude quant à la réalisation d'une injection d'adalimumab (Humira®) prévue dans les deux prochains jours ?

- **Conseiller la réalisation de l'injection**
- **Déconseiller la réalisation de l'injection**
- **Je ne sais pas**

Si le patient est dans une phase fébrile ou s'il présente une infection avérée et que sa prochaine injection est prévue dans les deux prochains jours, la grande majorité des pharmaciens (81,2%) déconseillent la réalisation de l'injection, seulement 2,1% conseillent tout de même de réaliser l'injection prévue, et 16,7% ne savent pas quel conseil donner au patient (Figure 34).

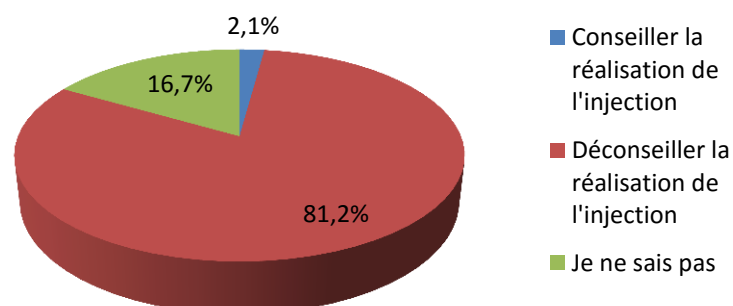


Figure 34 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Chez un patient fébrile ou présentant une infection avérée, quelle est votre attitude quant à la réalisation d'une injection d'Humira® prévue dans les deux prochains jours?"

En cas d'infection, de fièvre ou de frissons, il est effectivement recommandé de ne pas faire l'injection, de consulter son médecin immédiatement et de recommencer les injections seulement lorsque l'infection est traitée et avec l'accord du médecin (AbbvieCare).

Question #26 : Selon vous, le traitement par anti-TNF est-il envisageable au cours de la grossesse ?

- **Oui, tout au long de la grossesse**
- **Seulement pendant les deux premiers trimestres**
- **Non**
- **Je ne sais pas**

Pour 38,6% des participants à l'enquête, le traitement par anti-TNF n'est pas envisageable pendant la grossesse, 11,1% pensent le contraire ; 7,1% estiment que l'on peut continuer le traitement seulement pendant les deux premiers trimestres. La majorité des pharmaciens (43,1%) ne se prononcent pas (Figure 35).

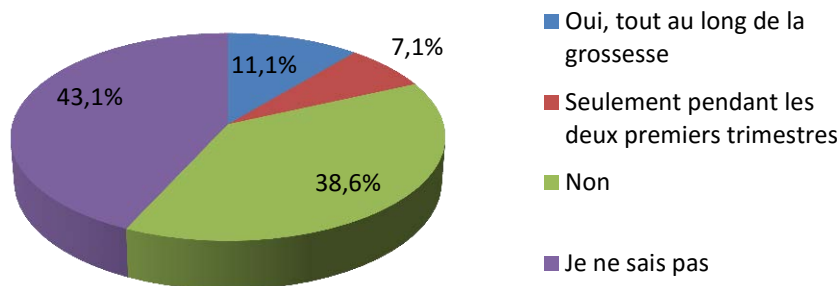


Figure 35 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, le traitement par anti-TNF est-il envisageable au cours de la grossesse?"

L'unanimité des réponses des pharmaciens se retrouvent également dans la littérature :

- Selon le Vidal, l'administration d'anti-TNF α n'est pas recommandée pendant la grossesse. L'anti-TNF α pourrait affecter les réponses immunitaires du nouveau-né en raison de son effet inhibiteur sur le TNF α (Vidal, 2015).
- Selon le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes), l'utilisation ou la poursuite d'un anti-TNF en cours de grossesse n'est envisagée qu'après avoir écarté les autres options thérapeutiques possibles. Si le recours à l'anti-TNF est indispensable, il faut programmer, si possible, une dernière administration au début

du 3^{ème} trimestre compte tenu de sa longue demi-vie d'élimination. Les enfants de mère traitée par anti-TNF α doivent être considérés comme immunodéprimés pendant les 6 mois qui suivent la dernière injection maternelle, vie fœtale comprise (CRAT).

- Selon l'ECCO, il est préférable d'éviter l'administration d'anti-TNF α pendant le dernier trimestre afin d'éviter les anticorps circulants anti-TNF α chez le nouveau-né ; ce qui rejoint l'avis du CRAT (Van Assche *et al.*, 2010b).

Dans tous les cas, l'attitude à adopter vis-à-vis du traitement doit donc être discutée au cas par cas avec le médecin, en cas de désir de grossesse. La décision met en balance les risques théoriques et ceux de la maladie intestinale elle-même.

Question #27 : Selon vous, l'allaitement est-il possible au cours d'un traitement par anti-TNF ?

- Oui**
- Non**
- Je ne sais pas**

46,3 % des pharmaciens ne savent pas si l'allaitement et la prise d'un traitement anti-TNF sont compatibles, 44,7% estiment qu'ils ne le sont pas, et 9% pensent qu'il est possible d'allaiter (Figure 36).

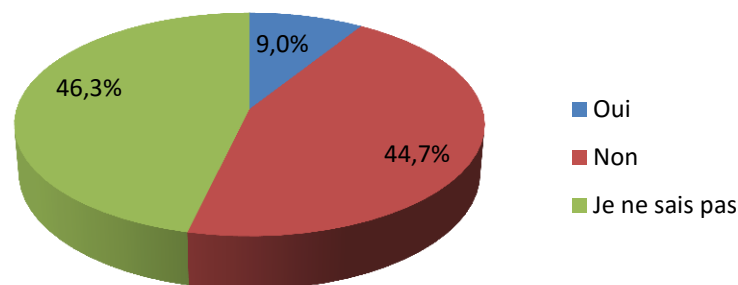


Figure 36 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, le traitement par anti-TNF est-il envisageable au cours de la grossesse?"

La question de l'allaitement est également controversée :

- Selon le Vidal, comme les immunoglobulines humaines se retrouvent dans le lait maternel, les femmes ne peuvent pas allaiter pendant au moins cinq mois après la dernière administration d'Humira®, six mois concernant le Remicade® (Vidal, 2015).

- Selon le CRAT, l'utilisation de l'anti-TNF α est envisageable au cours de l'allaitement. En effet, il est quasi indétectable dans le lait et dans le sang d'enfants allaités par des mères traitées ; et compte tenu du profil pharmacologique de la molécule, une absorption par voie orale semble peu envisageable (CRAT).

Question #28 : Sur quel type d'ordonnance doit-être prescrit l'adalimumab (Humira®) afin qu'il soit pris en charge par la sécurité sociale ?

Nous avons proposé quatre choix de réponse. Les résultats sont les suivants :

- | | |
|--|-------|
| - Ordonnance simple | 0,5% |
| - Ordonnance bi-zone (Cerfa n°14465*01) | 1,1% |
| - Ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception (Cerfa n°12708*02) | 97,9% |
| - Je ne sais pas | 0,5% |

Humira est un médicament d'exception. Il est pris en charge par la sécurité sociale uniquement s'il est prescrit sur une « ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception » conforme au modèle Cerfa 12708*02. À noter que, si le traitement est en rapport avec une affection de longue durée prise en charge à 100%, le médecin le précise sur l'ordonnance qui tient alors lieu d'ordonnance bi-zone obligatoire dans ce cas (Assurance Maladie).

Par ailleurs, il s'agit d'un médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie, en gastroentérologie, en chirurgie digestive, en dermatologie, en pédiatrie ou en médecine interne (Vidal, 2015).

Question #29 : Récupérez-vous dans votre officine les collecteurs DASRI contenant les stylos et seringues usagés d'anti-TNF?

Les pharmaciens sont une grande majorité (80,4%) à récupérer dans leur officine les collecteurs DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux). Les seringues d'Humira® font notamment partie des déchets à jeter dans ces collecteurs.

Domaine 4 : Recommandations, Conseils aux patients

Question #30 : Chez un patient MICI sous immunosuppresseurs (conventionnel ou biologique), quels sont les vaccins que vous déconseilleriez ?

- **Vaccins vivants atténués**
- **Vaccins inactivés**
- **Tous les vaccins**
- **Aucun vaccin**
- **Je ne sais pas**

Plus des trois quarts des pharmaciens (77,5%) déconseillent les vaccins vivants atténués pendant le traitement immunosuppresseur, alors qu'ils sont 7,7% à déconseiller les vaccins inactivés. 5,3% pensent que tous les vaccins doivent être évités, contre 1,3% qui ne déconseillent aucun vaccin. Ils restent assez nombreux (8,2%) à ne pas se prononcer sur cette question (Figure 37).

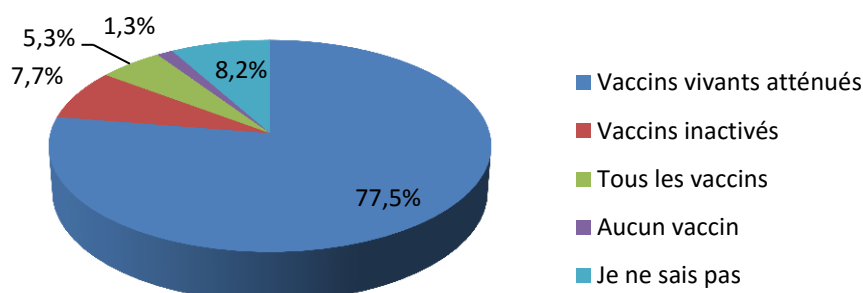


Figure 37 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Chez un patient MICI sous immunosuppresseurs (conventionnel ou biologique), quels sont les vaccins que vous déconseilleriez ?"

Les médicaments ayant un effet immunosuppresseur (les corticoïdes, l'azathioprine et la 6-mercaptopurine, le méthotrexate, la ciclosporine, les anti-TNF α) contre-indiquent l'administration de vaccins vivants atténués tels que les vaccins contre la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la tuberculose, la varicelle, la poliomyélite sous forme orale. Les vaccins vivants atténués sont à réaliser au plus tard trois semaines avant le début des immunosuppresseurs ou trois mois après leur arrêt (Faure et CREGG ; Vidal, 2015).

En revanche, les vaccins inactivés peuvent être réalisés comme celui de la grippe, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite sous-cutanée, la coqueluche, hépatite A et B, Human Papilloma Virus (GETAID).

Question #31 : Selon vous, existe-t-il des recommandations nutritionnelles relatives aux MICI?

- Oui**
- Non**
- Je ne sais pas**

Une grande majorité des participants (80,4%) pensent qu'il existe des recommandations nutritionnelles pour les personnes atteintes de MICI, contre 6,1% qui ont répondu négativement. 13,5% des pharmaciens ne savent pas répondre à la question (Figure 38).

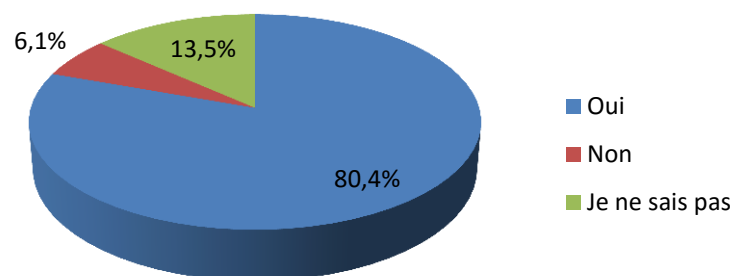


Figure 38 : Répartition des participants en fonction de la réponse à la question "Selon vous, existe-t-il des recommandations nutritionnelles relatives aux MICI?"

Il n'existe pas de régime spécifique recommandé en cas de MICI comme il existe par exemple un régime contrôlé en « glucides » pour les patients atteints de diabète. Le régime alimentaire doit simplement être adapté en fonction des symptômes de chacun. L'alimentation doit rester équilibrée et diversifiée afin d'éviter les carences nutritionnelles. En l'absence de symptômes digestifs trop gênants, un des premiers conseils diététiques à mettre en place est de remplacer les repas copieux par des repas plus fréquents et moins abondants (AFA ; Vidal, 2014).

Question #32 : Seriez-vous potentiellement intéressé(e) pour participer à l'élaboration d'un circuit d'éducation thérapeutique autour des MICI ?

La réponse se fait à l'aide d'une échelle allant de 1 (pas du tout intéressé) à 10 (très intéressé). La valeur minimale répondue est 1 et la valeur maximale est 10. Le score médian obtenu est 6,5 avec un intervalle interquartile allant de 5 à 8 (Figure 39).

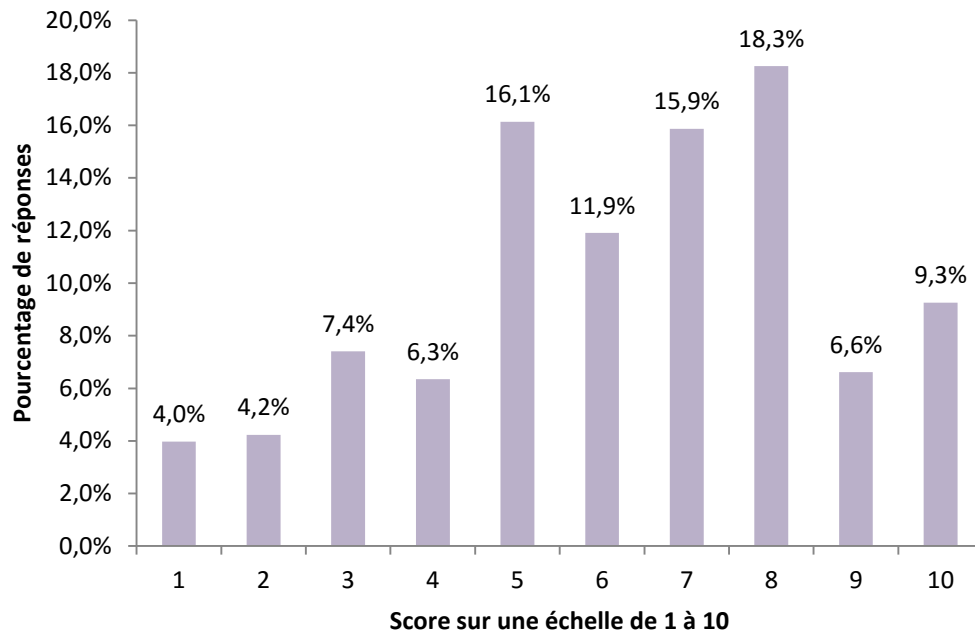


Figure 39 : Répartition des participants à l'enquête en fonction de leur intérêt à participer à l'élaboration d'un circuit d'éducation thérapeutique autour des MICI

L'analyse croisée n'a pas révélé de disparité significative de réponse en fonction de l'année de soutenance de thèse. Le milieu d'exercice ne semble pas avoir d'incidence non plus sur l'intérêt porté à l'éducation thérapeutique du patient.

5. Discussion - Conclusion

Les participants à notre enquête nationale se répartissent globalement en trois tiers, représentant les trois types de milieu d'exercice (rural, semi-rural et urbain). En moyenne, les pharmaciens délivrent quatre prescriptions par mois concernant les MICI, ce qui confirme que ces maladies sont rencontrées relativement fréquemment à l'officine. La médiane obtenue lors de l'auto-évaluation du niveau de connaissance concernant les MICI est de 5 sur une échelle allant de 1 (insuffisante) à 10 (excellente). Il a été constaté que les pharmaciens ayant soutenu leur thèse depuis 2010 se sentaient légèrement mieux informés sur cette thématique, ce qui peut s'expliquer par une formation au sujet des MICI pendant leur cursus universitaire.

Dans le domaine épidémiologique, les réponses obtenues sont correctes dans l'ensemble, les pharmaciens ayant, pour la plupart, une bonne notion de l'incidence et de la prévalence en France, ainsi que de la tranche d'âge la plus touchée (respectivement 66,1%, 64,6% et 91% de réponses exactes). Malgré ces bonnes réponses, ils sont une très grande majorité (97,1%) à vouloir être davantage informés au sujet des MICI avec une préférence pour une formation par un organisme de DPC (Développement Professionnel Continu) pour 70.5% ; 33,0% seraient intéressés par des symposiums de formation; 28,9% voudraient se former par l'intermédiaire de brochures thématiques, et 28,9% par des dossiers thématiques dans des périodiques. Une faible minorité (1,4%) souhaiterait participer à des congrès pour se former sur les MICI. Il était également possible de proposer un autre moyen de formation, l'idée du « e-learning » a été avancée par trois pharmaciens.

Les prescriptions médicales présentées à l'officine proviennent de trois sources différentes : les gastro-entérologues libéraux (42,6%) constituent la source principale, suivis des prescriptions hospitalières (32,5%), puis les médecins généralistes libéraux (24,9%).

Concernant les dérivés aminosalicylés, les pharmaciens sont une majorité (55,6%) à savoir qu'un bilan de surveillance est recommandé ; mais ils sont seulement 37% à affirmer, à juste titre, que leur utilisation est possible lors de la grossesse et l'allaitement.

Quant aux corticoïdes, la très grande majorité (98,9%) est consciente qu'il est préférable de conseiller la prise le matin. La plupart rappelle également que la prise de sodium doit être diminuée (84,1%) pendant le traitement et que les comprimés effervescents (82,5%) et les eaux gazeuses riches en sodium (84,4%) doivent être limités. Plus de la moitié (51,9%) estime qu'il est nécessaire de vérifier qu'une date d'arrêt est prévue par le médecin, ce qui est exact en raison des nombreux effets indésirables des corticoïdes. 93,9% des pharmaciens rappellent au patient que le sevrage doit être réalisé par paliers lorsqu'il

s'agit d'un traitement au long cours. Les pharmaciens sont une majorité (66,4%) à savoir que les corticoïdes ne sont pas contre-indiqués au cours de la grossesse. Les connaissances concernant cette classe médicamenteuse sont satisfaisantes dans l'ensemble. Ceci est probablement dû au fait que les corticoïdes sont indiqués dans un grand nombre de pathologies et sont donc fréquemment dispensés à l'officine.

Dans le contexte des traitements à base d'immunosuppresseurs (autres que les biothérapies), les avis sont partagés au sujet de la mise en place de mesures contraceptives au cours d'un traitement par Azathioprine. En réalité, si cette molécule est nécessaire à l'équilibre maternel, elle peut être utilisée pendant la grossesse (14,8% ont effectivement répondu qu'il n'était pas nécessaire de mettre en place des mesures contraceptives). Par contre, les pharmaciens sont nombreux à savoir qu'une surveillance hématologique est nécessaire (84,1%), et ils sont près de la moitié (48,7%) à conseiller l'utilisation d'une crème solaire en cas d'exposition, ce qui est effectivement indispensable en raison du pouvoir photosensibilisant de la molécule. Un grand pourcentage des participants (87,3%) connaît la contre-indication du méthotrexate au cours de la grossesse.

Enfin, concernant les biothérapies, la quasi-totalité des participants (97,4%) insiste sur la conservation de l'adalimumab (Humira®) au réfrigérateur ; en effet la seringue peut être conservée en dehors du réfrigérateur pendant 14 jours seulement. Dans l'hypothèse d'un patient fébrile ou présentant une infection avérée, les pharmaciens déconseillent majoritairement (81,2%) la réalisation de l'injection. Dans ce cas, il est effectivement conseillé de ne pas faire l'injection, de consulter son médecin immédiatement et de recommencer les injections quand l'infection est traitée et en accord avec le médecin. La question sur l'administration d'un traitement anti-TNF au cours de la grossesse obtient une majorité de réponse « Je ne sais pas » (43,1%), tout comme pour la question de l'allaitement au cours d'un traitement anti-TNF (46,3% ont répondu « Je ne sais pas »). Par contre, le type d'ordonnance sur lequel doit être prescrit l'adalimumab est connu de la plupart des pharmaciens (97,9%).

Les biothérapies constituent une classe médicamenteuse assez récente et en cours d'expansion. Il apparaît ici que les pharmaciens sont moins familiers à ces nouvelles molécules par rapport aux thérapies plus anciennes telles que les dérivés aminosalicylés, les corticoïdes et les « anciens » immunosuppresseurs (Azathioprine, Méthotrexate).

Dans le domaine des recommandations et des conseils à prodiguer aux patients, la question sur les vaccins à déconseiller à un patient sous immunosuppresseur obtient une majorité de bonnes réponses (77,5% ont répondu qu'il fallait déconseiller les vaccins vivants atténués). Une forte proportion estime qu'il existe des recommandations nutritionnelles

particulières relatives aux MICI. Cependant, il n'existe pas de « régime-type » en cas de MICI, il doit simplement être adapté aux symptômes de chacun en privilégiant la diversité et les repas plus fréquents mais en quantité plus restreinte.

Pour conclure l'enquête, il a été demandé aux pharmaciens s'ils étaient intéressés pour participer à l'élaboration d'un circuit d'éducation thérapeutique autour des MICI. La réponse se faisait sous forme d'un score sur une échelle de 1 (pas du tout intéressé) à 10 (très intéressé) ; la valeur médiane obtenue est 6,5. Ce résultat prouve que les pharmaciens ont le désir de s'impliquer dans la prise en charge et le suivi thérapeutique des patients atteints de MICI ainsi que dans leur rôle de conseil et d'accompagnement auprès de ces patients. Cette constatation est à mettre en relation avec la très grande proportion d'entre eux à vouloir davantage d'informations au sujet des MICI, qui sont maintenant des pathologies fréquemment rencontrées à l'officine.

A la vue de l'ensemble de ces résultats, il nous a semblé nécessaire d'élaborer des fiches pédagogiques récapitulatives. Elles auront pour but d'apporter aux pharmaciens d'officine quelques connaissances utiles sur les MICI, ou simplement de leur faire un rappel concernant l'épidémiologie et les conseils à prodiguer au patient lors de la dispensation d'un médicament lié à ces maladies.

Cette enquête exhaustive et réalisée à l'échelle nationale peut être transposable. En effet, le modèle MICI est un exemple que l'on peut facilement appliquer à d'autres pathologies chroniques ayant des stratégies thérapeutiques complexes intégrant notamment les immunosuppresseurs et les biothérapies. Il serait donc envisageable de reproduire ce type d'enquête auprès des pharmaciens officinaux à propos de la polyarthrite rhumatoïde par exemple.

Partie 3 : Elaboration de fiches à l'intention du pharmacien d'officine.

Notre enquête, réalisée à l'échelle nationale, met en évidence la nécessité d'un rappel d'informations auprès des pharmaciens officinaux, plus particulièrement à propos des nouvelles thérapies. En effet, la quasi-totalité (97%) des pharmaciens d'officine interrogés souhaitent être plus informés au sujet des MICI. Il nous a donc semblé utile de regrouper les réponses aux questions de l'enquête sous forme de fiches récapitulatives. Ces dernières constituent une aide à la formation des pharmaciens d'officine concernant les MICI et peuvent être un support pour l'éducation thérapeutique du patient.

Pour chaque question, une réponse est proposée, ainsi que la ou les sources utilisées. Vous trouverez dans l'ordre suivant :

- Une fiche dédiée à l'épidémiologie,
- Une fiche concernant les dérivés aminosalicylés,
- Deux fiches sur les corticoïdes,
- Deux fiches sur les immunosuppresseurs,
- Deux fiches dédiées aux biothérapies,
- Une fiche concernant la vaccination et la nutrition.

Une fois cette thèse achevée, ce document sera proposé à l'ensemble des conseils régionaux de l'Ordre des pharmaciens afin que tous les pharmaciens d'officine reçoivent et puissent utiliser, s'ils le souhaitent, ces fiches pédagogiques.

Epidémiologie

Question

Selon vous, concernant les MICI, la France est un pays à incidence :

- Basse
- Moyenne
- Elevée

Réponse

La France est un pays à incidence moyenne concernant les MICI.

Question

A combien estimez-vous le nombre de patients atteints de MICI en France ?

- Autour de 2 000
- Autour de 20 000
- Autour de 200 000

Réponse

Les MICI touchent environ 200 000 personnes dans notre pays, ce ne sont donc pas des maladies rares !

Question

Quelle est, selon vous, la tranche d'âge la plus touchée par les MICI en termes de fréquence ?

- Entre 5 et 10 ans
- Entre 20 et 40 ans
- Au-delà de 50 ans

Réponse

Une MICI peut survenir à tout âge, mais on observe entre 20 et 40 ans un pic de fréquence. Ce pic est suivi d'une décroissance rapide pour la maladie de Crohn ; et une décroissance plus progressive pour la rectocolite hémorragique. Environ 15% des cas concernent des enfants.

Association François Aupetit : <http://www.afa.asso.fr/>

Fumery M., Dauchet L., Vignal C. and Gower-Rousseau C. *Épidémiologie, facteurs de risque et facteurs aggravants des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La revue du praticien, 2014, 64, pp 1210-1215*

Vernier G., Cortot A., Gower-Rousseau C., Salomez J. L. and Colombel J. F. *Épidémiologie et facteurs de risque des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La revue du praticien, 2005, 55, pp 949-950*

Les dérivés aminosalicylés

Question

Selon vous, concernant les dérivés aminosalicylés (Fivasa®, Pentasa®, Rowasa®...), existe-t-il un bilan de surveillance recommandé ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Réponse

Il est important de rappeler au patient qu'un calcul de la clairance de la créatinine et une recherche de la protéinurie doivent être effectués deux fois par an. En effet, des néphropathies (syndromes néphrotiques ou néphrites tubulo-interstitielles) peuvent apparaître lors de l'administration de dérivés aminosalicylés.

L'hypovolémie serait un facteur de risque de ces néphropathies. On peut donc également conseiller des apports hydriques importants.

Question

Selon vous, les dérivés aminosalicylés (Fivasa®, Pentasa®, Rowasa®...) sont-ils contre-indiqués au cours de la grossesse et de l'allaitement ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Réponse

Un effet malformatif chez l'espèce humaine n'est pas attendu. Compte tenu de l'indication de ce médicament, le traitement sera poursuivi aux doses efficaces les plus faibles possibles, en évitant toutefois de dépasser la posologie de 2 g par jour.

En effet, au-delà de cette dose, les concentrations plasmatiques du dérivé salicylé sont susceptibles d'exposer le fœtus à des effets indésirables, principalement rénaux (type AINS). Il convient donc, si une posologie supérieure à 2 g/jour est requise, de recourir si possible à une autre thérapeutique mieux évaluée en cours de grossesse. Dans le cas contraire, une surveillance échographique rénale fœtale est nécessaire.

Le passage de la mésalazine (ou acide 5-aminosalicylique) dans le lait maternel est faible. L'allaitement pendant un traitement par ces médicaments semble possible. Toutefois, l'innocuité à long terme n'est pas prouvée. De plus, la survenue d'un rash ou d'une diarrhée ne peut être exclue.

Les corticoïdes

Question

Selon vous, à quel moment de la journée doit-on conseiller la prise de corticoïdes (Solupred®, Cortancyl®...) ?

- Le matin
- Le midi
- Le soir
- Je ne sais pas

Réponse

La prise de corticoïdes se fait préférentiellement le matin au cours du repas, correspondant au moment du pic de cortisol, afin de limiter les troubles du sommeil. Exceptionnellement, en cas de poussée très sévère, il est possible de commencer par un traitement à forte dose, dans ce cas il peut être nécessaire de débiter le traitement par une administration en deux prises, matin et soir.

Question

Selon vous, lors de la délivrance de corticoïdes (Solupred®, Cortancyl®...), est-il nécessaire de vérifier qu'une date d'arrêt est prévue par le médecin ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Réponse

Les corticoïdes présentent de nombreux effets indésirables, qui sont d'autant plus fréquents que le traitement est maintenu longtemps. Pour cette raison, la prise de corticoïdes à dose élevée ne peut se faire que sur des périodes assez courtes, de quelques semaines ou quelques mois. En évitant une prise prolongée de corticoïdes, on limite le phénomène de cortico-dépendance.

Au comptoir, il est donc important que le pharmacien vérifie que le médecin a bien prévu une date d'arrêt !

Question

Lors de la délivrance de corticoïdes (Solupred®, Cortancyl®...), rappelez-vous au patient que le sevrage doit se réaliser par paliers lors d'un traitement au long cours ?

- Oui
- Non

Réponse

Le traitement entraîne une mise au repos des sécrétions d'ACTH et de cortisol avec parfois une insuffisance surrénalienne durable. Lors du sevrage, il est important de rappeler au patient que l'arrêt doit se faire progressivement par paliers, afin d'éviter le risque de rechute : réduction de 10 % tous les 8 à 15 jours en moyenne. Pour les cures courtes de moins de 10 jours, l'arrêt du traitement ne nécessite pas une diminution progressive.

Les corticoïdes (suite)

Question

Lors de la délivrance de corticoïdes (Solupred®, Cortancyl®...), quelles règles hygiéno-diététiques donnez-vous au patient ?

Réponse

En cas de traitement par corticoïdes au long cours, voici quelques conseils hygiéno-diététiques à donner au patient :

- Un régime pauvre en sucres d'absorption rapide et hyperprotidique doit être associé, en raison de l'effet hyperglycémiant et du catabolisme protidique avec négativation du bilan azoté.
- Une rétention hydrosodée est habituelle, responsable en partie de l'élévation éventuelle de la pression artérielle. L'apport sodé sera réduit pour des posologies quotidiennes supérieures à 15 ou 20 mg (cp) et supérieures à 15 mg (sol buv) d'équivalent prednisone, et modéré dans les traitements au long cours à doses faibles. Il faut également tenir compte de la teneur en sodium (dans les comprimés effervescents ou les eaux gazeuses par exemple).
- La supplémentation potassique n'est nécessaire 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 médicament hypokaliémiant.
- Le patient doit avoir systématiquement un apport en calcium et en vitamine D.

Question

Selon vous, les corticoïdes sont-ils contre-indiqués au cours de la grossesse ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Réponse

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

Lors de l'utilisation au cours de maladies chroniques, nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin peut être observé.

Il est justifié d'observer une période de surveillance clinique et biologique du nouveau-né.

En conclusion, les corticoïdes peuvent être utilisés à posologie efficace quel que soit le terme de la grossesse s'ils s'avèrent nécessaires.

Les immunosuppresseurs

Question

Selon vous, lors de la délivrance d'Azathioprine (Imurel®), est-il nécessaire de mettre en place des mesures contraceptives ?

- Oui
- Non
- Oui, seulement si la personne traitée est une femme
- Je ne sais pas

Réponse

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'azathioprine sont très nombreuses et aucun effet malformatif particulier n'est retenu à ce jour. Après avis du prescripteur, si l'azathioprine est nécessaire à l'équilibre maternel, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse car son utilisation est considérée comme sûre pendant la grossesse.

Un risque accru d'infection materno-fœtale (en particulier à CMV) est possible en raison de l'immunosuppression induite par le traitement.

Dans le cas où le traitement est poursuivi jusqu'au terme de la grossesse, les intervenants prenant en charge le nouveau-né doivent être avertis de la prise de ce médicament.

Question

Chez un patient traité par Azathioprine (Imurel®), estimez-vous qu'une surveillance hématologique est nécessaire ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Réponse

L'Imurel ® possède des effets indésirables hématologiques tels qu'une leucopénie, une thrombopénie ou plus rarement une anémie. En raison de ce risque hématotoxique, 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 hépatiques ou rénaux. Cette surveillance devra être réalisée tout au long du traitement, au moins une fois par trimestre.

Centre de référence sur les agents tératogènes : www.lecrat.org

The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 63–101

GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif). Fiches médicaments : L'azathioprine. Disponible sur : <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/l-azathioprine.html>

VIDAL 2015 Le Dictionnaire

Dorosz P. Guide pratique des médicaments 30ème édition, 2011

Les immunosuppresseurs

Question

Lors de la délivrance d'Azathioprine (Imurel®), conseillez-vous une protection solaire ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Réponse

Ce médicament provoque une sensibilité inhabituelle au soleil. De plus, le risque de cancers de la peau (en dehors des mélanomes) est plus important chez les malades traités par immunosuppresseurs ; ce qui impose d'éviter toute exposition solaire aux heures chaudes et d'utiliser une crème de protection solaire efficace. Une surveillance régulière par un dermatologue est souhaitable.

Question

Selon vous, le méthotrexate (Métoject®, Novatrex®...) est-il contre-indiqué au cours de la grossesse ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Réponse

Le méthotrexate s'est révélé tératogène chez l'être humain (CRAT). La grossesse au cours d'une thérapie par méthotrexate est par conséquent formellement contre-indiquée. En cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement, une information médicale sur les risques d'effets indésirables du médicament sur l'enfant doit être apportée.

Il est donc primordial que les patients d'âge sexuel mature (hommes et femmes) respectent une contraception efficace pendant le traitement par méthotrexate, puis pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement

GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif). Fiches médicaments : L'azathioprine. Disponible sur : <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/l-azathioprine.html>

VIDAL 2015 Le Dictionnaire

Dorosz P. Guide pratique des médicaments 30ème édition, 2011

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes : www.lecrat.org

Les biothérapies

Question

Lors de la délivrance de l'adalimumab (Humira®), insistez-vous sur la conservation au réfrigérateur du médicament ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Réponse

Humira se conserve au réfrigérateur (entre 2 et 8°C). La seringue ou le flacon sont à conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Une seringue ou un stylo pré-rempli d'Humira® peut être maintenu pendant 14 jours maximum en dehors du réfrigérateur (entre 8 et 25°C) et à l'abri de la lumière. Après cette période, le médicament doit obligatoirement être jeté.

Question

Chez un patient fébrile ou présentant une infection avérée, quelle est votre attitude quant à la réalisation d'une injection d'adalimumab (Humira®) prévue dans les deux prochains jours ?

- Conseiller la réalisation de l'injection
- Déconseiller la réalisation de l'injection
- Je ne sais pas

Réponse

En cas d'infection, de fièvre ou de frissons : ne pas faire l'injection, consulter son médecin immédiatement, et recommencer les injections seulement lorsque l'infection est traitée et en accord avec le médecin.

Question

Sur quel type d'ordonnance doit-être prescrit l'adalimumab (Humira®) afin qu'il soit pris en charge par la sécurité sociale ?

Réponse

Humira® est un médicament d'exception, il est pris en charge par la sécurité sociale uniquement s'il est prescrit sur une « ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception » conforme au modèle Cerfa 12708*02. À noter que si le traitement est en rapport avec une affection de longue durée prise en charge à 100%, le médecin le précise sur l'ordonnance qui tient alors lieu d'ordonnance bi-zone obligatoire en pareil cas.

Par ailleurs, il s'agit d'un médicament à prescription initiale hospitalière annuelle. La prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie, en gastroentérologie, en chirurgie digestive, en dermatologie, en pédiatrie ou en médecine interne.

Les biothérapies (suite)

Question

Selon vous, le traitement par anti-TNF est-il envisageable au cours de la grossesse ?

- Oui, tout au long de la grossesse
- Seulement les deux premiers trimestres
- Non
- Je ne sais pas

Réponse

La réponse à cette question n'est pas unanime :

Selon le Vidal, l'administration d'anti-TNF α n'est pas recommandée pendant la grossesse. L'anti-TNF α pourrait affecter les réponses immunitaires du nouveau-né en raison de son effet inhibiteur sur le TNF α .

Selon le CRAT, l'utilisation ou la poursuite d'un anti-TNF en cours de grossesse n'est envisagée qu'après avoir écarté les autres options thérapeutiques possibles. Si le recours à l'anti-TNF est indispensable, il faut programmer, si possible, une dernière administration au début du 3^{ème} trimestre compte-tenu de sa longue demi-vie d'élimination. Les enfants de mère traitée par anti-TNF α doivent être considérés comme immunodéprimés pendant les 6 mois qui suivent la dernière injection maternelle, vie fœtale comprise.

Selon l'ECCO, il est préférable d'éviter l'administration d'anti-TNF α pendant le dernier trimestre afin d'éviter les anticorps circulants anti-TNF α chez le nouveau-né ; ce qui rejoint l'avis du CRAT.

Dans tous les cas, l'attitude à adopter vis-à-vis du traitement doit donc être discutée au cas par cas avec le médecin, en cas de désir de grossesse. La décision met en balance les risques théoriques et ceux de la maladie intestinale elle-même.

Question

Selon vous, l'allaitement est-il possible au cours d'un traitement par anti-TNF ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Réponse

La question de l'allaitement est également controversée :

Selon le Vidal, comme les immunoglobulines humaines se retrouvent dans le lait maternel, les femmes ne peuvent pas allaiter pendant au moins cinq mois après la dernière administration d'Humira®, six mois concernant le Remicade®.

Selon le CRAT, l'utilisation de l'anti-TNF α est envisageable au cours de l'allaitement. En effet, il est quasi indétectable dans le lait et dans le sang d'enfants allaités par des mères traitées ; et compte tenu du profil pharmacologique de la molécule, une absorption par voie orale semble peu envisageable.

VIDAL 2015 Le Dictionnaire

AbbvieCare « Parcours bon usage anti-TNF α ». <http://www.abbviecare.fr/>

Centre de référence sur les agents tératogènes : www.lecrat.org

The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 63–101

Site internet de l'Assurance Maladie : www.ameli.fr

Vaccination

Question

Chez un patient MICI sous immunosuppresseurs (conventionnel ou biologique), quels sont les vaccins que vous déconseilleriez ?

- Vaccins vivants atténués
- Vaccins inactivés
- Tous les vaccins
- Aucun vaccin
- Je ne sais pas

Réponse

Les médicaments ayant un effet immunosuppresseur (les corticoïdes, l'azathioprine et la 6-mercaptopurine, le méthotrexate, la ciclosporine, les anti-TNF α) contre-indiquent l'administration de vaccins vivants atténués tels que les vaccins contre la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la tuberculose, la varicelle, la poliomyélite sous forme orale. Les vaccins vivants atténués sont à réaliser au plus tard trois semaines avant le début des immunosuppresseurs ou trois mois après leur arrêt.

En revanche, les vaccins inactivés peuvent être réalisés comme celui de la grippe, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite sous-cutanée, la coqueluche, hépatite A et B, Human Papilloma Virus.

Nutrition

Question

Selon vous, existe-t-il des recommandations nutritionnelles relatives aux MICI ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Réponse

Il n'existe pas de régime spécifique recommandé en cas de MICI comme il existe par exemple un régime contrôlé en « glucides » pour les patients atteints de diabète. Le régime alimentaire doit simplement être adapté en fonction des symptômes de chacun. L'alimentation doit rester équilibrée et diversifiée afin d'éviter les carences nutritionnelles. En l'absence de symptômes digestifs trop gênants, un des premiers conseils diététiques à mettre en place est de remplacer les repas copieux par des repas plus fréquents et moins abondants.

CREGG (Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie) : Vaccinations et MICI sous immunosuppresseurs : <http://www.cregg.org/site/mici/mici-memo/vaccinations-et-mici-sous-immunosuppresseurs.html>

GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif). Fiches médicaments : <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments.html>

Vidal 2015 Le Dictionnaire

Site internet de l'Association François Aupetit : www.afa.asso.fr

Vidal Recos 2014

Références bibliographiques

AbbvieCare. Parcours bon usage anti-TNF α [En ligne]. Disponible sur : <http://www.abbviecare.fr>. Page consultée le 5 Septembre 2015.

Abraham C. et Cho J. Inflammatory Bowel Disease. The New England Journal of Medicine. 2009, 361(21), pp 2066-2078.

AFA Association François Aupetit [En ligne]. Disponible sur: <http://www.afa.asso.fr>. Page consultée le 25 Juillet 2015.

Assurance Maladie. Prescriptions : Médicaments [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/prescriptions/medicaments/regles-particulieres-de-prescription.php>. Page consultée le 9 Septembre 2015.

Baumer P. La maladie de Crohn : Informations pour les patients et leur famille. Association François Aupetit, 2002, 68p.

Baumgart D. et Sandborn W. Crohn's disease. The Lancet, 2012, 380, pp 1590-1605.

Beaugerie L. Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique : Savoir utile ! Medi-Text Editions, Paris, 2005a, 148p.

Beaugerie L. Qu'est-ce qu'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ? La revue du praticien, 2005b, 55, pp 943-948.

Bigard M. A. Crohn, rectocolite hémorragique : des maladies proches, mais différentes. Le concours médical, 2009, 17, pp 678-685.

Cadiot G, Galmiche J.P., Matuchansky C. et Mignon M. Gastro-entérologie. Ellipses Edition, Paris, 2005, 749p.

Collins P. et Wagner-Ballon J. L'essentiel en hépato-gastro-entérologie. Elsevier Masson, Issy-les-moulineaux, 2013, 304p.

Comersis. Cartographie et Géomatique [En ligne]. Disponible sur : <http://comersis.com/>. Page consultée le 4 Juin 2015.

Cortot A., Pineton de Chambrun G., Vernier-Massouille G., Vigneron B. et Gower-Rousseau C. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement? Gastroenterol Clin Biol, 2009, 33, pp 681-691.

Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P. et Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology, 2011, 140,(6), pp 1785-1794.

CRAT Centre de Référence sur les Agents Tératogènes [En ligne]. Disponible sur: <http://lecrat.fr/>. Page consultée le 28 Octobre 2015.

CREGG Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie [En ligne]. Disponible sur: <http://www.cregg.org>. Page consultée le 25 Octobre 2015.

Danese S. et Fiocchi C. Ulcerative colitis. The New England Journal of Medicine. 2011, 365(18), pp 1713-1725.

Desreumaux P. Principaux aspects de la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La revue du praticien, 2004, 54, pp 957-961.

Desreumaux P. NOD2/CARD15 et maladie de Crohn. Gastroenterol Clin Biol, 2005, 29, pp 696-700.

Desreumaux P., Cortot A. et Colombel J. F. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Traité de gastro-entérologie 2ème édition. Editions Flammarion, Paris, 2005, pp599-606.

Dorosz P. Guide pratique des médicaments 30ème édition. Maloine, Paris, 2011, 1892p.

Faure P. et CREGG Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie. Vaccinations et MICI sous immunosuppresseurs [En ligne]. Disponible sur : <http://www.cregg.org/site/mici/mici-memo.html>. Page consultée le 20 Novembre 2015.

Frolkis A., Dieleman L.A., Barkema H.W., Panaccione R., Ghosh S., Fedorak R.N., Madsen K., et Kaplan G. Environment and the inflammatory bowel diseases. Canadian Journal of Gastroenterology, 2013, 27(3), pp 18-24.

Fumery M., Dauchet L., Vignal C. et Gower-Rousseau C. Épidémiologie, facteurs de risque et facteurs aggravants des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La revue du praticien, 2014, 64, pp 1210-1215.

Gastroenterology & Hepatology Johns Hopkins medicine. Therapy [En ligne]. Disponible sur : https://gi.jhsps.org/GDL_Disease.aspx?CurrentUDV=31&GDL_Cat_ID=AF793A59-B736-42CB-9E1F-E79D2B9FC358&GDL_Disease_ID=FA5AAA54-14DE-4A8E-B535-6191153083E3. Page consultée le 28 Janvier 2016.

Gendre J.P. et Modigliani R. Maladie de Crohn. Traité de gastro-entérologie 2ème édition. Editions Flammarion, Paris, 2005, pp623-643.

GETAID Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif [En ligne]. Disponible sur: <https://www.getaid.org>. Page consultée le 25 Juillet 2015.

Gower-Rousseau C. Epidémiologie des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin en France : apport du Registre EPIMAD. Santé publique. Université Lille Nord de France, 2012, 94p.

Harrow Gastro. London Gastroenterology [En ligne]. Disponible sur: <http://www.harrowgastro.co.uk/>. Page consultée le 9 Novembre 2015.

HAS Haute Autorité de Santé. Guide ALD : Maladie de Crohn. 2008a, 23p.

HAS Haute Autorité de Santé. Guide ALD : Rectocolite hémorragique évolutive. 2008b, 21p.

Jantchou P., Monnet E. et Carbonnet F. Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). *Gastroenterol Clin Biol*, 2006, 30, pp 859-867.

Katsanos K. H., Tatsioni A., Pedersen N., Shuhaibar M., Ramirez V. H., Politi P., Rombrechts E., Pierik M., Clofent J., Beltrami M., Bodini P., Freitas J., Mouzas I., Fornaciari G., Moum B., Lakatos P. L., Vermeire S., Langholz E., Odes S., Morain C. O., Stockbrugger R., Munkholm P. et Tsianos E. V. Cancer in inflammatory bowel disease 15 years after diagnosis in a population-based European Collaborative follow-up study. *J Crohns Colitis*, 2011, 5,(5), pp 430-442.

Lakatos P. L., Szamosi T. et Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol*, 2007, 13,(46), pp 6134-6139.

Lerebours E., Gower-Rousseau C., Merle V., Brazier F., Debeugny S., Marti R., Salomez J. L., Hellot M. F., Dupas J. L., Colombel J. F., Cortot A. et Benichou J. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102,(1), pp 122-131.

Manninen P., Karvonen A. L., Huhtala H., Aitola P., Hyoty M., Nieminen I., Hemminki H. et Collin P. The risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel diseases in Finland: a follow-up of 20 years. *J Crohns Colitis*, 2013, 7,(11), pp e551-557.

Marteau P., Beaugerie L., Schénowitz G. et Tucat G. *Prise en charge des MICI*. John Libbey Eurotext, Paris, 2003, 100p.

Modigliani R. et Gendre J.P. *Rectocolite hémorragique. Traité de gastro-entérologie 2ème édition*. Editions Flammarion, Paris, 2005, pp 607-622.

Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M., Ghali W. A., Ferris M., Chernoff G., Benchimol E. I., Panaccione R., Ghosh S., Barkema H. W. et Kaplan G. G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 2012, 142,(1), pp 46-54 e42; quiz e30.

Observatoire national des MICI. BIRD : Le fardeau des MICI, résultats préliminaires (Juillet 2015) [En ligne]. Disponible sur : <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/bibliotheque-de-donnees/infographies/bird-le-fardeau-des-mici-resultats-preliminaires-juillet-2015/>. Page consultée le 20 Décembre 2015.

Ordas I., Eckmann L., Talamini M., Baumgart D. et Sandborn W. Ulcerative colitis. *The Lancet*, 2012, 380, pp 1606-1619.

Pitel S. MICI : indications chirurgicales. *La revue du praticien*, 2012, 879, pp 281-282.

Rimbaud J.C. *Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*. John Libbey Eurotext, Paris, 1998, 178p.

Régimbeau J.M, Panis Y., De Parades V., Marteau P. et Valleur P. Manifestations ano-périnéales de la maladie de Crohn. *Gastroenterol Clin Biol*, 2000, 24, pp 37-47.

Rothfuss K. S., Stange E. F. et Herrlinger K. R. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 2006, 12 (30), pp 4819-4831.

Stange E. F., Travis S. P., Vermeire S., Beglinger C., Kupcinkas L., Geboes K., Barakauskiene A., Villanacci V., Von Herbay A., Warren B. F., Gasche C., Tilg H., Schreiber S. W., Scholmerich J., Reinisch W., European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*, 2006, 55 Suppl 1, pp i1-15.

Tréton X., Tanasa C. et Bouhnik Y. Immunosuppresseurs et MICI. *Hépto-gastro*, 2007, 14, numéro spécial, pp 1-12.

Truelove S.C. et Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *British Medical Journal*, 1954, 2, pp 375-378.

Truelove S.C. et Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British Medical Journal*, 1955, 2, pp 1041-1048.

Van Assche G., Dignass A., Panes J., Beaugerie L., Karagiannis J., Allez M., Ochsenkuhn T., Orchard T., Rogler G., Louis E., Kupcinkas L., Mantzaris G., Travis S., Stange E. et European Crohn's and Colitis Organisation. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*, 2010a, 4,(1), pp 7-27.

Van Assche G., Dignass A., Reinisch W. *et al.* European Crohn's and Colitis Organisation. The second evidence-based Consensus on the diagnostic and management of Crohn's disease : Special situations. *J Crohns Colitis*, 2010b, 4, pp 63-101.

Vernier G., Cortot A., Gower-Rousseau C., Salomez J. L. et Colombel J. F. Épidémiologie et facteurs de risque des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *La revue du praticien*, 2005, 55, pp 949-956.

Vidal 2015 Le Dictionnaire. 2015, 3648p.

Vidal Recos. Recommandations en pratique. 2014, 2559p.

Vigneron B. et Cortot A. Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. *La revue du praticien*, 2011, 61, pp 1453-1460.

World Gastroenterology Organisation. Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, 2009, pp 1-27.

Annexes

Annexe 1. Questionnaire en ligne : Connaissances des pharmaciens d'officine sur les médicaments liés aux Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales.

Domaine 1 : Le pharmacien et L'officine

En quelle année avez-vous soutenu votre thèse d'exercice ? *

(Exemple : 2001)

Depuis combien d'années exercez-vous en officine? *

(Exemple : 5)

Où se situe l'officine dans laquelle vous exercez? *

- Milieu rural
- Milieu semi-rural
- Milieu urbain

Dans quel département exercez-vous? *

Indiquez le numéro de département (Exemple : 54)

Domaine 2 : Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

Au cours du mois, à combien estimez-vous le nombre de prescriptions délivrées aux patients atteints de MICI dans votre officine ? *

(Exemple : 5)

A quel niveau estimez-vous votre degré de connaissance médicale sur les MICI ? *

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Insuffisante Excellente

Selon vous, concernant les MICI, la France est un pays à incidence : *

- Basse
- Moyenne
- Elevée

A combien estimez-vous le nombre de patients atteints de MICI en France ? *

- Autour de 2 000
- Autour de 20 000
- Autour de 200 000

Quelle est, selon vous, la tranche d'âge la plus touchée par les MICI en termes de fréquence ? *

- Entre 5 et 10 ans
- Entre 20 et 40 ans
- Au-delà de 50 ans

Aimeriez-vous être plus informé(e) sur les MICI? *

- Oui
- Non

Si oui, par quel(s) moyen(s)?

(Plusieurs réponses possibles)

- Symposium de formation en journée ou en soirée
- Formation par un organisme de DPC (Développement Professionnel Continu)
- Articles scientifiques
- Dossiers thématiques dans des périodiques
- Brochures pédagogiques
- Sites internet de sociétés savantes
- Congrès
- Autre :

Domaine 3 : Les médicaments des MICI

Quelle est, dans votre officine, la principale source de prescriptions liées aux MICI ? *

- Médecins généralistes libéraux
- Gastro-entérologues libéraux
- Hôpital

Selon vous, concernant les dérivés aminosalicylés (Fivasa®, Pentasa®, Rowasa®...), existe-t-il un bilan de surveillance recommandé? *

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Selon vous, les dérivés aminosalicylés (Fivasa®, Pentasa®, Rowasa®...) sont-ils contre-indiqués au cours de la grossesse et de l'allaitement? *

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Selon vous, à quel moment de la journée doit-on conseiller la prise de corticoïdes (Solupred®, Cortancyl®...)? *

- Le matin
- Le midi
- Le soir
- Je ne sais pas

Lors de la délivrance de corticoïdes (Solupred®, Cortancyl®...), quelles règles hygiéno-diététiques donnez-vous au patient? *

(Plusieurs réponses possibles)

- Régime pauvre en sucres d'absorption rapide
- Régime hyperprotidique
- Régime réduit en sel
- Régime sans sel
- Limitation des comprimés effervescents
- Limitation des eaux gazeuses riches en sodium

Selon vous, lors de la délivrance de corticoïdes (Solupred®, Cortancyl®...), est-il nécessaire de vérifier qu'une date d'arrêt est prévue par le médecin? *

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Lors de la délivrance de corticoïdes (Solupred®, Cortancyl®...), rappelez-vous au patient que le sevrage doit se réaliser par paliers lors d'un traitement au long cours? *

- Oui
- Non

Selon vous, les corticoïdes sont-ils contre-indiqués au cours de la grossesse? *

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Selon vous, lors de la délivrance d'Azathioprine (Imurel®), est-il nécessaire de mettre en place des mesures contraceptives? *

- Oui
- Non
- Oui, seulement si la personne traitée est une femme
- Je ne sais pas

Chez un patient traité par Azathioprine (Imurel®), estimez-vous qu'une surveillance hématologique est nécessaire? *

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Lors de la délivrance d'Azathioprine (Imurel®), conseillez-vous une protection solaire? *

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Selon vous, le méthotrexate (Métoject®, Novatrex®...) est-il contre-indiqué au cours de la grossesse? *

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Lors de la délivrance de l'adalimumab (Humira®), insistez-vous sur la conservation au réfrigérateur du médicament ? *

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Chez un patient fébrile ou présentant une infection avérée, quelle est votre attitude quant à la réalisation d'une injection d'adalimumab (Humira®) prévue dans les deux prochains jours ? *

- Conseiller la réalisation de l'injection
- Déconseiller la réalisation de l'injection

Je ne sais pas

Selon vous, le traitement par anti-TNF est-il envisageable au cours de la grossesse? *

Oui, tout au long de la grossesse

Seulement pendant les deux premiers trimestres

Non

Je ne sais pas

Selon vous, l'allaitement est-il possible au cours d'un traitement par anti-TNF ? *

Oui

Non

Je ne sais pas

Sur quel type d'ordonnance doit-être prescrit l'adalimumab (Humira®) afin qu'il soit pris en charge par la sécurité sociale ? *

Ordonnance simple

Ordonnance bi-zone (Cerfa n°14465*01)

Ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception (Cerfa n°12708*02)

Je ne sais pas

Récupérez-vous dans votre officine les collecteurs DASRI contenant les stylos et seringues usagés d'anti-TNF? *

Oui

Non

Domaine 4 : Recommandations, Conseils aux patients

Chez un patient MICI sous immunosuppresseurs (conventionnel ou biologique), quels sont les vaccins que vous déconseilleriez ? *

Vaccins vivants atténués

Vaccins inactivés

Tous les vaccins

Aucun vaccin

Je ne sais pas

Selon vous, existe-t-il des recommandations nutritionnelles relatives aux MICI? *

Oui

Non

Je ne sais pas

Seriez-vous potentiellement intéressé(e) pour participer à l'élaboration d'un circuit d'éducation thérapeutique autour des MICI ? *

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas du tout
intéressé(e)

Très
intéressé(e)

Annexe 2. Courrier d'invitation à l'enquête en ligne pour le premier envoi en mars 2015

Cher(e) Collègue, Cher(e) Ami(e),

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), incluant la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, représentent un problème de santé publique en France et en Europe. Au cours des dernières années, la prise en charge thérapeutique des MICI a beaucoup évolué du fait, entre-autres, de l'avènement des thérapies biologiques.

Nous souhaitons évaluer la « Connaissance des pharmaciens d'officine sur les médicaments liés aux Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) ». Il nous a donc semblé pertinent de procéder à une enquête de pratique sur le sujet. Les données de ce sondage constitueront un socle de réflexion pour l'élaboration d'une action de formation destinée aux pharmaciens d'officine en lien avec les MICI.

L'enquête en ligne dure 5 minutes et toutes les réponses sont anonymes.

Nous vous remercions par avance pour votre participation à cette enquête et vous prions de recevoir nos chaleureuses salutations.

Pour répondre à l'enquête en ligne merci de cliquer sur le lien ci-dessous :

https://docs.google.com/forms/d/1k9yyQ4fgY3TFeW2qeJ1XEb41VpwDEmJ7USVgdehbuqU/viewform?usp=send_form

Lucie Cartigny, étudiante en pharmacie
Vincent Guillaume, étudiant en pharmacie
Prof. Brigitte Leininger-Muller
Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine

Annexe 3. Courrier d'invitation à l'enquête en ligne pour le second envoi

Cher(e) Collègue, Cher(e) Ami(e),

Vous avez récemment reçu une enquête en ligne afin d'évaluer la « connaissance des pharmaciens d'officine sur les médicaments liés aux Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) ».

Vous avez été très nombreux à participer à cette enquête et nous vous en sommes reconnaissants.

Néanmoins, afin de nous assurer de l'exhaustivité de cette enquête, nous vous faisons un second et dernier envoi du même questionnaire.

Dans le cas où vous avez déjà répondu au questionnaire, nous vous prions de bien vouloir ne pas renouveler votre réponse.

Nous vous rappelons que cette enquête en ligne dure 5 minutes et que toutes les réponses sont anonymes.

Nous vous remercions par avance pour votre participation à cette enquête et vous prions de recevoir nos chaleureuses salutations.

Pour répondre à l'enquête en ligne merci de cliquer sur le lien ci-dessous :

https://docs.google.com/forms/d/1k9yyQ4fgY3TFeW2qeJ1XEb41VpwDEmJ7USVqdehbuqU/viewform?usp=send_form

Lucie Cartigny, étudiante en pharmacie
Vincent Guillaume, étudiant en pharmacie
Prof. Brigitte Leininger-Muller
Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 12 Mai 2016

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par :
Lucie CARTIGNY et Vincent GUILLAUME

Sujet :
Connaissances des pharmaciens d'officine sur les médicaments
liés aux maladies inflammatoires chroniques intestinales ;
enquête de pratique et actions de formation.

Jury :

Président :
Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur

Directeur :
M. Abderrahim OUSSALAH, Maître de conférences

Juges :
Mme Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ, Professeur
M. Denis CLAVEY, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 8 Avril 2016

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

Mme LEININGER-MULLER Brigitte

M. OUSSALAH Abderrahim

Vu et approuvé,

Nancy, le 19. 04. 2016

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le - 6 MAI 2016

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9149.

N° d'identification :

TITRE

**CONNAISSANCES DES PHARMACIENS D'OFFICINE SUR
LES MEDICAMENTS LIES AUX MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES ;
ENQUETE DE PRATIQUE ET ACTIONS DE FORMATION**

Thèse soutenue le 12 Mai 2016

Par Lucie CARTIGNY et Vincent GUILLAUME

RESUME :

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales sont devenues, au cours de ces dernières décennies, un réel problème de santé publique. Elles regroupent principalement la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et toucheraient environ 200 000 personnes en France.

Le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé de proximité, a un rôle de conseil, d'information et d'écoute auprès de ces patients.

L'objectif de cette thèse est de réaliser un état des lieux national sur les connaissances des pharmaciens d'officine concernant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les médicaments associés.

La dernière partie consiste en l'élaboration de fiches récapitulatives regroupant les informations importantes à connaître sur les traitements médicamenteux. Ces fiches sont destinées aux pharmaciens d'officine, afin d'accompagner et d'informer au mieux leurs patients à l'officine.

MOTS CLES : Maladie inflammatoire chronique intestinale, Maladie de Crohn, Rectocolite hémorragique, prise en charge, officine, enquête.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>OUSSALAH Abderrahim</u>	Inserm U954, Nutrition Génétique et Exposition aux Risques Environnementaux (NGERE)	Expérimental <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème 3 & 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle