

# République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Faculté de Médecine de Constantine

## THÈSE DE DOCTORAT

Pour l'obtention du grade  
de Docteur En Sciences Médicales

Spécialité : GASTRO-ENTÉROLOGIE

Intitulée :

**Prise en charge des maladies inflammatoires chroniques  
de l'intestin à l'ère de la biothérapie  
suivies au niveau de la wilaya de Constantine**

Présentée et soutenue Le : 21.02.2023

par : Dr BOUHOUCHE Hicham

Maître-assistant en GASTRO-ENTÉROLOGIE

Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine

Présidente du Jury :	Pr. BAGHDADI Malika	Faculté de Médecine d'Oran
Directrice de Thèse :	Pr. MANOUNI Chafika	Faculté de Médecine d'Oran
Membres :	Pr LOUMI Abderrahmane	Faculté de Médecine d'Oran
	Pr. BOUTRA Fouad	Faculté de Médecine de Constantine

Année Universitaire : 2022-2023



## *Remerciements*

*À madame la Présidente du Jury,*

*Pr Baghdadadi Malika*

*Chef de service hépato-gastro-entérologie de l'hôpital militaire régionale  
universitaire d'Oran.*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de jury de thèse.*

*C'est pour nous l'occasion de vous témoigner notre estime et notre respect.*

*Nous vous exprimons notre sincère gratitude.*

*Merci pour vos remarques et suggestions qui ont contribué à améliorer la qualité de ce travail.*





## *Remerciements*

*À madame la directrice de thèse,*

*Pr Mamouni Chafika*

*Chef de service hépato-gastro-entérologie de l'établissement hospitalier universitaire  
(EHU) d'Oran.*

*Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de m'avoir donné  
l'opportunité de réaliser ce travail de recherche.*

*J'espère que les résultats seront à la hauteur de vos attentes.*

*Merci pour votre soutien indéfectible et vos conseils apportés tout au long de la thèse.*

*Vous restez pour moi le modèle de la sincérité, de rigueur médicale, d'humanité  
et de gentillesse.*

*Veillez accepter mes remerciements et le témoignage de mon profond respect.*





### **Remerciements**

**À mon Maître et Juge de Thèse**

**Monsieur le professeur : LOUMI Abderrahmane**

***Chef d'unité d'endoscopie digestive de service hépato-gastro-entérologie de l'hôpital militaire régionale universitaire d'Oran.***

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Merci pour vos conseils judicieux et recevez le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.*

**À mon Maître et Juge de Thèse**

**Monsieur le professeur : BOUTRA Fouad**

***Chef de service hépato-gastro-entérologie de centre hospitalo-universitaire de Constantine.***

*Nous sommes très honorés de votre présence au sein de notre jury de thèse.*

*Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans notre jury.*

*Merci pour vos remarques et suggestions qui ont contribué à améliorer la qualité de ce travail.*

*Soyez assuré de nos remerciements sincères.*





## *Remerciements*

### *À monsieur le professeur HAMMADA Tallel*

*Ex-chef de service hépato-gastro-entérologie de centre hospitalo-universitaire de Constantine qui débuté avec moi ce travail (actuellement il est au Canada)*

*Sans oublier le Pr MIDOUNE chef service d'épidémiologie à EHU d'Oran.*

*Vous nous faites l'honneur d'apporter votre expérience d'épidémiologie à la critique de ce travail.*

### *À toutes les personnes qui ont aidé à la réalisation de ce travail,*

*Toute l'équipe médicale et paramédicale du service gastrologie de HMRU Constantine.*

*Toute l'équipe médicale et paramédicale du service gastrologie de CHU Constantine surtout Dr Fermes, Dr Zouitene, Dr Haddad et tous les résidents.*

*Mes amis (équipe de néphrologie):*

*Pr BENDJEDDOU, Pr BOUSAKHRIA, Pr MEGUELLATI*

*Sans oublier Pr YAKHLEF, Pr BENSALÉM, Dr LAIB Zoufir, Dr SAADI.*

*À tous ceux qui nous m'ont soutenus et motivés au cours de la période de réalisation de la présente recherche.*

*Nous vous en remercions et vous témoignons notre profonde reconnaissance.*





## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail*

### *À Mes chers Parents (Mohamed et Yamina)*

*Vous êtes ma source constante d'encouragement,  
de soutien, de confiance et d'affection.*

*Vos prières et vos immenses sacrifices m'ont  
toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.*

*Puisse Dieu tout puissant, vous prêter longue vie  
afin que je puisse vous combler à mon tour.*

*Que ce travail soit pour vous le gage  
de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection.*

### *À ma femme*

*d'avoir su me motiver au moment où j'en avais le plus besoin.*

*Merci pour ta présence, ta patience, ton soutien sans faille.*

### *À mon cher frère et mes chères sœurs (Adel, Imed, Ghada)*

*Je vous dédie ce travail comme témoignage de ma gratitude  
et ma profonde reconnaissance.*

### *À mes très chers enfants :*

*Assyl, Anes, iyad*

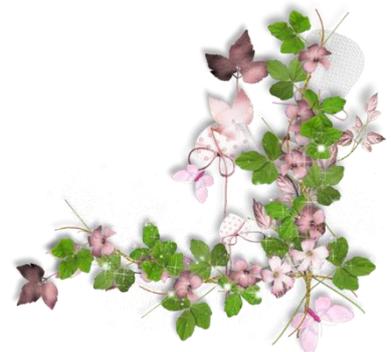
*qui ont accepté mes absences et mes retards.*

*Avec tout mon amour, je vous dédie ce travail*

*et je vous souhaite tous la réussite et le bonheur du monde.*

### *À toute la famille « Bouhouche » petits et grands*

*Veillez trouver dans ce modeste travail  
l'expression de mon affection la plus sincère.*



# Table des matières

Table des matières.....	I
Liste des abréviations.....	VI
Liste des figures.....	VIII
Liste des tableaux.....	VI
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE .....</b>	<b>2</b>
<b>Chapitre I : Histoire naturelle des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Maladie de Crohn .....</b>	<b>3</b>
1.1.1. Historique.....	3
1.1.2. Histoire naturelle.....	4
<b>1.2. Rectocolite hémorragique.....</b>	<b>5</b>
1.2.1. Historique.....	5
1.2.2. Histoire naturelle.....	5
<b>1.3. Risque de cancer et espérance de vie.....</b>	<b>6</b>
<b>Chapitre II : Prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin .....</b>	<b>7</b>
<b>2.1. Introduction .....</b>	<b>7</b>
<b>2.2. Épidémiologie des MICI.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3. Physiopathologie des MICI.....</b>	<b>10</b>
2.3.1. Rôle de la génétique.....	10
2.3.2. Rôle de l'immunité.....	11
2.3.3. Rôle de la flore intestinale.....	13
2.3.4. Facteurs environnementaux.....	13
2.3.4.1. Tabagisme.....	13
2.3.4.2. Appendicectomie .....	14
2.3.4.3. Autres facteurs .....	14
<b>2.4. PEC diagnostic des MICI.....</b>	<b>15</b>
2.4.1. Maladie de Crohn .....	15
2.4.1.1. Circonstances du diagnostic.....	15
2.4.1.2. Évaluation de l'activité dans la maladie de Crohn .....	22
2.4.1.3. Complications .....	24
2.4.1.4. Diagnostic différentiel.....	26
2.4.2. Rectocolite hémorragique.....	26
2.4.2.1. Circonstance de diagnostic.....	27
2.4.2.2. Complications .....	30

2.4.2.3.	<b>Diagnostics différentiels</b> .....	32
2.4.3.	<b>Différences entre MC et RCH</b> .....	32
2.5.	<b>PEC thérapeutique des MICI</b> .....	32
2.5.1.	<b>Objectifs de la PEC</b> .....	32
2.5.2.	<b>Stratégies thérapeutiques (Ste-up/Top-down)</b> .....	33
2.5.3.	<b>Armes thérapeutiques</b> .....	34
2.5.3.1.	<b>Traitement médical</b> .....	34
2.5.3.2.	<b>Mesures associées</b> .....	41
2.5.3.3.	<b>Traitement chirurgicale</b> .....	42
2.5.4.	<b>Traitement des manifestations extra-intestinales</b> .....	42
2.5.4.1.	<b>Manifestations rhumatologiques</b> .....	42
2.5.4.2.	<b>Manifestations dermatologiques</b> .....	42
2.5.4.3.	<b>Manifestations hépatobiliaires</b> .....	43
2.5.5.	<b>Limites de traitement actuels</b> .....	43
2.5.5.1.	<b>Limites des CTC</b> .....	43
2.5.5.2.	<b>Échec du traitement conventionnel par thiopurines</b> .....	44
<b>Chapitre III : Biothérapies</b> .....		45
3.1.	<b>Généralités sur la biothérapie</b> .....	45
3.1.1.	<b>Introduction</b> .....	45
3.1.2.	<b>Classification et mécanisme d'action des biothérapies</b> .....	45
3.1.2.1.	<b>Classification des biothérapies</b> .....	45
3.1.2.2.	<b>Mécanisme d'action des biothérapies</b> .....	46
3.1.3.	<b>Indications de la biothérapie et Principales molécules utilisés</b> .....	47
3.1.3.1.	<b>Indications</b> .....	47
3.1.3.2.	<b>Principales molécules utilisées</b> .....	47
3.2.	<b>Anti-TNF alpha dans les Maladie inflammatoire chronique de l'intestin</b> .....	48
3.2.1.	<b>Introduction</b> .....	48
3.2.2.	<b>Caractéristiques des anticorps monoclonaux</b> .....	49
3.2.3.	<b>Mécanisme d'actions des anti-TNF</b> .....	49
3.2.4.	<b>Molécules et protocoles</b> .....	51
3.2.4.1.	<b>Infliximab (Rémicade®)</b> .....	51
3.2.4.2.	<b>Adalimumab (Humira®)</b> .....	52
3.2.4.3.	<b>Autres médicaments biologiques non disponible en Algérie</b> .....	52
3.2.5.	<b>Indications et l'efficacité des anti-TNFα</b> .....	54
3.2.5.1.	<b>Infliximab (Rémicade®)</b> .....	54
3.2.5.2.	<b>Adalimumab (Humira®)</b> .....	54

3.2.6.	Contres indications des anti-TNF $\alpha$ .....	54
3.2.6.1.	Contre-indications absolues .....	54
3.2.6.2.	Contre-indications relatives .....	55
3.2.7.	Tolérances et effets secondaires.....	55
3.2.7.1.	Pour l'Infliximab .....	55
3.2.7.2.	Pour Adalimumab.....	56
3.2.8.	Bilan pré-thérapeutique .....	57
3.2.9.	Précautions et surveillances .....	57
3.2.10.	Évaluation de la réponse aux anti-TNF alpha.....	59
3.2.10.1.	Évaluation clinique .....	59
3.2.10.2.	Évaluation biologique .....	59
3.2.10.3.	Évaluation radiologique .....	60
3.2.10.4.	Évaluation endoscopique .....	60
3.2.11.	Échec du traitement par les anticorps anti-TNF $\alpha$ .....	61
3.2.11.1.	Non-réponse primaire aux anticorps anti-TNF $\alpha$ .....	61
3.2.11.2.	Intolérance aux anticorps anti-TNF $\alpha$ .....	61
3.2.11.3.	Perte de réponse aux anticorps anti-TNF $\alpha$ .....	61
3.2.12.	Optimisation thérapeutique.....	63
3.2.13.	Situations particulières.....	64
3.2.13.1.	Chirurgie et anti-TNF alpha .....	64
3.2.13.2.	Néoplasies et anti-TNF alpha .....	64
3.2.13.3.	Sujet âgé et anti-TNF alpha .....	65
3.2.13.4.	Grossesse et anti-TNF alpha.....	65
3.2.13.5.	Vaccinations et anti-TNF alpha .....	65
3.2.13.6.	Vascularite et anti-TNF alpha .....	66
3.2.13.7.	COVID-19 et anti-TNF alpha .....	66
3.2.14.	Désescalade thérapeutique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	
	67	
<b>DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE PRATIQUE.....</b>		<b>69</b>
I.	Problématique et l'hypothèse du travail.....	70
II.	Objectifs de l'étude .....	71
2.1.1.	Objectif Principal.....	71
2.1.2.	Objectifs Secondaires .....	71
III.	Matériels et Méthodes.....	71
3.1.	Type d'étude.....	71
3.2.	Méthode.....	72

3.2.1.	Évaluation pré-thérapeutique .....	72
3.2.2.	Évaluation thérapeutique .....	74
3.2.3.	Évaluation post-thérapeutique .....	75
3.3.	Analyse statistique .....	77
3.3.1.	Techniques statistique employées .....	77
3.3.2.	Statistique descriptive .....	77
3.3.3.	Analyse univariée.....	77
3.3.4.	Analyse bi-variée .....	78
3.4.	Collaborateurs scientifiques .....	78
IV.	Résultats.....	79
4.1.	Analyse descriptive .....	79
4.1.1.	Caractéristiques générales de la population .....	79
4.1.2.	Caractéristiques associés uniquement à la maladie de Crohn (n=114) .....	82
4.1.3.	Caractéristiques associés uniquement à la rectocolite hémorragique (n=16) .....	133
4.1.4.	Évaluation globale à 12 mois .....	163
4.2.	Analyse pharmaco-économique .....	167
4.2.1	Analyse de coût de l'Infliximab .....	167
4.2.2	Analyse de coût de l'adalimumab .....	168
V.	Discussion .....	169
5.1.	Caractéristiques générales de la population d'étude .....	169
5.1.1.	Type de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin .....	169
5.1.2.	Age .....	170
5.1.3.	Sexe .....	170
5.1.4.	Antécédents.....	171
5.2.	Caractéristiques spécifiques de la MICI .....	174
5.2.1.	Critères cliniques.....	174
5.2.2.	Critères biologiques .....	179
5.2.3.	Critères morphologiques .....	181
5.3.	Caractéristiques thérapeutiques anti-TNF $\alpha$ .....	183
5.3.1.	Indications de la biothérapie.....	183
5.3.2.	Type de traitement .....	184
5.3.3.	Monothérapie ou combothérapie .....	185
5.4.	Caractéristiques évolutives post-thérapeutiques.....	187
5.4.1.	Non réponse primaire.....	189
5.4.2.	Perte de réponse .....	190
5.4.3.	Facteurs prédictifs de l'échec aux anti-TNF alpha.....	194

5.4.4.	Effets indésirables liées à l'anti TNF alpha .....	195
5.4.5.	Optimisation du traitement anti-TNF $\alpha$ .....	196
VI.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	200
VII.	ANNEXES .....	204
VIII.	BIBLIOGRAPHIES.....	210
IX.	RÉSUMÉ .....	225

## Liste des abréviations

<b>5ASA</b>	Acide 5-aminosalicylique
<b>6-MP</b>	6-mercaptopurine
<b>Ac</b>	Anticorps
<b>ADA</b>	Adalimumab
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ARNm</b>	Acide Ribo Nucléique messenger
<b>ATCD</b>	Antécédent
<b>AZA</b>	Azathioprine
<b>BRP</b>	Bonne réponse primaire
<b>BRS</b>	Bonne réponse secondaire
<b>BRT</b>	Bonne réponse III aire
<b>CCR</b>	Cancer colorectal
<b>CDAI</b>	Crohn Disease Activity Index
<b>CHUC</b>	Centre hospitalo-universitaire de Constantine
<b>CRP</b>	C-Réactive Protein
<b>CSP</b>	Cholangite Sclérosante Primitive
<b>CTC</b>	Corticothérapie
<b>DA</b>	Dinar Algérien
<b>DTP</b>	Vaccination diphtérie tétanos poliomyélite
<b>ECCO</b>	European Crohn and Colitis Organization
<b>GRE</b>	Glucocorticoïds-Responsive-Éléments
<b>HBI</b>	Indice d'Harvey-Bradshaw
<b>HIV</b>	Virus de l'immunodéficience humaine
<b>HMRUC</b>	Hôpital militaire régional universitaire de Constantine
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>HTA</b>	Hypertension artérielle
<b>HVB</b>	Hépatite virale B
<b>HVC</b>	Hépatite virale C
<b>IFX</b>	Infliximab
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>IS</b>	Immunosuppresseur
<b>IV</b>	Intraveineux
<b>LAP</b>	Lésions anopérinéales
<b>LT</b>	Lymphocyte T
<b>MC</b>	Maladie de Crohn

<b>MED</b>	Manifestation extra-digestive
<b>MICI</b>	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
<b>MTX</b>	Méthotrexate
<b>n</b>	Nombre
<b>NFS</b>	Numération formule sanguine
<b>NK</b>	Natural killer
<b>NRP</b>	Non réponse primaire
<b>PCR</b>	Polymérase Chain Réaction
<b>PEC</b>	Prise en charge
<b>PRP</b>	Perte de réponse primaire
<b>PRPM</b>	Perte de réponse primaire morphologique
<b>PRS</b>	Perte de réponse secondaire
<b>RCH</b>	Recto-colite hémorragique
<b>RH</b>	Rifampicine Isoniazide
<b>RP</b>	Réponse primaire
<b>RTU</b>	Recommandation temporaire d'utilisation
<b>S</b>	Semaine
<b>S1P</b>	Sphingosines-1-phosphate
<b>SC</b>	Sous-cutané
<b>SECURE-IBD</b>	Surveillance Épidémiologie of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease
<b>TBC</b>	Tuberculose
<b>Th</b>	Lymphocytes T helper
<b>Th0</b>	Lymphocytes T naïfs
<b>TNF</b>	Facteur de nécrose tumorale
<b>TNFR</b>	Tumor Necrosis Factor Receptor
<b>TPHA</b>	Treponema Pallidum Hemagglutination Assay
<b>TRT</b>	Traitement
<b>UCEIS</b>	Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
<b>VDRL</b>	Venereal Disease Research Laboratory

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Carte mondiale de l'incidence des MICI. ....	8
<b>Figure 2</b> : Incidence standardisée de la rectocolite hémorragique selon l'âge au diagnostic selon le registre EPIMAD. ....	9
<b>Figure 3</b> : Incidence standardisée de la maladie de Crohn selon l'âge au diagnostic selon le registre EPIMAD. ....	9
<b>Figure 4</b> : Pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. ....	13
<b>Figure 5</b> : Intérêt des biomarqueurs de l'inflammation (C-réactive protéine et calprotectine) en fonction des différents stades de prise en charge de la MICI. ....	19
<b>Figure 6</b> : Score CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) ....	21
<b>Figure 7</b> : Score CDAI (Crohn's Disease Activity Index). ....	22
<b>Figure 8</b> : Score Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) ....	29
<b>Figure 9</b> : Score de Lichtiger. ....	31
<b>Figure 10</b> : Stratégie du Step-up ou Top down dans les MICI. ....	34
<b>Figure 11</b> : Schéma des mécanismes d'actions des principales biothérapies. ....	47
<b>Figure 12</b> : Humanisation des anticorps monoclonaux. ....	49
<b>Figure 13</b> : Représentation schématique des deux Ac monoclonaux disponibles en Algérie. ....	50
<b>Figure 14</b> : Mode d'action des anti-TNF alpha. ....	51
<b>Figure 15</b> : Répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge des patients. ....	80
<b>Figure 16</b> : Répartition des patients selon l'intervalle entre le diagnostic et la PEC par les anti-TNF $\alpha$ . .	80
<b>Figure 17</b> : Répartition de la population d'étude selon le type de la manifestation extra-digestive. ....	81
<b>Figure 18</b> : Répartition de la population d'étude selon les antécédents pathologiques. ....	82
<b>Figure 19</b> : MC et notion de tabagisme. ....	82
<b>Figure 20</b> : Évaluation pré-thérapeutique Crohn selon l'index d'Harvey Bradshaw. ....	83
<b>Figure 21</b> : MC et LAP. ....	83
<b>Figure 22</b> : MC et LAP selon la sévérité de la poussée. ....	84
<b>Figure 23</b> : MC et Type de la lésion anopérinéale. ....	84
<b>Figure 24</b> : Type de la fistule anopérinéale. ....	85
<b>Figure 25</b> : Prise en charge des lésions anopérinéales. ....	85
<b>Figure 26</b> : Prise en charge thérapeutique selon le type de la fistule anopérinéale. ....	86
<b>Figure 27</b> : MC et aspects chirurgicaux pré-thérapeutiques. ....	86
<b>Figure 28</b> : Aspects chirurgicaux pré-thérapeutiques de la MC selon la sévérité des poussées. ....	87
<b>Figure 29</b> : Aspects chirurgicaux pré-thérapeutiques de la MC et LAP. ....	87
<b>Figure 30</b> : Maladie de Crohn et manifestations extra-digestives. ....	88
<b>Figure 31</b> : Maladie de Crohn associée à plusieurs manifestations extra-digestives. ....	88
<b>Figure 32</b> : Maladie de Crohn et Type de la manifestation extra-digestive. ....	89
<b>Figure 33</b> : MC et Albuminémie pré-thérapeutique. ....	89
<b>Figure 34</b> : Albuminémie en fonction de l'index d'Harvey Bradshaw. ....	90
<b>Figure 35</b> : MC et le taux du CRP pré-thérapeutique. ....	90
<b>Figure 36</b> : CRP en fonction de l'index d'Harvey Bradshaw. ....	91
<b>Figure 37</b> : MC et la positivité du Quantiféron. ....	91
<b>Figure 38</b> : Répartition de la population d'étude selon la topographie de la maladie du Crohn. ....	92
<b>Figure 39</b> : Répartition de la population d'étude selon le phénotype de la maladie du Crohn. ....	93
<b>Figure 40</b> : Phénotype de la MC selon l'index d'Harvey Bradshaw. ....	93
<b>Figure 41</b> : MC et l'indication du traitement anti-TNF $\alpha$ . ....	94
<b>Figure 42</b> : MC et le type du traitement anti-TNF $\alpha$ . ....	95
<b>Figure 43</b> : MC et la Combothérapie. ....	95

<b>Figure 44:</b> La combothérapie selon le type du traitement pour la MC. ....	96
<b>Figure 45:</b> Intolérances selon le type du traitement pour la MC. ....	96
<b>Figure 46:</b> MC et le type de l'effet secondaire. ....	97
<b>Figure 47:</b> PEC de l'intolérances au traitement pour la MC. ....	98
<b>Figure 48:</b> Évaluation de la MC après traitement d'induction. ....	98
<b>Figure 49:</b> Évaluation de la MC à 3mois du traitement. ....	99
<b>Figure 50:</b> Évaluation de la MC à 3mois selon le type de traitement anti-TNFα. ....	100
<b>Figure 51:</b> Évaluation de l'efficacité du traitement à 3 mois pour la MC. ....	101
<b>Figure 52:</b> Évaluation de la MC à 3 mois de traitement selon les caractères démographiques. ....	102
<b>Figure 53:</b> Évaluation à 3 mois de traitement selon l'index d'Harvey Bradshaw. ....	103
<b>Figure 54:</b> Évaluation à 3 mois de traitement selon la topographie de la MC. ....	104
<b>Figure 55 :</b> Évaluation à 3 mois de traitement selon le phénotype de la MC. ....	105
<b>Figure 56:</b> Évaluation à 3 mois de traitement selon la présence ou non des LAP. ....	106
<b>Figure 57:</b> Évaluation à 3 mois de traitement selon l'aspect chirurgical de la MC. ....	107
<b>Figure 58:</b> Évaluation à 3 mois selon l'indication de traitement dans la MC. ....	108
<b>Figure 59:</b> Evaluation à 3 mois selon le type de traitement dans la MC. ....	109
<b>Figure 60:</b> Évaluation à 3 mois selon la combothérapie dans la MC. ....	110
<b>Figure 61:</b> Prise en charge de la perte de réponse (1 <sup>er</sup> échec) dans la MC. ....	111
<b>Figure 62:</b> Efficacité de la prise en charge du 1 <sup>er</sup> échec dans la MC. ....	112
<b>Figure 63:</b> Évaluation radiologique à 6 mois. ....	112
<b>Figure 64:</b> Évaluation à 6 mois selon le score de Rutgeerts pour la MC opérée. ....	113
<b>Figure 65:</b> Évaluation à 6 mois selon le score CDEIS pour la MC non opérée. ....	113
<b>Figure 66:</b> Evaluation à 6 mois du 1 <sup>er</sup> groupe pour la MC. ....	114
<b>Figure 67:</b> MC et l'évaluation à 6 mois pour les bons répondeurs primaires. ....	115
<b>Figure 68:</b> Efficacité de traitement à 6 mois pour la MC. ....	115
<b>Figure 69:</b> Évaluation à 6 mois et l'index d'Harvey Bradshaw pour les bons répondeurs primaires. ..	117
<b>Figure 70 :</b> Évaluation à 6 mois selon l'index d'Harvey Bradshaw pour les non répondeurs primaires. ....	117
<b>Figure 71:</b> Évaluation à 6 mois selon la topographie de la MC pour les bons répondeurs primaires. ..	118
<b>Figure 72:</b> Évaluation à 6 mois selon la topographie de la MC pour les non répondeurs primaires. ..	119
<b>Figure 73:</b> Évaluation à 6 mois selon le phénotype de la MC pour les bons répondeurs primaires. ....	120
<b>Figure 74:</b> Évaluation à 6 mois selon le phénotype de la MC pour les non répondeurs primaires. ....	121
<b>Figure 75:</b> Évaluation à 6 mois selon la présence ou non des LAP pour les bons répondeurs primaires. ....	122
<b>Figure 76:</b> Évaluation à 6 mois selon la présence ou non des LAP pour les non répondeurs primaires. ....	122
<b>Figure 77:</b> Évaluation à 6 mois et l'aspect chirurgical de la MC pour les bons répondeurs primaires. ....	123
<b>Figure 78:</b> Évaluation à 6 mois et l'aspect chirurgical de la MC pour les non répondeurs primaires. ....	124
<b>Figure 79:</b> Évaluation à 6 mois selon l'indication de traitement pour les bons répondeurs primaires atteints la MC. ....	125
<b>Figure 80:</b> Évaluation à 6 mois selon l'indication de traitement pour les non répondeurs primaires atteints la MC. ....	126
<b>Figure 81:</b> Évaluation à 6 mois selon le type de traitement pour les bons répondeurs primaires atteints la MC. ....	127
<b>Figure 82:</b> Évaluation à 6 mois selon le type de traitement pour les non répondeurs primaires atteints la MC. ....	128
<b>Figure 83:</b> Évaluation à 6 mois selon la combothérapie pour les bons répondeurs primaires atteints la MC. ....	129
<b>Figure 84:</b> Évaluation à 6 mois selon la combothérapie pour les non répondeurs primaires atteints la MC. ....	130

<b>Figure 85:</b> La prise en charge de la persistance du 1er échec et du 2eme échec.....	131
<b>Figure 86:</b> La prise en charge thérapeutique selon le type de l'échec dans la MC.....	132
<b>Figure 87:</b> Efficacité de la prise en charge de la persistance du 1ere échec et la perte de réponse secondaire (2eme échec) pour la MC.....	133
<b>Figure 88:</b> RCH et notion de tabagisme.....	134
<b>Figure 89:</b> Évaluation pré-thérapeutique RCH selon le Score Mayo Clinic.....	134
<b>Figure 90:</b> RCH et manifestations extra-digestives.....	135
<b>Figure 91:</b> RCH et Albuminémie pré-thérapeutique.....	135
<b>Figure 92:</b> Albuminémie selon le score Mayo Clinic.....	136
<b>Figure 93:</b> RCH et le taux de CRP pré-thérapeutique.....	136
<b>Figure 94:</b> CRP selon le score Mayo Clinic.....	137
<b>Figure 95:</b> RCH et la Positivité de Quantiféron.....	137
<b>Figure 96:</b> Répartition de la population d'étude selon la topographie de la RCH.....	138
<b>Figure 97:</b> Classification de Montréal de la RCH selon le Score Mayo Clinic.....	139
<b>Figure 98:</b> RCH et l'indication du traitement anti-TNF $\alpha$ .....	139
<b>Figure 99:</b> RCH et le type du traitement anti-TNF $\alpha$ .....	140
<b>Figure 100:</b> RCH et la combothérapie.....	140
<b>Figure 101:</b> Intolérances selon le type du traitement pour la RCH.....	141
<b>Figure 102:</b> Évaluation de la RCH après traitement d'induction.....	142
<b>Figure 103:</b> Évaluation de la RCH à 3 mois du traitement.....	142
<b>Figure 104:</b> Évaluation de la RCH à 3mois selon le type de traitement anti-TNF $\alpha$ .....	143
<b>Figure 105:</b> Évaluation de l'efficacité du traitement à 3 mois pour la RCH.....	144
<b>Figure 106:</b> Évaluation de la RCH à 3 mois de traitement selon les caractères démographiques.....	145
<b>Figure 107:</b> Évaluation à 3 mois de traitement selon le score Mayo Clinic.....	146
<b>Figure 108:</b> Évaluation à 3 mois de traitement selon la topographie de la RCH.....	147
<b>Figure 109:</b> Évaluation à 3 mois selon l'indication de traitement dans la RCH.....	148
<b>Figure 110:</b> Évaluation à 3 mois selon le type de traitement dans la RCH.....	149
<b>Figure 111:</b> Évaluation à 3 mois selon la combothérapie dans la RCH.....	149
<b>Figure 112:</b> Prise en charge de la perte de réponse (1 er échec) dans la RCH.....	150
<b>Figure 113:</b> Efficacité de la PEC du 1er échec dans la RCH.....	151
<b>Figure 114:</b> Évaluation à 6 mois Selon le score Mayo endoscopique.....	151
<b>Figure 115:</b> RCH et l'évaluation à 6 mois pour les bons répondeurs primaires.....	152
<b>Figure 116:</b> Efficacité de traitement à 6 mois pour la RCH.....	153
<b>Figure 117:</b> Évaluation à 6 mois selon le score Mayo Clinic pour les bons répondeurs primaires.....	154
<b>Figure 118:</b> Évaluation à 6 mois selon le score Mayo Clinic pour les non répondeurs primaires.....	155
<b>Figure 119:</b> Évaluation à 6 mois selon la topographie de la RCH pour les bons répondeurs primaires. .....	156
<b>Figure 120:</b> Évaluation à 6 mois selon l'indication de traitement pour les bons répondeurs primaires atteints la RCH.....	157
<b>Figure 121:</b> Évaluation à 6 mois selon l'indication de traitement pour les non répondeurs primaires atteints la RCH.....	158
<b>Figure 122:</b> Évaluation à 6 mois selon le type de traitement pour les bons répondeurs primaires atteints la RCH.....	159
<b>Figure 123:</b> Évaluation à 6 mois selon le type de traitement pour les non répondeurs primaires atteints la RCH.....	160
<b>Figure 124:</b> Évaluation à 6 mois selon la combothérapie pour les bons répondeurs primaires atteints la RCH.....	161
<b>Figure 125:</b> La prise en charge thérapeutique selon le type de l'échec dans la RCH.....	162

<b>Figure 126:</b> Efficacité de la prise en charge de la persistance du 1ere échec et la perte de réponse secondaire (2eme échec) pour la RCH. ....	163
<b>Figure 127:</b> Évaluation globale à 12 mois de traitement anti-TNF alpha.....	163
<b>Figure 128:</b> Évaluation globale de l'échec selon le type de la MICI.....	164
<b>Figure 129:</b> Évaluation globale de la bonne réponse selon le type de la MICI.....	165
<b>Figure 130:</b> Évaluation globale de l'échec selon le type de traitement.....	166
<b>Figure 131:</b> Évaluation globale de la bonne réponse selon le type de traitement.....	167
<b>Figure 132 :</b> Algorithme de la prise en charge de la maladie Crohn (MC). ....	183
<b>Figure 133 :</b> Algorithme de la prise en charge de la rectocolite hémorragique (RCH). ....	184
<b>Figure 134:</b> Algorithme de l'évaluation post thérapeutique durant une année de MC dans notre série. ....	187
<b>Figure 135:</b> Algorithme de l'évaluation post thérapeutique durant une année de RCH dans notre série. ....	188
<b>Figure 136:</b> Algorithme d'évaluation thérapeutique de MC à 3 mois dans notre série. ....	191
<b>Figure 137 :</b> Algorithme de l'efficacité de l'optimisation en cas de l'échec au traitement. ....	198

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Classification de Vienne et de Montréal pour la MC.....	4
<b>Tableau 2 :</b> La classification de Montréal de l'extension RCH. ....	6
<b>Tableau 3 :</b> Classification anatomique élémentaire des lésions anopérinéales de la maladie de Crohn dite de Cardiff et Hughes (classification UFS).....	16
<b>Tableau 4:</b> Conditions d'obtention et d'interprétation fiables de la calprotectine fécale.....	18
<b>Tableau 5 :</b> Interprétation des concentrations de calprotectine fécale selon la situation clinique. ....	18
<b>Tableau 6 :</b> Classification de PARKS. ....	20
<b>Tableau 7 :</b> Score de RUTGEERTS. ....	21
<b>Tableau 8 :</b> Index de Harvey-Bradshaw.....	23
<b>Tableau 9 :</b> Graduation de l'activité selon le consensus ECCO mis à jour en 2010.....	24
<b>Tableau 10 :</b> Score de Mayo pour l'évaluation de l'activité clinique de la RCH. ....	27
<b>Tableau 11 :</b> Score de Mayo endoscopique ou UC-DAI. ....	29
<b>Tableau 12 :</b> Score de TRUELOVE et Witts.....	30
<b>Tableau 13 :</b> Différences entre MC et RCH.....	32
<b>Tableau 14 :</b> Principales biothérapies et leurs caractéristiques pharmacologiques. ....	48
<b>Tableau 15:</b> caractères générales de la population d'étude. ....	79
<b>Tableau 16:</b> Appariement les résultats de 3 et 6 mois pour la MC. ....	116
<b>Tableau 17:</b> Appariement les résultats de 3 et 6 mois pour la RCH.....	153
<b>Tableau 18:</b> Evaluation à 6 mois selon la topographie de la RCH pour les non répondeurs primaires. ....	156
<b>Tableau 19:</b> Evaluation à 6 mois selon la combothérapie pour les non répondeurs primaires atteints la RCH. ....	161
<b>Tableau 20:</b> Coût de l'infliximab.....	167
<b>Tableau 21:</b> Coût de l'adalimumab. ....	168
<b>Tableau 22:</b> Répartition des MICI sous anti-TNF $\alpha$ selon différentes séries de la littérature. ....	169
<b>Tableau 23:</b> Age moyen des patients au diagnostic selon différentes séries de la littérature.....	170
<b>Tableau 24:</b> Sex-ratio des patients selon différentes études de la littérature.....	171
<b>Tableau 25:</b> ATCD familial des MICI selon différentes études de la littérature.....	172
<b>Tableau 26:</b> Tabagisme ancien ou actif des patients atteints des MICI selon la littérature. ....	173
<b>Tableau 27:</b> Appendicectomie et MC dans certaines séries.....	174
<b>Tableau 28:</b> Durée d'évolution de la maladie sous anti-TNF $\alpha$ selon les différentes études.....	174
<b>Tableau 29:</b> Manifestations extradigestives dans différentes études de la littérature.....	175
<b>Tableau 30:</b> LAP dans les différentes séries de la littérature. ....	176
<b>Tableau 31:</b> Classification Cardiff des LAP selon certaines études.....	177
<b>Tableau 32 :</b> Aspects chirurgicaux avant le traitement dans certaines séries. ....	178
<b>Tableau 33 :</b> Type de poussées chez les patients atteints la RCH selon la littérature.....	178
<b>Tableau 34:</b> Quantiféron positif dans certaines études de la littérature. ....	179
<b>Tableau 35:</b> Marqueurs biologiques de l'activité des MICI dans certaines études de la littérature. ...	180
<b>Tableau 36:</b> Topographie lésionnelle des MICI selon certaines études dans la littérature.....	182
<b>Tableau 37:</b> Phénotype de la MC sous anti-TNF $\alpha$ selon certaine séries.....	183
<b>Tableau 38 :</b> Type de traitement anti-TNF $\alpha$ selon certaines études dans la littérature. ....	185
<b>Tableau 39:</b> La combothérapie selon certaines études. ....	185
<b>Tableau 40:</b> Chronologie de l'évaluation post thérapeutique selon le type de MICI dans notre sérié.....	188
<b>Tableau 41:</b> Non réponse primaire selon certaines études dans la littérature.....	189
<b>Tableau 42:</b> Non réponse primaire selon le type de traitement dans certaines études de la littérature. ....	190

<b>Tableau 43:</b> Evaluation radiologique précoce de la réponse thérapeutique pour la MC dans certaines études.....	192
<b>Tableau 44:</b> Perte de réponse à S52 de traitement pour MC dans certaines études.....	193
<b>Tableau 45:</b> Effets secondaires liées à l'anti-TNF alpha dans la littérature.....	196
<b>Tableau 46:</b> Optimisation de traitement anti-TNF alpha selon certaines études.....	197

# **INTRODUCTION**

---

## INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) dont l'incidence est en augmentation croissante dans le monde, sont des états inflammatoires chroniques du système digestif d'origine multifactorielle avec une composante génétique <sup>(1)</sup>. Elles sont représentées essentiellement par la Maladie de Crohn (MC) et la Recto-Colite Hémorragique (RCH). L'expression de la maladie est fortement modifiée par des facteurs environnementaux et immunologiques avec le rôle récemment identifié du microbiote intestinal en physiopathologie <sup>(2)</sup>. Ces maladies affectent les jeunes en général avec parfois des complications invalidantes <sup>(1, 3, 4)</sup>.

Leur traitement dépend depuis longtemps des salicylates, de la corticothérapie (CTC) et de la thiopurine et jusqu'au jour d'aujourd'hui, il n'en existe aucun autre traitement radical.

Cependant, l'avènement des traitements biologiques a révolutionné leur prise en charge et a ouvert une nouvelle ère permettant d'espérer un meilleur contrôle de ces maladies en modifiant l'histoire naturelle <sup>(5)</sup>.

Les traitements biologiques représentent toutes les substances, qui sont produites et purifiées à partir de l'utilisation d'organismes vivants modifiés ou d'animaux à des fins thérapeutiques, ils sont souvent dérivées de molécules biologiques naturelles <sup>(6)</sup>. La thérapie biologique, en particulier les anti-TNF $\alpha$ , occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique des MICI <sup>(7, 8)</sup>. L'Infliximab (IFX) est la première molécule utilisée pour traiter la maladie de Crohn depuis la fin des années 1990. D'autres thérapies biologiques se sont également révélées efficaces dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : l'Adalimumab (ADA), le Certolizumab Pégol et les anti-intégrines tels que le Védolizumab et récemment IL12 / IL23 (Ustékunimab). Ces thérapies font l'objet de nombreuses études cliniques à travers le monde afin de déterminer leur tolérance, leur efficacité et leur position dans la stratégie thérapeutique <sup>(9, 10)</sup>. Le recours à la biothérapie dans la prise en charge des MICI constitue une alternative thérapeutique dans les formes résistantes d'une part et en cas d'intolérance au traitement conventionnel d'autre part. Son efficacité est prouvée par la réduction du nombre d'hospitalisation par malade mais aussi la réduction des cas nécessitant une sanction chirurgicale.

---

## **PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE**

---

# Chapitre I : Histoire naturelle des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

L'évolution des MICI est habituellement imprévisible ; elle passe par des périodes de rémission alternant des périodes de rechutes progressives d'intensité variable et des périodes de progression chronique active <sup>(11)</sup>. Il est important pour décider d'une stratégie thérapeutique, de mieux informer le patient de pouvoir prendre en compte le pronostic spontané, c'est-à-dire la véritable histoire naturelle de la maladie, l'indication de traitement, et en particulier la chirurgie et le risque de cancer et l'espérance de vie <sup>(12)</sup>. La grande majorité des études consacrées à l'histoire naturelle de la maladie inflammatoire de l'intestin concernent la maladie de Crohn, et la possibilité de "traiter" les patients atteints de la RCH peut expliquer en partie le moindre intérêt à étudier l'histoire naturelle des maladies, indépendamment du problème spécifique du cancer, compliquant les MICI <sup>(1, 11)</sup>.

## 1.1. Maladie de Crohn

### 1.1.1. Historique

En 1913, le chirurgien écossais DALZIEL a décrit pour la première fois une description de la maladie de Crohn lorsqu'il a publié un rapport dans un journal médical écossais. Malheureusement, le journal n'était pas bien connu dans la communauté médicale <sup>(13)</sup>.

MOSSCHOWITZ et WILENSKY ont été les premiers à parler de « granulome non spécifique de l'intestin grêle » en 1923 et 1927, mais l'auteur de cette maladie en 1932 est allé au BERRILL BERNARD CROHN, le médecin américain, qui a donné son nom à la maladie avec l'aide de ses collaborateurs GINSBURG, OPPENHEIMER et BERG De l'hôpital Mount Sinai à New York. Il a signalé 14 cas de patients opérés d'une « iléite terminale », puis appelés « entérite » ou « iléite régionale ».

Il s'est avéré que les mêmes anomalies tissulaires (histologiques) ont été trouvées ailleurs dans le tube digestif, lorsque LOCKHART-MUMMERY et BASIL MORSON (pathologiste à l'hôpital St Mark's, Londres 1960) ont décrit la maladie de Crohn dans le gros intestin. Dans les années 1950, des caractéristiques périnéales ont été décrites <sup>(14)</sup>. De cela, il a été démontré que la maladie de Crohn peut affecter n'importe quelle partie du système digestif, de la bouche à l'anus, et peut également être associée à des manifestations extra-intestinales <sup>(15)</sup>.

### 1.1.2. Histoire naturelle

Comprendre le modèle anatomique d'une MC vient de l'étude des modèles de récurrence postopératoire (16, 17). Les lésions focales inflammatoires qui infiltrent l'iléon apparaissent d'abord dans les 8 jours suivant la chirurgie (18), puis les ulcères aphtoïdes au cours des trois premiers mois. Ces ulcères se propageront dans la région ou donneront des ulcères creusantes. Ces anomalies précèdent la survenue de sténoses (16), qui peuvent elles-mêmes être associées à des fistules (19, 20).

Les symptômes cliniques surviennent 2 à 3 ans après le début des anomalies anatomiques (17). Au cours du développement de la maladie, les lésions inflammatoires peuvent toucher toutes les zones du tube digestif de la bouche à l'anus, avec prédilection l'iléon et le côlon distal(19).

Vingt à 30 % des patients présentent au début de leur maladie des lésions anopérinéales (LAP), 50 % en auront au cours de leur suivi (21). Ces lésions entraînent de nombreuses complications nécessitant un drainage chirurgical, le risque d'incontinence anale est possible (21).

L'atteinte de l'intestin grêle peut-être compliquée dès le diagnostic ou dans les années suivantes, par l'apparition d'un abcès ou d'une fistule, ou par une sténose se compliquant d'une fistule (17). La MC est classée selon la classification de Montréal (Tableau 1) qui dépend de la localisation de l'atteinte, de son phénotype (inflammatoire, sténose ou fistulisant) et de l'âge auquel la maladie a été découverte (19). Les complications périnéales n'ont pas été prises en compte (19).

**Tableau 1:** Classification de Vienne et de Montréal pour la MC.

	Vienne	Montréal
<b>Age au diagnostique</b>	A1 : < 40 ans A2 : ≥ 40 ans	A1 : < 16ans A2 : entre [17 – 40] ans A3 : ≥ 40 ans
<b>Topographie</b>	L1 : iléale L2 : colique L3 : iléo-colique L4 : tractus gastro-intestinal supérieur	L1 : iléale L2 : colique L3 : iléo-colique L4 : tractus gastro-intestinal supérieur
<b>Phénotype</b>	B1 : non sténosant ; non pénétrant B2 : sténosant B3 : pénétrant	B1 : non sténosant ; non pénétrant B2 : sténosant B3 : pénétrant P : atteint ano-périnéale

Elle peut être associée à des atteintes extra-digestives dans 43% des cas, les plus fréquents sont rhumatismales, dermatologiques, ophtalmologiques (22).

Le taux de mortalité chez les porteurs de la MC a augmenté de manière significative par rapport à la population générale (HR = 1,52). Cette mortalité peut être attribué à la maladie elle-même par malnutrition, au tabagisme et aux complications thérapeutiques telles que la chirurgie(19).

## **1.2. Rectocolite hémorragique**

### **1.2.1. Historique**

Il est encore difficile de revenir aux premières descriptions de la RCH. Cependant, l'hypothèse d'une telle maladie semble être apparue au cours du siècle, à partir de la théorie microbienne(23).

SIR SAMUEL WILKES, au 18<sup>ème</sup> siècle (1859), a décrit le cas d'une femme de 42 ans qui est décédée dans les mois suivants d'une colite (24).

Au début du 19<sup>ème</sup> siècle, un peu plus de 300 patients étaient diagnostiqué comme porteurs d'une RCH alors appelés colite ulcéreuse au London Hospital(25). Des conséquences de la maladie étaient déjà décrites comme l'augmentation de la prévalence des cancers du côlon chez ces patients (25).

### **1.2.2. Histoire naturelle**

RCH s'étend en amont du rectum au côlon. Les lésions sont étendues et superficielles. Selon une étude norvégienne prospective (26), dans un tiers des cas la RCH affectant le rectum, dans un tiers des cas jusqu'au côlon gauche, une pancolite est observée dans 25% des cas. Le rectum est atteint dans tous les cas de RCH de l'adulte (27). Après 20 ans d'évolution 50% des patients auront une pancolite (28). Le diagnostic peut être posé par erreur et corrigé dans 5 à 10% des cas après 25 ans d'évolution (29). La maladie évolue par rechutes qui alternent avec des périodes de rémission. Les symptômes peuvent être légers et peuvent aller jusqu'à une colite aiguë sévère engageant le pronostic vital ou conduisant à une colectomie dans les situations d'urgence. Des manifestations extra-intestinales ont été trouvées chez 31% des patients au cours de la maladie (22).

Les décès de patients atteints de RCH ne sont pas différents de ceux de la population générale (30).

La RCH est répertoriée selon la classification de Montréal (Tableau 2) qui, contrairement à la MC, ne comprend que l'étendue de la maladie (rectite, colite gauche, pancolite) (19).

**Tableau 2** : La classification de Montréal de l'extension RCH.

Étendu	Topographie
<b>E1 : Rectite</b>	Atteint limité au rectum
<b>E2 : Colite gauche</b>	Atteint en dessous de l'angle colique gauche
<b>E3 : Pancolite</b>	Atteint dépassant l'angle colique gauche

### 1.3. Risque de cancer et espérance de vie

Le risque de développer un cancer a fait l'objet de nombreuses études avec des résultats parfois contradictoires (31, 32). À l'échelle mondiale, le risque de développer un cancer est plus élevé au cours de la RCH que de la MC, mais il est similaire si nous comparons uniquement les MC coliques avec la RCH (33).

Le risque de cancer colorectal (CCR) est significativement plus élevé chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive (CSP) associée à la RCH, sans connaître le mécanisme de physiopathologique pour expliquer cette association (34).

La réduction du risque de CCR par la prescription de dérivés salicylés, démontrée dans certaines études (35), doit être confirmée par des études de cohorte ou mieux par des études prospectives (11).

L'espérance de vie des malades atteints de MC est selon les études soit normale, soit légèrement diminuée par rapport à celle d'une population témoin (30, 36), alors que l'espérance de vie semble normale au cours de la RCH.

En général, les patients présentant une MICI, malgré une mauvaise qualité de vie, peuvent mener une vie proche de la normale (11), même s'ils ont une morbidité accrue, en particulier au niveau osseux avec une augmentation de 40 % de l'incidence des fractures (37).

---

## Chapitre II : Prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

### 2.1. Introduction

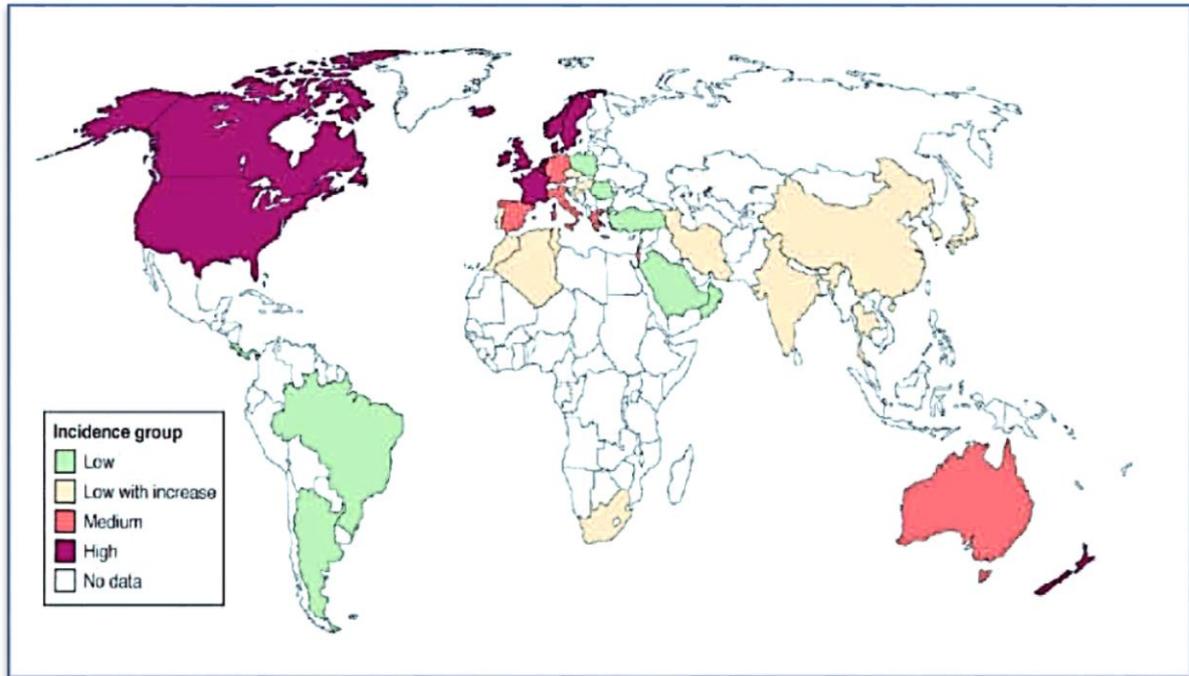
La MICI est une maladie chronique et obstructive (38, 39). Malgré les récents progrès dans la prise en charge des patients atteints, le recours à la chirurgie et à l'hospitalisation reste élevé. De plus, l'inflammation de l'intestin prédispose à un risque accru de CCR (40, 41). À l'ère des thérapies biologiques, les nouveaux objectifs thérapeutiques incluent l'induction et le maintien de la cicatrisation des muqueuses (12). En fait, la guérison des muqueuses peut changer l'histoire naturelle des RCH et des MC en réduisant le besoin de chirurgie et d'hospitalisation (12, 42). Elle contribue également à prévenir le développement de complications à long terme telles que le CCR dans la RCH et la destruction intestinale dans la MC (12). Même si l'endoscopie reste l'examen de référence, l'utilisation de l'imagerie, notamment l'IRM et l'échographie, augmente car elle permet d'éviter l'exposition aux rayonnements et aux endoscopies fréquentes (43). Pour détecter la dysplasie, la chromo-scopie avec biopsies cibles est la procédure de surveillance préférée (42). L'alternative est des biopsies étagées et ciblées.

### 2.2. Épidémiologie des MICI

La maladie inflammatoire chronique de l'intestin varie considérablement selon les pays, elle est plus élevée en Europe du Nord et en Amérique du Nord (44). L'incidence de la MC est généralement inférieure à la RCH. Le Canada (45) et certains pays européens (en particulier la France et la Belgique) (46) sont les seuls pays où l'incidence de la MC est plus élevée que la RCH (11). La prévalence de la maladie inflammatoire de l'intestin tend à croître plus lentement voire à se stabiliser depuis les années 1980 dans les pays développés (19), on note l'émergence des MICI dans les pays où elles n'étaient pas présentes auparavant (Corée, Chine, Inde, Iran, Liban, Thaïlande, Afrique du Nord ...) (47). En plus d'une augmentation dans les pays à faible taux d'incidence (Japon) (48). Dans tous les pays (11), l'apparition de la RCH précède toujours l'apparition de la MC de dix ans (Figure 1).

Le *sex-ratio* varie entre les deux affections. La MC est plus fréquente chez les femmes, tandis que la RCH est plus fréquente chez les hommes (1).

L'incidence d'âge maximale se situe entre 20 et 29 ans pour la MC et entre 20 et 39 ans pour la RCH avec un profil d'incidence en fonction de l'âge et du sexe très différent entre les 2 affections (11). L'incidence maximale d'une MC est la même chez les deux sexes, au contraire, l'incidence de la RCH chez les deux sexes augmente, puis diminue rapidement chez les femmes, alors qu'elle est encore relativement élevée jusqu'à la soixantaine chez les hommes.



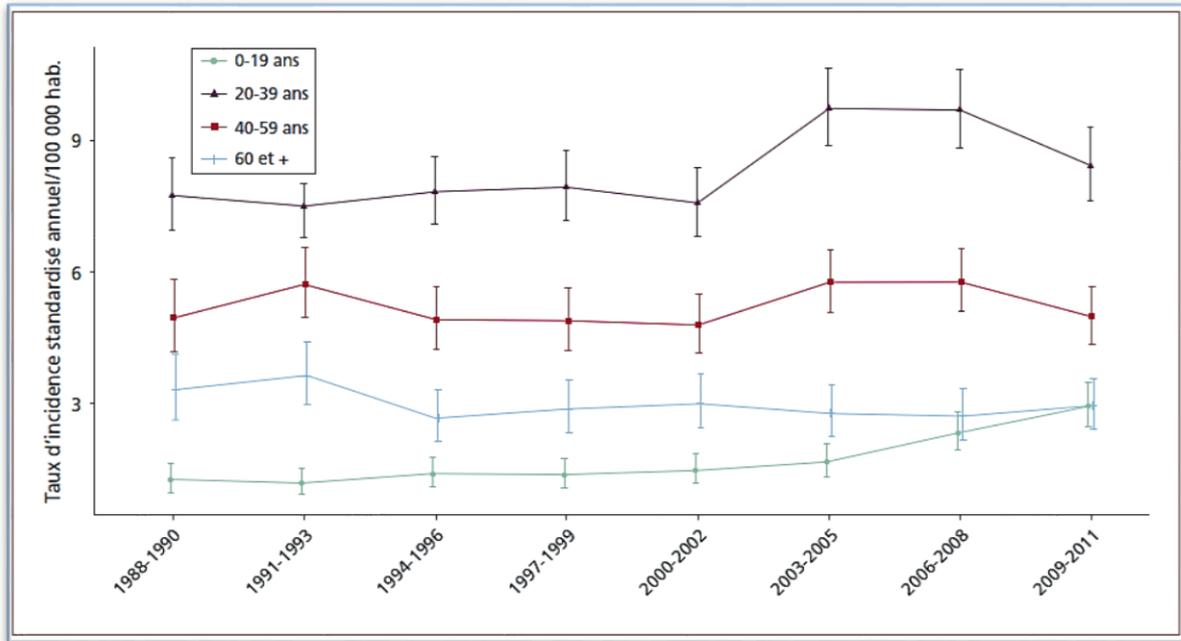
**Figure 1** : Carte mondiale de l'incidence des MICI.

La couleur rouge réfère à une incidence annuelle supérieure à 10/100 000, la couleur orange à une incidence entre 5 et 10/100 000, la couleur verte à une incidence inférieure à 4/100 000, la couleur jaune à une incidence croissante.

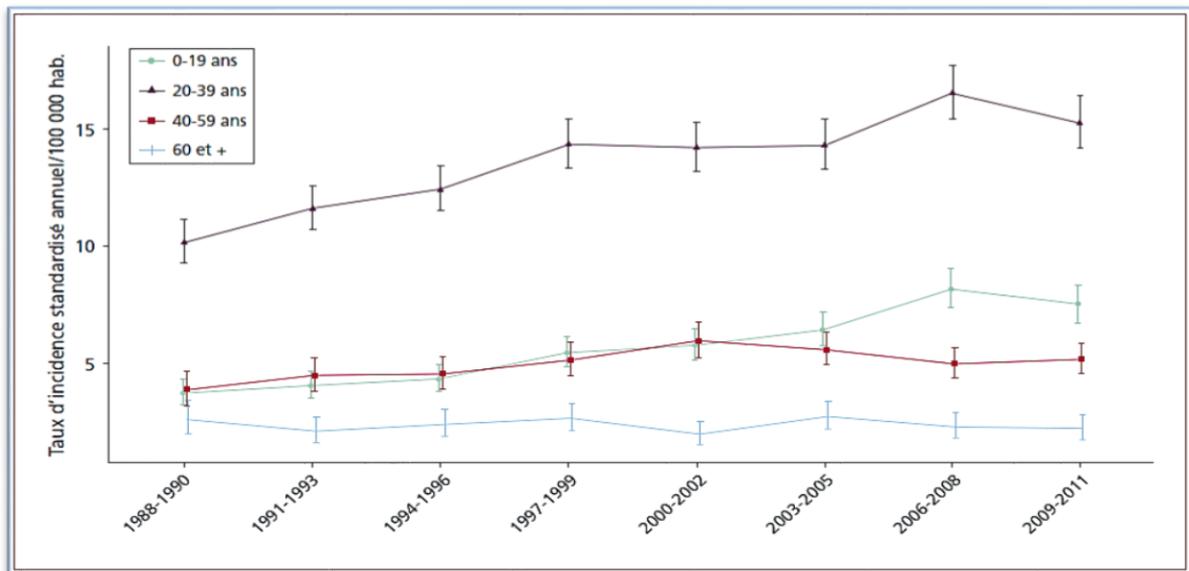
L'absence de couleur indique l'absence de données <sup>(19)</sup>.

Le registre EPIMAD a publié une étude épidémiologique sur les MICI de 1988 à 2014 : l'incidence de la MC est augmentée, tandis que le taux d'incidence de RCH était stable <sup>(49)</sup> (Figure 2 ; Figure 3). On note aussi une augmentation significative de l'incidence des MICI chez les adolescents (10 à 16 ans) <sup>(49)</sup>.

La proportion de patients diagnostiqués pendant plus de 9 mois après l'apparition des symptômes a diminué avec le temps <sup>(35)</sup>. Depuis la création du registre, les gastroentérologues ont réalisé de plus en plus une exploration gastro-intestinale complète endoscopique et radiologique<sup>(35)</sup> ; (76,9 % en 1988-1990 contre 86,5 % en 2006-2007).



**Figure 2** : Incidence standardisée de la rectocolite hémorragique selon l'âge au diagnostic selon le registre EPIMAD.



**Figure 3** : Incidence standardisée de la maladie de Crohn selon l'âge au diagnostic selon le registre EPIMAD.

## En Algérie

Peu d'étude épidémiologique sur les MICI qui ont été faites ; on a retrouvé 3 études :

Première étude multicentrique qui a débutée du 1er janvier 1981 jusqu'au 31 décembre 1985 et qui s'est intéressée à l'étude des MICI dans la région du grand Alger (1.381.636 habitants) faite par Pr. KAMOUNI<sup>(50)</sup>.

Deuxième étude de Pr. BALAMENE basé sur l'aspect épidémiologique et anatomopathologique de la maladie de Crohn seulement dans la région du grand d'Alger période 2003-2006.

330 cas des MICI pour population de 3700 000 habitant ; dont 171 cas (51.8 %) de la MC ; avec incidence annuelle de 1.49 par 105 hab./an pour la MC et 1.38 par 105 hab./an et prévalence globale de 22.3 par 105 hab./an pour la MC et 20.7 par 105 hab./an pour la RCH<sup>(51, 52)</sup>.

La troisième étude de Pr. HAMMADA intéressant la région du Nord Est Algérien ; pendant cinq ans (2003-2007), 299 cas des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dont 180 cas (60,20 %) de la MC ,100 cas (33,44 %) de la RCH et 19 cas (6,35 %) de colite chronique inclassable avec un taux d'incidence annuelle variant de 3,45/100 à 7,2/100 000hab/an pour la MC et de 2,76 à 5,12/100 000 hab./an pour la RCH<sup>(50)</sup>.

La prévalence au 31 décembre 2007 de la MC est de 19/100 000hab et celle de la RCH de 11/100 000hab pour la période de l'étude.

Le sexe *ratio* (F/H) est de 1,1 et de 1,3 pour la MC et la RCH respectivement<sup>(50)</sup> signant d'une façon générale la prédominance féminine.

### 2.3. Physiopathologie des MICI

La physiopathologie de la MICI n'est pas encore bien comprise, y compris les facteurs génétiques, les réponses immunitaires et inflammatoires anormales et les facteurs environnementaux<sup>(4)</sup> qui conduisent à l'inflammation et aux lésions.

#### 2.3.1. Rôle de la génétique

Il existe des preuves évidentes d'une contribution génétique aux maladies inflammatoires de l'intestin, en particulier pour les MC<sup>(5)</sup>. Avoir un frère atteint a augmenté le risque de la maladie de plus de 26 fois<sup>(53)</sup>. Actuellement, 8 à 10% des patients atteints ont un ou plusieurs parents atteints<sup>(54)</sup>. Lorsqu'un parent est touché, le risque de transmission est d'environ 5,6% pour les parents au premier degré<sup>(54)</sup>. Si les deux parents sont touchés, ce risque est de 36%.

---

Le gène CARD 15 / NOD2 sur le chromosome 16 a un rôle dans le développement de la maladie de Crohn. Ce gène est muté chez seulement 50% des patients et dans 20% des cas chez les personnes en bonne santé<sup>(55)</sup>. Les études réalisées sur des jumeaux monozygotes montrent que dans 20 à 62 % des cas, le jumeau non atteint ne développe pas la maladie<sup>(56)</sup>, ce qui implique l'existence d'autres facteurs favorisants<sup>(54)</sup>.

L'histoire familiale des MICI est le principal facteur de risque pour RCH. Lorsqu'un parent a une RCH, le risque de développer la maladie est estimé à 1,6 %. Si les deux parents sont touchés, le risque de développer une RCH dans la vie sera de 36 %.

Le taux de correspondance RCH entre deux jumeaux homozygotes n'est que de 6 à 19 %. L'antigène HLA DR2 est associé à la maladie très probablement<sup>(57)</sup>.

### 2.3.2. Rôle de l'immunité

Le système immunitaire protège le corps contre un large éventail des facteurs étrangers. Il induit deux types de réponses de défense : la réponse innée et la réponse acquise ou adaptative<sup>(5)</sup>.

La réponse immunitaire innée est la première ligne de défense contre l'infection et provoque également une réponse immunitaire adaptative. Elle n'est pas spécifique, elle est réalisée rapidement après une stimulation étrangère, mais elle ne confère pas d'immunité permanente (mémoire)<sup>(5, 58)</sup>. Il est efficace grâce à de nombreux types cellulaires tels que les cellules épithéliales, les neutrophiles, les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages et les cellules NK ("*Natural killer*" ou *Natural killer cells*)<sup>(58)</sup>. Ces cellules travaillent ensemble pour stimuler l'inflammation en sécrétant des cytokines, des produits chimiques et des agents antimicrobiens. Cela conduit à une phagocytose des cellules et micro-organismes infectés, affichant l'antigène des cellules T et provoquant la réponse immunitaire acquise<sup>(59)</sup>.

La réponse immunitaire acquise comprend les lymphocytes B et T qui, lorsqu'ils sont activés, produisent des effets : cytokines et anticorps. Contrairement à la réponse innée, cette réponse est très spécifique et offre une immunité à long terme. Il est reconnu que cette réponse est la plus impliquée dans les maladies inflammatoires de l'intestin<sup>(59)</sup>. Des études ont également montré une augmentation considérable du nombre de lymphocytes B et donc de la quantité d'immunoglobulines émises dans les fluides corporels, deux fois pour les IgA, 5 fois pour les IgM et 30 fois pour les IgG <sup>(5, 60)</sup>.

Les lymphocytes T naïfs (Th0) sont capables, après activation, de se différencier en lymphocytes Th1 ou Th2 ou même en lymphocytes Th17<sup>(61)</sup>.

Le MC est produit par la réponse excessive de CD4 + LT T1 (Th1) qui produit de grandes quantités d'interféron sous le contrôle d'Interleukine 12 (IL12) et par lymphocytes Th17 sous

contrôle d'Interleukine 23 (IL23)<sup>(5)</sup>, tandis que RCH est plutôt associé à un profil de cytokines Th2 avec une production accrue d'IL4 et IL13 (Figure 4).

Les recherches ont notamment porté sur le rôle central du facteur de nécrose tumorale (TNF).

Le TNF "est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages et dans une moindre mesure par le LT<sup>(62)</sup>. Ses gènes sont situés sur le chromosome 6 près du complexe majeur d'histocompatibilité.

Le TNF" est un hétéro-trimère composé de 3 chaînes de 17 kilos Dalton. La transcription est activée par le facteur nucléaire kappa B, et elle est régulée par divers modificateurs tels que les cytokines. Les parties et membranes solubles sont biologiquement actives et peuvent interagir avec les récepteurs de type 1 et 2 (TNFR1 et 2). Le TNFR1 se trouve essentiellement sur toutes les cellules à l'exception des globules rouges, tandis que le TNFR2 se trouve principalement sur les cellules hématopoïétiques et endothéliales. Le TNF soluble est préférentiellement lié au TNFR1 et le TNF membranaire sur TNFR2<sup>(63)</sup>.

Le TNF joue un rôle pivot dans le développement de l'inflammation. Il provoque la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1beta, IL-6) et de protéines réactives inflammatoires C (CRP). Sa production est accrue dans les MICI (62) (Figure 4). On retrouve une augmentation du taux muqueux de son acide ribonucléique messager (ARNm) par polymérase Chain réaction (PCR), en hybridation in situ et par culture d'organe<sup>(64)</sup>. Ses rôles sont multiples et incluent notamment le phénomène d'apoptose (ou mort cellulaire programmée). Ce mécanisme physiologique permet d'éliminer les cellules en cours de destruction et de protéger les tissus environnants des infections produites par les enzymes qui analysent les protéines cytoplasmiques. Quel que soit le phénomène d'apoptose, il reste probable que d'autres fonctions du TNF restent à découvrir<sup>(19)</sup>.

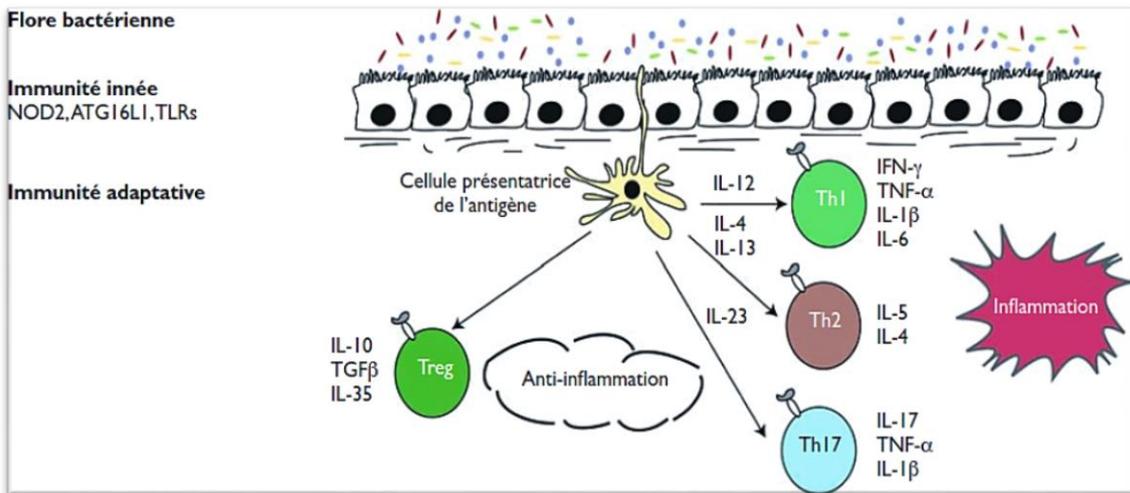


Figure 4 : Pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

### 2.3.3. Rôle de la flore intestinale

Le microbiote intestinal connu sous le nom de la dysbiose, définie comme un déséquilibre entre les bactéries «protectrices» et les bactéries «délétères», est un outil de recherche en cours pour comprendre la physiopathologie des MICI (2, 65).

Dès les premières descriptions de la MC et de la RCH (66), il a été supposé que la flore commensale ou des agents infectieux avaient un lien avec la pathogenèse et l'évolution clinique des maladies inflammatoires de l'intestin.

Outre la dysbiose, certains microorganismes sont suspectés de jouer le rôle de déclencheurs de la MICI tels que *Mycobacterium Avium ssp paratuberculosis*, *Escherichia coli adhérents invasifs* (AIEC)(67).

De nombreuses études ont montré une diminution du nombre d'espèces bactériennes retrouvées dans le microbiome intestinal chez les patients atteints des MICI(68). La microflore entérique peut stimuler la réponse immunitaire soit par des adjuvants, soit par des antigènes. Les adjuvants stimulent une réponse immunitaire innée, tandis que les antigènes microbiens stimulent la prolifération clonale des populations de lymphocytes T(5, 69, 70).

### 2.3.4. Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs environnementaux ont été étudiés (4), mais les seuls dont la responsabilité soit établie sont le tabac et l'appendicectomie.

#### 2.3.4.1. Tabagisme

Le tabac protège de la rectocolite hémorragique et en atténue l'évolutivité mais favorise la survenue d'une maladie de Crohn et en aggrave l'évolution (71,72). La rectocolite hémorragique survient 2,5 fois moins chez les fumeurs (risque réduit de 40 %) que chez les sujets n'ayant jamais

fumé (73). À l'inverse, les ex-fumeurs ont un risque 1,7 fois plus élevé (risque augmentée de 70 %) de développer une rectocolite hémorragique que les non-fumeurs, surtout pendant les deux années suivant le sevrage(71). Cet effet protecteur est corrélé positivement à la quantité de cigarettes consommée et semble plus important chez les hommes. Les effets protecteurs du tabagisme passif restent controversés (72).

La maladie de Crohn survient deux fois plus souvent chez les fumeurs ; 50 à 60 % des patients sont fumeurs au moment du diagnostic(71). Cependant, lorsque deux frères ont l'un une maladie de Crohn et l'autre une rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn survient presque toujours chez des fumeurs et la rectocolite hémorragique chez des abstinents(4), le tabac orientant dans ce cas l'expression phénotypique(74). Le tabagisme passif dans l'enfance, mais pas à l'âge adulte, pourrait augmenter le risque de maladie de Crohn(75). Le sevrage réduit le risque de rechutes de maladie de Crohn de moitié dès la première année(75). Le tabac pourrait favoriser la survenue de micro-thromboses, aggravant les lésions de maladie de Crohn(4).

#### 2.3.4.2. Appendicectomie

L'appendicectomie réduit le risque de RCH de 70 % dans le cas d'une intervention avant l'âge de 20 ans pour une appendicite aiguë ou une lymphadénite mésentérique(76, 77).

L'appendicectomie peut augmenter le risque de développer la maladie de Crohn, mais cet effet est en partie discuté car le schéma d'appendicite aiguë est une forme classique d'entrée dans la maladie(78). Le mécanisme de l'effet protecteur de l'appendicectomie est inconnu(4).

#### 2.3.4.3. Autres facteurs

##### Contraceptifs oraux

Le risque relatif de développer une MICI chez les patientes sous contraceptifs oraux est respectivement de 1,46 et 1,28 pour la MC et RCH, ce qui est un effet modéré (79). Ce risque dépend du moment de l'exposition et de la dose. En revanche, l'utilisation de contraceptifs oraux ne semble pas influencer le développement d'une maladie inflammatoire de l'intestin(80).

Les contraceptifs oraux peuvent contribuer aux lésions de la maladie de Crohn en favorisant les lésions thrombotiques vasculaires gastro-intestinales(4).

##### Les habitudes alimentaires

Peuvent expliquer les différences de risque de syndrome du côlon irritable(4). De plus, le régime alimentaire, qui a profondément changé au cours des cinquante dernières années, est peut-être le facteur le plus influent sur la formation et l'activité du métabolisme de la flore intestinale, agissant indirectement sur les interactions hôte / bactérie/ Réponse immunitaire.

La corrélation la plus cohérente est qu'elle se situe entre l'augmentation de la consommation de saccharose et l'apparition de la maladie de Crohn(81), car elle s'est avérée deux fois

---

plus élevée chez les patients au moment du diagnostic et ce indépendamment du tabagisme.

### **Stress**

Les patients accusent souvent un problème psychosocial, le « stress », une caractéristique de leur personnalité ou des facteurs psychologiques dans la survenue et l'évolution de leur maladie entretenant l'idée de son origine psychosomatique <sup>(82)</sup>. Cependant, une étude récente n'a montré aucun effet sur les événements de vie traumatisants sur l'apparition de la maladie de Crohn ou de la RCH<sup>(4)</sup>.

### **Hygiène infantile**

Un niveau plus élevé d'hygiène infantile peut être associé à un risque accru de la MICI.

Au contraire, les enfants vivant dans un environnement défavorisé en contact avec des infections bactériennes et / ou parasitaires seront protégés grâce à une meilleure "éducation" de leur système immunitaire<sup>(83)</sup>. Une fréquence accrue d'infections périnatales et infantiles et une exposition accrue aux antibiotiques infantiles ont été rapportées chez les patients atteints de MICI <sup>(84)</sup>.

Le rôle de l'allaitement reste controversé : protecteur<sup>(85)</sup>, sans effet ou même facteur de risque dans une étude française récente<sup>(4, 86)</sup>.

### **Virus de la rougeole**

Le virus de la rougeole était soupçonné d'augmenter l'incidence de la maladie de Crohn dans les années 1950, parallèlement à l'épidémie de rougeole<sup>(87)</sup>. Cette hypothèse a été renforcée en décrivant des cas de maladie de Crohn aiguë chez des enfants dont la mère avait la rougeole pendant la grossesse<sup>(88)</sup>. D'autres agents infectieux directement impliqués comprennent les mono-virus *Listeria*, *Candida albicans* et surtout les porteurs de mycobactéries <sup>(89)</sup>.

## **2.4. PEC diagnostic des MICI**

### **2.4.1. Maladie de Crohn**

La maladie de Crohn est définie comme une maladie inflammatoire de l'intestin qui peut toucher l'ensemble du tube digestif "de la bouche à l'anus", partiellement, de façon volontiers plurifocale et transmurale (toutes les couches de la paroi du tube digestif)<sup>(54, 90)</sup>. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions plus ou moins complètes et plus ou moins prolongées<sup>(5, 54)</sup>. L'inflammation chronique de la paroi intestinale entraîne une perte de la fonction physiologique et une modification morphologique de l'intestin<sup>(5)</sup>.

#### **2.4.1.1. Circonstances du diagnostic**

En pratique, il n'existe aucun test permettant d'affirmer à lui seul l'existence ou non d'une MC et son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments<sup>(91)</sup> cliniques, biologiques, radiologiques, endoscopiques et histologiques.

### 2.4.1.1.1. Présentation clinique

Le tableau clinique le plus classique est ce pseudo-appendiculaire. Il peut révéler l'atteinte iléocœcale de la maladie de Crohn <sup>(54)</sup>, qui est le plus fréquent.

Le diagnostic peut être fait sur le scanner en salle d'urgence <sup>(54, 91)</sup>, retrouvant un épaississement de la dernière anse iléale, parfois associé à un épaississement du cœcum et des adénopathies mésentériques. Elle peut également être mentionnée lors d'une « appendicectomie blanche » par le chirurgien, ou par un pathologiste dans le cas d'un gros granulome épithélial cellulaire sans nécrose retrouvé sur la pièce d'appendicectomie<sup>(54, 91)</sup>.

Il existe lors des interrogatoires, au moment du diagnostic des symptômes gastro-intestinaux chroniques antérieurs avec des douleurs abdominales plus ou moins associées à la diarrhée, surtout en cas d'une atteinte colique<sup>(90)</sup>. Une altération de l'état général, de la fièvre ou une malabsorption peuvent étayer le diagnostic<sup>(91)</sup>.

Lésions périnéales anales (fissures, pseudo marisque inflammatoire, fistules, abcès) présentes chez 10 à 15 % des patients au moment du diagnostic (Tableau 3)<sup>(92)</sup>.

**Tableau 3** : Classification anatomique élémentaire des lésions anopérinéales de la maladie de Crohn dite de Cardiff et Hughes (classification UFS)

<b>U : Ulcérations</b>	<b>F : Fistule/Abcès</b>	<b>S : Sténoses</b>
<b>0 : Absence</b>	<b>0 : Absence</b>	<b>0 : Absence</b>
<b>1 : Fissure superficielle</b> a) Antérieure ou postérieure b) Latéral c) Pseudo marisque	<b>1 : Basse/Superficielle</b> a) Périnéale b) Ano-vulvaire/scrotale c) Inter sphinctérienne d) Ano-vaginale	<b>1 : Sténose réversible</b> a) Spasme du canal anal b) Diaphragme du bas rectum c) Spasme avec douleur sévère, sans sepsis identifiable
<b>2 : Ulcère profond</b> a) Canal anal b) Bas rectum c) Avec extension périnéale	<b>2 : Haute</b> a) Borgne, supralévatorienne b) Haute directe c) Haute complexe d) Recto-vaginale d) Iléo périnéale	<b>2 : Sténose irréversible</b> a) Sténose anale b) Fibrose sténosante extra rectale

Parfois, des manifestations extradigestives ont été observées pendant la MICI<sup>(93)</sup>. Ils sont principalement contemporains de l'atteinte digestive. Ils sont cutanés (ganglion érythémateux, pyodermite gangréneuse), ophtalmologie (sclérite, uvéite, kératite), arthrose (arthropathie vertébrale, arthrite cardiaque), hépatite biliaire (cholangite sclérosante primitive). Le risque de thromboembolique augmente et doit être évité chez les patients hospitalisés atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin<sup>(4)</sup>.

---

Le risque d'ostéoporose et de fractures augmente du fait de l'inflammation (effet direct des cytokines sur les cellules osseuses) et de la corticothérapie<sup>(94)</sup>. Elle doit être détectée chez tout patient qui commence une corticothérapie<sup>(95)</sup>. La carence en vitamine D doit être vérifiée et traitée. Récemment, la prévalence de l'ostéoporose a diminué, probablement en raison des traitements anti-TNF-alpha actuels<sup>(96)</sup>.

#### **2.4.1.1.2. Présentation paraclinique**

##### **2.4.1.1.2.1. Biologie**

Un syndrome inflammatoire avec augmentation de la protéine C réactive (CRP) a été observé au moment de l'apparition de la maladie<sup>(90)</sup>, mais la CRP peut rester normale chez certains patients.

Anémie est fréquente, de mécanisme inflammatoire et/ou carenciel martial, en vitamine B12 ou en folates<sup>(90, 91)</sup>. Une hypo albuminémie peut être observée chez les patients souffrant de malnutrition et / ou d'infections sévères.

Les tests sérologiques tels que les dosages des anticorps péri nucléaires anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (pANCA) et des anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) ne sont pas utiles pour le diagnostic, mais plutôt pour faire la distinction entre la RCH et la MC dans les colites difficiles à classer<sup>(54, 97)</sup>. L'augmentation des taux d'ASCA présente une bonne spécificité (96 à 100 %) pour le diagnostic de la maladie de Crohn mais une faible sensibilité (environ 50 %). L'augmentation des pANCA est plus fréquente chez les patients atteints de RCH ou de maladie de Crohn colique.

Une coproculture est réalisée avec recherche systématique de la toxine de Clostridium difficile et examen parasitaire des selles est réalisée systématiquement<sup>(90)</sup>. Recherche le cytomégalovirus CMV par PCR (polymérase Chain réaction) est effectuée chez des patients immunodéprimés, la colite à CMV pouvant mimer la colite inflammatoire<sup>(98)</sup>. Devant une iléite isolée *Yersinia enterocolitica* et *Campylobacter jejuni* doivent être éliminées, même la tuberculose<sup>(90)</sup>.

La concentration fécale de calprotectine est une mesure indirecte de la pénétration de la muqueuse gastro-intestinale par les neutrophiles. L'augmentation de la calprotectine fécale est associée à l'activité inflammatoire de la maladie inflammatoire de l'intestin. Elle est utile pour évaluer la réponse au traitement. Ce dosage est de plus en plus utilisé comme marqueur non invasif de cicatrisation muqueuse<sup>(54, 97)</sup>.

La calprotectine est un marqueur fiable et sensible des inflammations intestinales, ce qui est utile pour diagnostiquer et surveiller correctement les patients atteints de MICI<sup>(99)</sup>. Son utilisation est devenue nécessaire non seulement dans les essais thérapeutiques mais aussi dans des nombreuses situations cliniques quotidiennes au cours de la prise en charge des MICI. Ses performances dépassent celles du CRP mais sa fiabilité est conditionnée à la qualité du recueil de selles

(Tableau 4), et l'interprétation de ses résultats nécessite la connaissance de seuils qui diffèrent selon la question clinique posée (Tableau 5)<sup>(99)</sup>.

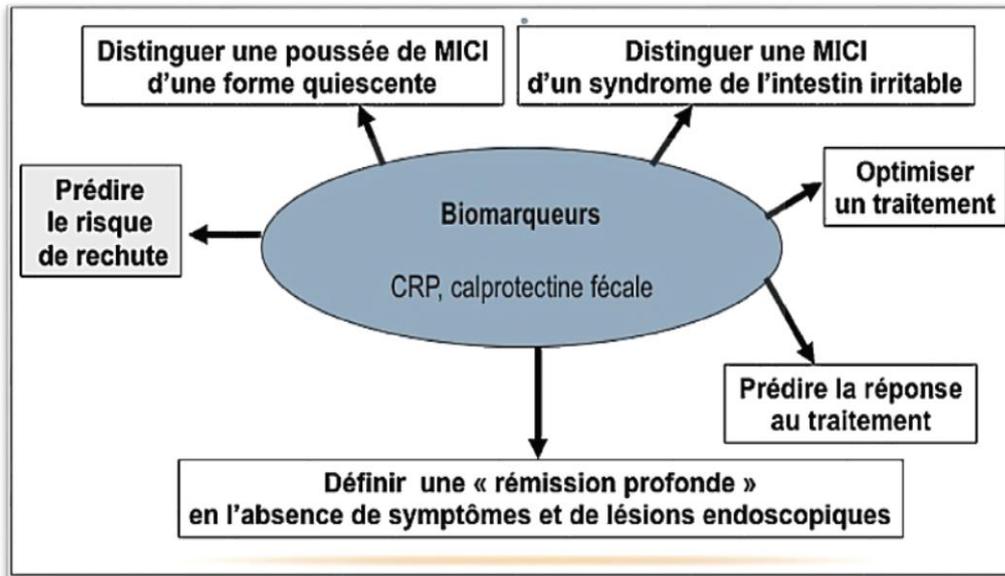
**Tableau 4:** Conditions d'obtention et d'interprétation fiables de la calprotectine fécale.

• Informer le patient des conditions de conservation du prélèvement de selles (< 72 h à température ambiante)
• Proposer systématiquement un kit de prélèvement de selles pour limiter la contamination par l'eau de toilettes et les urines
• Connaître les facteurs confondants susceptibles d'augmenter le taux de calprotectine
• Toujours réaliser les dosages d'un patient donné dans le même laboratoire pour limiter la variabilité inter-essai
• Connaître les valeurs des seuils de calprotectine en fonction de l'indication et de la question clinique posée
• Confirmer l'élévation de la calprotectine fécale par un nouveau prélèvement chez un patient asymptomatique avant tout changement de traitement

**Tableau 5 :** Interprétation des concentrations de calprotectine fécale selon la situation clinique.

Situation clinique	Seuil retenu
Distinction entre une pathologie fonctionnelle (SII) et organique	50 µg/g de selles
Distinction d'une MICI en poussée ou non	250 µg/g de selles
Prédiction d'une rechute chez un patient asymptomatique	250 µg/g de selles
Évaluation de la cicatrisation muqueuse	100-250 µg/g de selles
Prédiction d'une réponse thérapeutique	150-300 µg/g de selles
Identification d'une récurrence endoscopique post-opératoire d'une MC	100 µg/g de selles
Aide à l'intensification ou à la désescalade thérapeutique	250 µg/g de selles

Chez les patients atteints de MICI, une surveillance régulière de la calprotectine est utile comme paramètre objectif pour diagnostiquer d'une poussée de la maladie, prévoir la réponse au traitement, évaluer la cicatrisation des muqueuses, surveiller l'activité de la maladie et les récurrences postopératoires, évitant ainsi des examens endoscopiques répétés<sup>(99)</sup>. Il peut également aider à identifier les patients susceptibles de bénéficier de la stratégie de désescalade thérapeutique, en particulier sous biothérapie (Figure 5)<sup>(99)</sup>.



**Figure 5 :** Intérêt des biomarqueurs de l'inflammation (C-réactive protéine et calprotectine) en fonction des différents stades de prise en charge de la MICI.

#### 2.4.1.1.2.2. Imagerie

L'imagerie utilise des examens non invasifs et dirige le diagnostic avant de pratiquer un acte invasif (endoscopie)<sup>(100)</sup>. Dans la maladie de Crohn, qui est détectée par des douleurs abdominales, une tomodensitométrie de l'abdomen est souvent effectuée comme premier intention<sup>(54)</sup>. Elle pose le diagnostic devant un épaississement pariétal digestif, adénomégalies inflammatoires, infiltration mésentérique (signe appelé "peigne"). Il diagnostique aussi les complications aiguës : perforations, fistules, abcès<sup>(54, 90, 91)</sup>.

L'entéro-IRM est devenue un outil essentiel et de haute qualité dans la prise en charge de la maladie de Crohn. Elle est réalisée dans le bilan d'extension initial pour rechercher une atteinte du grêle, analyser l'inflammation transmurale et péri-intestinale, mesurer l'extension de l'atteinte, rechercher des complications telles que des sténoses, fistules, et abcès<sup>(54, 91)</sup>. Elle est également utile pour le suivi des atteintes du grêle.

#### Autres :

- ASP : intérêt uniquement dans le diagnostic des complications aiguës : syndrome occlusif, colite aigue grave. Permet de mettre en évidence la présence de lithiases biliaires ou rénales ainsi qu'une ostéopénie ou une ostéoporose<sup>(91)</sup>.
- Les examens après opacification lavement baryté en double contraste (transit du grêle) : permettant de visualiser l'interface pariétale, est maintenant supplantée par la tomodensitométrie et l'IRM.

- Échographie Abdominale : Montre une inflammation et un épaississement des parois digestives et une infiltration de la graisse en regard, sans risque de l'irradiation. Précisent l'étendu de l'atteinte digestive<sup>(90)</sup> et recherchent des complications.
- IRM pelvienne : examen de référence dans l'exploration des localisations périnéales, fistules, cartographie des trajets fistuleux et recherche de suppuration pelviennes<sup>(92)</sup>.

À l'aide de la classification de PARKS qui décrit la ou les fistules par rapport au muscle releveur de l'anus et aux sphincters du canal anal et les classe en 4 types (Tableau 6).

**Tableau 6** : Classification de PARKS.

<b>Type 1</b>	Fistule inter-sphinctérienne
<b>Type 2</b>	Fistule trans-sphinctérienne
<b>Type 3</b>	Fistule supra-sphinctérienne
<b>Type 4</b>	Fistule extra-sphinctérienne

#### 2.4.1.1.2.3. Endoscopie

Le diagnostic est confirmé lors de l'endoscopie. Une endoscopie œsogastroduodénale et une iléo-coloscopie sont réalisées au diagnostic<sup>(90, 91)</sup>.

Des lésions iléales ou coliques ont été retrouvées dans environ 80 % des cas. Des biopsies étagées systématiques doivent être réalisées en zones macroscopiquement saine et pathologique. La muqueuse iléale et/ou colorectale est ulcérée avec typiquement des intervalles de muqueuse saine, mais les lésions peuvent être continues dans les formes sévères et étendues. On observe une disparition de la trame vasculaire, un érythème, des érosions, des ulcérations aphtoïdes ou linéaires et parfois creusantes<sup>(54)</sup>. La présence des pseudopolypes inflammatoires est le reflet d'une maladie ancienne. Les lésions endoscopiques du tube digestif supérieur sont rares, mais elles doivent être prises en compte s'il y a des ulcères dans l'œsophage, l'estomac ou le duodénum<sup>(101)</sup>. Le degré de gravité de l'endoscopie doit être détaillé selon le score CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*)<sup>(102, 103)</sup> qui est recommandé en pratique clinique en 2014 (Figure 6).

	Iléon	Côlon droit	Tranverse	Côlon gauche et sigmoïde	Rectum	Somme
Ulcérations profondes (0 pour aucune, 12 si présentes)						
Ulcérations superficielles (0 si aucune, 6 si présentes)						
Surface des lésions (%) (à diviser par 10)*						
Surface ulcérée (%) (à diviser par 10)*						
Sous-total					A	
Nombre de segments explorés (totalement ou partiellement)					n	
Diviser le sous-total A par n					B	
Si sténose ulcérée : +3					C	
Si sténose non ulcérée : +3					D	
Score CDEIS					B+C+D	
*Échelle de 0 à 10.						

**Figure 6 :** Score CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity)

Le score de RUTGEERTS a été utilisé chez les patients pour la MC opérée<sup>(102, 103)</sup>; développé dans les années 1990 et qui évalue la récurrence endoscopique post-opératoire (Tableau 7).

**Tableau 7 :** Score de RUTGEERTS.

<b>Stade i 0</b>	Absence de lésions
<b>Stade i 1</b>	Ulcérations iléales aphtoïdes peu nombreuses (= 5)
<b>Stade i 2</b>	Ulcérations aphtoïdes multiples (> 5) avec muqueuse intercalaire normale ou zones isolées de lésions plus larges ou lésions confinées à l'anastomose (sur moins de 1 cm de long)
<b>Stade i 3</b>	Iléite aphtoïdes diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
<b>Stade i 4</b>	Iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose

La vidéocapsule endoscopique du grêle trouve leur place chez les patients présentant une suspicion de tableau clinico-biologique de la maladie de Crohn avec une gastroscopie et iléo-coloscopie normales. Elle peut permettre le diagnostic d'une maladie de Crohn du grêle (ulcérations aphtoïdes, ou plus creusantes) et d'en réaliser la cartographie<sup>(91)</sup>.

#### 2.4.1.1.2.4. Anatomopathologie

L'analyse histologique des biopsies permet le plus souvent de confirmer le diagnostic devant la présence d'un infiltrat diffus transmuqueux lympho-plasmocytaire associé à des ulcérations larges et fissuraires, des cryptites et abcès cryptiques, des lymphangiectasies,

et une inflammation péri-vasculaire. La présence d'une plasmocytose basale a une bonne valeur prédictive positive de MICI à la phase précoce<sup>(54)</sup>.

L'élément histologique pathognomonique de la maladie de Crohn est la présence de granulome épithéloïde et géantocellulaire sans nécrose caséuse. Ce granulome n'est jamais présent au cours de la RCH et pose définitivement le diagnostic de maladie de Crohn<sup>(54, 91)</sup>.

#### 2.4.1.2. Évaluation de l'activité dans la maladie de Crohn

L'activité de la MC est habituellement une mesure clinique évaluée selon trois scores<sup>(5)</sup> :

Le score CDAI (Crohn Disease Activity Index) ou Indice de Best<sup>(104)</sup> qui sera utilisé dans les essais cliniques au cours des développements cliniques des traitements de la MC<sup>(103, 105)</sup>. Cependant son calcul reste compliqué en pratique quotidienne (Figure 7).

<b>1. Nombres de selles liquides ou très molles :</b>	[ ] [ ] [ ] [ ] × 2 = [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>2. Douleurs abdominales :</b> (0 = aucune ; 1 = légères ; 2 = moyennes ; 3 = intenses)	[ ] [ ] [ ] × 5 = [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>3. Bien-être général :</b> (0 = bon ; 1 = moyen ; 2 = médiocre ; 3 = mauvais) ; 4 = très mauvais)	[ ] [ ] [ ] × 7 = [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>4. Autres éléments liés à la maladie :</b> Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présents :	[ ] [ ] × 20 = [ ] [ ] [ ] [ ]
<ul style="list-style-type: none"> <li>- arthrite, arthralgie</li> <li>- iritis, uvéite</li> <li>- érythème noueux, pyoderma gangrenosum,</li> <li>- stomatite aphteuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- fissure, fistule, abcès anal ou péri-rectal</li> <li>- autre fistule</li> <li>- fièvre &gt; 38 °C dans la dernière semaine</li> </ul>
<b>5. Prise d'anti-diarrhéiques :</b> (0 = non ; 1 = oui)	[ ] [ ] × 30 = [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>6. Masse abdominale :</b> (0 = absente ; 2 = douteuse ; 5 = certaine)	[ ] [ ] × 10 = [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>7. Hématocrite :</b> Hématocrite = [ ] [ ] [ ] % Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : 47 – Hte = [ ] [ ] [ ] Femmes : 42 – Hte = [ ] [ ] [ ]	× 6 = [ ] [ ] [ ]
<b>8. Poids :</b>  Poids théorique [ ] [ ] [ ] [ ] – Poids actuel [ ] [ ] [ ] [ ] Poids théorique [ ] [ ] [ ] [ ]	× 100 = [ ] [ ] [ ] [ ] × 1 = [ ] [ ] [ ]
<b>Total</b>	<b>CDAI = [ ] [ ] [ ] [ ]</b>

Figure 7 : Score CDAI (Crohn's Disease Activity Index)

L'indice d'Harvey-Bradshaw (HBI) est étroitement corrélé au CDAI<sup>(105)</sup> mais son utilisation est plus aisée en pratique quotidienne (Tableau 8)<sup>(103, 106)</sup>.

**Tableau 8** : Index de Harvey-Bradshaw.

	Valeur
<p><b>Bien-être général</b></p> <p>Bon = 0  Moyen = 1  Médiocre = 2  Mauvais = 3  Très mauvais = 4</p>	
<p><b>Douleurs abdominales</b></p> <p>Absentes = 0  Faibles = 1  Moyennes = 2  Intense = 3</p>	
<p><b>Selles liquides</b> : nombre/jour</p>	
<p><b>Masse abdominale</b></p> <p>Absente = 0  Douteuse = 1  Certaine = 2  Certaine avec défense = 3</p>	
<p><b>Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale</b> : 1 point par item présent</p>	
<p><b>Score (=somme)</b></p>	
<p><b>Score &lt; 4</b> : maladie inactive</p>	<p><b>Score [8 – 12]</b> : maladie active modérée</p>
<p><b>Score [4 – 8]</b> : maladie active minime</p>	<p><b>Score &gt; 12</b> : maladie active sévère</p>

Le consensus ECCO (*European Crohn and Colitis Organization*) a été écrit pour réduire les différences de pratiques cliniques vis-à-vis de la MC dans les différents pays européens. Il permet également d'encadrer les essais cliniques réalisés dans les pays d'Europe dans lesquels il n'existe pas encore de lignes directrices quant à la prise en charge de la MC. (Tableau 9)<sup>(107)</sup>. Les limites de ces mesures essentiellement cliniques ont été illustrées par le fort taux de réponses constaté dans les groupes placebo des essais cliniques de biothérapie récents<sup>(108, 109)</sup>.

**Tableau 9** : Graduation de l'activité selon le consensus ECCO mis à jour en 2010.

Activité minime	Activité modérée	Activité sévère
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 &lt; CDAI &lt; 220</li> <li>• 4 &lt; HBI &lt; 8</li> <li>• Patient en ambulatoire, sans gêne alimentaire et perte de poids &lt; 10 %</li> <li>• Absence de signes d'occlusion, d'hyperthermie, de déshydratation, de masse abdominale ou de sensibilité à la palpation</li> <li>• CRP habituellement modérément augmentée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 220 &lt; CDAI &lt; 450</li> <li>• 8 &lt; HBI &lt; 12</li> <li>• Vomissement intermittents ou perte de poids &gt;10 %</li> <li>• Traitement de poussées minimales inefficaces ou masse sensible</li> <li>• Absence de signes évidents d'occlusion</li> <li>• CRP élevée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CDAI &gt; 450</li> <li>• HBI &gt; 12</li> <li>• Cachexie ou occlusion évidente ou abcès</li> <li>• Symptômes persistants malgré un traitement intensif</li> <li>• CRP largement augmentée</li> </ul>

### 2.4.1.3. Complications

#### 2.4.1.3.1. Formes sténosantes

Il est souvent observé dans les atteintes iléales, après une longue évolution inflammatoire. En cas de lésion iléale, le phénotype sténosant est observé dans 15 % des cas au diagnostic et dans 43 % après 10 ans de développement <sup>(54)</sup>. L'anastomose chirurgicale est facilement exacerbée par une sténose (sténose anastomotique).

Les sténoses de la maladie de Crohn associent l'inflammation et la fibrose dans des proportions variables. Les formes inflammatoires sont principalement traitées comme poussée de la maladie (corticostéroïdes, anti-TNF $\alpha$ ). Les sténoses fibreuses courts, de moins de 5 cm, surtout s'il s'agit d'une sténose anastomotique, peuvent être traités par dilatation endoscopique. En cas de sténose fibreuse supérieure à 5 cm et impossible à atteindre par l'endoscopique, un traitement par résection chirurgicale est suggéré. Des sténoses courtes étagées du grêle peuvent bénéficier de stricturoplasties épargnant les fonctions de l'intestin grêle <sup>(108)</sup>.

#### 2.4.1.3.2. Formes fistulisantes

La survenue d'une forme fistulisante résulte de l'inflammation transmurale de la maladie de Crohn et complique une forme sténosante dans près de 90 % des cas. Les formes fistulisantes sont plus fréquentes en cas d'atteinte du grêle (iléon). Elles sont le plus souvent mises en évidence

---

à l'entéro-IRM. Les fistules peuvent être entéro-entérales, entéro-coliques, entéro-cutanées, entéro-vésicales, entéro-abdominales, entéro-gynécologiques (54).

Le traitement chirurgical est indiqué dans les formes symptomatiques ou associé à un abcès. L'utilisation d'anti-TNF $\alpha$  peut permettre la fermeture de la fistule en traitant une inflammation primaire (110, 111).

#### **2.4.1.3.3. Abcès**

Des abcès intra-abdominaux ou pelviens surviennent chez 10 à 30 % des patients atteints de la maladie de Crohn. Un abcès devant toute douleur abdominale fébrile est suspectée, ou associé à un syndrome biologique inflammatoire sévère. Il est mis en évidence par le scanner abdomino-pelvien réalisés dans les situations d'urgence (54).

Tout abcès périnéal doit être drainé en urgence, les abcès intra-abdominaux accessibles à un drainage doivent l'être au mieux faits sous contrôle radiologique. Pour les abcès de petite taille ou inaccessibles, le traitement avec des antibiotiques seuls est parfois suffisant. Une antibiothérapie à large spectre est prescrite pendant 2 à 3 semaines. La persistance de l'abcès au contrôle radiologique (scanner ou IRM) est une indication au traitement chirurgical (112).

#### **2.4.1.3.4. Lésions anopérinéales**

Plus d'un tiers des malades atteints de maladie de Crohn ont une lésion anopérinéale au cours du suivi, et 10 % des malades au diagnostic. Ces lésions sont d'autant plus fréquentes que l'atteinte digestive se situe bas dans l'intestin (113). Elles sont associées à 15 % des formes iléocoliques droites et 50 % des formes rectales et coliques gauches. Une rectite est associée aux lésions anopérinéales dans 75 % des cas. Elles constituent un facteur de mauvais pronostic de la maladie de Crohn (92, 114). Ces lésions ont un impact considérable sur la qualité de vie et sont souvent sous déclarées par les malades. L'examen proctologique doit être attentif tout au long du suivi. Il comprend l'examen cutané (fissures, pseudo-marisques inflammatoires, orifices fistuleux) et l'examen du canal anal (ulcérations, fistules, fissures, sténoses, abcès). Les ulcérations témoignent de l'évolutivité de la maladie. Les fistules sont souvent complexes et multiples (92, 113). Une apparition de carcinome épidermoïde du canal anal est possible sur les lésions anopérinéales chroniques (54).

L'IRM pelvienne est l'examen de choix pour identifier leur nombre et leur trajet. Elles doivent être drainées par la pose des sétos avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF-alpha, de préférence en combothérapie (113, 115). Le but du traitement médical est d'éviter la proctectomie et les chirurgies délabrantes. En cas de sténose symptomatique, des dilatations peuvent être réalisées (54).

---

#### 2.4.1.3.5. Risque de cancer colorectal

Le risque de cancer colorectal pendant la MC augmente avec sa durée d'évolution, leur étendue et les antécédents familiaux de cancer colorectal (116). L'inflammation muqueuse chronique fait le lit du cancer colorectal avec une séquence inflammation–dysplasie–cancer. Actuellement, on observe une réduction du risque de cancer colorectal (117), probablement en relation avec un meilleur contrôle de l'inflammation et une meilleure surveillance (116).

La coloscopie avec chromoendoscopie et biopsies étagées est recommandée à partir de 8 ans pour dépister la dysplasie précancéreuse (116). En cas de cholangite sclérosante, une coloscopie annuelle est recommandée quelle que soit la période de développement ou d'extension de MICI (54, 116).

#### 2.4.1.4. Diagnostic différentiel

Elle doit être envisagée en fonction de l'état clinique et de la localisation des lésions.

La première poussée de type colite peut être confondue avec une colite bactérienne provoquée par *Shigella*, *Salmonella non typhi*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, une colite parasitaire à *Amibiases*, une colite virale provoquée par le *cytomégalovirus* chez l'immunodéprimé, une colite ischémique ou encore des lésions digestives secondaires à la prise d'AINS (118).

La forme iléale de la MC doit être différenciée d'une appendicite aiguë, d'une iléite infectieuse ou encore d'un lymphome intestinal. Les formes jéjunales ou iléales étendues sont fréquemment confondues avec la forme intestinale de la tuberculose, les lymphomes, la maladie cœliaque ou encore la maladie de WHIPPLE. Les formes iléocoliques chroniques peuvent être confondues avec des vascularites ou des entéropathies ischémiques (98). La maladie de Crohn et la tuberculose intestinale peuvent être confondues. En effet, la région iléo-caecale est le site électif des atteintes tuberculeuses intestinales. Les arguments de certitude du diagnostic de tuberculose intestinale à l'examen direct des biopsies sont presque toujours absents au moment du diagnostic initial (5). Il faut donc s'aider des caractères histologiques fins des granulomes. Les granulomes tuberculeux sont typiquement plus gros que ceux de la MC, siègent essentiellement sous les ulcérations, sont volontiers confluent et sont absents en zone muqueuse non inflammatoire. En cas de doute diagnostique persistant, un traitement d'épreuve antituberculeux est justifié (5, 98).

#### 2.4.2. Rectocolite hémorragique

RCH est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin qui se limite à la muqueuse et attient en permanence le rectum et le côlon. Il se développe par poussée, entrecoupé de rémission. Son origine n'est pas encore connue, mais peut-être multifactorielle (119).

### 2.4.2.1. Circonstance de diagnostic

Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques et histologiques. Le choix et le suivi de la stratégie de traitement dépendent de la localisation et de la gravité de la maladie.

#### 2.4.2.1.1. Présentation clinique

Des signes généraux, en particulier l'altération de l'état général, peuvent être observés avec pâleur et fièvre dans les formes sévères. Les signes digestifs sont principalement représentés par une diarrhée glairo-sanglante associée à un syndrome rectal, avec épreintes, ténésmes, faux besoins et impériosités (57). Ces symptômes altèrent considérablement la qualité de vie des patients. La douleur abdominale est particulièrement présente dans les atteints coliques (23, 57). Il n'y a pas de lésions anopérinéales, ce qui est un signe négatif important pour le diagnostic différentiel de la maladie de Crohn(120). Les nombreux scores proposés pour rendre compte de l'activité de la maladie et de la sévérité de la maladie (Simple Clinical Activity Index, Score de Mayo (Tableau 10) ...) sont ainsi principalement basés sur la fréquence des selles et l'importance des rectorragies (23).

**Tableau 10** : Score de Mayo pour l'évaluation de l'activité clinique de la RCH.

Fréquence des selles (en plus du nombre habituel)		Rectorragies		Appréciation clinique	
<b>0</b>	<b>0</b>	Absentes	<b>0</b>	Rémission	<b>0</b>
<b>1 à 2</b>	<b>1</b>	Stries de sang dans les selles moins de 50 % du temps	<b>1</b>	Maladie légère	<b>1</b>
<b>3 à 4</b>	<b>2</b>	Sang dans les selles plus de 50 % du temps	<b>2</b>	Maladie modérée	<b>2</b>
<b>5 ou plus</b>	<b>3</b>	Exonérations purement sanglantes	<b>3</b>		

Des manifestations extradiagnostiques peuvent apparaître pendant les MICI(93). Ils sont principalement contemporains de l'atteinte digestive Ils sont cutanés (nœuds érythémateux, pyodermite gangrène), ophtalmologie (sclérite, glossite, uvéite, kératite), ostéoporose (arthropathie vertébrale avec atteinte axiale, arthrite, ostéoporose), hépatite biliaire (cholangite sclérosante primitive).

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est étroitement liée à la RCH : 70 % des CSP sont associés à la RCH, et la CSP est observée chez 0,5 à 5 % des patients atteints de RCH. La corrélation avec la CSP est un facteur de risque majeur de cancer colorectal, ce qui justifie une coloscopie annuelle quelle que soit l'étendue de la RCH (116). Le risque de thromboembolique dans la maladie inflammatoire de l'intestin augmente lorsqu'elle en poussée (57).

---

#### 2.4.2.1.2. Présentation paraclinique

##### 2.4.2.1.2.1. Biologique

Le syndrome d'inflammation biologique (CRP), l'anémie et une éventuelle hypoalbuminémie permettent de diagnostiquer la gravité de la maladie (57, 97). La CRP normale n'exclut pas le diagnostic.

Une coproculture à la recherche de la toxine de *Clostridium difficile* et une parasitologie des selles permettent d'éliminer l'infection par *C. difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica* ou *Amoebose*. Au cours de l'évolution, et plus tard chez un patient immunodéprimé, la recherche du CMV par PCR est obligatoire pendant les poussées pour ne pas méconnaître une colite aiguë virale (57).

Le dosage de la calprotectine fécale est un marqueur non invasif d'inflammation muqueuse, sensible mais non spécifique (99), utile lors de la surveillance.

Le dosage des pANCA est peu utile en pratique au moment du diagnostic, il peut permettre, en cas de positivité, d'étiqueter une colite inclassée (97).

##### 2.4.2.1.2.2. Imagerie

Des examens radiologiques peuvent être réalisés en cas de colite grave ; Les radiographies d'abdomen sans préparation en position couché et debout peuvent montrer un mégacôlon ou une accumulation de gaz au niveau d'un segment colique et si possible on réalisera préférentiellement un TDM abdomino-pelvien (57). La coloscopie et le lavement baryté doivent être évités du fait du risque de perforation.

##### 2.4.2.1.2.3. Endoscopique

La sigmoïdoscopie est souvent le premier examen d'urgence devant un tableau de rectorragies, ce qui permet d'identifier les lésions endoscopiques et d'effectuer la première série de biopsies. Ce sera complété par une coloscopie sous anesthésie générale avec des biopsies étagées en muqueuse pathologique et macroscopiquement normale (57). Dans la RCH, le rectum est toujours atteint depuis le haut du canal anal, en continu, avec des limites claires entre la muqueuse pathologique et saine. Lorsque le côlon atteint au-delà de l'angle gauche, on parle de pancolite (103).

La coloscopie permet d'évaluer les lésions muqueuses, leur gravité et leur extension. Il existe plusieurs scores endoscopiques de gravité.

Le score de Mayo endoscopique ou UC-DAI est le plus utilisé (102, 105) (Tableau 11).

**Tableau 11** : Score de Mayo endoscopique ou UC-DAI.

Aspect	Score
Muqueuse normale	0
Érythème, diminution de la trame vasculaire, fragilité	1
Érythème franc, disparition totale de la trame vasculaire, érosions	2
Saignement spontané, ulcérations	3

Le Score UCEIS (*Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*) (Figure 8) est un nouveau score, précis, validé en prospectif, qui a montré une bonne reproductibilité en inter- et intra-observateur. Son calcul n'est pas influencé par la connaissance de l'état clinique du patient, il est donc fiable pour apprécier l'activité muqueuse de la maladie et peu opérateur-dépendant (121, 122).

Trame vasculaire	<input type="checkbox"/> 0 : Normal	Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 : Disparition partielle	Disparition partielle de la trame vasculaire	
	<input type="checkbox"/> 2 : Disparition	Disparition complète de la trame vasculaire	
Saignement	<input type="checkbox"/> 0 : Aucun	Absence de sang visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 : Muqueux	Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, lavable lors de l'endoscopie	
	<input type="checkbox"/> 2 : Luminale, discret	Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière	
	<input type="checkbox"/> 3 : Luminale modérée ou sévère	Présence nette de sang frais dans la lumière OU suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage	
Erosions & Ulcères (lésions les plus sévères)	<input type="checkbox"/> 0 : Aucune	Absence d'ulcération visible	_
	<input type="checkbox"/> 1 : Erosions	Ulcérations planes (< 5 mm) à fond blanc ou jaune	
	<input type="checkbox"/> 2 : Ulcérations superficielles	Ulcérations planes (> 5 mm), recouvertes d'un enduit fibrineux	
	<input type="checkbox"/> 3 : Ulcérations profondes	Ulcérations creusantes, à bords surélevés	

**Figure 8** : Score Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)

La présence de pseudopolypes inflammatoires et la perte de l'haustrations coliques témoignent d'une maladie ancienne. Ainsi, l'observation endoscopique permet d'évaluer la réponse au traitement (123).

#### 2.4.2.1.2.4. Anatomopathologie

Lors du diagnostic, des biopsies étagées sont réalisées lors de la coloscopie, avec au moins deux biopsies iléale confirmant son caractère sain (57).

Les principaux signes observés en histologie sont : des anomalies épithéliales, des abcès cryptiques, et un infiltrat inflammatoire diffus transmuqueux. La présence d'une plasmocytose basale a une bonne valeur prédictive positive de MICI à la phase précoce. Il n'y a jamais de granulome épithéloïde et géantocellulaire dans la RCH (57), contrairement à la maladie de Crohn. L'activité histologique de la maladie est évaluée au cours du suivi. L'analyse histologique des biopsies aide au dépistage de lésions dysplasiques ou néoplasiques (57).

#### 2.4.2.2. Complications

##### 2.4.2.2.1. Colite aiguë grave

La colite aiguë sévère est une urgence médico-chirurgicale menaçant le pronostic vital à court terme. Elle est observée chez 10 à 15 % des patients atteints de RCH (124). Son pronostic est clinico- biologique et peut être étayé par des éléments endoscopiques (124).

Les critères de TRUELOVE et Witts (Tableau 12) permettent un diagnostic rapide (9, 124, 125).

Tableau 12 : Score de TRUELOVE et Witts.

	Poussée légère	Poussée modérée	Poussée sévère
Nombre de selles/jour	< 4	[4 – 6]	> 6
Sang dans les selles	Intermittent	Fréquent	Toujours
Température	Normal	< 37°.5	> 37°.5
Rythme cardiaque	Normal	< 90/min	> 90/ min
VS à la premier heure	Normal	< 30	> 30
Hémoglobine sérique	Normal	> 10.5 g/dl	< 10.5 g/dl

Une poussée sévère est définie par une diarrhée aiguë glairo-sanglante avec plus de 6 selles par jour, associée à au moins un de ces critères : température > 37,5° C, fréquence cardiaque > 90 bpm, hémoglobine < 10 g/dl, VS > 30 mm et albuminémie < 35 g/L. Le score de LICHTIGER (Figure 9) est exclusivement clinique et peut être suivi au lit du malade (9, 124). La colite aiguë grave est définie par un score de LICHTIGER supérieur ou égal à 10. Il est utile pour la définition de la réponse au traitement : score de LICHTIGER inférieur à 10 pendant 2 jours consécutifs, avec baisse d'au moins 3 points par rapport au score initial.

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

**Colite sévère si  
Score > 10**

*Lichtiger et al NEJM 1994*

Figure 9 : Score de Lichtiger.

Le bilan initial devant une colite aiguë grave consiste à rechercher des complications pouvant indiquer le recours à une chirurgie d'emblée : mégacôlon toxique (diamètre du côlon transverse supérieur à 6 cm et signes systémiques), perforation colique, hémorragie digestive basse massive. Lors du diagnostic, il est nécessaire de rechercher un facteur déclenchant infectieux. La prise en charge de la colite aiguë grave requiert la collaboration entre le gastroentérologue et le chirurgien digestif (124).

#### 2.4.2.2.2. Risque de cancer colorectal

L'inflammation muqueuse chronique forme un lit de cancer colorectal avec une séquence inflammation-dysplasie-cancer. Le risque de cancer colorectal augmente avec la durée d'évolution de la RCH, son étendue, la sévérité de l'inflammation et l'existence d'antécédents familiaux de cancer colorectal (116). Actuellement, il existe une diminution du risque de cancer colorectal, En raison d'un meilleur contrôle de l'inflammation et d'une meilleure surveillance (40). Les traitements avec des dérivés du 5-ASA ou de l'azathioprine ont été associés à un risque plus faible de cancer colorectal, peut-être par un meilleur contrôle de l'inflammation (126, 127). Une coloscopie avec chromoendoscopie et biopsies multiples étagées à partir de 8 ans est recommandée pour détecter la dysplasie précancéreuse. Cela doit être fait pendant la

période de rémission de la maladie car l'inflammation conduit à des résultats faussement positifs. Les coloscopies de surveillance sont à répéter tous les 1 à 3 ans en fonction des résultats et des facteurs de risque individuels. En cas de cholangite sclérosante associée, une coloscopie annuelle est recommandée, quelle que soit la durée d'évolution ou l'extension de la RCH (116).

#### 2.4.2.3. Diagnostics différentiels

Elle doit être envisagée en fonction de l'état clinique ; donc en se pose devant :

En cas de diarrhée aiguë : colite infectieuse (Anamnèse, examen des selles, endoscopie, tests sérologiques)

En cas de rectorragies : • tumeurs bénignes ou malignes • colite ischémique • ulcère solitaire du rectum (Intérêt de l'anamnèse + clinique + endoscopie)

En cas de diarrhée chronique : • syndrome de malabsorption • maladie de Crohn • Autres colites (colite radique ; colite collagène ; colite lymphocytaire).

#### 2.4.3. Différences entre MC et RCH

Dans 10 à 20 % des premières poussées de MICI de type colite isolée, il n'est pas possible de faire la distinction entre une MC et une RCH : on parle alors de colite indéterminée (128). Pour progresser dans le diagnostic, on peut s'aider d'arguments épidémiologiques, sérologiques et histologiques (Tableau 13).

**Tableau 13** : Différences entre MC et RCH.

	MC	RCH
<b>Topographie des lésions</b>	De la bouche à l'anus	Rectocolique
<b>Caractéristiques (histologiques)</b>	Transmurale Segmentaires et focales	Superficielles Absence d'intervalles sains
<b>Facteurs de risques environnementaux</b>	Le tabagisme et l'appendicectomie sont des facteurs de risque aggravant	Le tabagisme et l'appendicectomie semblent protecteurs
<b>Granulomes</b>	30 % à 50 %	Non
<b>Lésions anopérinéales</b>	Oui	Non

## 2.5. PEC thérapeutique des MICI

### 2.5.1. Objectifs de la PEC

• **Le premier objectif** : devrait être d'obtenir un effet anti-inflammatoire mesuré par la réponse clinique et endoscopique au cours des six premiers mois de traitement.

Les rémissions cliniques et endoscopiques restent les objectifs thérapeutiques actuels dans les MICI (129).

---

Il n'existe pas de définition consensuelle de la cicatrisation endoscopique dans la maladie de Crohn ; Inversement, dans la rectocolite hémorragique <sup>(130)</sup>, ou la rémission endoscopique définie par un score Mayo endoscopique 0 par sigmoïdoscopie ou par coloscopie.

• **Le second objectif** : plus tardif est d'obtenir une rémission profonde définie par l'histologie dans la rectocolite hémorragique et une cicatrisation trans-pariétale dans la maladie de Crohn.

La cicatrisation histologique n'est pas clairement définie et n'est pas un objectif thérapeutique dans la maladie de Crohn <sup>(129)</sup>. La profondeur de la cicatrisation histologique a un rôle prédictif de l'évolution clinique de la rectocolite hémorragique.

Dans la limite des traitements actuellement disponibles, il n'est pas raisonnable de changer de traitements chez des patients ayant une cicatrisation endoscopique sans rémission histologique.

La cicatrisation histologique ne doit pas être considérée comme une cible thérapeutique dans la maladie de Crohn. À l'inverse <sup>(129)</sup>, les choses évoluent dans la rectocolite hémorragique où il existe des scores validés, reproductibles et concordants pour analyser la réponse histologique.

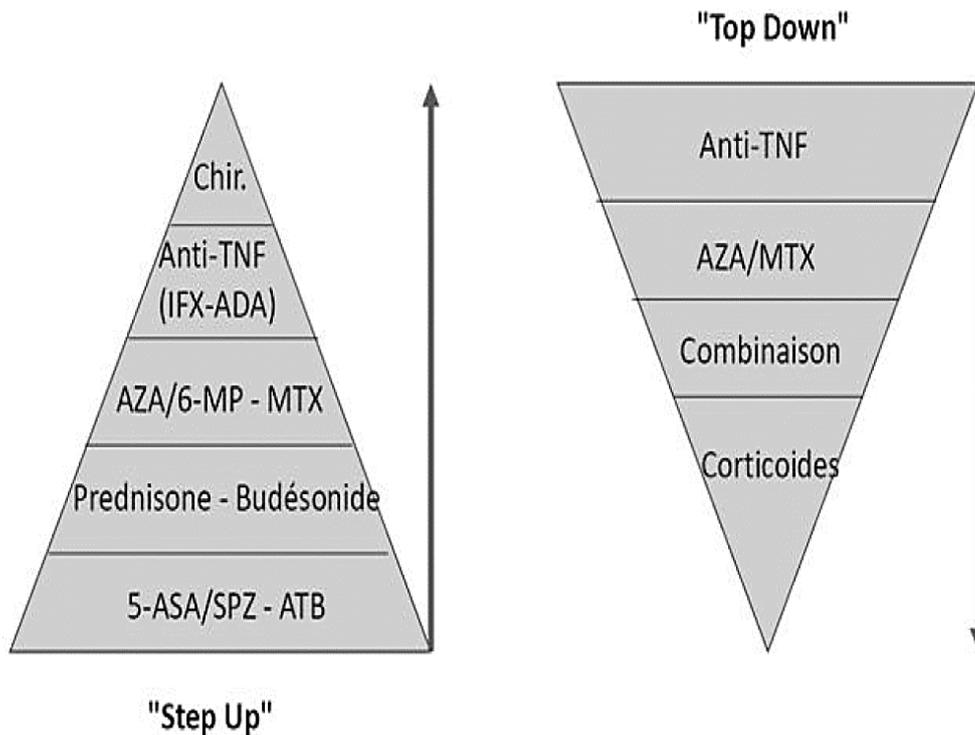
• **Le troisième objectif thérapeutique** : devrait être de revenir à la vie normale.

### 2.5.2. Stratégies thérapeutiques (Ste-up/Top-down)

La stratégie *Step-up* représente une stratégie de prescription ascendante des traitements. Les traitements les moins agressifs vont être prescrits en première intention. Le recours aux traitements plus puissants est envisagé en cas d'échecs. On utilise dans cette stratégie médicamenteuse du *Step-up* les salicylés en première ligne de traitement. On peut y adjoindre des glucocorticoïdes si l'usage seul de salicylés ne s'avère pas assez efficace.

L'usage d'immunosuppresseurs est réservé aux patients cortico-résistants ou corticodépendants. Concernant les patients dont les traitements conventionnels sont insuffisants c'est la prise en charge par anti-TNF $\alpha$  qui est favorisée et en dernier recours la chirurgie pour les situations graves et résistantes à tout traitement médical <sup>(98, 131, 132)</sup>.

À l'inverse dans la stratégie du *Top down* ce sont les traitements les plus puissants ou efficaces qui seront utilisés en priorité (Figure 10). L'objectif étant d'atteindre la cicatrisation de la muqueuse digestive le plus rapidement possible <sup>(129, 131)</sup>.



**Figure 10:** Stratégie du Step-up ou Top down dans les MICI.

### 2.5.3. Armes thérapeutiques

#### 2.5.3.1. Traitement médical

##### 2.5.3.1.1. Dérivés de l'acide 5-aminosalicylique

###### 2.5.3.1.1.1. Description et mécanisme d'action

Les dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) sont utilisés depuis de nombreuses années dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin aussi bien dans la MC que dans la RCH. Ils sont toutefois de moins en moins utilisés car leur efficacité est faible et insuffisamment démontrée (5, 133). Ils exercent une activité locale directe et un effet anti-inflammatoire local sur les muqueuses intestinales et coliques. Leur mécanisme d'action est différent de celui des anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques et de l'acide acétylsalicylique (Aspirine®).

Ils activent le récepteur gamma des proliférateurs du peroxydome (PPAR- $\gamma$ ). Le PPAR- $\gamma$  fait partie d'une classe de récepteurs nucléaires impliqués dans le contrôle de l'inflammation, de l'apoptose et de la prolifération cellulaire au sein des entérocytes. L'activation de la voie du PPAR- $\gamma$  serait responsable de l'effet anti-inflammatoire local (134).

### 2.5.3.1.1.2. Indications dans la maladie de Crohn

#### Traitements des poussées

Les 5-ASA ont une efficacité modérée dans le traitement des poussées d'intensité faible à modérée, en particulier sur les lésions de la partie terminale de l'intestin grêle et du côlon. D'après le consensus ECCO mis à jour en 2010 <sup>(135)</sup>, la sulfasalazine n'est indiquée en première intention que dans la MC modérément active et localisée au côlon. Ils ne sont pas suffisamment efficaces pour agir sur les poussées de forte intensité.

#### Prévention des rechutes

Les 5-ASA diminuent légèrement le risque de rechute après intervention chirurgicale dans le contexte de la MC. Le traitement peut être maintenu pendant de nombreuses années. Actuellement <sup>(136)</sup> les 5ASA ne fait plus partie de l'arsenal thérapeutique de la MC.

### 2.5.3.1.1.3. Indications dans la Rectocolite hémorragique

#### Formes légères à modérées de RCH

En cas d'atteinte rectale isolée, les suppositoires sont prescrits en première intention. Ils permettent, à eux seuls, une rémission dans 50 % des cas. En cas d'atteinte rectale et colique gauche, les 5-ASA locaux sous forme de mousse ou de lavements rectaux sont utiles en première intention, leur galénique permet d'atteindre l'angle gauche. Un traitement combiné par voie locale et orale est plus efficace que la forme locale seule <sup>(137)</sup>. En cas d'atteinte pancolique, un traitement oral par dérivés du 5ASA est associé à des traitements locaux. La posologie d'attaque des 5-ASA per os est de 4 grammes par jour et l'efficacité est obtenue en 2 à 4 semaines.

#### Maintien de la rémission

Les dérivés salicylés sont indiqués par voie orale ou locale ou en association <sup>(138)</sup>. Afin d'obtenir une meilleure observance, une prise orale unique quotidienne est préférable.

### 2.5.3.1.1.4. Les effets indésirables

Les Aminosalicylés sont le plus souvent bien tolérés. Cependant, les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation des 5-ASA <sup>(5)</sup> :

- Maux de tête, nausées, vomissements (généralement plus fréquents en début de traitement), perte de cheveux et diarrhées.
- Exceptionnellement des allergies sont possibles avec fièvre, pneumopathie, myocardite ou encore pancréatite aiguë. Il existe une allergie croisée entre tous les médicaments contenant du 5-ASA.
- De rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés. La surveillance de la fonction rénale par dosage de la créatinine sanguine et la recherche de protéinurie sont recommandées.

- Par voie rectale, des réactions locales d'intolérance peuvent être observées (démangeaisons, douleurs anales).

### **2.5.3.1.2. Glucocorticoïdes d'action locale**

#### **2.5.3.1.2.1. Description et mécanisme d'action**

Le Budénoside est un corticoïde qui a une activité intestinale essentiellement locale. En effet il est très peu absorbé à partir de l'intestin et a donc moins d'effets secondaires que les corticoïdes systémiques. Il se présente sous la forme de gélules contenant des granules gastro-résistants (5, 133).

Le Budénoside est un gluco-corticostéroïde doté d'un effet anti-inflammatoire local puissant. À des doses cliniquement équivalentes aux corticoïdes systémiques, le Budénoside entraîne une inhibition significativement moindre de l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien et entraîne une variation moindre des marqueurs de l'inflammation (136, 139).

#### **2.5.3.1.2.2. Indications dans la maladie de Crohn**

Traitement d'attaque de la MC d'intensité légère à modérée affectant l'iléon ou le côlon ascendant, le traitement d'entretien de la MC (durée maximale de 9 mois) : en attente de l'efficacité d'un traitement immunosuppresseur ou en substitution de la prédnisolone chez des patients dépendants à des doses inférieures ou égales à 30 mg/j de prédnisolone ou équivalent (5, 139). Enfin, ils sont également indiqués dans la prolongation de la rémission de la MC après traitement d'attaque. Le traitement ne doit pas être arrêté brusquement, mais au contraire il doit être diminué progressivement (140).

#### **2.5.3.1.2.3. Indications dans la Rectocolite hémorragique**

Le Budénoside n'a pas prouvé son efficacité dans la RCH (57, 140).

#### **2.5.3.1.2.4. Effets indésirables**

Les études cliniques ont montré que des effets indésirables identiques aux autres corticoïdes sont possibles mais moins fréquents (139, 140).

Ils surviennent en générale à des doses élevées ou au cours d'un traitement prolongé. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés (5, 140) sont les syndromes de Cushing, l'hypokaliémie, des troubles du comportement tels que nervosité, insomnie ou trouble d'humeur, des réactions cutanées, des crampes musculaires ou encore des troubles menstruels.

### **2.5.3.1.3. Glucocorticoïdes d'action systémique**

#### **2.5.3.1.3.1. Description et mécanisme d'action**

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Ils agissent en se fixant sur le récepteur spécifique qui appartient à la superfamille

---

des récepteurs aux stéroïdes <sup>(141)</sup>. Il est intracellulaire et présent en quantité variable dans le cytosol en fonction du type cellulaire <sup>(142)</sup>. À l'origine, deux iso-formes différentes du récepteur aux glucocorticoïdes ont été décrites, le GR- $\alpha$  et le GR- $\beta$ . Le GR- $\alpha$  est la forme la plus commune et physiologiquement active <sup>(143)</sup>. Plus récemment, un troisième variant a été décrit, le GR- $\gamma$  qui serait susceptible d'être à l'origine d'une diminution de l'activité transcriptionnelle induite par le récepteur GR- $\alpha$  <sup>(144)</sup>.

Seule la fraction libre du corticoïde est responsable de l'activité physiologique et se lie au récepteur intra-cytoplasmique. La molécule libre diffuse passivement à travers la membrane cellulaire pour se lier avec une forte affinité à son récepteur. L'ensemble ligand-récepteur migre ensuite vers le noyau pour interagir avec l'ADN au niveau des sites accepteurs appelés « Glucocorticoids-Responsive-Elements » ou GRE <sup>(145)</sup>. Cette fixation conduit à une activation de la transcription et donc à une augmentation de la production de protéines antiinflammatoires comme la lipocortine, l'IL-10... Une inhibition de la transcription de certains gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires est également possible si le complexe se lie à un site de liaison négatif ou nGRE.

Les corticoïdes peuvent également avoir une action transcriptionnelle indirecte en inhibant ou en activant des facteurs de transcription tels que NF- $\kappa$ B ou la protéine AP-1 <sup>(146)</sup>. Les corticoïdes peuvent contrôler l'expression de nombreux gènes et cytokines sans interaction directe avec les GRE. Cependant <sup>(147)</sup>, l'interaction entre le complexe hormone-récepteur et ces facteurs de transcription correspond au mécanisme principal responsable des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des corticoïdes.

#### **2.5.3.1.3.2. Indication dans la maladie de Crohn**

Les plus employés dans la MC sont la prédnisone et la prédnisolone qui sont administrées par voie orale. Dans les poussées les plus fortes, des formes injectables sont parfois utilisées (voie intramusculaire ou intraveineuse) <sup>(5)</sup>. Lorsque la maladie de Crohn atteint le rectum ou la partie sus-jacente du côlon, les corticoïdes peuvent être administrés par voie rectale sous forme de mousse, de lavements ou de suppositoires. Il ne faut pas interrompre un traitement par corticoïdes brutalement car cela peut favoriser les rechutes de la maladie et entraîner un syndrome de sevrage.

#### **2.5.3.1.3.3. Indication dans la rectocolite hémorragique**

En cas d'échec des traitements salicylés, une corticothérapie orale est indiquée à la dose de 40 mg/jour ou 0,8 à 1 mg/kg/jour d'équivalent-prédnisone à maintenir à pleine dose jusqu'à rémission clinique avant décroissance. La corticothérapie est un traitement uniquement de la poussée <sup>(137)</sup>. Dans les formes sévères en poussée, une corticothérapie est prescrite

---

---

en première intention. En cas de résistance à la forme orale, elle est administrée par voie intraveineuse (125).

La prise en charge de la colite aiguë grave requiert la collaboration entre le gastroentérologue et le chirurgien digestif. Les formes compliquées d'emblée nécessitent une prise en charge chirurgicale urgente par colectomie subtotala et double stomie. Dans les formes non compliquées, le traitement de première intention repose sur la corticothérapie intraveineuse à la dose de 0,8 mg/kg/jour de méthylprédnisone (124). Une évaluation clinico-biologique au cinquième jour de traitement va permettre de poursuivre la corticothérapie en cas de succès ou, en cas d'échec, de proposer un traitement de deuxième ligne par Infliximab ou ciclosporine (148). En cas d'échec du traitement médical de deuxième ligne, une colectomie doit être réalisée (138, 149).

#### **2.5.3.1.3.4. Effets indésirables**

Les effets secondaires des corticoïdes sont relativement fréquents, d'autant plus que le traitement est maintenu longtemps et à des doses élevées.

Les effets indésirables des corticoïdes sont hydroélectrolytiques, endocriniens et métaboliques (syndrome de Cushing, diabète, freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire), musculo-squelettiques (ostéoporose, amyotrophie, ostéonécrose de la tête fémorale), neuropsychiques et oculaires (cataracte, glaucome) (5, 57). Les corticoïdes sont contre indiqués dans les états psychotiques non contrôlés. Une surveillance particulière est nécessaire en cas d'antécédent d'ulcère gastroduodéal et de traitement concomitant par anticoagulants ou par antidiabétiques en raison d'interactions médicamenteuses possibles.

#### **2.5.3.1.4. Immunomodulateur de type thiopurine**

##### **2.5.3.1.4.1. Description et mécanisme d'action**

L'azathioprine (Imurel®) et la 6-mercaptopurine (6-MP) (Purinéthol®) sont des médicaments qui inhibent le système immunitaire, qui peut être considéré comme activé dans les MICI. Ils appartiennent donc à la classe des immunosuppresseurs (150). La réponse à ces médicaments est souvent lente. Ce ne sont donc pas des médicaments de la crise susceptible de résoudre une situation urgente.

La 6-MP (Purinéthol®) est un dérivé de l'azathioprine (Imurel®). L'azathioprine est transformée en 6-MP dans l'organisme et l'action des deux médicaments est donc équivalente (151) (mais la dose est différente).

L'azathioprine est le dérivé nitro-imidazole de la 6-MP. Elle est dissociée rapidement in vivo en 6-MP et en un dérivé méthylnitro-imidazole dont l'activité n'est pas connue. L'azathioprine libère la 6-MP qui est un anti-métabolite. Elle inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux entrant

---

dans la constitution des acides nucléiques et empêche ainsi la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immunitaire (5). L'effet immunosuppresseur de l'azathioprine peut n'apparaître qu'après plusieurs mois de traitement.

#### **2.5.3.1.4.2. Indications dans la MICI**

Indiqués dans les formes sévères, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants (ou d'échec des salicylés seuls pour RCH (137)) ou dont la réponse thérapeutique reste insuffisante même avec de fortes doses des corticoïdes. En Algérie, Imurel® est majoritairement utilisé car c'est la seule spécialité indiquée dans la MC et la RCH. La durée optimale du traitement n'est pas connue mais les spécialistes considèrent qu'elle peut être longue (plusieurs années) si le traitement est efficace et bien toléré (54, 57).

#### **2.5.3.1.4.3. Effets indésirables**

Les effets indésirables de ces médicaments sont variés et bien connus ; beaucoup d'entre eux peuvent être évités ou minimisés par une surveillance rigoureuse des paramètres hématologiques (5, 152).

Ces médicaments entraînent très souvent une diminution des leucocytes, plus rarement des plaquettes et des érythrocytes dans le sang. Ces effets peuvent se manifester dès les premiers jours, une surveillance de la numération formule sanguine (NFS) toutes les semaines est indispensable pendant le premier mois (153). Puis tous les mois jusqu'à ce que la posologie adéquate ait été trouvée et que des taux stables de globules blancs aient été obtenus.

Par la suite, parfois après plusieurs années, une diminution du nombre des leucocytes reste possible ce qui justifie de maintenir la surveillance de la NFS tous les 3 mois.

Certaines manifestations d'intolérance sont d'origine allergique, survenant habituellement précocement (premier mois) après le début du traitement : fièvre, éruption cutanée, etc.

Les pancréatites aiguës (3 % des cas), responsables de douleurs fortes dans la partie haute de l'abdomen. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une augmentation importante de la lipase sanguine. L'arrêt du traitement doit être immédiat et permet la disparition complète des symptômes sans séquelles (152, 154). Dans certains cas, le Purinéthol® peut être utilisé à la place de l'Imurel® car il peut être mieux toléré.

Une toxicité hépatique est possible (1-3 %) des cas et ne donne le plus souvent aucun symptôme. Elle est révélée par une augmentation des transaminases, de la phosphatase alcaline et des bilirubines. Il est donc important de réaliser un bilan hépatique avant le traitement, tous les mois pendant les 3 premiers mois puis tous les trois mois. Ces anomalies sont habituellement

---

rapidement réversibles après diminution ou arrêt du traitement <sup>(154)</sup>. Les atteintes sévères du foie sont exceptionnelles, mais doivent être repérées précocement.

La diminution modérée de l'immunité provoquée par ces médicaments accroît légèrement le risque d'infection (environ 1 % des cas). Ces infections sont surtout virales (infection à cytomégalovirus, mononucléose infectieuse, zona...). Elles sont favorisées par l'association à d'autres traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, ciclosporine...) ou par une diminution des globules blancs qui n'a pas été diagnostiquée <sup>(152)</sup>. L'augmentation du risque de lymphomes semble réelle mais très rare.

### **2.5.3.1.5. Autre médicaments immunosuppresseurs hors des thiopurines**

#### **2.5.3.1.5.1. Méthotrexate**

Le méthotrexate est un traitement de seconde intention dans la maladie de Crohn <sup>(114)</sup>, probable dans la rectocolite hémorragique <sup>(155)</sup> il est indiqué dans les formes corticodépendantes, en cas d'échec ou d'intolérance à l'azathioprine et au 6-mercaptopurine <sup>(152)</sup>.

Il est utilisé pour le traitement d'entretien de la maladie de Crohn, en intramusculaire ou en sous cutanée à la dose de 25mg/semaine <sup>(153)</sup>. Une supplémentation de 5 à 10mg/semaine d'acide folique est préconisée. Le méthotrexate est tératogène, donc une contraception efficace doit être prescrite <sup>(152)</sup>.

#### **2.5.3.1.5.2. Ciclosporine**

La ciclosporine est un immunosuppresseur qui induit une inhibition sélective des fonctions lymphocytaires T, empêchant l'expansion clonale de ces derniers ; elle n'a pas d'action cytotoxique. Elle bloque la production d'interleukine 2 par la cellule T auxiliaire <sup>(148, 156)</sup>.

La ciclosporine par voie intraveineuse a une efficacité dans les formes cortico-résistantes de colite grave de rectocolite hémorragique <sup>(157)</sup> ; pour l'induction d'une rémission ou pour éviter à terme la colectomie <sup>(152, 156)</sup>.

Les risques les plus fréquents sont, l'hypertension artérielle, des sensations de fourmillements dans les mains ou les pieds, des tremblements, un hirsutisme <sup>(148, 156)</sup>. En cas de surdosage des crises d'épilepsies peuvent survenir. Le risque d'insuffisance rénale est important, donc une surveillance régulière de la fonction rénale et une adaptation des doses est préconisée en cas d'anomalies <sup>(156)</sup>. L'augmentation des infections, en particulier les pneumopathies bactériennes, justifie une antibioprophylaxie adaptée par l'utilisation du cotrimoxazole <sup>(9, 152)</sup>.

### 2.5.3.1.6. Anticorps anti-TNF $\alpha$

Deux médicaments antagonistes du TNF $\alpha$  sont actuellement commercialisés en Algérie : ce sont des anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  (l'Infliximab et l'adalimumab). Plus des détails sur l'anti-TNF $\alpha$  sera voire dans le troisième chapitre intitulé la biothérapie.

### 2.5.3.1.7. Nouvelles molécules orales

#### 2.5.3.1.7.1. Les inhibiteurs de Janus kinases (anti-JAK)

Les anti-JAK semblent avoir un profil d'efficacité similaire à celui des biothérapies ; ils permettent d'élargir les possibilités thérapeutiques lors d'une perte de réponse aux traitements conventionnels actuels<sup>(158)</sup>. Il existe actuellement trois médicaments au cours des essais cliniques dans les MICI, le tofacitinib par les laboratoires Pfizer, le filgotinib par les laboratoires GILEAD et l'upadacitinib par les laboratoires Abbvie.

- **Tofacitinib** : est un anti-JAK non sélectif, il inhibe à la fois JAK1, JAK 2 et JAK3 et il bloque l'action de nombreuses cytokines pro inflammatoires entraînant une immunosuppression profonde: l'interleukine (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 and interféron (IFN)- $\gamma$  <sup>(159, 160)</sup>. C'est la 1<sup>re</sup> molécule orale anti-JAK qui a été utilisée dans les essais cliniques et qui a été autorisée par les agences américaine (FDA) et européenne (EMA) du médicament pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde <sup>(158, 159)</sup>.

Ce traitement administré en deux prises quotidiennes de 10mg a montré une efficacité dans la RCH modérée à sévère pour obtenir une rémission à la 8 semaine <sup>(161, 162)</sup>.

- **Filgotinib et upadacitinib** : aux résultats prometteurs dans la maladie de Crohn ; inhibent spécifiquement JAK1 et bloquent la différenciation des cellules lymphocytaires vers les voies Th1 et Th2. Le filgotinib administré en une prise orale unique de 200 mg/j <sup>(158, 163)</sup>. Plus récemment, les données d'efficacité de l'upadacitinib dans l'essai dans la MC réfractaire aux anti-TNF $\alpha$  sont revenus très prometteurs tant sur le plan de la rémission endoscopique que clinique <sup>(158)</sup>.

#### 2.5.3.1.7.2. Modulateurs des récepteurs des sphingosines-1-phosphate (S1P)

Les modulateurs de S1P sont l'autre classe de petites molécules la plus prometteuse dans les MICI. Ils ont déjà fait la preuve de leur efficacité dans la sclérose en plaques ; actuellement l'ozanimod semblent efficace dans la RCH mais toujours au cours des essais cliniques par les laboratoires CELGENE <sup>(158, 164)</sup>.

### 2.5.3.2. Mesures associées

Les mesures associées à la prise en charge médicamenteuse comportent l'arrêt du tabac, la correction des carences <sup>(5)</sup>, la prise d'antalgiques et une psychothérapie de soutien <sup>(5, 138)</sup>.

---

### **2.5.3.3. Traitement chirurgicale**

#### **2.5.3.3.1. Maladie d Crohn**

Les interventions chirurgicales sont indiquées en cas de MC compliquée : sténose iléale avec syndrome de Koenig invalidant et échec du traitement médical, abcès intra-abdominaux après contrôle de l'abcès par antibiothérapie ou fistule vésicale. Il s'agit d'indications de nécessité et non de principe. La chirurgie doit être la plus économe possible car elle ne guérit pas la maladie. En effet, l'exérèse des segments atteints ne met pas à l'abri d'une récurrence. Cette dernière se produit généralement au-dessus de l'anastomose iléo-colique et environ la moitié des patients opérés nécessitent une réintervention dans les 10 ans qui suivent la première chirurgie. C'est pour cette raison que le traitement chirurgical de la MC doit se limiter à l'ablation des segments lésés du grêle ou du côlon (165).

#### **2.5.3.3.2. Rectocolite hémorragique**

La colectomie d'urgence est indiquée en cas d'hémorragie massive, de colite toxique fulminante ou de perforation. La colectomie subtotal avec iléostomie et stomie recto-sigmoïdienne ou fistule muqueuse est habituellement la méthode de choix en phase critique. Le moignon recto sigmoïdien peut être enlevé ultérieurement ou être utilisé pour une anastomose iléo-anale avec poche iléale (166). La procédure de choix en dehors du contexte de l'urgence si la fonction sphinctérienne est normale est la proctocolectomie avec anastomose iléo-anale avec réservoir iléal en J ; Elle peut être indiquée à froid chez des patients résistants au traitement médical maximal. En cas de dysplasie multifocale, de dysplasie de haut grade ou de lésion en relief dysplasique se développant au sein d'une muqueuse dysplasique (138). Dans tous les cas, les problèmes physiques et affectifs résultant de toute forme d'exérèse colique doivent être identifiés et il faut s'assurer que le patient reçoit tous les conseils pratiques et le soutien médical et psychologique dont il a besoin avant et après l'intervention (138, 167). La proctocolectomie totale assure la guérison : le risque de cancer colorectal est supprimé, et la maladie ne récidive théoriquement pas (« pochite » dans de rares cas).

### **2.5.4. Traitement des manifestations extra-intestinales**

#### **2.5.4.1. Manifestations rhumatologiques**

Des arthropathies périphériques évoluent souvent parallèlement aux poussées intestinales, en dehors des arthrites poly-articulaires des doigts qui peuvent évoluer indépendamment (167). Le traitement est celui de la poussée de MICI (corticoïdes, anti-TNF $\alpha$ ).

#### **2.5.4.2. Manifestations dermatologiques**

Le traitement de l'érythème noueux est celui de la MICI. Le traitement des infections *Pyoderma gangrenosum* repose sur la corticothérapie et l'Infliximab (5, 22).

---

### 2.5.4.3. Manifestations hépatobiliaires

La présence d'une cholangite sclérosante primaire augmente le risque de cancer des voies biliaires et de cancer colorectal, c'est pourquoi une coloscopie régulière est effectuée (5, 93). L'acide ursodésoxycholique est le traitement principal (168).

### 2.5.5. Limites de traitement actuels

Il existe de nombreuses limites sur les traitements actuellement disponibles dans les MICI. En conséquence, les patients se retrouvent dans un échec thérapeutique après avoir épuisé diverses options thérapeutiques.

#### 2.5.5.1. Limites des CTC

Le traitement d'attaque des poussées avec des corticoïdes systémiques a plusieurs inconvénients. En fait, un traitement à long terme peut entraîner une résistance, une dépendance aux corticoïdes ou une toxicité.

- **Cortico-résistance** : La maladie demeure active malgré une corticothérapie systémique de à 0,75mg/kg par jour pendant 4 semaines (169, 170).
- **Cortico-dépendance** : Est définie par une impossibilité de réduire les doses de corticoïdes en dessous de 10 mg de prédnisone ou de prédnisolone par jour ou 3 mg de Budénoside dans les 3 mois suivant l'instauration de la corticothérapie. Ces patients sont susceptibles de présenter une rechute dans les trois mois suivant l'arrêt du traitement (169, 170).
- **Toxicité liée aux corticoïdes** : Les effets toxiques des corticoïdes sont nombreux et varient en fonction de divers facteurs tels que la voie d'administration, la durée du traitement, la dose utilisée, le sexe et la sensibilité du patient aux corticostéroïdes. Les effets secondaires les plus courants de la thérapie à court terme sont l'insomnie, les changements d'humeur, le visage lunaire, les troubles digestifs, la faiblesse, l'augmentation de l'appétit, une glycémie élevée et l'acné.

Un traitement à long terme à fortes doses peut entraîner des effets secondaires plus graves tels que l'ostéoporose (171), l'hypertension artérielle ou le développement de cataractes. Le risque d'infection augmente également chez les patients soumis à un traitement à long terme avec des corticoïdes. Plusieurs effets cutanés ont été signalés chez des patients traités par des corticoïdes tels que le purpura, télangiectasies, les vergetures et les éruptions d'acné sont courantes (172). Divers troubles neuropsychiatriques ont souvent été découverts chez des patients traités par corticoïdes tels que psychose, dépression, troubles de la mémoire et de la concentration, insomnie et irritabilité (173).

#### **2.5.5.2. Échec du traitement conventionnel par thiopurines**

Dans de nombreux cas, les patients se retrouvent soit sans succès dans le traitement à la thiopurine (azathioprine et 6-mercaptopurine), soit dans l'intolérance au traitement.

---

## Chapitre III : Biothérapies

### 3.1. Généralités sur la biothérapie

#### 3.1.1. Introduction

Les biothérapies comprennent de nombreuses entités, notamment : la thérapie cellulaire, la thérapie génique ou même les bio-médicaments.

Les bio-médicaments sont produits par biotechnologie à partir d'organismes vivants ou de leurs composants cellulaires. Le plus souvent, ils utilisent des cellules animales, suivies par des bactéries (*Escherichia coli*) et des levures (*Saccharomyces cerevisiae*), et enfin des organismes entiers comme les animaux transgéniques.

Les bio-médicaments sont des molécules complexes ayant une action ciblée, qui peuvent pallier le manque de spécificité des immunosuppresseurs classiques responsable de leurs effets indésirables. Ils présentent cependant quelques inconvénients. Ce sont des molécules de grande taille et fragiles nécessitant une administration parentérale, leur demi-vie est souvent limitée, leur diffusion tissulaire est faible et leur coût est souvent élevé.

Les médicaments biologiques les plus couramment utilisés dans les maladies inflammatoires sont ceux qui exercent une activité de type anticorps, en particulier les anticorps monoclonaux. Son développement s'est accéléré dans les années 1980 après la découverte d'hybridomes en 1975, permettant de produire des anticorps monoclonaux en grande quantité. Les anticorps monoclonaux ont été initialement améliorés pour être plus proches des anticorps humains et donc moins immunisés et plus tolérants (133, 136, 174).

#### 3.1.2. Classification et mécanisme d'action des biothérapies

##### 3.1.2.1. Classification des biothérapies

La nomenclature des biothérapies permet de mieux comprendre la nature des traitements et les différents groupes pharmacologiques. On distingue deux grandes classes de biothérapie: les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion (175).

- **Les anticorps monoclonaux** : composés d'un préfixe, d'un radical A, d'un radical B et d'un suffixe. Le préfixe personnalise chaque DCI. Le radical A permet de définir la cible de l'anticorps (« Os » pour os, « tu » pour tumeur...). Le radical B détermine l'origine de l'anticorps : (m) o- pour « souris » (ibritumomab) ; xi- pour « chimérique » (infliximab, rituximab) ; (m) u- pour « humain » (adalimumab, golimumab) ; zu- pour « humanisé » (bévacizumab, certolizumab). Enfin le suffixe « mab » signifie monoclonal anti-bodies.

- **Les protéines de fusion** : sont issues de la fusion d'une protéine spécifique à un fragment d'une immunoglobuline. Le suffixe « -cept » signifie récepteur. Il permet de désigner la cible de ces molécules.

### 3.1.2.2. Mécanisme d'action des biothérapies

Les immunomodulateurs biologiques, appelés biothérapies, ont amélioré la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires immunitaires, telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite idiopathique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et le psoriasis <sup>(174)</sup>.

Les biothérapies vont cibler spécifiquement les médiateurs de l'inflammation, soit en reproduisant l'action d'un inhibiteur naturel de l'inflammation (exemple : l'Etanercept est un récepteur soluble du TNF), soit en contrant l'action d'une molécule inflammatoire (anticorps de synthèse dirigé contre les interleukines). Certaines molécules vont agir directement sur les cytokines pro-inflammatoires, telle que l'IL-17, très active dans la polyarthrite rhumatoïde et les myosites. D'autres sont dirigées contre les lymphocytes B, comme le Rituximab. D'autres encore vont cibler des « facteurs de co-stimulation » impliqués dans l'activation des lymphocytes T auto-réactifs, tel que l'Abatacept <sup>(175)</sup>. Les mécanismes d'action des biothérapies sont résumés sur la (Figure 11) ; en limitant l'activation du système immunitaire, les biothérapies augmentent le risque d'infection.

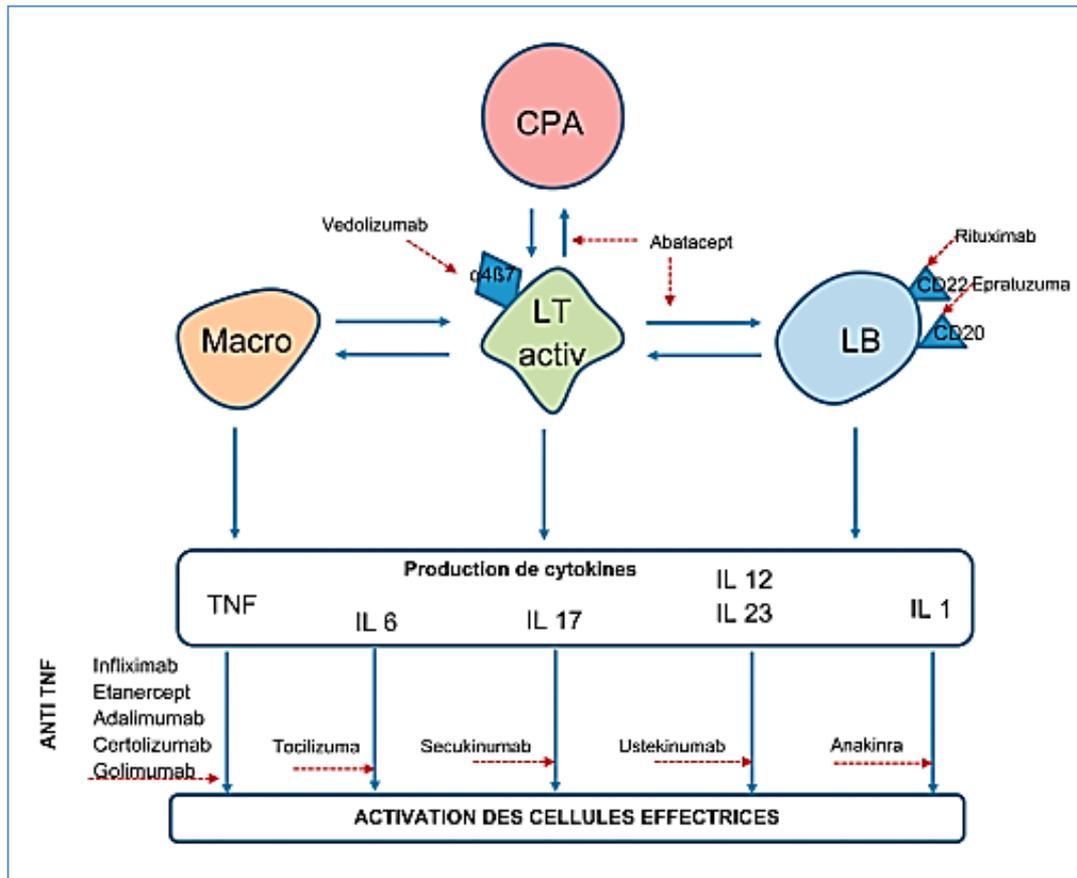


Figure 11 : Schéma des mécanismes d'actions des principales biothérapies.

### 3.1.3. Indications de la biothérapie et Principales molécules utilisés

#### 3.1.3.1. Indications

##### 3.1.3.1.1. En rhumatologie

Les biothérapies gardent une place de premier choix dans la polyarthrite rhumatoïde, les spondylo-arthropathies et les rhumatismes psoriasiques (175, 176).

##### 3.1.3.1.2. Dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

Les anticorps anti-TNF $\alpha$  sont particulièrement efficaces, possiblement en association avec d'autres immunosuppresseurs tels que l'azathioprine ou le méthotrexate (177).

##### 3.1.3.1.3. En cas de psoriasis cutané modéré à sévère

Les biothérapies peuvent être utilisées en deuxième recours (175, 176).

#### 3.1.3.2. Principales molécules utilisées

Il existe 6 types de molécules (175): anti-TNF alpha, anti-CD 20, anti-IL6, anti-IL12 et IL23, anti-IL 17, anti-CTLA4 Ig et celles dites des « petites molécules ». Le (Tableau 14), résume les différentes molécules et leurs caractéristiques pharmacologiques

**Tableau 14** : Principales biothérapies et leurs caractéristiques pharmacologiques.

Développement	Principe actif	Nom commercial	Cible
<b>Anticorps monoclonal chimérique (humain à 60 %)</b>	Infliximab	REMICADE® INFLECTRA® REMZIMA®	TNF alpha
	Rituximab	MABTHERA®	CD20 (lymphocytes B)
<b>Anticorps monoclonal humanisé (humain à 90 %)</b>	Certolizumab	CIMZIA®	TNF alpha
	Tocilizumab	ROACTEMRA®	IL6
	Védolizumab	ENTYVIO®	Intégrine $\alpha 4\beta 7$ des lymphocytes T auxiliaires
<b>Anticorps monoclonal humain (100 %)</b>	Adalimumab	HUMIRA®	TNF alpha
	Golimumab	SIMPONI®	TNF alpha
	Ustékinumab	STELARA®	IL12 et IL23
	Sécukinumab	COSENTYX®	IL17A
<b>Protéine de fusion</b>	Aprémilast	OTEZLA®	Phosphodiesterase 4
	Étanercept	ENBREL®	TNF alpha
	Abatacept	ORENCIA®	Modulateur de la costimulation des lymphocytes T, CTLA4 Ig

### 3.2. Anti-TNF alpha dans les Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

#### 3.2.1. Introduction

En 2019, l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  est devenue majeure dans la prise en charge des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) tant dans la MC que dans la RCH. Plus de la moitié des malades bénéficieront à long terme de l'introduction d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  (178).

Leur efficacité a été clairement démontrée dans des essais pivots et actuellement trois molécules sont disponibles : l'Adalimumab (ADA) et l'Infliximab (IFX), qui ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la RCH et la MC, et le Golimumab qui a l'AMM uniquement dans la RCH (179) (non disponible en Algérie).

Même si des nouvelles molécules en cours d'essais sont attendues dans les années à venir, il faut garder en mémoire qu'il s'agit de maladies chroniques, non résolues par la chirurgie (notamment dans la MC), touchant le plus souvent des patients jeunes, parfois avec des présentations sévères d'emblée. Il paraît donc logique, avant de changer de classe, d'optimiser le traitement en cours (180, 181).

### 3.2.2. Caractéristiques des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux ont 4 origines possibles (Figure 12) : ils peuvent être murins, chimériques, humanisés ou humains. Plus ils sont humains, mieux les anticorps sont tolérés et plus ils sont efficaces.

Les anticorps chimériques sont humains à 80 % et sont constitués des parties constantes d'un anticorps humain greffées sur les parties variables d'un anticorps murin. Les anticorps humanisés sont humains à 95 % : les régions hypervariables d'anticorps murin sont greffées sur une immunoglobuline humaine. Les anticorps humains sont quant à eux produits par des systèmes biologiques modifiés qui ne sont pas humains, c'est pourquoi il subsiste un risque d'immunogénicité <sup>(174)</sup>.

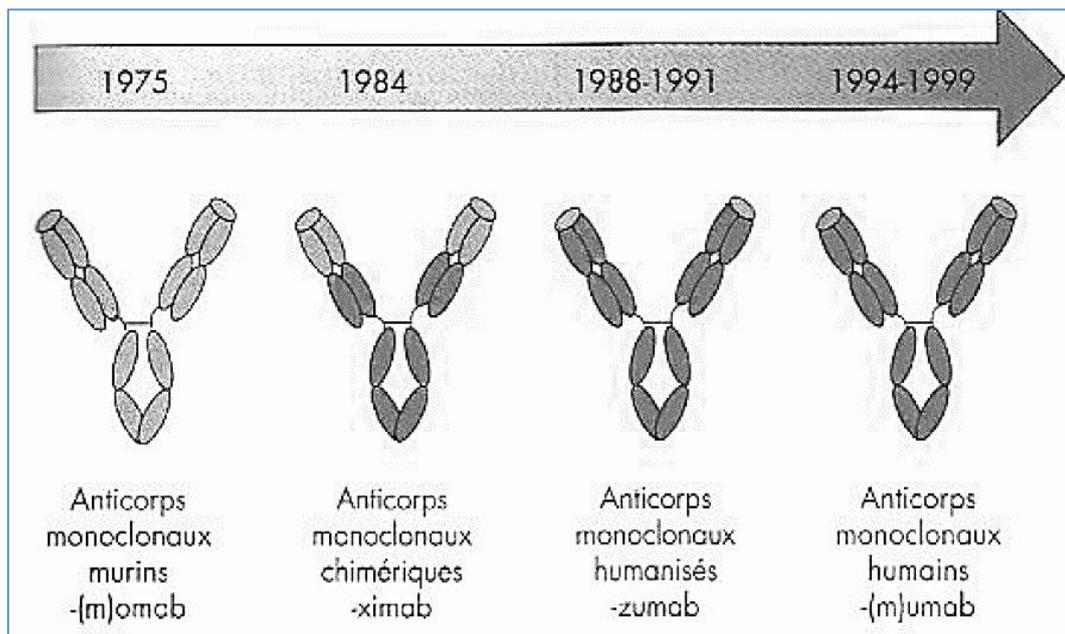
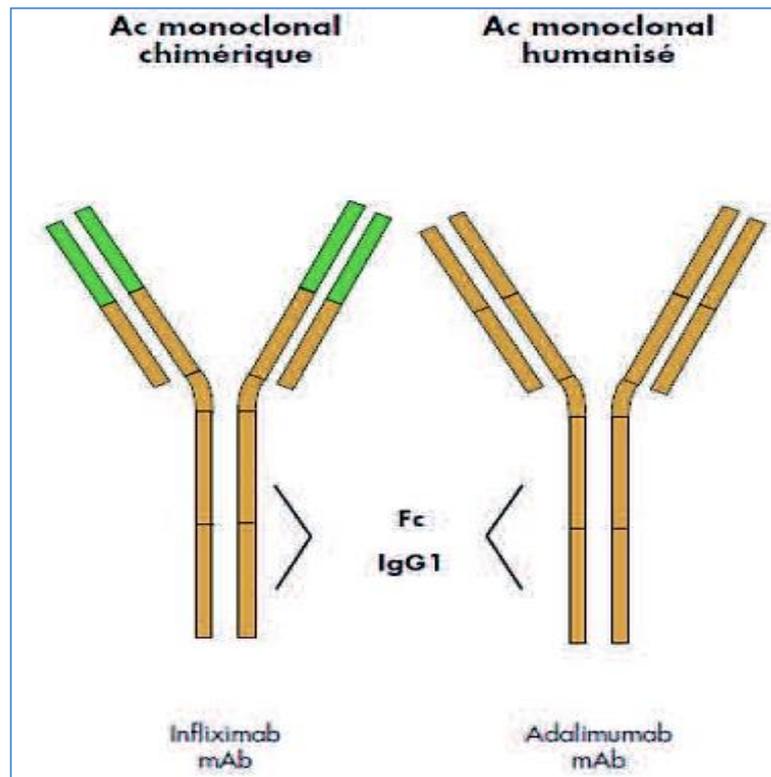


Figure 12 : Humanisation des anticorps monoclonaux.

### 3.2.3. Mécanisme d'actions des anti-TNF

Les molécules susceptibles d'interagir avec le TNF $\alpha$  sont soit des anticorps (Ac) monoclonaux qui diffèrent selon leur structure, soit un fragment de ces Ac (fragment Fab), soit des récepteurs solubles du TNF $\alpha$ . Parmi les Ac monoclonaux deux molécules sont à disposition. Chaque molécule comprend deux fragments Fab liant l'antigène, eux-mêmes reliés à un fragment cristallisable <sup>(19)</sup>. L'Infliximab est chimérique et contient 25 % d'acides aminés murins, l'Adalimumab est totalement humanisé (Figure 13).



**Figure 13** : Représentation schématique des deux Ac monoclonaux disponibles en Algérie.

Les différents Ac monoclonaux se lient au récepteur soluble avec une affinité différente <sup>(64)</sup>. De même ils lient le récepteur membranaire avec des affinités variées qui pourraient expliquer la variabilité des voies de signalisations intracellulaires activées. En se fixant sur le récepteur membranaire l'anti-TNF $\alpha$  entraîne deux types de réponses ; une inhibitrice en empêchant le TNF $\alpha$  de se lier à son récepteur, et une activatrice d'un message intracellulaire de signalisation inverse qui peut induire ou inhiber la synthèse de cytokines et participer aux mécanismes d'apoptose cellulaire (Figure 14). La demi-vie des Ac dépend de l'affinité de leur fragment cristallisable pour leur récepteur exprimé sur les cellules endothéliales <sup>(19, 182)</sup>.

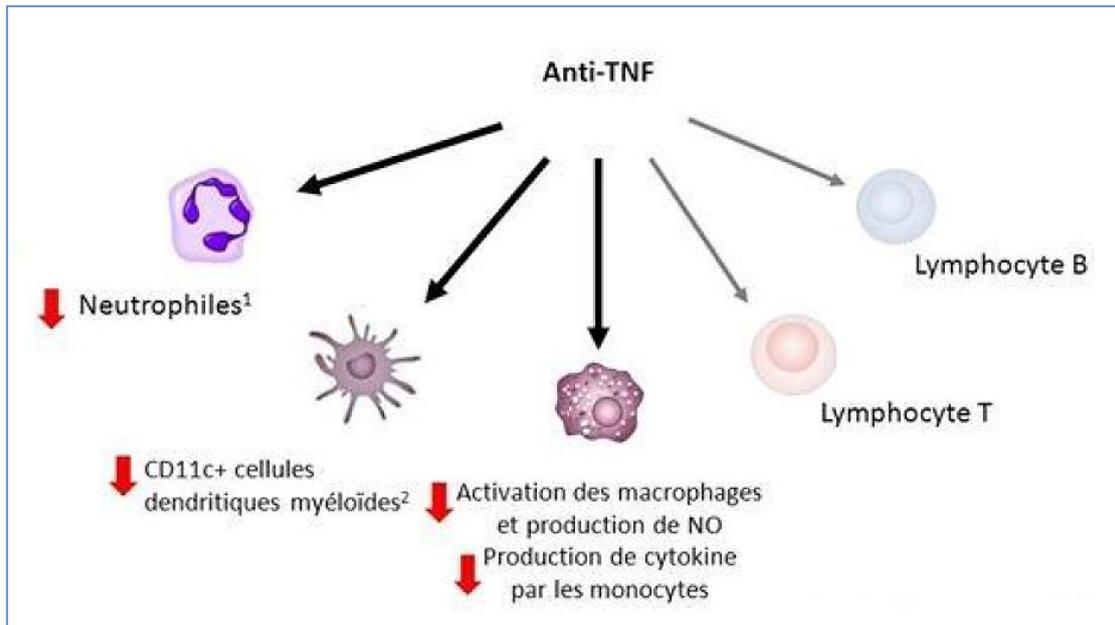


Figure 14 : Mode d'action des anti-TNF alpha.

### 3.2.4. Molécules et protocoles

#### 3.2.4.1. Infliximab (Rémicade®)

L'infliximab est un anticorps monoclonal, c'est-à-dire une molécule très ciblée, produite grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le  $TNF\alpha$ . On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine (elles assurent la fabrication d'environ 75 % de la molécule) et provenant de souris (25 %), ce qui aboutit à un anticorps dit « chimérique ». Lorsque l'on effectue une perfusion d'Infliximab, il reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois (19, 183), avant d'être détruit.

Les biosimilaires Inflectra® et Remsima® ont été commercialisés en 2015 ; Flixabi® en 2016. Ces spécialités sont disponibles uniquement en milieu hospitalier, sous la forme d'un flacon de poudre pour perfusion à reconstituer contenant 100 mg d'Infliximab (174, 183).

#### Posologie et mode d'administration

Le schéma thérapeutique d'induction de l'IFX correspond à une perfusion intraveineuse de 2h à la dose 5mg/kg aux semaines 0, 2 et 6. Le traitement d'entretien correspond à une perfusion intraveineuse de 5mg/kg toutes les 8 semaines (181, 183).

L'administration d'IFX doit se faire en milieu médical équipé d'un chariot d'urgence, sous contrôle médical strict pendant toute la durée de la perfusion et jusqu'à 2 heures après la fin de l'administration en raison du risque de réactions à la perfusion. En cas d'apparition de réaction d'hypersensibilité immédiate, la perfusion doit être suspendue et le patient doit recevoir un

---

antihistaminique ou un corticoïde. La reprise de l'administration est possible une fois les symptômes contrôlés, en diminuant la vitesse d'injection. Pour diminuer le risque de réactions à la perfusion, le débit d'administration peut être diminué, et une prémédication par antihistaminique, hydrocortisone et/ou paracétamol peut être instauré avant l'administration d'Infliximab, surtout en cas de réaction à une précédente administration <sup>(174)</sup>.

#### **3.2.4.2. Adalimumab (Humira®)**

C'est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 dirigé contre le TNF- $\alpha$ . L'ADA est un médicament d'exception disponible en officine nécessitant une prescription initiale hospitalière annuelle. Seuls les rhumatologues, pédiatres, hépato-gastro-entérologues, dermatologues, ophtalmologues et spécialistes en médecine interne sont habilités à le prescrire. Il existe plusieurs présentations d'ADA dosées à 40 mg : une solution injectable pédiatrique, une seringue préremplie ou un stylo prérempli. L'ADA a également une demi-vie longue de 10 à 20 jours, il est donc injecté en sous cutané (SC) toutes les 2 semaines <sup>(184)</sup>.

#### **Posologie et mode d'administration**

Chez les adultes et les enfants pesant plus de 40 kg, le schéma classique d'induction du traitement repose sur une injection sous-cutanée à 80mg d'ADA suivie d'une injection à 40mg deux semaines plus tard. Dans les cas sévères nécessitant une action rapide, il est possible de doubler ces doses mais le risque d'effets indésirables est alors augmenté. Le patient recevra donc 160 mg d'ADA lors de la première administration (soit 4 injections le même jour ou 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs), puis 80 mg à la deuxième semaine. Le traitement d'entretien est de 40 mg toutes les deux semaines, voire toutes les semaines en cas de perte de réponse. Chez les enfants de moins de 40 kg, le traitement d'induction repose sur une injection sous-cutanée à 40 mg suivie d'une injection à 20 mg deux semaines plus tard. Comme pour les adultes et les enfants de poids plus de 40 kg, il est possible de doubler cette posologie si une action rapide est nécessaire. L'enfant recevra alors 80mg lors de la première injection, puis 40 mg deux semaines plus tard et le traitement d'entretien est de 20 mg toutes les deux semaines, voire toutes les semaines en cas de perte de réponse <sup>(133, 185, 186)</sup>.

L'ADA s'administre par voie sous-cutanée, et l'auto-administration par le patient est possible après qu'il ait été formé <sup>(133)</sup>.

#### **3.2.4.3. Autres médicaments biologiques non disponible en Algérie**

De nombreuses autres thérapies biologiques sont en cours d'évaluation et devraient permettre d'élargir les stratégies thérapeutiques dans les prochaines années <sup>(187)</sup>. Ces molécules ne sont pas dénuées de risques, notamment infectieux, et leur utilisation doit être réservée à des « mains expertes » et nécessitent une surveillance rigoureuse et répétée des patients.

---

#### 3.2.4.3.1. Golimumab (Simponi®)

Anticorps monoclonal humain de type IgG1Kappa recombinant, qui a obtenu en juin 2014 une extension d'AMM dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique. Le traitement est débuté à la dose de 200 mg, suivie de 100 mg à la 2eme semaine. La phase d'entretien se compose d'une dose de 50 mg (patients pesant moins de 80 kg) ou 100 mg (patients pesant 80 kg ou plus) toutes les quatre semaines. La poursuite du traitement est reconsidérée en cas de non-réponse après quatre doses <sup>(188)</sup>.

#### 3.2.4.3.2. Védolizumab (Entyvio®)

Anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie spécifiquement à l'intégrine alpha4bêta7 humaine, exprimée préférentiellement sur les lymphocytes T auxiliaires soumis à l'écotaxie intestinale. Ce médicament a obtenu une AMM le 22 mai 2014 dans les deux pathologies (MC, RCH) <sup>(189)</sup>.

La phase d'induction comprend une dose de 300 mg en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes à la semaine 0(S0), semaine 2(S2) et semaine 6 (S6) (et semaine 10 (S10) en cas de non-réponse dans la maladie de Crohn). La phase d'entretien se compose d'une dose de 300 mg toutes les huit, voire toutes les quatre semaines. La poursuite du traitement est reconsidérée en cas de non-réponse à la 10esemaine (rectocolite hémorragique) ou à la 14e semaine (maladie de Crohn) <sup>(188, 189)</sup>.

#### 3.2.4.3.3. Ustékinumab (Stelara®)

Anticorps monoclonal IgG1 qui se lie à la sous-unité p40 de l'interleukine (IL)-12 et de l'IL 23. Ce traitement est utilisé depuis plusieurs années pour le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique (AMM 2009)<sup>(190)</sup>.

L'Ustékinumab a fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en novembre 2015 et obtenu une AMM en novembre 2016 (une année après) pour le traitement de la MC active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'Infliximab, à l'adalimumab et au védolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements <sup>(191)</sup>.

#### 3.2.4.3.4. Certolizumab Pégol (Cimzia®)

Correspond à un fragment Fab d'un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  humanisé lié à une molécule de polyéthylène glycol permettant d'augmenter sa biodisponibilité et sa durée de demi-vie. Il s'administre à raison d'une injection de 400 mg sous-cutanée en aux semaines 0, 2, 4. Le traitement d'entretien est poursuivi avec une injection de 400mg toutes les quatre semaines <sup>(192, 193)</sup>.

---

### 3.2.5. Indications et l'efficacité des anti-TNF $\alpha$

La première autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'IFX en 1999, puis celle de l'ADA en 2007. Ces indications ont eu des conséquences importantes notamment d'obtenir une rémission complète et prolongée chez des patients atteints d'une maladie active ayant résisté au traitement médical conventionnel (corticoïdes, IS). Les anti-TNF $\alpha$  ont démontré une diminution du recours à la chirurgie, une diminution du nombre d'hospitalisation, une augmentation du sevrage des corticoïdes, une cicatrisation muqueuse endoscopique, une amélioration de la qualité de vie, et une persistance de la rémission. Il semblerait que les anti-TNF $\alpha$  pourraient lorsqu'ils sont donnés précocement modifier l'histoire naturelle des MICI.

#### 3.2.5.1. Infliximab (Rémicade®)

À plusieurs indications reconnues : l'induction et l'entretien des MC modérées à sévères après échec des corticoïdes et des IS <sup>(194)</sup>, les formes fistulisées de MC ne répondant pas à un traitement approprié et bien conduit <sup>(115)</sup>, la RCH active modérée sévère n'ayant pas répondu à un traitement par corticoïdes ou IS ou présentant une mauvaise tolérance ou une contre-indication <sup>(195)</sup>.

#### 3.2.5.2. Adalimumab (Humira®)

À obtenu l'AMM dans le traitement d'induction et d'entretien des MC modérées à sévères, et très récemment dans la RCH. Le schéma d'administration retenu par les études est 160 mg à S0, 80 mg à S2, puis 40 mg toutes les 2 S en injection SC <sup>(196, 197)</sup>.

Nous ne disposons pas à ce jour d'essais comparatifs entre ces deux molécules (IFX et l'ADA). Dans la MC luminale ou la RCH les deux traitements peuvent donc être initiés en première intention. Par contre dans la MC fistulisante seul l'IFX a l'AMM à ce jour <sup>(19)</sup>.

### 3.2.6. Contres indications des anti-TNF $\alpha$

L'administration d'anti-TNF $\alpha$  est contre-indiquée en cas d'infection sévère (dont tuberculose et abcès), d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA III ou IV), et d'hypersensibilité à l'un des composants du médicament <sup>(198, 199)</sup>.

#### 3.2.6.1. Contre-indications absolues

- Tuberculose.
- Infection sévère, abcès.
- Vaccination en cours (vaccin vivant).
- Insuffisance cardiaque congestive (NIHA III/IV).
- Pathologie démyélinisant (SEP).
- Néoplasie récente (inferieur à 5ans).
- Allergie à ces molécules.

---

### 3.2.6.2. Contre-indications relatives

- Sténoses symptomatiques
- Patients âgés avec Comorbidité.

### 3.2.7. Tolérances et effets secondaires

Les effets indésirables les plus fréquents des anti-TNF $\alpha$  sont (177, 198, 200, 201) :

- Les infections (notamment des voies respiratoires), les céphalées et les réactions liées à l'injection (réactions générales pour l'Infliximab ; réactions locales pour l'adalimumab).
- Il existe également une augmentation théorique du risque de cancer mais les études à long terme sont encore peu nombreuses et discordantes. Le risque de développement de lymphome est augmenté chez les patients atteints de MC traités par anti-TNF $\alpha$ , mais ce sur-risque est du même ordre que celui rencontré avec les thiopurines et reste faible à l'échelle individuelle. En revanche, l'utilisation d'une combothérapie associant une thiopurine et un anti-TNF $\alpha$  augmente le risque de lymphome. Quelques cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés sous anti-TNF $\alpha$  associé aux thiopurines, majoritairement chez les jeunes hommes. Cette pathologie est presque toujours fatale, c'est pourquoi cette association doit être utilisée avec précaution dans cette population de patients.

#### 3.2.7.1. Pour l'Infliximab

**Allergie au médicament** : Il est possible de développer des anticorps spécifiques contre cet anticorps thérapeutiques. Cela peut n'avoir aucune conséquence, mais cette immunisation peut aussi être à l'origine soit de réactions allergiques au produit soit d'une diminution de son efficacité.

**Manifestations allergiques** : surviennent le plus souvent en cours de la perfusion du produit, ce qui justifie l'hospitalisation et la surveillance du patient lors de la perfusion. Il peut s'agir d'une gêne respiratoire, d'un malaise, d'une fièvre, d'une éruption cutanée, d'un œdème du visage ou d'une hypotension. Si la réaction allergique est modérée, la perfusion peut simplement être ralentie, sinon il s'avère nécessaire d'interrompre le traitement et d'administrer un traitement antiallergique. Dans certains cas, le traitement peut être repris sous surveillance renforcée.

Plus rarement peuvent survenir des réactions d'allergie retardée (habituellement quelques jours après la perfusion) : fièvre, douleurs articulaires et/ou musculaires.

Une réaction allergique peut également se produire lors d'une nouvelle perfusion.

**Infection** : L'IFX diminue la quantité de TNF $\alpha$  responsable de l'inflammation mais qui participe activement à la lutte contre certaines infections. Grâce à son action très sélective, l'IFX ne perturbe pas les autres mécanismes de défense de l'organisme contre les pathogènes.

Cependant le risque de réactivation de la tuberculose est accru chez des patients ayant une infection latente et non traitée. Depuis la mise en place des mesures de dépistage systématique de la tuberculose, ce risque a diminué, les personnes menacées par cette infection étant mieux identifiées et préalablement traitées.

**Autres effets indésirables :**

- L'apparition d'une insuffisance cardiaque congestive et l'aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante ont été rapportées avec l'IFX. Ce risque a été étendu aux autres anti-TNF $\alpha$  par précaution, justifiant une surveillance particulière pendant le traitement.
- De très rares cas d'hépatite, de diminution des leucocytes ou de maladies neurologiques démyélinisantes.

**3.2.7.2. Pour Adalimumab**

**Allergie au médicament** : La maladie elle-même ou les autres traitements (corticoïdes ou immunosuppresseurs) peuvent favoriser leur survenue. L'immunisation vis-à-vis l'adalimumab. Cela peut n'avoir aucune conséquence mais peut aussi être à l'origine d'une baisse de son efficacité. L'adalimumab semble être moins immunogène que l'Infliximab.

**Manifestations allergiques** : Des réactions locales au point d'injection sont possibles (observées chez 5 % des malades). Il s'agit le plus souvent d'une douleur au site de l'injection, parfois d'une rougeur localisée et d'un gonflement. Ces manifestations sont habituellement de courte durée et ne nécessitent pas l'interruption d'un traitement. Des manifestations allergiques plus importantes sont exceptionnelles avec l'adalimumab.

**Infections** : Comme l'Infliximab, l'adalimumab ne perturbe pas les autres mécanismes de défense de l'organisme. Une augmentation du risque de certaines infections a cependant été remarquée. C'est en particulier le cas pour la tuberculose qui peut se réactiver chez des patients ayant une infection latente, non traitée. D'autres infections de type opportuniste ont été identifiées avec l'adalimumab sans qu'il soit certain qu'elles soient directement en rapport avec le traitement.

**Autres effets indésirables** : Des éruptions cutanées sont parfois observées lors du traitement. Ces éruptions ressemblent à de l'eczéma ou à du psoriasis et correspondent à une inflammation de la peau. Des maux de tête peuvent survenir après les injections chez près de 10 %

---

des malades. Ils sont passagers et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements antalgiques.

### 3.2.8. Bilan pré-thérapeutique

Avant la mise en place d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ , il convient de rechercher [\(198, 202\)](#):

- La présence d'une infection active et d'une tuberculose active ou latente.

Le dépistage de la tuberculose repose sur un questionnement précis du patient, une radiographie pulmonaire et une intradermoréaction à la tuberculine. Parfois, le test à l'interféron- $\gamma$  est préféré à l'intradermoréaction qui peut générer des faux négatifs chez les patients sous immunosuppresseurs. En cas de tuberculose latente ou d'antécédent de tuberculose dont le traitement ne peut être confirmé de manière sûre, un traitement prophylactique antituberculeux sera mis en place. Une tuberculose active contre-indique la prise d'anti-TNF $\alpha$ .

- La présence du virus de l'hépatite B doit être recherchée avant la mise en place de l'anti-TNF $\alpha$  car des cas de réactivation ont été rapportés chez des porteurs chroniques du virus. Ces patients doivent donc être surveillés étroitement, et l'anti-TNF $\alpha$  doit être arrêté en cas de réactivation virale.

- Foyer infectieux : dentaire, ORL, urinaire, digestif (abcès en cas de fistule), d'infection récurrente (en particulier de surinfection de BPCO, d'herpès génital, etc.)

- La mise à jour des vaccinations selon les recommandations en vigueur est conseillée avant la mise en place de l'anti-TNF $\alpha$ . Dans l'idéal, elle doit être faite le plus tôt possible après le diagnostic de la maladie, avant l'initiation de tout traitement immunosuppresseur [\(203\)](#).

### 3.2.9. Précautions et surveillances

- Le nom du médicament et le numéro de lot administré doivent être enregistrés dans le dossier du patient afin d'assurer la traçabilité en cas de retrait de lot ou de survenue d'évènement indésirable.

- Les signes d'infection doivent être surveillés chez les patients recevant un anti-TNF $\alpha$  et jusqu'à 4 mois après l'arrêt de l'adalimumab ou 6 mois pour l'infliximab. En effet, les anti-TNF $\alpha$  peuvent masquer certains signes d'infection tels que la fièvre et modulent la réponse immunitaire, exposant ainsi au développement d'infections graves et/ou opportunistes. Les patients présentant des antécédents d'infections récurrentes, une infection chronique ou recevant un traitement immunosuppresseur concomitant doivent être surveillés plus étroitement, tout comme les personnes âgées et les enfants chez qui les infections sont plus fréquentes [\(177, 204\)](#).

- L'utilisation d'anti-TNF $\alpha$  chez des patients ayant présenté une tumeur maligne doit être faite avec précaution car aucune étude n'a été effectuée dans cette population, et l'augmentation du risque de lymphome ou de tumeur maligne liée aux anti-TNF $\alpha$  ne peut être exclue (116).
- Une surveillance dermatologique régulière est recommandée car des cas de cancer cutanés ont été rapportés (205).
- Les femmes sous infliximab doivent effectuer un dépistage régulier du cancer du col de l'utérus en raison d'une augmentation de leur incidence chez les femmes ayant une polyarthrite rhumatoïde traitée par infliximab (116).
- Les patients présentant une insuffisance cardiaque légère (NYHA I ou II) peuvent recevoir un anti-TNF $\alpha$  mais doivent être étroitement surveillés, et le traitement sera arrêté en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque (206).
- Les signes de trouble de la numération sanguine tels que fièvre, pâleur, saignements ou ecchymoses nécessitent un avis médical rapide en raison de la possibilité de cytopénie ou de pancytopénie.
- Dans de rares cas, les anti-TNF $\alpha$  peuvent être responsables de la survenue d'atteintes démyélinisantes du système nerveux central ou périphérique, ou exacerber les symptômes d'une maladie démyélinisante préexistante. Le traitement doit alors être arrêté (207).
- Le développement d'un syndrome lupique avec positivité des anticorps anti-ADN double brin doit conduire à l'arrêt définitif de l'anti-TNF $\alpha$  (206).
- La grossesse ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation des anti-TNF $\alpha$ , car pas d'effet tératogène, foeto-toxique ou néonatal observé. Le passage transplacentaire des anticorps survient à la fin du premier trimestre de la grossesse. Il faut considérer tous les enfants exposés in utero aux anti-TNF $\alpha$  comme immunodéprimés par ce traitement dans leur première année de vie (nécessité d'adapter le protocole vaccinal). Il est proposé de limiter cette exposition en arrêtant les anti-TNF $\alpha$  entre la 12<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine de grossesse à mettre en balance avec le risque de rechute en fin de grossesse (208).
- Les données concernant les interventions chirurgicales réalisées pendant un traitement par anti-TNF $\alpha$  sont très limitées. Il convient de tenir compte de la longue demi-vie des bio-médicaments et de surveiller l'apparition éventuelle d'infections (209).

---

### 3.2.10. Évaluation de la réponse aux anti-TNF alpha

#### 3.2.10.1. Évaluation clinique

Indiscutablement, les objectifs pour le patient sont avant tout cliniques et consistent en la disparition des symptômes classiquement recueillis dans les index d'évolutivité, tel que le *Crohn's disease activity index* (CDAI) pour la MC ou le score de la Mayo Clinic pour la RCH. De façon intuitive, même s'ils ne sont pas calculés, les cliniciens évaluent l'ensemble des items avec leur patient au cours de la consultation (210).

#### 3.2.10.2. Évaluation biologique

Il n'existe pas de consensus sur la surveillance des paramètres biologiques sous anti-TNF alpha. La surveillance biologique des patients concerne la tolérance, l'efficacité et les recherches de complications des anti-TNF alpha.

- **La protéine C-réactive (CRP)** : est un marqueur systémique et non spécifique d'inflammation. Chez un patient ayant une CRP élevée avant le début des anti-TNF alpha, sa normalisation est un marqueur d'efficacité et son augmentation un signe de récurrence ou de contrôle insuffisant de l'inflammation intestinale. L'absence des signes objectifs d'inflammation avant la mise en route du traitement est associée à une moins bonne efficacité des anti-TNF alpha (211). Par conséquent, il semble logique chez les patients symptomatiques avec une CRP normale d'obtenir la confirmation d'une maladie active par d'autres moyens, endoscopiques ou radiologiques, avant la mise en route d'un anti-TNF alpha (212).

La persistance d'une CRP élevée sous anti-TNF alpha est associée à un risque de perte de réponse et traduit probablement une réponse thérapeutique insuffisante avec la persistance de lésions muqueuses ou pariétales faisant courir un risque de destruction intestinale (213).

La CRP peut être également considérée comme un marqueur prédictif de rechute. Le rythme de surveillance de la CRP chez les patients traités par anti-TNF alpha n'est pas validé, il est raisonnable de la doser de façon trimestrielle (214).

- **La calprotectine fécale** : est corrélée avec l'atteinte endoscopique et pourrait devenir un outil de surveillance des patients traités par anti-TNF alpha. Comme pour la CRP, son élévation précède la récurrence symptomatique de quelques mois. Cet examen ne peut pas être fait en routine vu le coût élevé et l'absence de remboursement (99).

- **Numération formule sanguine (NFS) et bilan hépatique** : De rares cas de cytopénie et d'hépatites cytolytiques ont été décrits avec des anti-TNF alpha. Le rythme de surveillance n'a pas fait l'objet de recommandation particulière. Une surveillance trimestrielle est souhaitable(214).

---

• **Autres examens biologiques** : Il n'existe à l'heure actuelle aucune indication à doser les concentrations sériques d'infliximab ou d'adalimumab ou les anticorps anti-TNF alpha. Il n'existe aucune indication à surveiller les anticorps anti-nucléaires fréquemment positifs en cours de traitement sans conséquence connue. La survenue inexplicée d'une symptomatologie articulaire et/ou cutanée peut nécessiter leur dosage compte tenu du risque de lupus induit (210).

Un certain nombre d'examens biologiques peut être réalisé au cas par cas en fonction des symptômes décrits par les patients. En cas de récurrence symptomatique au cours du traitement par anti-TNF alpha, avant de conclure à une perte de réponse, il conviendra de rechercher une complication infectieuse bactérienne ou virale. Une recherche systématique d'une surinfection à *Clostridium difficile* est indispensable (210).

### 3.2.10.3. Évaluation radiologique

Les techniques d'imagerie ont considérablement évolué ces dernières années au point de devenir des outils indispensables pour l'évaluation et le suivi des patients. L'IRM avec entérographie est l'examen le plus adapté au suivi répété des patients jeunes atteints de MICI. Avant l'initiation des anti-TNF alpha, l'IRM avec entéro-colono-graphie a la même capacité à évaluer la sévérité de l'atteinte intestinale iléocolique et peut être utilisée en remplacement de l'endoscopie pour évaluer la sévérité de l'atteinte iléo-colique. Ces examens radiologiques ont la capacité de détecter les complications perforantes ou sténosantes (215).

Après le début des anti-TNF alpha, très peu de données sont disponibles concernant le suivi évolutif des patients. Il semble que la diminution du rehaussement muqueux soit associée à la rémission des patients mais l'épaississement du tube digestif reste équivalent en phase active ou en rémission. Ceci pourrait être secondaire à la chronicité des lésions installées définitivement dans le tube digestif. En l'absence de signe radiologique associé à la réponse thérapeutique, il est difficile de préconiser la réalisation d'examen radiologique pour le suivi des patients. Avant l'arrêt des anti-TNF alpha, aucune donnée ne permet de préconiser la réalisation d'un examen radiologique et de baser la stratégie sur les résultats (216).

### 3.2.10.4. Évaluation endoscopique

Avant l'initiation d'un traitement par anti-TNF alpha, une description précise des lésions est nécessaire. L'existence d'ulcérations creusantes atteignant plus de 10 % d'un segment colique est associée à un risque élevé de colectomie (217).

Après l'initiation des anti-TNF alpha, le contrôle de leur efficacité sur les lésions endoscopiques peut avoir un intérêt pronostique. L'obtention d'une disparition complète ou d'une amélioration significative des lésions. Aucune donnée n'est disponible concernant les modalités de surveillance

---

ni la périodicité à laquelle ces examens devraient être répétés. De façon pragmatique, cette surveillance ne devrait concerner que les patients pour lesquels l'objectif thérapeutique est tissulaire et non uniquement clinico-biologique. Un rythme annuel ou biannuel peut être considéré et les solutions alternatives non ou moins invasives que l'endoscopie conventionnelle comme les examens radiologiques ou la vidéo-capsule peuvent être utiles. Avant l'arrêt des anti-TNF alpha, la réalisation d'un examen endoscopique a un intérêt prédictif du risque de récurrence clinique. L'existence d'une rémission profonde clinico-biologique et endoscopique était associée à un risque moindre de récurrence <sup>(218)</sup>.

### **3.2.11. Échec du traitement par les anticorps anti-TNFα**

Les patients se retrouvent en échec avéré du traitement par anticorps anti-TNFα. Dans 3 situations <sup>(5, 219)</sup> :

#### **3.2.11.1. Non-réponse primaire aux anticorps anti-TNFα**

La non-réponse primaire consiste en une absence d'amélioration des symptômes lors de la phase d'induction du traitement ; elle doit être déterminée après 8 à 12 semaines de traitement par un anticorps anti-TNFα. Elle peut être due à différents mécanismes inflammatoires et immunitaires : un rôle d'importance variable du TNFα en fonction des différentes étapes de la maladie, des différences individuelles dans la métabolisation et l'élimination de la molécule, une liaison aux tissus ou aux protéines sériques différente en fonction de l'activité de la maladie ou encore la présence d'anticorps dirigés contre les anti-TNFα <sup>(19, 220)</sup>.

#### **3.2.11.2. Intolérance aux anticorps anti-TNFα**

L'intolérance aux anticorps anti-TNFα comprend les réactions d'hypersensibilité sévère qui peuvent avoir des manifestations cutanées, circulatoires ou respiratoires. Les anti-TNFα peuvent également favoriser le développement d'infections sévères. Après la guérison de cette infection par un traitement antibiotique ou antiviral, le traitement par anticorps anti-TNFα peut être repris. Les anticorps anti-TNFα sont également susceptibles d'induire des lésions cutanées de type eczéma ou psoriasis qui sont sans gravité mais qui doivent être traitées dans la majorité des cas. Il existe cependant des lésions qui sont résistantes au traitement symptomatique et qui nécessitent l'arrêt du traitement par l'anti-TNFα utilisé <sup>(19)</sup>.

#### **3.2.11.3. Perte de réponse aux anticorps anti-TNFα**

La non-réponse secondaire, ou perte de réponse, aux anticorps anti-TNFα correspond à une réponse initiale au traitement par anticorps anti-TNFα mais qui est suivie par une perte de la réponse clinique <sup>(178)</sup>.

La perte de réponse peut être liée à des différences interindividuelles concernant la biodisponibilité ou la pharmacocinétique du produit ce qui conduit à des concentrations inadaptées du produit. Elle est due à une immunisation, une clairance accélérée ou à la production de cytokines pro-inflammatoires différentes du TNF $\alpha$ . En cas de perte de réponse secondaire lors du traitement d'entretien, il est recommandé de modifier le schéma d'administration avant de changer de molécule. Après épuisement d'un anticorps anti-TNF $\alpha$ , un traitement par l'autre anticorps anti-TNF $\alpha$  peut être envisagé, mais son efficacité est souvent moins bonne. Une des causes de perte de réponse est l'apparition d'anticorps dirigés contre les anticorps anti-TNF $\alpha$  (221).

La présence de ces anticorps est susceptible de diminuer la réponse au traitement et d'augmenter le risque de réactions d'hypersensibilité lors de l'administration du produit.

La présence d'anticorps dirigés contre l'anticorps anti-TNF $\alpha$  peut être transitoire et dans ce cas ne pas avoir d'impact sur l'efficacité du traitement, mais les anticorps peuvent également être persistant et conduire alors à une perte de réponse dans la majorité des cas. Cette dernière catégorie d'anticorps est plus susceptible de se développer au cours de la première année de traitement (197, 222). Dans tous les cas, la non-réponse primaire ou la perte de réponse doit être évaluée en tenant compte des signes cliniques, de leur évolution et des paramètres biologiques afin de confirmer que les symptômes sont dus à une maladie inflammatoire de l'intestin active et non à une sténose, une infection ou un syndrome du côlon irritable. Si une complication est suspectée, des examens d'imagerie peuvent être nécessaires. Il est utile de vérifier l'absence d'infection à *Clostridium difficile*. Si des biomarqueurs tels que la CRP et la calprotectine fécale sont normaux, il peut s'avérer utile de réaliser une endoscopie afin de vérifier l'activité de la maladie (223).

En cas d'échec du traitement à un anticorps anti-TNF $\alpha$ , il est possible de commencer un traitement par l'autre anticorps anti-TNF $\alpha$  disponible. Toutefois la majorité des essais a montré que les taux de réponse étaient moins bons chez les patients ayant déjà reçu un anticorps anti-TNF $\alpha$  que chez les patients naïfs (224).

---

### 3.2.12. Optimisation thérapeutique

L'intérêt d'optimiser le traitement anti-TNF $\alpha$  réside sur le fait que seules deux biothérapies (IFX, ADA) ont fait la preuve de leur efficacité dans les MICI et sont actuellement disponibles en Algérie.

Après un an de traitement, elles permettent un tiers de rémission clinique, un tiers de réponse clinique, et un tiers des patients sont d'emblée réfractaire. Il faut retenir que deux tiers des malades bénéficient à long terme de l'introduction du traitement par anti-TNF $\alpha$  (225).

En attendant l'arrivée des nouvelles biothérapies il est donc indispensable d'optimiser ce traitement surtout chez les patients initialement répondeurs qui présentent une perte d'efficacité (19).

Chez les patients ayant une réponse initiale aux anti-TNF $\alpha$ , la perte d'efficacité clinique est d'environ 13 % par an pour l'Infliximab et 20 % par an pour l'adalimumab.

En cas de perte de réponse clinique avérée, quatre options thérapeutiques sont envisageables : optimiser le traitement anti-TNF $\alpha$  actuel, ajouter un immunosuppresseur, changer d'anti-TNF $\alpha$ , changer de classe thérapeutique. L'optimisation peut se faire par l'augmentation de la posologie de l'anti-TNF $\alpha$  ou par la diminution de l'intervalle entre les injections. La reprise de la séquence et des posologies d'induction de l'anti-TNF $\alpha$  est une alternative à l'optimisation qui peut être envisagée chez les patients en perte de réponse.

Sur la base de la pharmacocinétique des anti-TNF $\alpha$ , les patients ayant des taux résiduels bas d'anti-TNF $\alpha$  et des taux d'anticorps faibles sont les meilleurs candidats pour l'optimisation. En cas de taux résiduel bas mais en présence d'anticorps permanents et élevés, il paraît plus logique d'ajouter un immunosuppresseur ou de changer d'anti-TNF $\alpha$ . Bien évidemment en cas d'intolérance, notamment secondaire à une réponse immune, la seule possibilité est de switcher d'anti-TNF $\alpha$ , après avoir tenté une prémédication à base d'hydrocortisone et d'anti histaminique(19, 226-228)

Un switch d'anti-TNF $\alpha$  en combothérapie avec un immunosuppresseur obtient de meilleurs résultats que le switch seul en monothérapie. Des seuils thérapeutiques de 5 mg/ml pour l'infliximab et de 7,5 mg/m pour l'Adalimumab sont proposés (180).

Il est plutôt recommandé d'augmenter la posologie de l'anti-TNF $\alpha$  et/ou de réduire l'intervalle entre les injections plutôt que de changer d'anti-TNF $\alpha$  en cas de perte de réponse, alors qu'il faut le plus souvent changer d'anti-TNF $\alpha$  en cas d'intolérance avérée (19).

---

### **3.2.13. Situations particulières**

#### **3.2.13.1. Chirurgie et anti-TNF alpha**

##### **3.2.13.1.1. Chirurgie programmée**

Il est recommandé de stopper le traitement par anti-TNF $\alpha$  (Infliximab, Adalimumab) au moins 4 semaines avant. La reprise de l'anti-TNF $\alpha$ , quel qu'il soit, ne pourra être effectuée qu'après cicatrisation complète du site opératoire et en l'absence formelle de toute infection postopératoire. Une prudence particulière sera de mise en cas de remplacement prothétique (209, 229).

##### **3.2.13.1.2. Intervention chirurgicale urgente**

Le traitement par anti-TNF $\alpha$  devra être arrêté jusqu'à cicatrisation complète. Une antibioprophylaxie de couverture en cas de chirurgie à haut risque septique (péritonite, polytraumatisme) devra être discutée (209).

##### **3.2.13.1.3. Soins buccodentaires**

Des soins buccodentaires appropriés devront être effectués avant de débiter un traitement par anti-TNF $\alpha$  pour réduire le risque infectieux. Sous traitement anti-TNF $\alpha$ , des soins usuels (caries, détartrage) ne justifient pas l'arrêt du traitement. Une antibioprophylaxie pourra être proposée en fonction du terrain. En cas de soins dentaires à risque infectieux élevé (extraction dentaire, granulome apical, abcès), il est recommandé de stopper le traitement par anti-TNF $\alpha$  (Infliximab, Adalimumab) au moins 4 semaines avant.

#### **3.2.13.2. Néoplasies et anti-TNF alpha**

##### **3.2.13.2.1. Néoplasies solides**

En cas de découverte d'un cancer solide sous anti-TNF $\alpha$ , l'arrêt de traitement est recommandé. La reprise du traitement anti-TNF $\alpha$  est contre-indiquée dans les 5 ans suivant la mise en rémission du cancer.

Une surveillance particulière doit être proposée en cas de lésion pré-néoplasique connue. Il est recommandé de réaliser régulièrement un examen du tégument et d'informer le patient sur la nécessité de consulter un dermatologue lors de l'apparition de lésions cutanées.

Pour les carcinomes basocellulaires, un traitement anti-TNF $\alpha$  peut être débuté si le cancer est localisé et a été traité. Pour les carcinomes cutanés épidermoïdes (aussi appelés spinocellulaires) traités, il est recommandé de prendre un avis spécialisé avant d'instaurer le traitement (229).

---

### 3.2.13.2.2. Hémopathies

En cas d'antécédent d'hémopathie maligne en rémission, il est recommandé d'avoir recours à des traitements autres que les anti-TNF $\alpha$ . La prescription d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  sera cependant possible en fonction du type d'hémopathie et de sa sévérité. En cas de survenue d'une hémopathie sous anti-TNF $\alpha$ , il est recommandé d'arrêter le traitement (229).

### 3.2.13.3. Sujet âgé et anti-TNF alpha

L'utilisation des anti-TNF $\alpha$  n'est pas contre-indiquée chez les sujets âgés de plus de 65 ans. La décision d'instaurer le traitement repose, sur le rapport entre les bénéfices attendus et les risques de complications. Il n'y a pas lieu d'envisager d'adaptation posologique chez les sujets âgés de plus de 65 ans (229, 230).

### 3.2.13.4. Grossesse et anti-TNF alpha

Une contraception efficace et adaptée à l'état immunitaire de la patiente, est recommandée chez la femme en âge de procréer avant de débiter un traitement par anti-TNF $\alpha$ . Dans l'état actuel, il n'y a pas lieu un traitement anti-TNF $\alpha$  chez une femme en âge de procréer et qui souhaite mener ultérieurement une grossesse (208).

L'utilisation des anticorps anti-TNF $\alpha$  au cours de la grossesse ne semble donc aujourd'hui associée à aucune complication maternelle, fœtale ou néonatale. Les anticorps étant détectables chez l'enfant, l'administration de vaccins vivants (BCG, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle et rotavirus) doit être évitée pendant les six, voire les douze premiers mois de la vie. Quand elle est possible, une monothérapie doit être préférée à une combothérapie (231).

Pour les femmes ayant une MICI quiescente, le consensus européen actuel propose d'administrer la dernière perfusion ou injection d'anticorps anti-TNF vers la 24<sup>ème</sup> et 26<sup>ème</sup> semaine de grossesse afin de diminuer l'exposition fœtale à ces médicaments tout en maintenant la mère en rémission. Une maladie instable doit faire envisager la poursuite du traitement pendant toute la durée de la grossesse, tandis que l'on peut proposer un arrêt dès le 1<sup>er</sup> trimestre à une patiente dont la maladie est bien contrôlée (232).

### 3.2.13.5. Vaccinations et anti-TNF alpha

#### 3.2.13.5.1. Vaccination antipneumococcique

La vaccination contre le pneumocoque est tous les 3 à 5 ans chez les patients recevant des anti-TNF $\alpha$ . Il est recommandé d'effectuer cette vaccination avant l'instauration de traitement (229).

---

### 3.2.13.5.2. Vaccination antigrippale

La vaccination antigrippale est recommandée de manière annuelle chez les patients sous anti-TNF $\alpha$ . De préférence avec un vaccin trivalent inactivé.

### 3.2.13.5.3. Vaccination diphtérie tétanos poliomyélite (DTP)

La vaccination DTP est recommandée selon les modalités du calendrier vaccinal avec administration de la valence coqueluche une fois dans la vie adulte, et selon le schéma habituel chez l'enfant.

### 3.2.13.6. Vascularite et anti-TNF alpha

Un antécédent de vascularite guérie ou l'existence d'une vascularite rhumatoïde active ne contre-indique pas l'instauration d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ . En cas de survenue d'une vascularite cutanée pure sous anti-TNF $\alpha$ , il est recommandé d'arrêter le traitement jusqu'à guérison et de rechercher systématiquement une étiologie infectieuse. Si la reprise d'un traitement anti-TNF $\alpha$  est nécessaire, il est recommandé de prescrire un autre anti-TNF $\alpha$ .

En cas de survenue d'une vascularite systémique sous anti-TNF $\alpha$ , il est recommandé d'arrêter définitivement le traitement, de rechercher une étiologie infectieuse, et de mettre en œuvre un traitement adapté à la sévérité de la vascularite <sup>(229)</sup>.

### 3.2.13.7. COVID-19 et anti-TNF alpha

La MICI ne constituerait pas un facteur de risque de la maladie à COVID-19. Le risque serait lié principalement à l'âge et aux comorbidités, comme pour la population générale <sup>(233)</sup>.

L'analyse des données issues de la base SECURE-IBD (*Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion for Inflammatory Bowel Disease*) suggère que les traitements biologiques pourraient même avoir un effet protecteur contre le développement d'une infection sévère à COVID-19 <sup>(234)</sup>.

Les experts recommandent donc que les patients atteints de MICI continuent à prendre leurs traitements pendant la pandémie. Toutes les recommandations actuelles émises par les sociétés savantes spécialisées dans la prise en charge des MICI (ECCO : *European Crohn's and Colitis Organization* ; IOIBD: *International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease*; AGA: *American Gastroenterological Association* ; Chinese IBD Society) soutiennent la poursuite du traitement tant que le patient n'a pas contracté le SRAS-CoV-2 et développé d'infection à COVID-19 <sup>(233)</sup>.

---

Chez certains patients à haut risque (plus âgés et/ou présentant des comorbidités multiples) et étant en rémission sous combothérapie (anti-TNF $\alpha$  et thiopurine), le passage à une monothérapie est suggéré par certains auteurs <sup>(235)</sup>.

Chez les patients positifs au Sars-CoV-2, la conduite à tenir avec les différentes classes thérapeutiques, en dehors des corticostéroïdes qu'il est préconisé de limiter voire arrêter (236-238). Les experts suggèrent de reporter toute intervention élective ou non urgente (endoscopie et chirurgie) <sup>(236)</sup>.

### **3.2.14. Désescalade thérapeutique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

Une désescalade thérapeutique ou d'un arrêt de traitement peut se poser chez des patients en rémission prolongée (clinique, biologique et cicatrisation muqueuse endoscopique) de leur maladie inflammatoire chronique de l'intestin sous traitement par la biothérapie. Parfois, la désescalade thérapeutique est proposée par le médecin vu le coût élevé des traitements, ou pour certaines situations particulières comme la grossesse, l'âge élevé ou un antécédent de cancer. Les risques de rechute de la MICI, ses conséquences, et l'efficacité éventuelle d'un retraitement guident les décisions. La désescalade thérapeutique nécessite la mise en place d'une surveillance basée sur la clinique et les biomarqueurs (CRP, calprotectine fécale) en raison du risque important de récurrence de la MICI. La surveillance est rapprochée la première année car la majorité des récurrences ont lieu entre 6 mois et 1 an après l'arrêt d'un traitement biologique.

Selon le consensus d'ECCO, la diminution de dose d'anti-TNF $\alpha$  aurait peu d'impact sur la rémission si les taux résiduels d'infliximab restent dans la zone thérapeutique. Néanmoins, les patients ayant un antécédent de perte de réponse nécessitant une optimisation thérapeutique ont un risque élevé de récurrence après désescalade <sup>(132, 239, 240)</sup>.

Interruption d'un traitement en cas de combothérapie : on sait que l'association d'un immunosuppresseur augmente l'efficacité des traitements par anti-TNF $\alpha$  en diminuant l'immunogénicité et en augmentant les taux sériques d'anti-TNF $\alpha$  <sup>(241)</sup>.

Il semble donc raisonnable d'attendre au moins 1 an de traitement combiné avant d'envisager l'arrêt de l'immunosuppresseur. Des taux résiduels d'infliximab élevés au moment de l'arrêt de l'immunosuppresseur sont associés à un plus faible risque de récurrence de la MICI. En revanche, l'arrêt de l'immunosuppresseur semble inapproprié chez les patients à haut risque d'échec des traitements biologiques ou de maladie réfractaire, étendue, compliquée, à haut risque de récurrence et de complication chirurgicale <sup>(242)</sup>.

La survenue de réactions allergiques lors de la reprise de l'infliximab après un arrêt prolongé doit être prise en compte lors de la discussion de son arrêt. L'absence d'anticorps anti-IFX $\alpha$  et la détection de taux résiduels d'infliximab élevés au moment de la seconde perfusion du retraitement, ainsi que l'association à un immunosuppresseur, sont associées de meilleures réponse et tolérance [\(243\)](#).

La prise en charge thérapeutique des MICI évolue vers des traitements personnalisés qui pourraient inclure des cycles de traitement alternant avec « fenêtre thérapeutique » dont il faudra évaluer la balance bénéfice–risque [\(132, 240\)](#).

---

## **DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE PRATIQUE**

---

## I. Problématique et l'hypothèse du travail

La maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite hémorragique (RCH) sont les deux pathologies majeures des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Ces maladies invalidantes durent toute la vie et sont jusqu'à ce jour incurables pour la MC ou au prix d'une colectomie totale pour la RCH.

L'évolution des deux affections est imprévisible, se faisant classiquement vers la chronicité ponctuée de récidives et de périodes de rémission. La maladie de Crohn peut affecter n'importe quelle partie du tube digestif. La RCH touche exclusivement le rectum et le colon.

L'étiopathogénie et les facteurs favorisants de ces pathologies sont encore peu connus, malgré les progrès faits, dans la compréhension de leur physiopathologie, en particulier dans le domaine génétique.

Le diagnostic de ces maladies repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques, endoscopiques et histologiques et leur pronostic a été nettement amélioré par le recours aux corticoïdes en 1950, puis aux immunosuppresseurs (IS) en 1980 et enfin par l'arrivée des biothérapies à la fin des années quatre-vingt-dix(1990).

La prise en charge des maladies inflammatoires intestinales a été révolutionnée ces deux dernières décennies, d'une part par l'essor des techniques d'imagerie non invasives et d'autre part, par l'arrivée des biothérapies.

Cependant des complications sont toujours possibles au cours de l'évolution de la maladie, même sous traitement biologique. C'est pour cela qu'une stratégie d'évaluation thérapeutique efficace à moyen et à long terme permet de réduire les hospitalisations répétées, le passage à la sanction chirurgicale et le risque de cancer colorectal. Cette stratégie émanant des sociétés savantes internationales est basée sur *Le TDM (le dosage des AC anti-médicament, du taux résiduel du TNF)* et *Le dosage de la calprotectine fécale*, qui sont loin d'être réalisés actuellement dans nos hôpitaux, devant leur coût élevé et leur non disponibilité.

Notre travail permettra d'évaluer l'efficacité du traitement anti-TNF alpha dans notre population d'étude, sa tolérance et de démontrer si les modalités de surveillance « dans la vraie vie » et qui sont adoptées dans notre travail (à défaut du monitoring recommandé par les experts) Impactent sur la réponse au traitement biologique.

Devant cette **problématique**, on propose cette étude prospective, qui prend comme critère d'évaluation de l'efficacité thérapeutique la CRP, la radiologie et l'endoscopie et de voir au terme si ces outils de surveillance, peuvent être proposés comme alternatifs au monitoring recommandé par les sociétés savantes internationales.

---

## II. Objectifs de l'étude

Dans cette étude, nous avons ciblé un objectif principal et deux objectifs secondaires.

### 2.1.1. Objectif Principal

Evaluer les différents types de réponse obtenue chez nos patients traités par la biothérapie.

### 2.1.2. Objectifs Secondaires

1. Déterminer la tolérance de la biothérapie chez nos patients.
2. Ressortir les facteurs prédictifs de perte de réponse dans notre population d'étude, selon le type de la MICI (MC/RCH).

## III. Matériels et Méthodes

### 3.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle descriptive, longitudinale et bicentrique, réalisée sur des malades ayant une MICI confirmée, sous traitement à base d'anti-TNF $\alpha$  et qui sont pris en charge au niveau du service d'Hépatogastro-entérologie du Centre Hospitalo-universitaire de Constantine et du service d'Hépatogastro-entérologie de l'Hôpital Militaire Régionale Universitaire de Constantine et ceci, durant la période allant du 09 Janvier 2019 au 31 Décembre 2020 (02 années).

#### **Critères d'inclusion :**

Sont inclus dans cette étude, les patients répondants aux critères suivants :

- Patients porteurs d'une MICI confirmée et éligibles à un traitement à base d'anti-TNF alpha.
- Patients âgés de plus de 15 ans.
- Patients des deux sexes.
- Association ou non à des manifestations extra-digestives.

#### **Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de cette étude les cas suivants :

- Patients refusant de participer à l'étude.
- Patients âgés de moins de 15ans.
- Les femmes enceintes.
- Les patients porteurs de MICI inclassables.
- Les patients MICI, non candidats au traitement anti-TNF alpha.

Le nombre total des patients calculé à partir de cette formule :

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{e^2}$$

**n** = taille de l'échantillon attendu.

**t** = niveau de confiance déduit du taux de confiance (traditionnellement 1,96 pour un taux de confiance de 95%) – loi normale centrée réduite.

**p** = fréquence de la maladie étudiée selon une étude antérieure (31.6 % dans la région du nord Est Algérienne).

**e** = précision de l'estimation (5 %).

Après le calcul, la taille théorique de l'échantillon est de : **n = 74 patients.**

Nous avons colligé **130 cas** durant notre période d'étude (114 maladies de Crohn et 16 Rectocolite ulcère-hémorragique).

## 3.2. Méthode

Les malades (MICI éligibles au traitement anti TNF alpha) sont collectés prospectivement et au fur et à mesure, au niveau de la consultation des deux CHU de Constantine, où on remplit les données sous citées sur un support de collecte de données ou un questionnaire qui s'inspire des recommandations de l'ECCO 2019 et qui comporte quatre chapitres (données épidémiologiques, cliniques, biologiques et morphologiques) [voir Annexe] :

### 3.2.1. Évaluation pré-thérapeutique

L'évaluation pré-thérapeutique repose sur :

- **Les données épidémiologiques** (l'âge, le sexe, les ATCDs personnels et familiaux, le type de traitement conventionnel avant la biothérapie, les habitudes toxiques notamment le tabac).
- **Un volet clinique**
  - Un interrogatoire précis du patient (épisode infectieux récent, index de promiscuité, contagage tuberculeux, toux, fièvre et sueur nocturne).

- Caractéristique de la MICI : type (MC/RCH), date de diagnostic, âge de diagnostic et durée d'évolution avant l'instauration de la biothérapie.
- Activité de la maladie : il y a plusieurs classifications de MICI dans la littérature, mais on a choisi l'index d'Harvey Bradshaw pour la MC et le score Mayo Clinic pour la RCH, vu la simplicité d'utilisation en pratique courante.
- Examen dermatologique (cartographie des lésions pré existantes pour un contrôle ultérieur des effets secondaires et dépistage de cancer dermatologiquement induit).
- Examen gynécologique et stomatologique (recherche de foyer infectieux ou de lésions favorisant une infection ultérieure).
- Rechercher l'association ou non à des manifestations extra-digestives et le type de manifestation (articulaire, hépatobiliaire, oculaire ou dermatologique).

▪ **Un volet biologique** incluant le dosage de l'albumine, de la CRP, un bilan de la TBC (surtout le dosage du Quantiféron) et les sérologies virales indispensables (VHB, VHC, VIH).

Lorsqu'une TBC latente avec Quantiféron positif est diagnostiquée, un schéma antituberculeux est instauré à base de RH (Rifampicine, Isoniazide) pendant 3 mois ou H seul (Isoniazide) pendant 9 mois, selon le consensus notionnel algérien de la prise en charge thérapeutique de TBC.

Nous ne débutons le traitement par anti-TNF $\alpha$  dans notre travail, qu'après 3 semaines de traitement antituberculeux type RH, comme le recommande l'ECCO 2019.

Une prise en charge adéquate de tout foyer infectieux détecté, avant d'initier le traitement par anti-TNF $\alpha$  est obligatoire.

▪ **Un volet morphologique**

- Évaluation endoscopique pour tous nos patients (iléo-coloscopie et endoscopie digestive haute pour les MC, coloscopie pour les RCH), pour préciser la topographie (rectale, gauche ou pancolique pour la RCH et iléale, colique, iléo-colique ou haute pour la MC) et déterminer l'activité de la maladie.
- Évaluation radiologique de tous nos patients porteurs de MC (entéro-TDM et/ou entéro-IRM et IRM pelvienne systématique en cas de LAP), pour préciser le phénotype (inflammatoire, sténosant, pénétrant ou sténosant et pénétrant), l'association ou non à des LAP (primaire, secondaire ou tertiaire, simple ou complexe) et préciser leur traitement.

- **Une mise à jour des vaccinations** (antigrippale, anti pneumococcique et anti-VHB) est adoptée chez tous nos patients.
  
- **L'indication du traitement anti-TNF alpha** est reportée (Échec au traitement conventionnel ou résistance, Intolérance au traitement, présence de LAP, un haut risque de récurrence post opératoire, et la présence de manifestations extra digestives).
  
- **Et enfin, le choix du traitement administré au patient** (monothérapie ou combo thérapie avec azathioprine), en se basant sur les recommandations ECCO 2019 et après une décision collégiale prise dans le staff multidisciplinaire de prise en charge des MICI à Constantine :
  - Combothérapie surtout pour l'IFX (vu le risque d'immunisation très élevé de l'IFX qui présente une composante mixte), seulement pour les patients en poussée sévère et/ou associés à des LAP.
  - Combothérapie de l'ADA, pour les patients porteurs d'une MC avec des LAP, en cas du non disponibilités de l'IFX.
  - Monothérapie pour le reste des patients (poussée modérée, association des manifestations extra-digestives, sans LAP et en cas d'intolérance aux IS).

#### 3.2.2. Évaluation thérapeutique

Les molécules utilisées sont l'Infliximab (REMICADE®), ampoule de 100mg injectable en perfusion IV et l'Adalimumab (HUMIRA®), ampoule pré rempli de 40mg injectable en sous cutané, les seules actuellement disponibles en Algérie.

Le choix de la molécule se fait selon l'indication, l'association ou non à des LAP, la tolérance à l'azathioprine pour une éventuelle combothérapie, la disponibilité de la molécule et parfois le niveau de compliance du malade pour envisager un traitement à domicile ou à titre hospitalier, en hôpital de jour (en fonction de l'âge, des comorbidités, de l'autonomie et du niveau intellectuel du patient).

**Pour l'Infliximab** : Le schéma thérapeutique d'induction, correspond à une perfusion intraveineuse de 2h à la dose de 5mg/kg aux semaines 0, 2 et 6.

Le traitement d'entretien correspond à une perfusion intraveineuse de 5mg/kg toutes les 8 semaines.

L'administration d'Infliximab doit se faire en milieu médical, équipé d'un chariot d'urgence, sous contrôle médical strict pendant toute la durée de la perfusion et jusqu'à 2 heures après la fin de l'administration, en raison du risque de réactions à la perfusion.

En cas d'apparition de réaction d'hypersensibilité immédiate, la perfusion doit être suspendue et le patient doit recevoir un antihistaminique ou un corticoïde.

La reprise de l'administration est possible une fois les symptômes contrôlés, en diminuant la vitesse d'injection.

Pour diminuer le risque de réactions à la perfusion, le débit d'administration peut être diminué, et un prétraitement par antihistaminique, hydrocortisone et/ou paracétamol peut être instauré avant l'administration d'infliximab, surtout en cas de réaction à une précédente administration.

**Pour l'Adalimumab** : Le schéma thérapeutique d'induction correspond :

- Une injection de 160mg à S0 (soit 4 injections le même jour ou 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs).
- Puis injection de 80mg à S2.

Le traitement d'entretien repose sur une injection sous-cutanée de 40mg d'Adalimumab toutes les deux semaines.

L'Adalimumab s'administre par voie sous-cutanée, et l'auto-administration par le patient est possible après qu'il ait été formé.

#### 3.2.3. Évaluation post-thérapeutique

Le suivi des malades après instauration du traitement se fait :

- **Cliniquement**, après 2 à 6 semaines selon le type d'anti TNF $\alpha$  (2 semaines pour l'IFX et 4 à 6 semaines pour l'ADA) afin d'apprécier l'amélioration ou pas des symptômes.
- **Clinico-biologiquement** après 12 semaines pour juger l'amélioration, la persistance ou l'aggravation des symptômes et apprécier l'activité biologique par la CRP, vu la non disponibilité en milieu hospitalier de la calprotectine fécale et son coût important en ambulatoire.
- **Morphologique** : après 24 semaines (6 mois) et 52 semaines (un an après le début du traitement)
  - **Radiologique** par une échographie abdominale systématique chez tous nos patients et réalisée par un seul radiologue qualifié, complétée par une entéro-IRM en fonction des résultats clinico-biologiques et endoscopiques du patient porteur d'une MC et à notre demande.

- **Endoscopique** par une iléo-coloscopie systématique pour toutes les MC et une coloscopie pour toutes les RCH.

On recherche la survenue des effets secondaires (à S12, S24, S52) avec précision du type (dermatologique+++, hématologique, rénale, hépatique, pancréatique, neurologique, psychiatrique...) avec une prise en charge adaptée.

Au terme de notre évaluation clinico-biologique et morphologique, nous classons nos patients en fonction de leur type de réponse :

- = **La bonne réponse** : est définie par l'amélioration stable et permanente (même partielle),
  - purement clinique (après de traitement d'induction)
  - clinico-biologique (à 12 semaines de traitement)
  - morphologique (à 24 et 52 semaines).
- = **La bonne réponse secondaire** : l'amélioration clinico-biologique à 3 mois après une optimisation thérapeutique de la non réponse primaire ou l'amélioration morphologique à 6 mois après prise en charge d'une perte de réponse ou 1<sup>er</sup> échec de 3 mois.
- = **La bonne réponse tertiaire** : l'amélioration des lésions endoscopiques à 1 an après prise en charge d'une perte de réponse secondaire.
- = **La non réponse primaire** : l'absence d'amélioration ou l'aggravation de la symptomatologie clinique après traitement d'induction.
- = **La perte de réponse primaire** (pendant le traitement d'entretien) : ou **1<sup>ère</sup> échec**, ou **la non-réponse secondaire**, correspond à une réponse initiale au traitement par anti-TNF $\alpha$  mais qui est suivie par une perte de la réponse clinico-biologique à 3 mois et/ou **perte de réponse endoscopique** après 6 mois.
- = **La perte de réponse secondaire** ou **2<sup>ème</sup> échec** est définit par la réapparition ou l'aggravation de lésions endoscopiques à partir du 6 mois de traitement, suite à une amélioration clinico-biologique à 3 mois obtenue après une optimisation thérapeutique de la non réponse primaire.

Dans le cas de **non réponse primaire**, nous avons fait une optimisation thérapeutique pour tous nos patients, une optimisation sur le temps (une injection chaque semaine pour l'ADA) et sur la dose (10mg/kg pour l'IFX).

Dans le cas de **perte de réponse**, on recherche l'absence d'observance du traitement par le patient, une complication de la maladie, un TFI, une cause infectieuse bactérienne ou virale (recherche systématique d'une surinfection à Clostridium difficile) et enfin un dosage du TDM (taux résiduel, AC-anti-TNF $\alpha$ ) lorsqu'il est possible.

Si la **perte de réponse est avérée**, on passe le plus souvent à une optimisation surtout pour le 1<sup>er</sup> échec, un SWITCH (changement de molécule d'anti TNF $\alpha$ ), si on objective une immunisation contre l'anti TNF $\alpha$  en question.

Nous n'avons pas procédé à un SWAP dans notre série, vu la non disponibilité en Algérie d'autres molécules de classes thérapeutiques différentes (anti intégrines, anti interleukines, anti JAK ...).

La chirurgie a été proposée en cas la persistance de l'échec malgré une optimisation et/ou un SWITCH.

### 3.3. Analyse statistique

#### 3.3.1. Techniques statistique employées

Les données recueillies ont été saisies sur un tableau Excel 2016 puis exportées sous un format analysable par SPSS statistics version 25 et Épi info 7, ces logiciels Microsoft office ont été utilisés pour l'analyse statistique.

#### 3.3.2. Statistique descriptive

Une description générale de la population d'étude.

Les variables qualitatives sont décrites en fonction de leur répartition en pourcentage.

Pour les variables quantitatives, nous avons calculé la moyenne, l'intervalle de confiance à 95%, l'écart type et la médiane.

#### 3.3.3. Analyse univariée

On croise les variables et on utilise les Tests statistiques :

- Khi-deux de Pearson pour comparer les proportions.
- Test t de Student pour comparer deux moyennes.

$P < 0,05$  était considéré comme indiquant une différence statistiquement significative.

L'abréviation NS signifie que le test statistique est Non Significatif.

#### 3.3.4. Analyse bi-variée

Les corrélations des facteurs prédictifs de l'échec thérapeutique ont été évaluées par le test de Pearson ( $r$ ).

- Si ( $r$ ) converge vers (1), signifie que les deux variables varient dans le même sens=corrélacion positive.
- Si ( $r$ ) converge vers (-1), signifie que les deux variables varient dans des sens inverses=corrélacion négative.
- Si ( $r$ ) converge vers (0), signifie qu'il n'existe aucune association entre les deux variables.

En utilisant le test de McNemar pour l'appariement les résultats de 3 mois et 6 mois.

L'Odds Ratio (OR) permet de mesurer la force d'association entre l'échec thérapeutique et les facteurs prédictifs étudiés dans notre série.

#### 3.4. Collaborateurs scientifiques

Ce travail a été mené à terme grâce à la collaboration de deux équipes de service hépatogastro-entérologie du CHU et HMRU de Constantine pour le recrutement des patients et collecte des données.

L'évaluation et l'analyse de nos patients en coopérations avec des radiologues, des biochimistes, des microbiologistes et les épidémiologistes.

## IV. Résultats

### 4.1. Analyse descriptive

#### 4.1.1. Caractéristiques générales de la population

523 patients porteurs d'une MICI, ont été vus en consultation et en hospitalisation au niveau de deux centres hospitalo-universitaires (CHUC et l'HMRUC) durant les deux années de notre étude. Parmi eux, 130 étaient éligible aux critères d'inclusion de notre travail et les caractéristiques générales de nos patients (MC et RCH) sont rapportées dans le tableau ci-dessous (Tableau 15).

**Tableau 15:** caractères générales de la population d'étude.

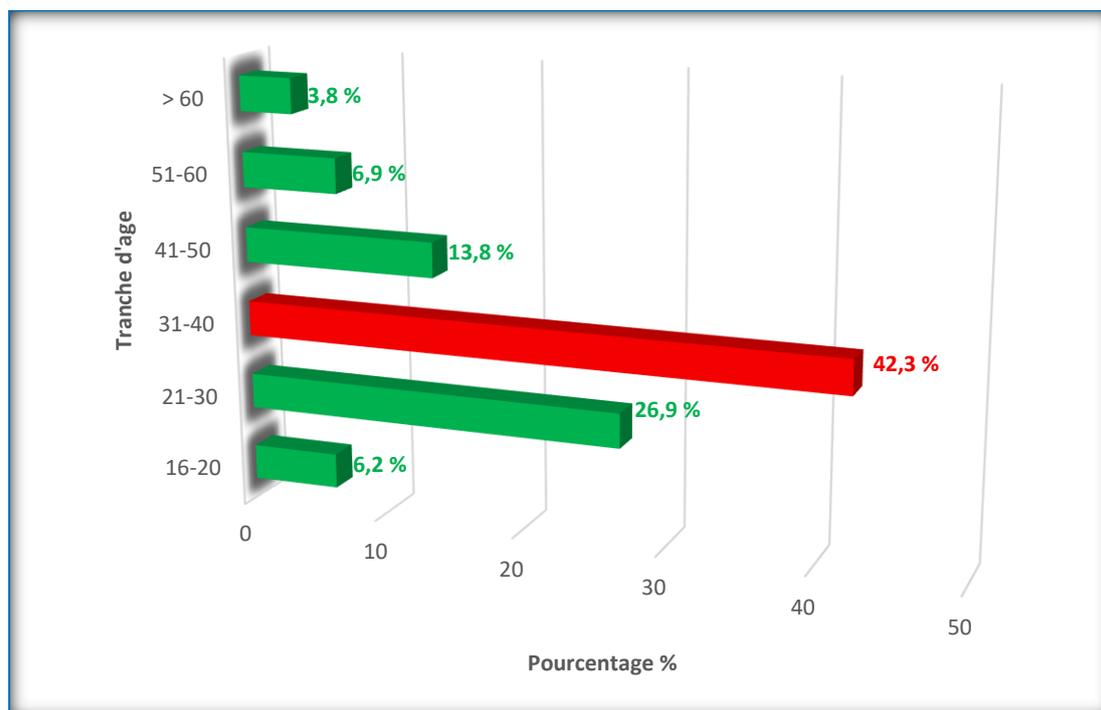
CARACTÉRISTIQUES		POPULATION	
Type de MICI	MC	114 (87,7%)	
	RCH	16 (12,3 %)	
Sexe	Masculin	70 (53.8 %)	Sex-ratio 1,16
	Féminin	60 (46.2 %)	
Moyenne d'âge (année)		35,78±11,11	
Intervalle d'âge de diagnostic		17-40	
Durée d'évolution de la maladie		5 ans (± 5)	
Manifestations extra-digestives		30 (23,1 %)	Articulaire (70,0 %)
			Hépatobiliaire (13,3 %)
			Dermatologique (10,0 %)
			Oculaire (6,7 %)
ATCDs	chirurgie digestive	59 (45,4 %).	
	Tabac	29 (22,3 %).	
	antécédents familiaux de la MICI	11 (8,5 %)	

Dans notre étude la maladie de Crohn sous traitement anti-TNF alpha était majoritaire avec 114 cas (87,7%), alors que pour la RCH il n'y a que 16 cas (12,3 %).

Une légère prédominance masculine était notée, avec un *sex-ratio* de 1,16.

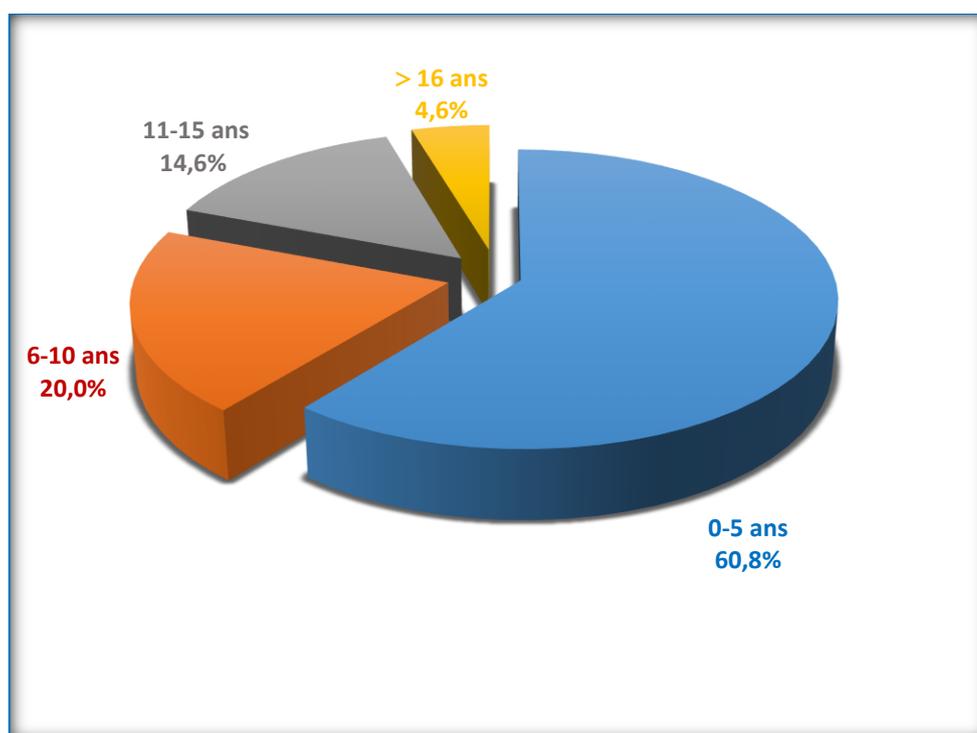
L'âge moyen des patients était de 35,78 ± 11,11 ans. La médiane était de 34 ans, avec des extrêmes d'âge entre 16 ans et 69 ans. Par ailleurs la classe modale ou dominante correspondait à la tranche d'âge 31-40 ans avec une fréquence estimée à 42,3 % (Figure 15).

La majorité des patients de notre série (81,5 %) avaient un âge compris entre 17-41 ans au moment du diagnostic.



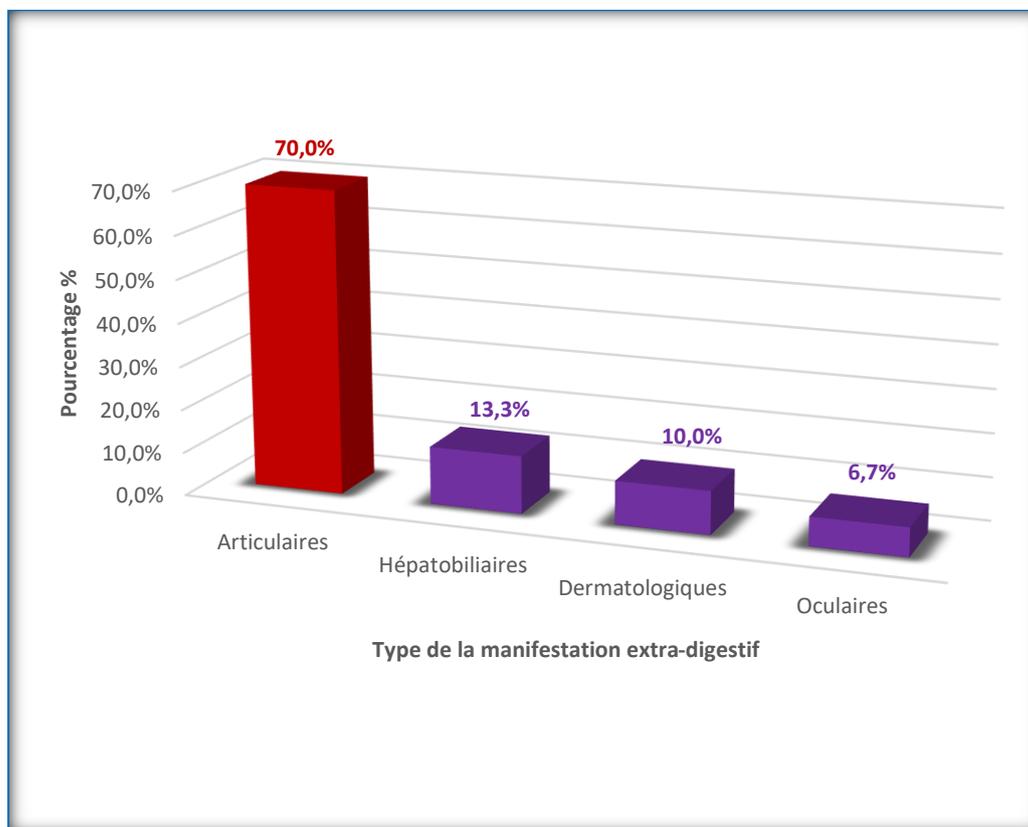
**Figure 15:** Répartition de la population d'étude selon la tranche d'âge des patients.

Dans notre série la prise en charge thérapeutique par les anti-TNF alpha a été instaurée durant les cinq premières années post diagnostic dans plus de la moitié des cas avec un pourcentage de 60,8 % (Figure 16).



**Figure 16:** Répartition des patients selon l'intervalle entre le diagnostic et la PEC par les anti-TNFα.

Les manifestations extra-digestives associées à la MICI étaient retrouvées dans 23,1 % des cas où les manifestations articulaires étaient de loin les plus fréquentes (70 %) (Figure 17), suivies par les manifestations hépatobiliaires (13 %) et dermatologiques (10 %), rarement ophtalmologiques (6,7 %).



**Figure 17:** Répartition de la population d'étude selon le type de la manifestation extra-digestive.

Dans notre travail, les antécédents pathologiques étaient présentés comme suit (Figure 18) :

- Une chirurgie digestive était présente chez 59 patients (45,4 %).
- 29 patients de la population d'étude étaient fumeurs (22,3 %).
- Les antécédents familiaux de MICI étaient présents seulement chez 11 patients (8,5 %).
- L'HTA était présente chez 10 patients (7,7 %) et le diabète chez 8 patients (6,2 %).

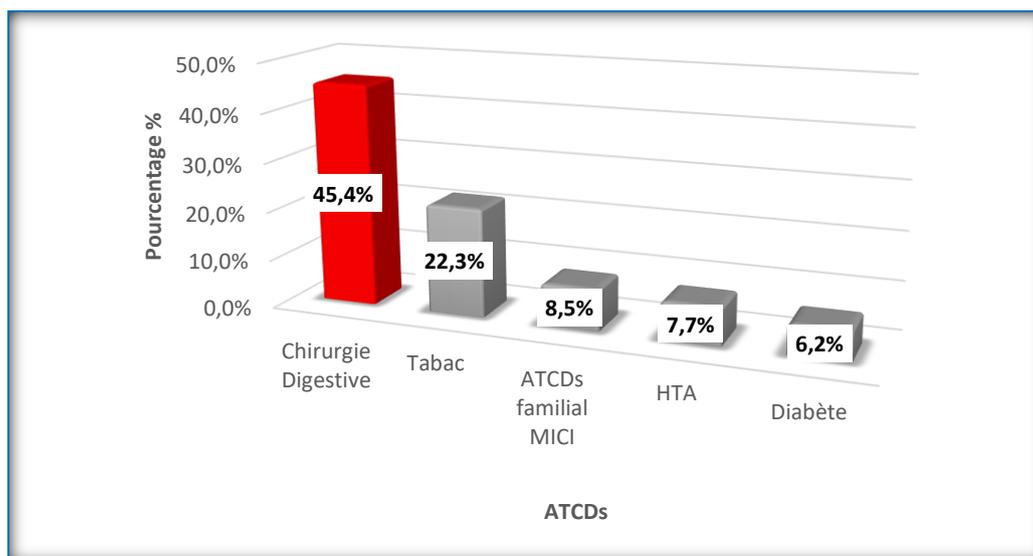


Figure 18: Répartition de la population d'étude selon les antécédents pathologiques.

#### 4.1.2. Caractéristiques associés uniquement à la maladie de Crohn (n=114)

##### 4.1.2.1. Évaluation pré-thérapeutique

##### 4.1.2.1.1. Données cliniques

##### 4.1.2.1.1.1. Tabac

La notion du tabagisme était présente chez 21,9 % des cas, absente dans 23,7 % des cas alors que 54,4 % des patients étaient en sevrage avant la mise en route du traitement anti-TNF alpha (Figure 19).

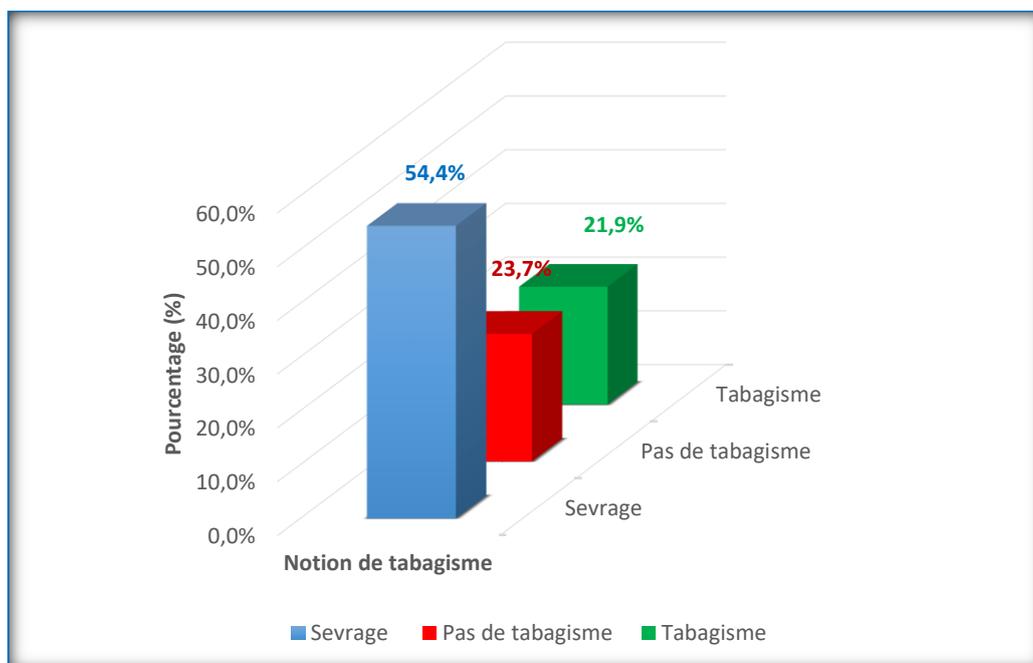


Figure 19: MC et notion de tabagisme.

#### 4.1.2.1.1.2. Activité lumineale

Dans notre étude, environ 63,2 % des patients avaient une poussée modérées (index d'Harvey Bradshaw entre 8-12) ; tandis ce que ceux qui avaient une poussée minimale ou poussée sévère représentaient 22,8 % et 14 % respectivement (Figure 20).

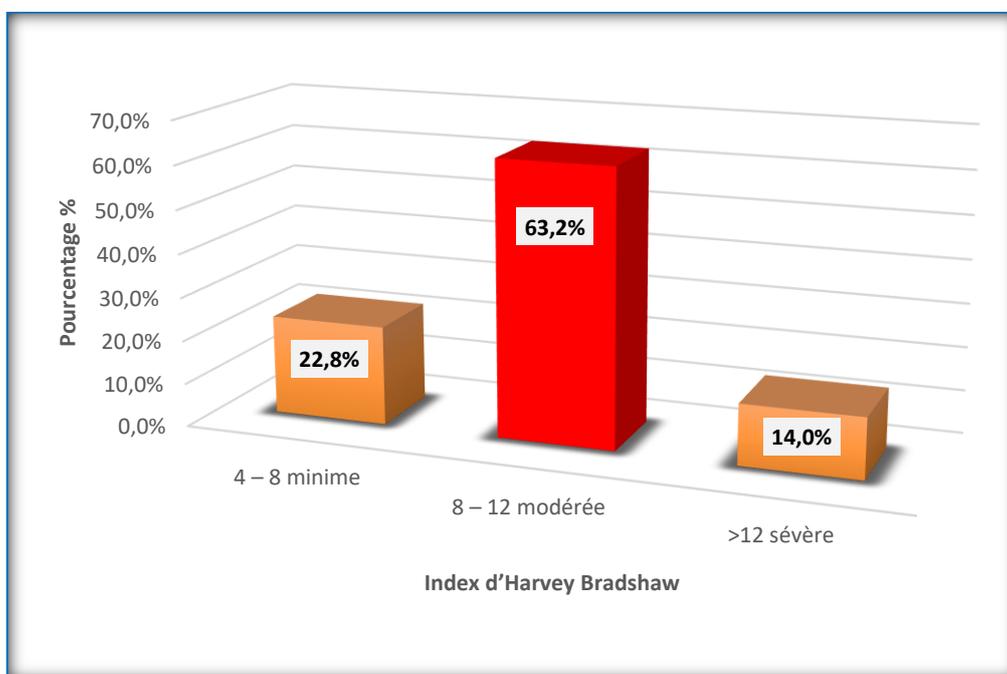


Figure 20: Évaluation pré-thérapeutique Crohn selon l'index d'Harvey Bradshaw.

#### 4.1.2.1.1.3. Lésions anopérinéales

Environ la moitié des patients, présentaient des lésions anopérinéales (50,9 %) (Figure 21).

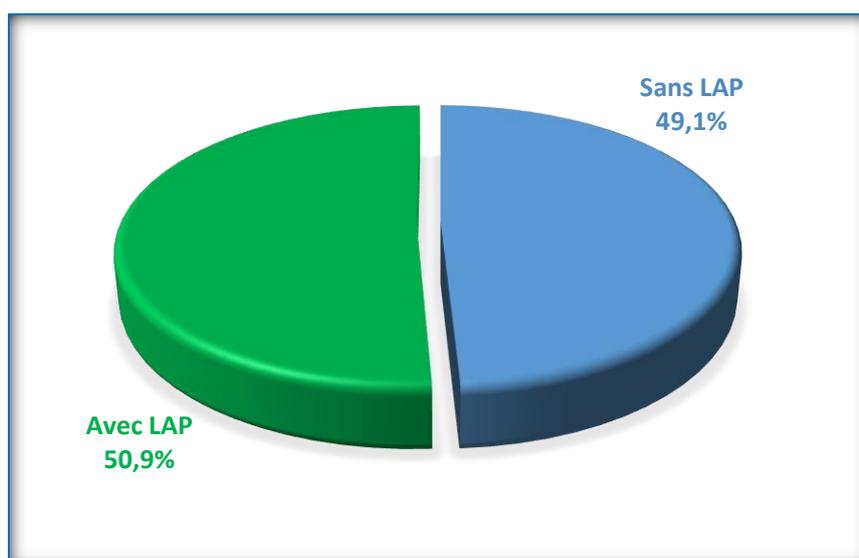


Figure 21: MC et LAP.

Leur association ou non à la MC n'était pas corrélée à la sévérité des poussées de la maladie. Parmi les patients présentant une poussée modérée : 72 cas (63,2 %), on retrouvait seulement 34 des patients (29,8 %) ayant des LAP (Figure 22).

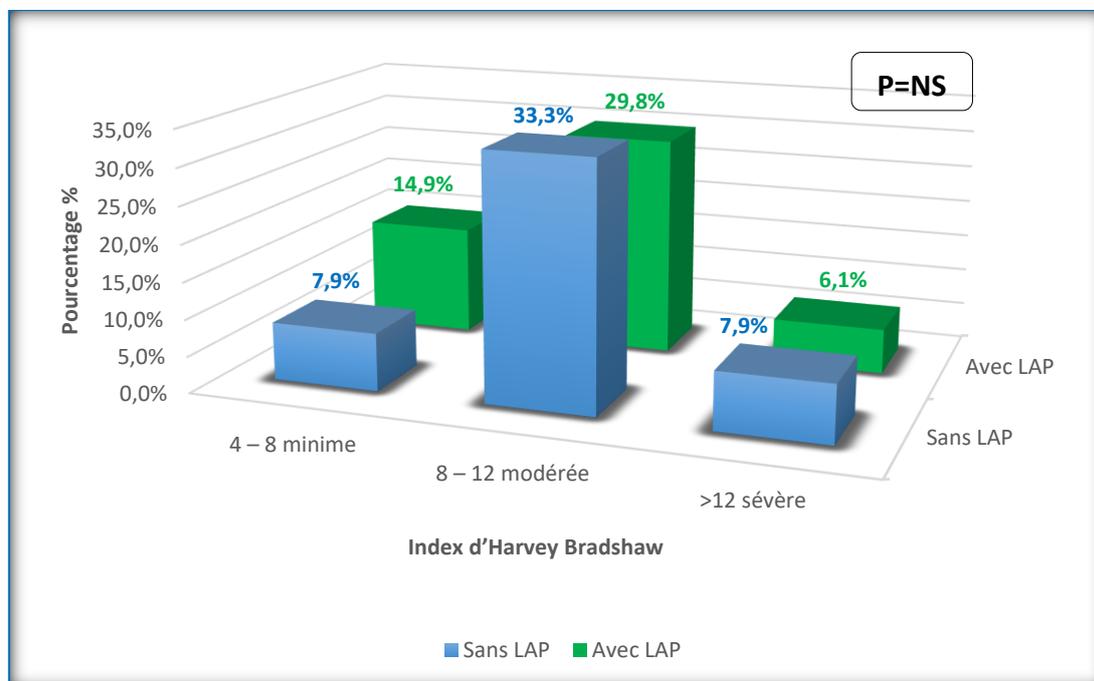


Figure 22: MC et LAP selon la sévérité de la poussée.

#### 4.1.2.1.1.3.1. Type de la lésion anopérinéales

Selon la classification de Cardiff et Hughes des lésions anopérinéales, 98,3 % des LAP étaient représentées par des fistules anopérinéales, dans notre population (Figure 23).

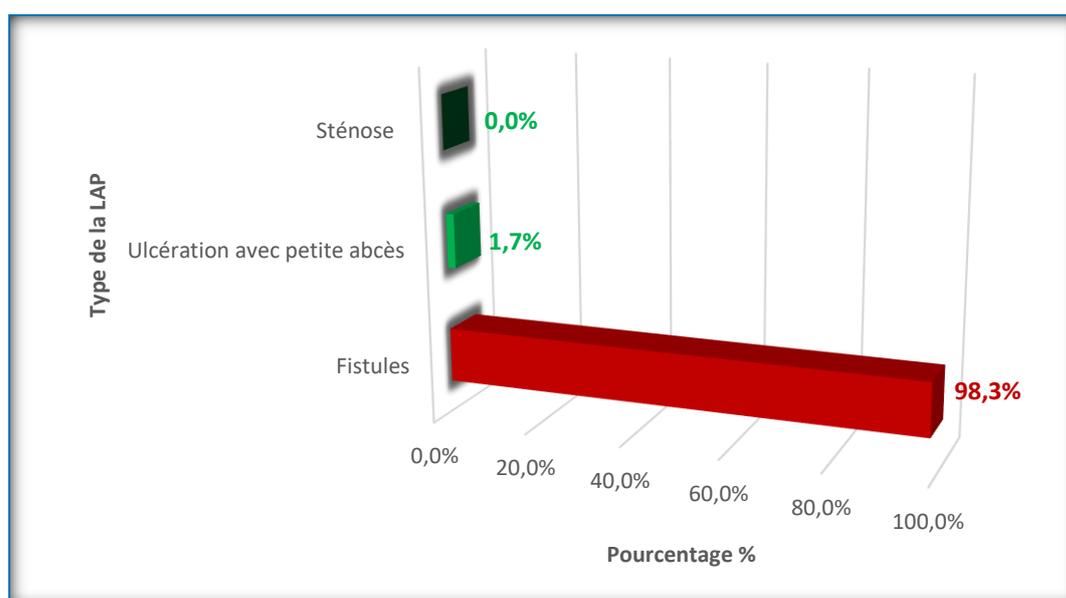


Figure 23: MC et Type de la lésion anopérinéale.

#### 4.1.2.1.1.3.2. Type de la fistule

Les fistules anales retrouvées chez nos patients (n=57), étaient le plus souvent complexes (86 %), alors que les fistules simples et les fistules iléo-recto-vaginales ne représentaient respectivement que 10,5 % et 3,5 % des cas (Figure 24).

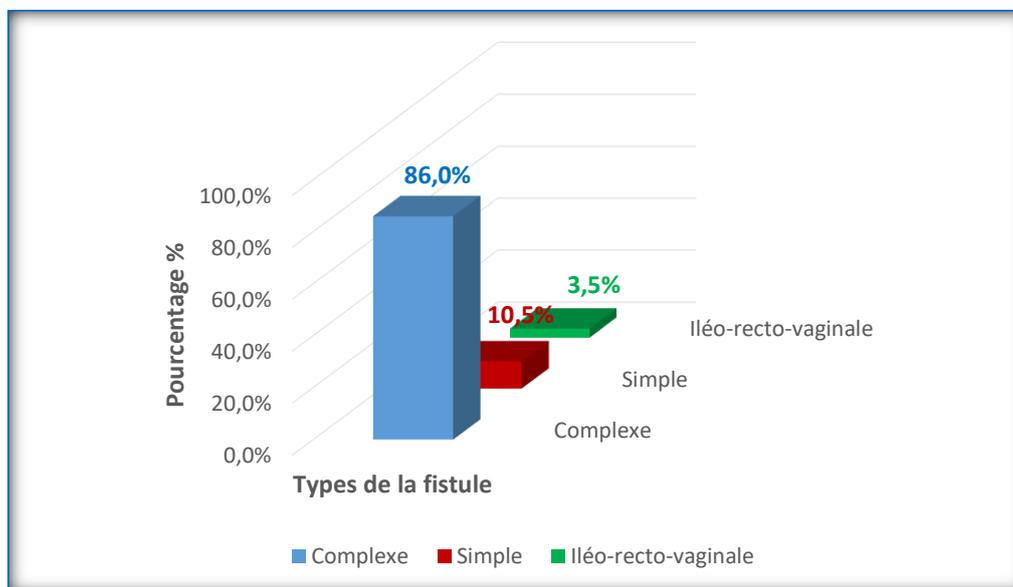


Figure 24: Type de la fistule anopérinéale.

#### 4.1.2.1.1.3.3. Prise en charge des lésions anopérinéales

L'ensemble des lésions anopérinéales ont été prise en charge avant l'instauration du traitement anti-TNF $\alpha$ . Un drainage chirurgical avec mise en place des sétons ont été fait dans 89,7 % des cas et une sanction chirurgicale dans 8,6 % des cas (Figure 25).

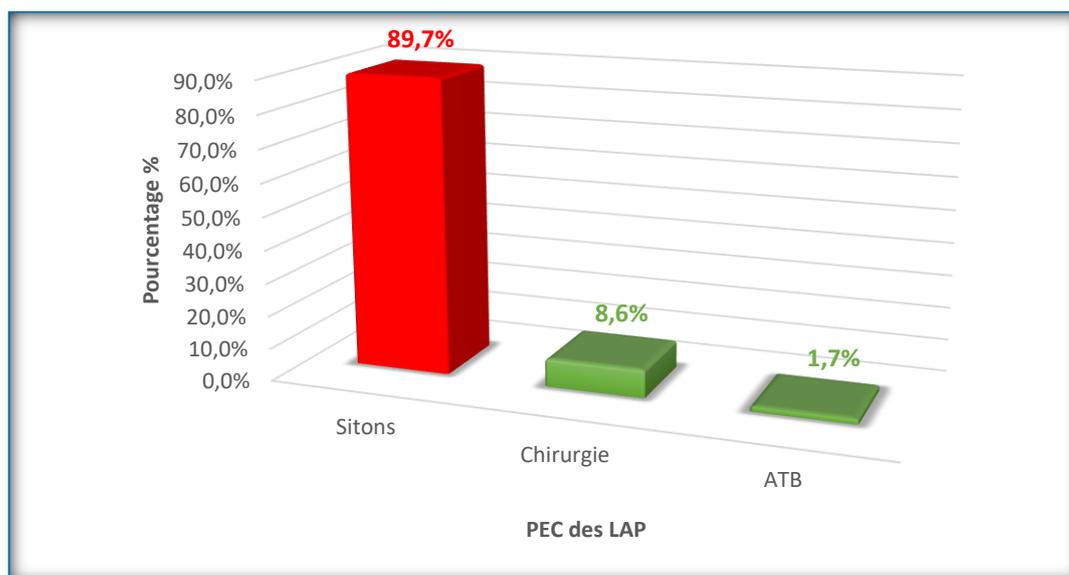


Figure 25: Prise en charge des lésions anopérinéales.

On remarque que la prise en charge des fistules ano-périnéales est directement liée au type de la fistule (avec un  $P=0,0001$  très significatif), en effet la majorité des fistules ont nécessité un drainage avec mise en place des Sitons (93,0 %) alors que toutes les fistules Iléo-recto-vaginales étaient d'emblées opérées (Figure 26).

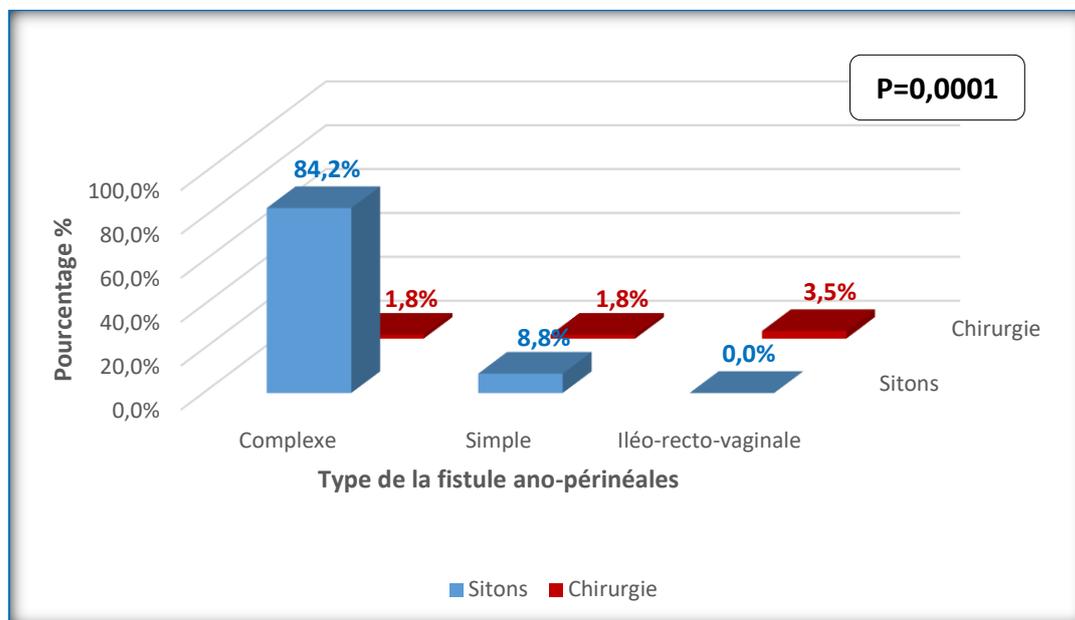


Figure 26: Prise en charge thérapeutique selon le type de la fistule ano-périnéale.

#### 4.1.2.1.1.4. Aspects chirurgicaux

Dans notre étude, la majorité des patients n'avaient pas subis une chirurgie digestive antérieure (59,6 %) (Figure 27).

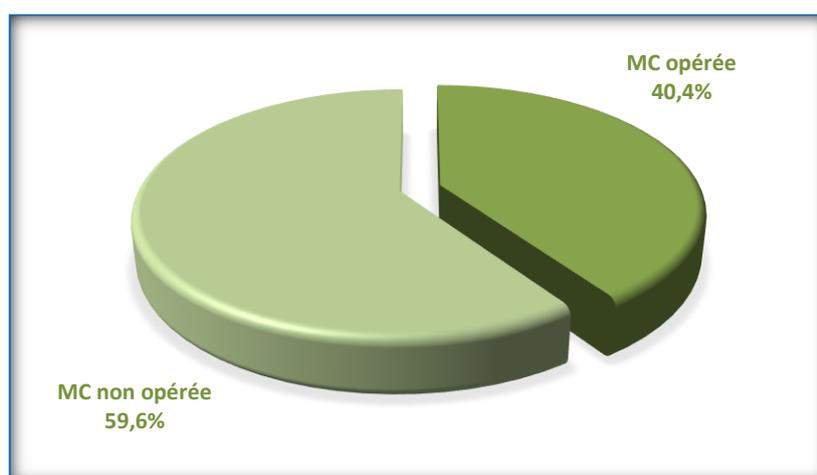
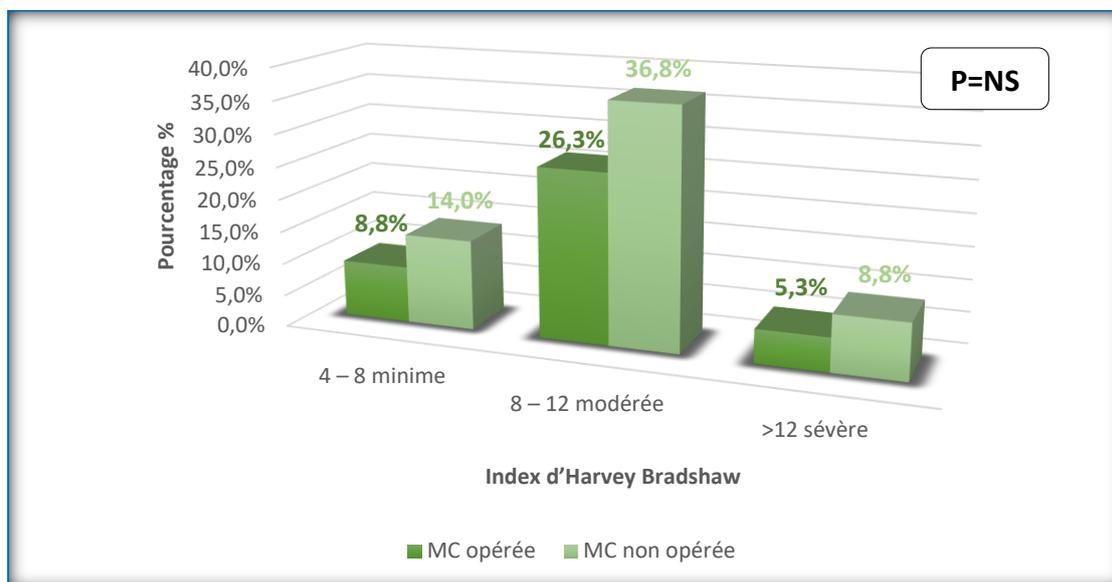


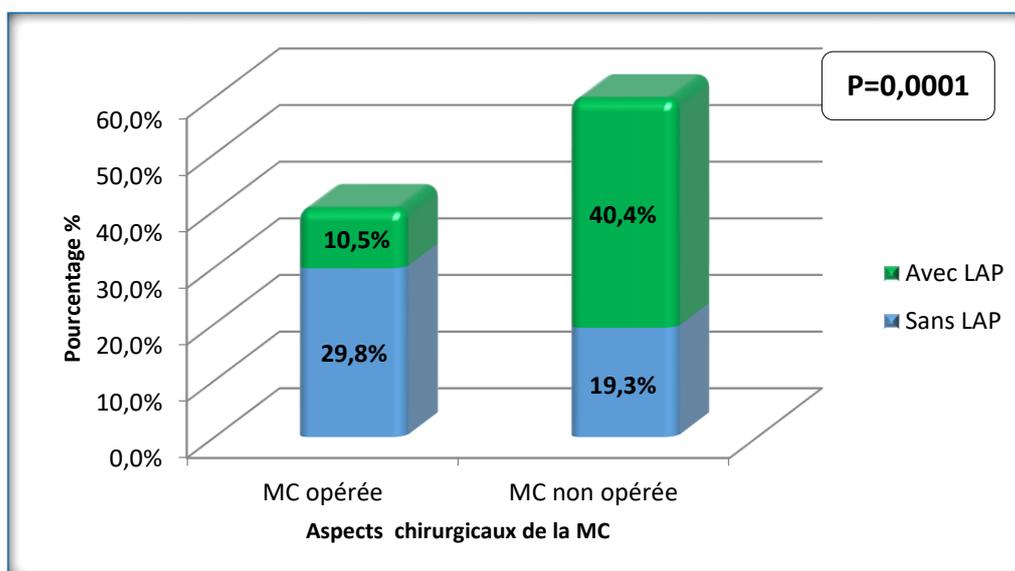
Figure 27: MC et aspects chirurgicaux pré-thérapeutiques.

On remarque que dans notre série, les patients opérés faisaient relativement moins de poussées modérées et sévères (26,3 %, 5,3 %) que les patients non opérés (36,8 %, 8,8 %) (Figure 28).



**Figure 28:** Aspects chirurgicaux pré-thérapeutiques de la MC selon la sévérité des poussées.

Par ailleurs, les patients porteurs d'une Maladie du Crohn non opérée présentaient des lésions anopérinéales dans 40,4 % des cas ; par contre les patients ayant une Maladie de Crohn opérée avaient des lésions anopérinéales dans uniquement 10,5 % des cas (Figure 29).



**Figure 29:** Aspects chirurgicaux pré-thérapeutiques de la MC et LAP.

#### 4.1.2.1.1.5. Manifestations extra-digestives

Dans notre étude plus de 2/3 (78,1 %) des patients n'avaient pas des manifestations extra-digestives. Seulement 21,9 % des patients présentaient des manifestations extra-digestives (Figure 30).

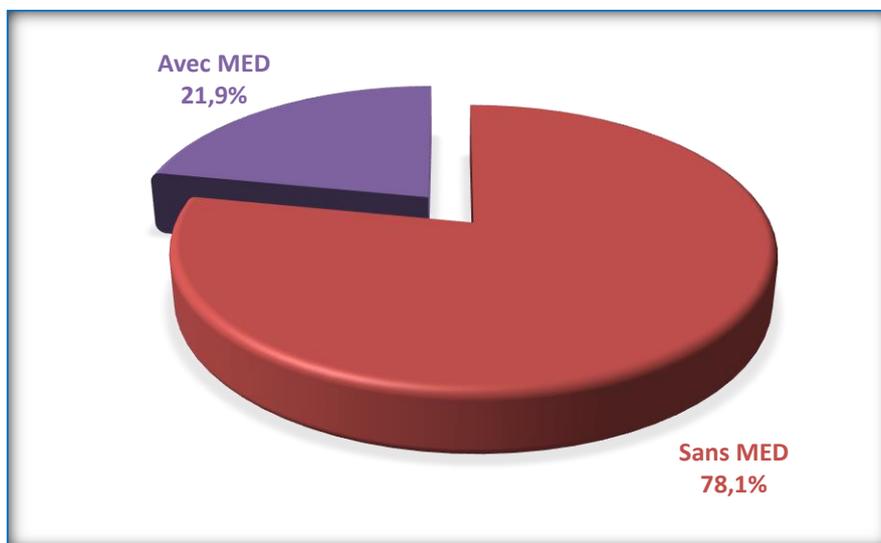


Figure 30: Maladie de Crohn et manifestations extra-digestives.

#### 4.1.2.1.1.5.1. Association de plusieurs manifestations extra-digestives

Les patients ayant des manifestations extra-digestives représentaient environ 22 % des cas, dont uniquement 1/4 (24 %) ont  $\geq 2$  manifestations extra-digestives (Figure 31).

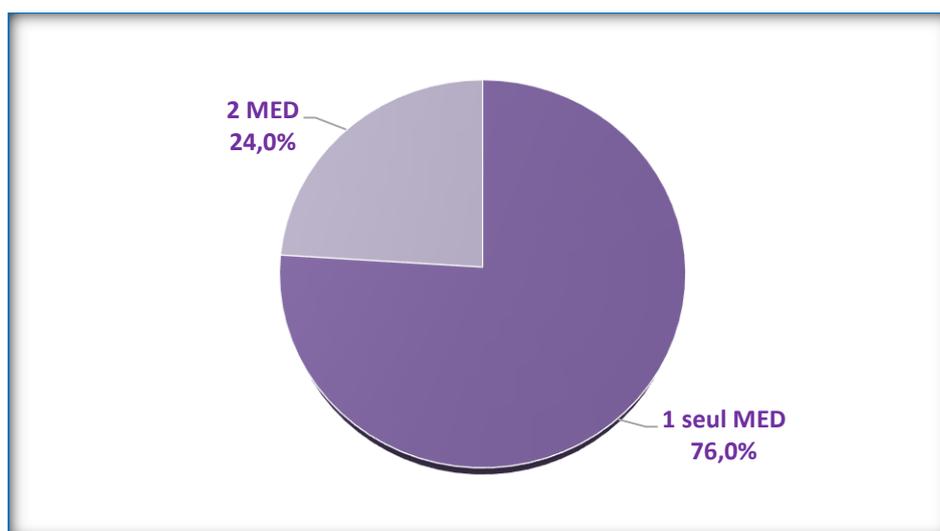


Figure 31: Maladie de Crohn associée à plusieurs manifestations extra-digestives.

#### 4.1.2.1.1.5.2. Type de la manifestation extra-digestive

Les manifestations articulaires étaient les plus fréquentes (72 % des cas), suivis par les manifestations hépatobiliaires (12 %), puis dermatologiques et oculaires (8 %) (Figure 32).

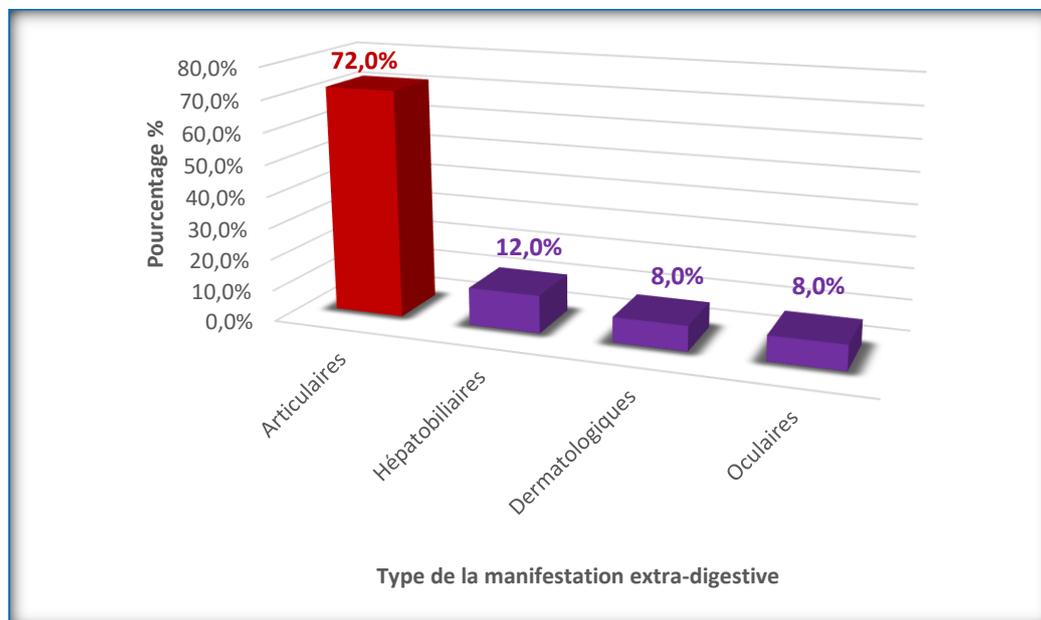


Figure 32: Maladie de Crohn et Type de la manifestation extra-digestive.

#### 4.1.2.1.2. Données biologiques

##### 4.1.2.1.2.1. Albuminémie

L'albuminémie était normale avant le début du traitement anti-TNF alpha, dans la quasi-totalité des cas de notre étude avec 92,1 % (105 cas) (Figure 33).

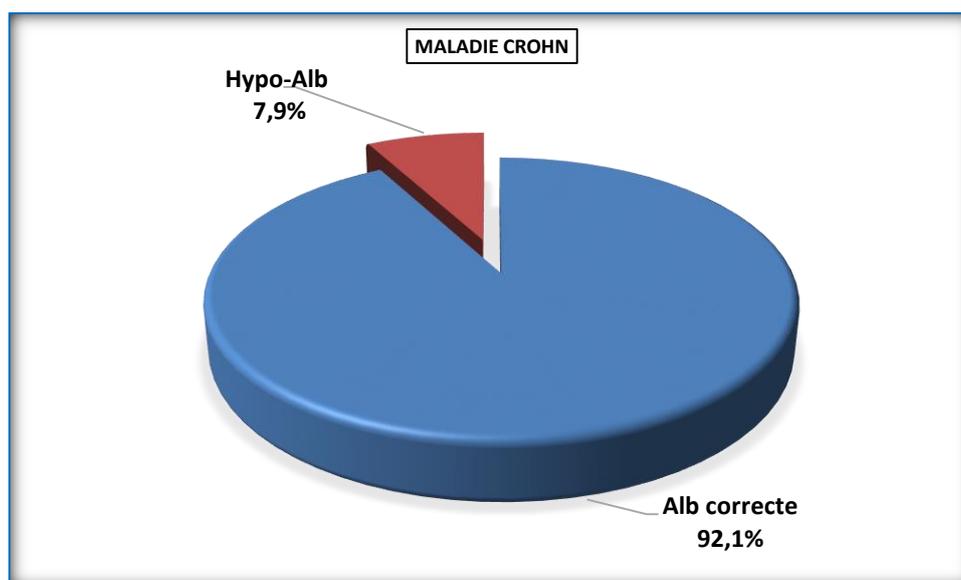


Figure 33: MC et Albuminémie pré-thérapeutique.

Parmi les 63,2 % (72 cas) des patients porteurs de la Maladie de Crohn en poussée modérée, uniquement 2,6 % (3 cas) avaient une hypo albuminémie. De même parmi les 14 % (16 cas) des patients en poussée sévère, uniquement 5,3 % (6 cas) avaient une hypoalbuminémie et tous les malade en poussée minime avaient une albuminémie normale (Figure 34).

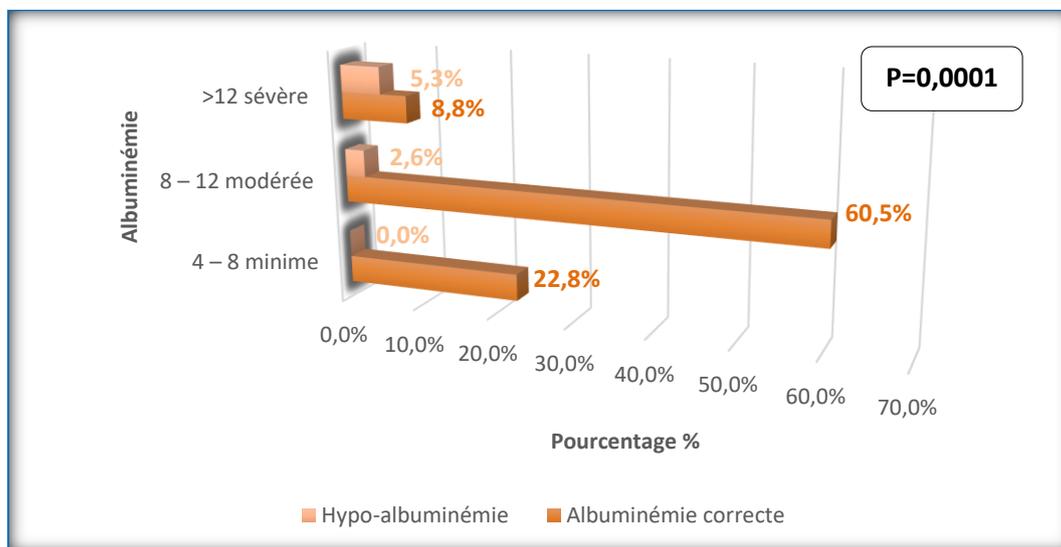


Figure 34: Albuminémie en fonction de l'index d'Harvey Bradshaw.

#### 4.1.2.1.2.2. Taux de la CRP

Dans notre étude, le taux de la CRP était élevé en pré thérapeutique dans 75,4 % des cas (86 patients) (Figure 35).

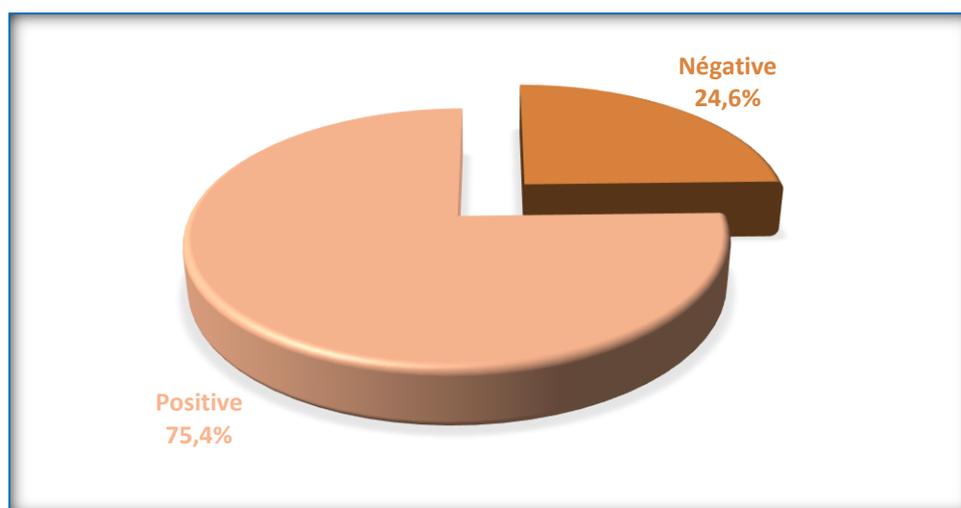


Figure 35: MC et le taux du CRP pré-thérapeutique.

Les patients présentant une poussée modérée avaient un taux de CRP élevée dans 53,5 % des cas, suivis par ceux présentant une poussée sévère (14,0 %), rarement lors d'une forme minime (7,9 %) (Figure 36).

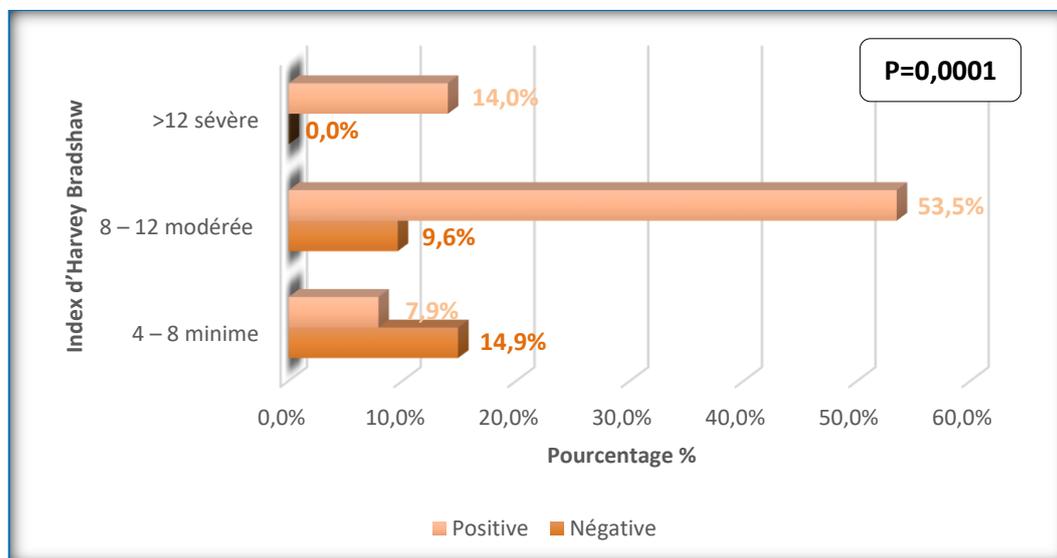


Figure 36: CRP en fonction de l'index d'Harvey Bradshaw.

#### 4.1.2.1.2.3. Dépistage de la tuberculose latente

86 patients soit 86,2 % des cas de notre étude avaient un Quantiféron négatif contre 28 patients (13,8 %) chez qui il revenait positif (Figure 37).

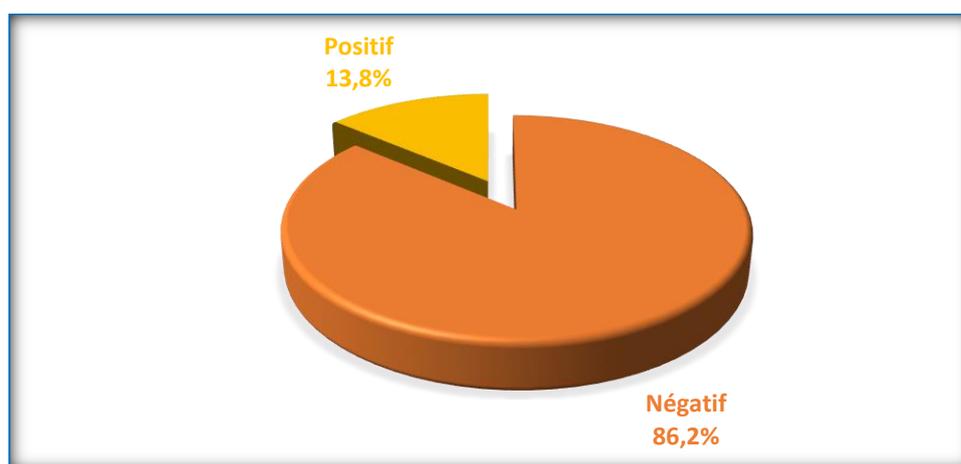


Figure 37: MC et la positivité du Quantiféron.

Tous les patients ayant un Quantiféron positif, avaient reçu un traitement antituberculeux (selon le schéma national) à base de RH pendant 03 mois, débuté 3 semaines avant la mise en route de l'anti- TNF $\alpha$ .

#### 4.1.2.1.2.4. Sérologie virale et la vaccination

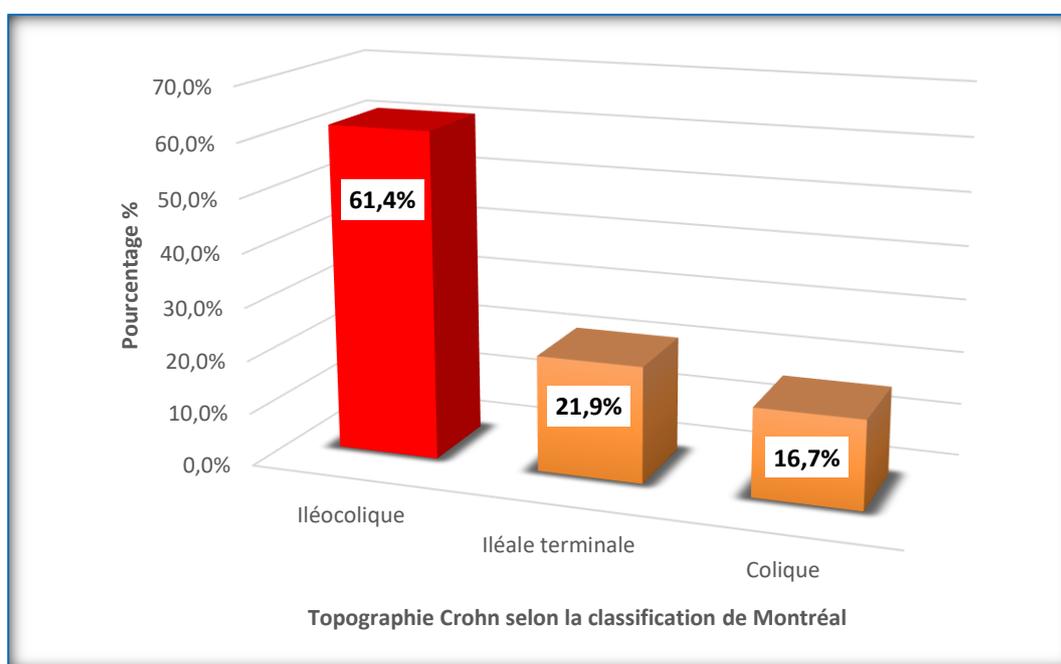
La sérologie virale recherchant l'HVB, HVC, HIV, TPHA, VDRL était revenue négative chez tous les patients de notre étude.

Toute notre population d'étude a été vaccinée contre l'hépatite B, la grippe saisonnière et le pneumocoque.

#### 4.1.2.1.3. Données morphologiques

##### 4.1.2.1.3.1. Topographie selon la classification de Montréal

Dans notre étude, la localisation de la maladie de Crohn était majoritairement iléo colique (61,4 %), dans 21,9 % elle était iléale terminale et dans 16,7 % colique (Figure 38).



**Figure 38:** Répartition de la population d'étude selon la topographie de la maladie du Crohn.

4.1.2.1.3.2. Phénotype

Dans notre étude le phénotype mixte (sténosant et pénétrant) était le plus fréquemment retrouvé : 41 patients soit 36,0 % des cas (Figure 39).

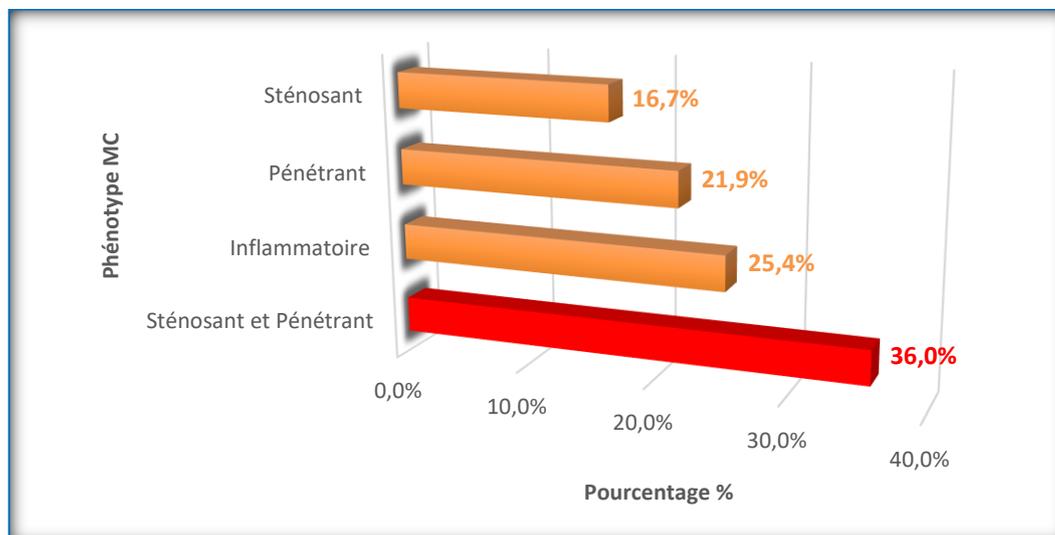


Figure 39: Répartition de la population d'étude selon le phénotype de la maladie du Crohn.

On note que le phénotype sténosant et pénétrant de la maladie, faisaient le plus des poussées modérées à sévères (31,5 %) selon l'index d'Harvey Bradshaw, suivi par le phénotype inflammatoire (20,2 %) puis par le phénotype pénétrant (12,2 %) (Figure 40).

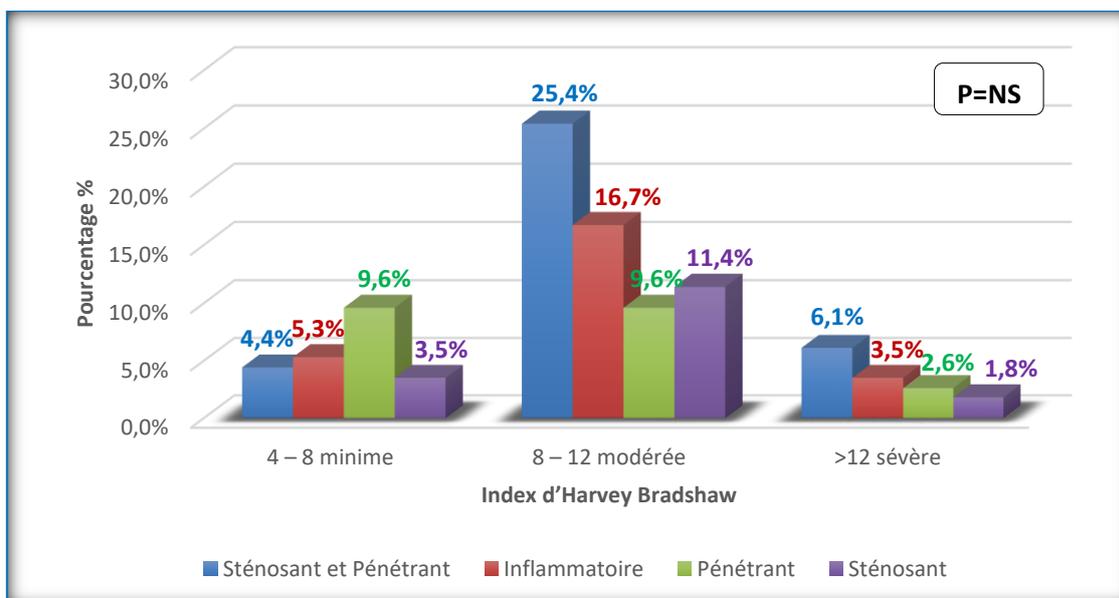


Figure 40: Phénotype de la MC selon l'index d'Harvey Bradshaw.

#### 4.1.2.2. Évaluation thérapeutique

##### 4.1.2.2.1. Indication du traitement anti-TNF $\alpha$

La 1<sup>ère</sup> indication du traitement anti-TNF $\alpha$  des patients porteur d'une maladie de Crohn dans notre étude, était la présence de lésions ano-périnéales (chez 57 patients soit 50,0 %) suivi par l'échec au traitement conventionnel (44 patients soit 38,6 %) (Figure 41). On signale que dans notre étude, certains patients avaient plus d'une indication au traitement.

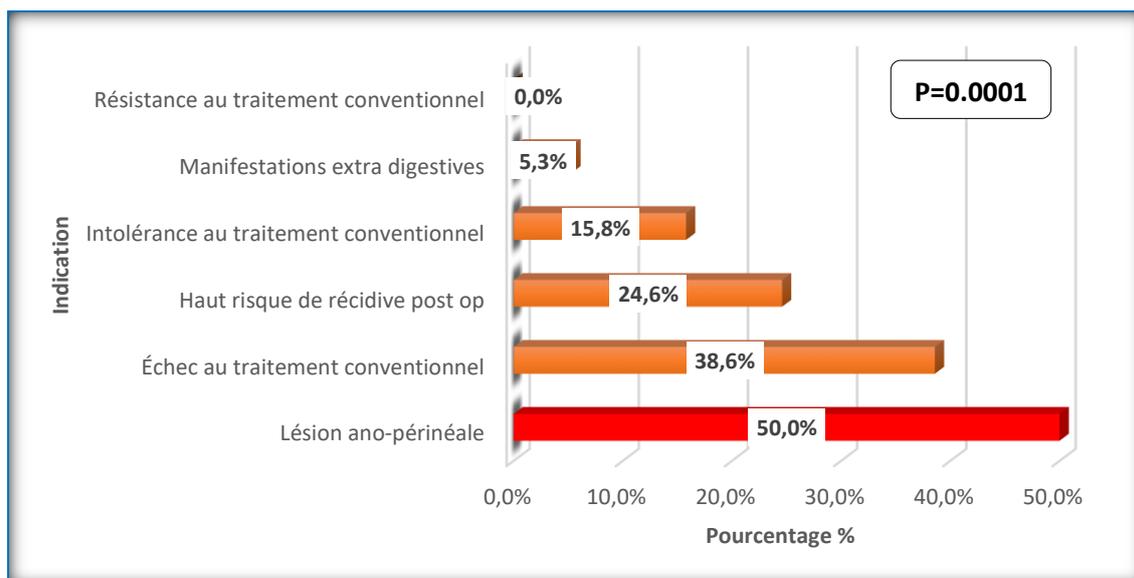
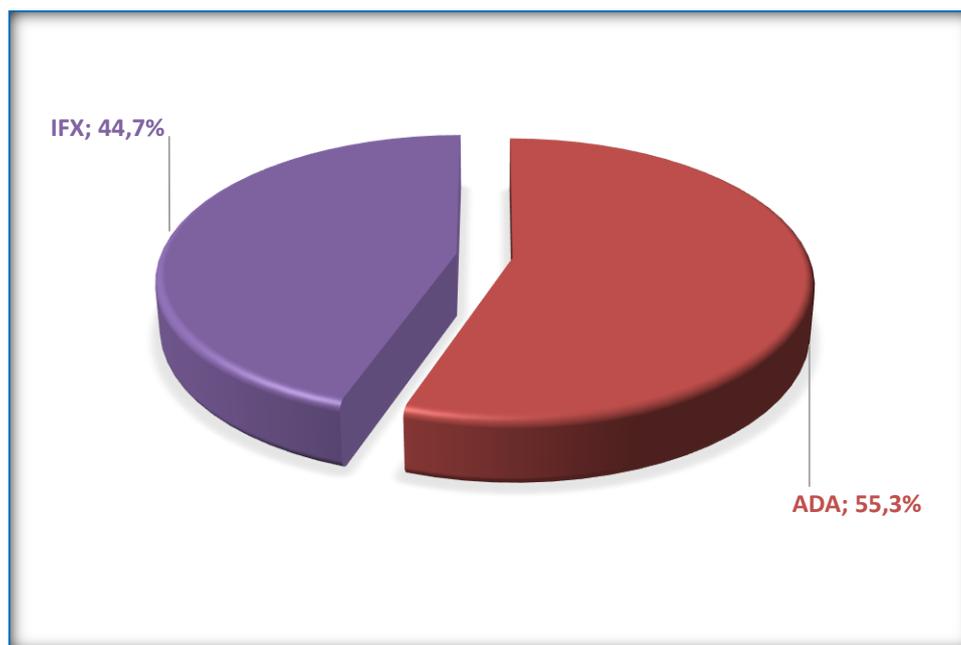


Figure 41: MC et l'indication du traitement anti-TNF $\alpha$ .

##### 4.1.2.2.2. Type de traitement anti-TNF alpha

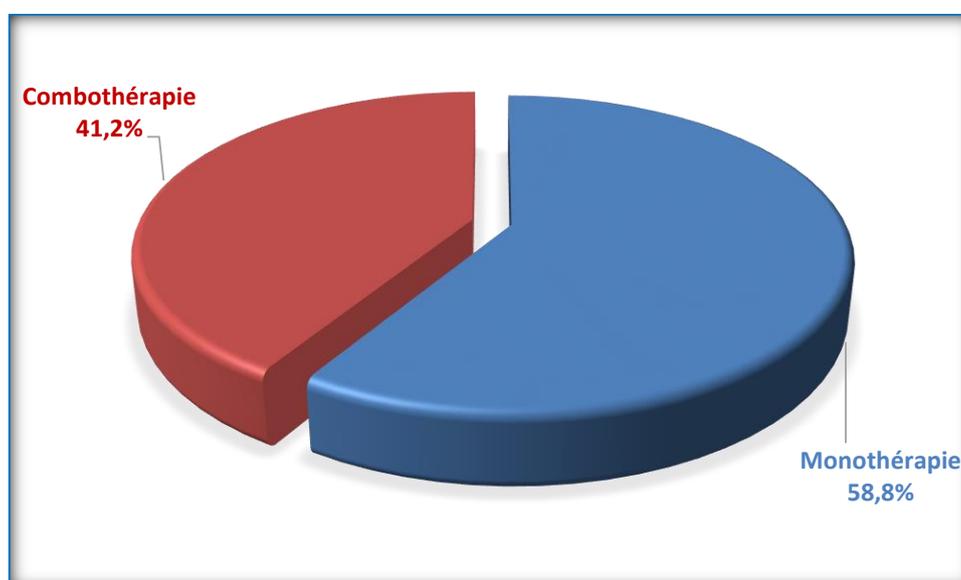
On remarque une légère prédominance (55,3 %) pour l'administration de l'ADA chez nos patients en rapport de leur disponibilité à notre niveau par rapport à l'IFX (44,7 %) (Figure 42).



**Figure 42:** MC et le type du traitement anti-TNF $\alpha$ .

#### 4.1.2.2.3. Protocole thérapeutique

Dans notre étude la majorité des patients ont été mis sous monothérapie, la combothérapie est représenté dans 41,2 % des cas (Figure 43).



**Figure 43:** MC et la Combothérapie.

La combothérapie avec azathioprine est représenté chez 27,2 % des cas sous IFX et seulement 14% des patients sous ADA (Figure 44).

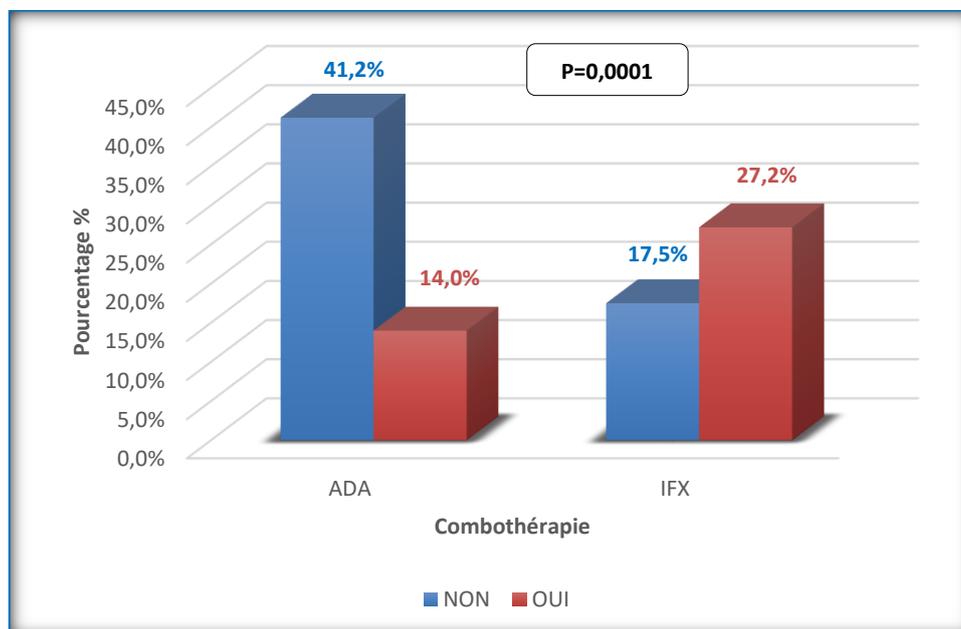


Figure 44: La combothérapie selon le type du traitement pour la MC.

#### 4.1.2.3. Evaluation post thérapeutique

##### 4.1.2.3.1. Intolérances aux traitements anti-TNF alpha (Effets secondaires)

Vingt-six de nos patients (22,8 %) avaient présentés des effets secondaires, dus de façon majoritaire à l'IFX avec 84,6% des cas contre 15,4 % due à l'ADA (Figure 45).

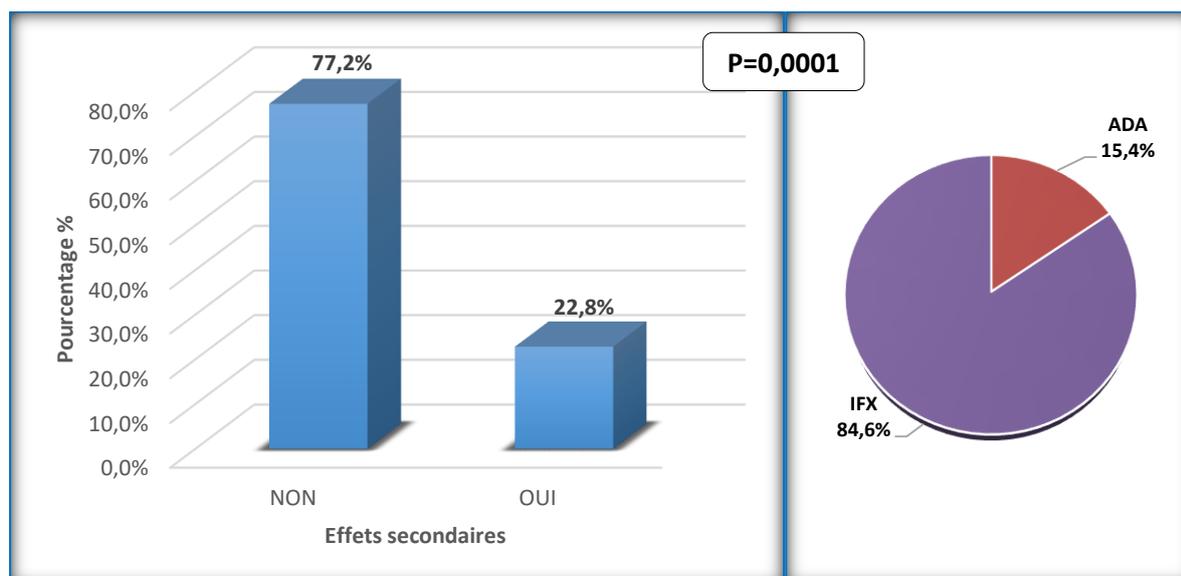


Figure 45: Intolérances selon le type du traitement pour la MC.

La moitié des patients (50 %) mis sous combothérapie avaient présentés une intolérance à l'anti-TNF alpha, surtout avec l'IFX.

Parmi les 22,8 % des patients avaient présentés une intolérance au traitement anti-TNF alpha, 92,3 % de celles-ci sont de type dermatologique (Figure 46).

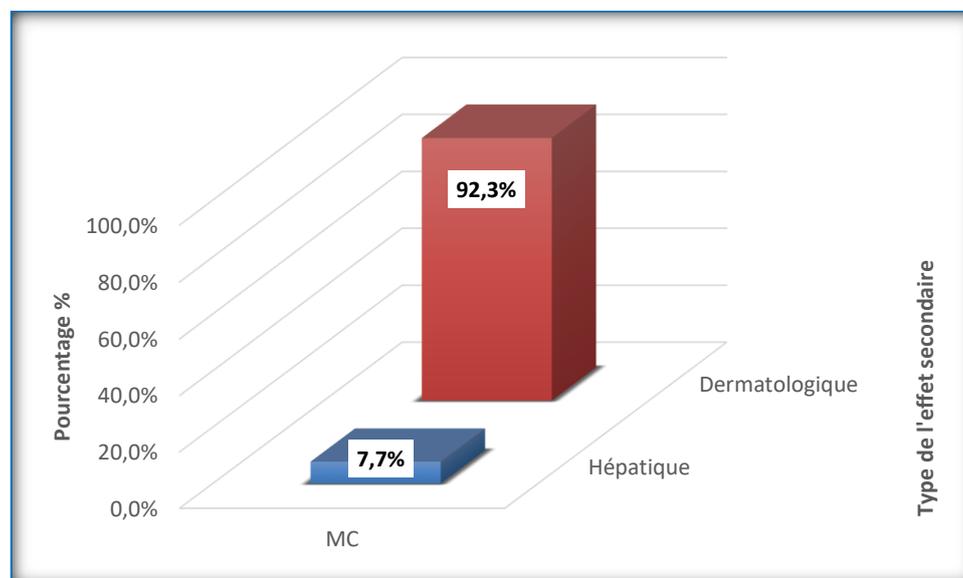


Figure 46: MC et le type de l'effet secondaire.

Chez 21 malades (80,8 %), on avait pris la décision de continuer le traitement anti-TNF alpha avec instauration d'un traitement symptomatique.

Chez 3 patients (11,5 %) qui avaient d'une hypersensibilité sévère et 2 patients (7,7 %) avec une hépatite grave, on avait décidé un arrêt définitif avec switch de l'anti-TNF alpha et dont l'évolution clinique ultérieure fut jugé favorable.

À noter que  $\frac{3}{4}$  de ces intolérances sévères étaient en rapport avec l'IFX (Figure 47).

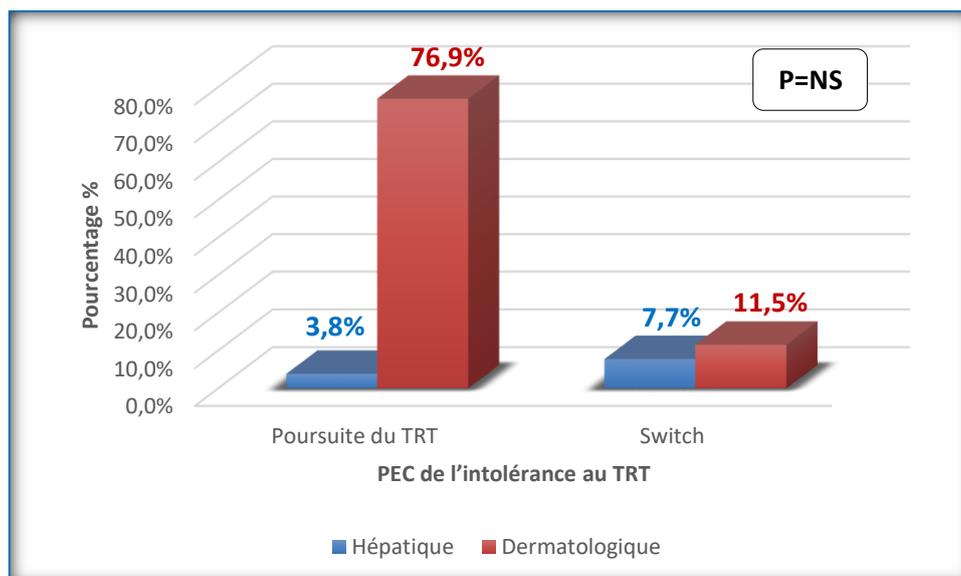


Figure 47: PEC de l'intolérances au traitement pour la MC.

#### 4.1.2.3.2. Évaluation après traitement d'induction

L'évaluation était faite seulement sur les critères cliniques après la deuxième perfusion de l'IFX (S2) et entre S4 et S8 après l'injection sous cutané de l'ADA.

La non réponse primaire était présente chez 11,4 % des cas (13 patients) dont 7,9 % (9 cas) en rapport avec l'IFX et 3,5 % (4 cas) avec ADA (Figure 48).

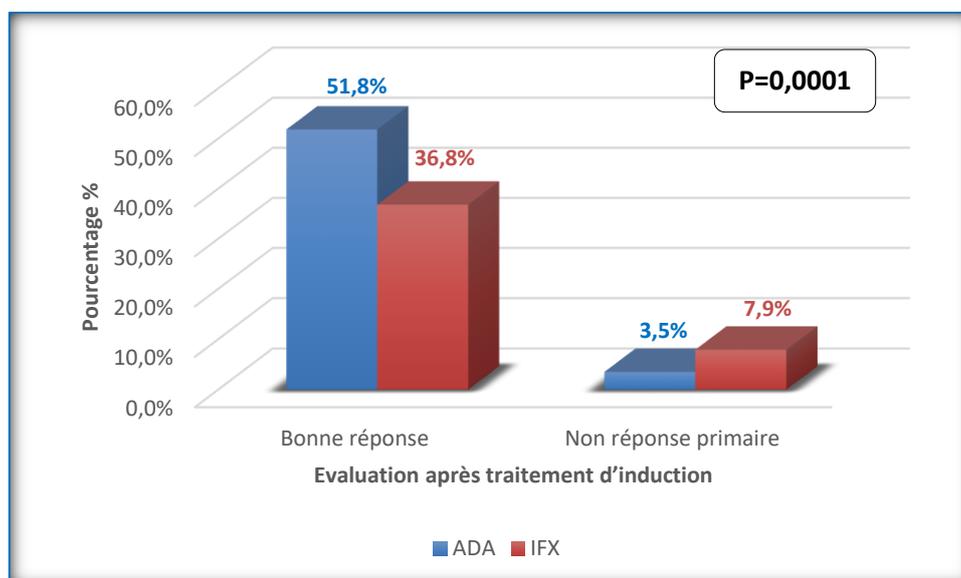


Figure 48: Évaluation de la MC après traitement d'induction.

Tous les patients présentant une non réponse primaire (11,4 %) ont été optimisés (vu la non disponibilité du monitoring par TDM et suite à une décision collégiale prise dans le staff multidisciplinaire de prise en charge des MICI à Constantine et ceci par l'augmentation de la posologie pour l'IFX (de 5mg/kg à 10mg/kg) et le raccourcissement de l'intervalle (il passe de 2 semaines à une semaine) entre deux administrations pour l'ADA.

L'évaluation 3 mois après a été jugé favorable cliniquement et biologiquement.

#### 4.1.2.3.3. Évaluation à 3 mois

13 patients (11,4 %), les non réponses primaires étaient bien évolués après l'optimisation du traitement anti-TNF $\alpha$  (100 % de réponse secondaire).

Parmi 101 patients (88,6 %), les bons répondeurs primaires, 26 patients soit 22,8 % des cas avaient présentés une perte de réponse primaire à 3 mois de traitement anti-TNF $\alpha$  (Figure 49).

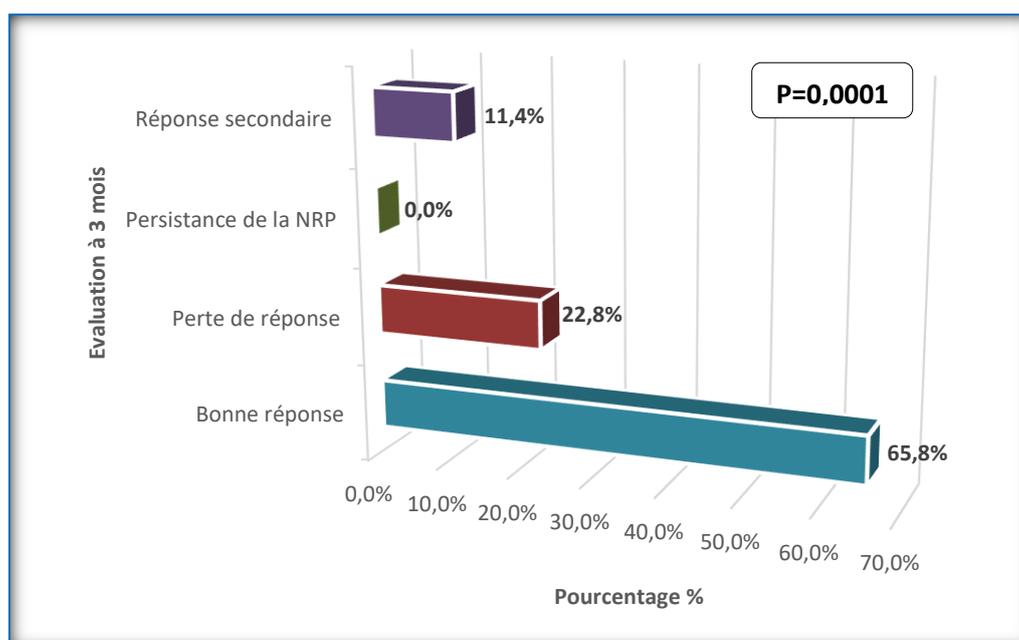


Figure 49: Évaluation de la MC à 3mois du traitement.

#### 4.1.2.3.3.1. Évaluation selon le type du traitement

La perte de réponse primaire était presque la même quel que soit le type de traitement (12 patients (10,5 %) sous ADA et 14 patients (12,3 %) sous IFX) avec légère supériorité pour l'IFX (Figure 50).

Tous les non réponses primaires étaient bien évalués après l'optimisation du traitement dans les deux types d'anti-TNF $\alpha$ .

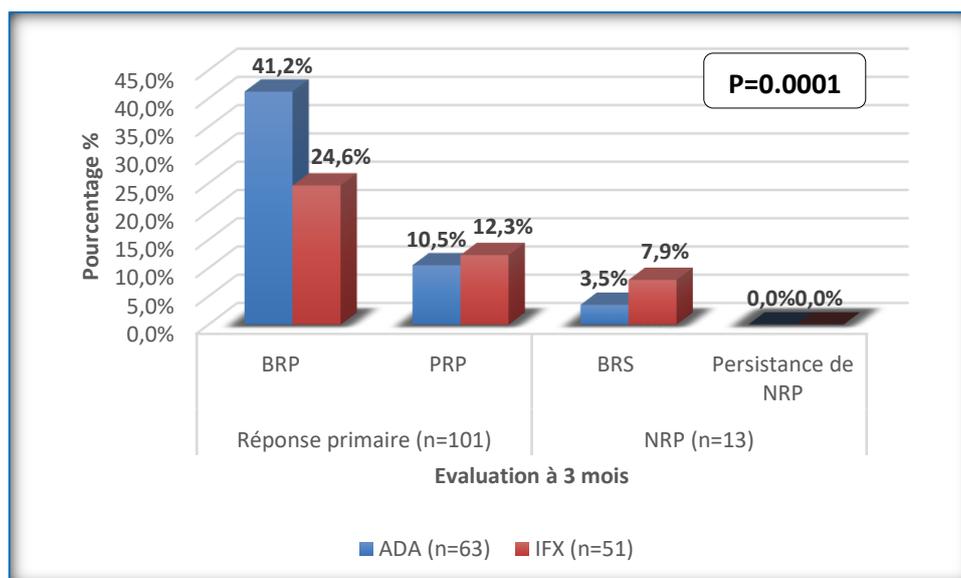
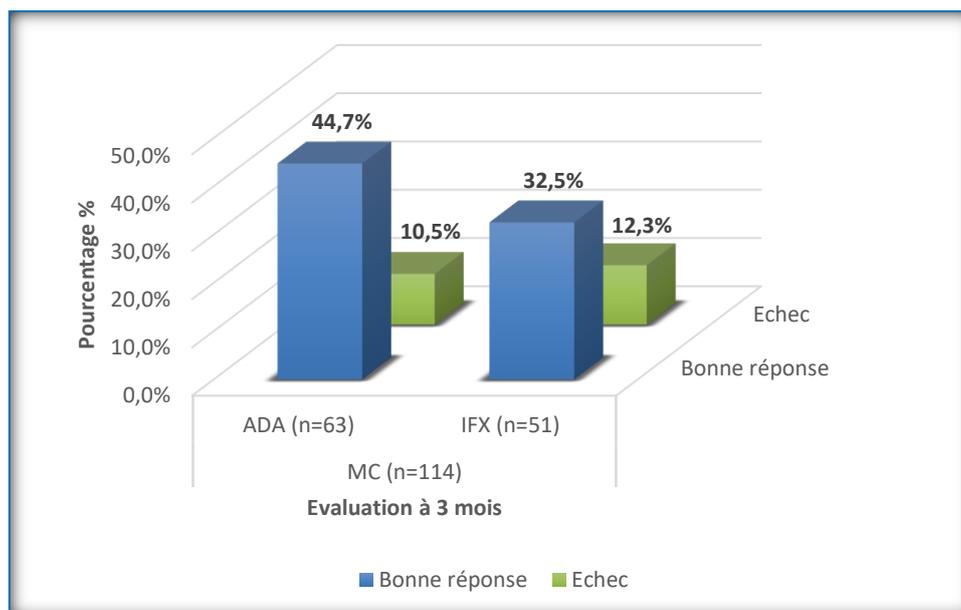


Figure 50: Évaluation de la MC à 3mois selon le type de traitement anti-TNF $\alpha$ .

#### 4.1.2.3.3.2. Évaluation de l'efficacité du traitement à 3 mois

L'échec était presque similaire pour les deux types de traitement (Figure 51).

Par contre la bonne réponse se voit beaucoup plus pour les malades sous ADA.



**Figure 51:** Évaluation de l'efficacité du traitement à 3 mois pour la MC.

#### 4.1.2.3.3.3. Facteurs prédictifs à la perte de réponse à 3 mois

##### 4.1.2.3.3.3.1. Caractéristiques démographiques

Les patients porteurs d'une maladie de Crohn en perte de réponse primaire sont des deux sexes (13 femmes/13 hommes), la plupart étant non tabagiques (15,8% contre 7,0%) et déjà opérés (12,3% contre 10,5%) (Figure 52).

Dans notre population, la perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) était corrélée positivement avec la présence d'une chirurgie digestive type appendicectomie ( $r=0,59$ ,  $P=0,002$ ). La Perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) tendait à être plus élevée chez les patients avaient une chirurgie digestive avant la mise en route des anti-TNF $\alpha$ .

Cependant cette valeur n'était pas significativement corrélée au sexe ni au tabagisme ( $r=0,02$ ,  $r=0,21$ ) respectivement.

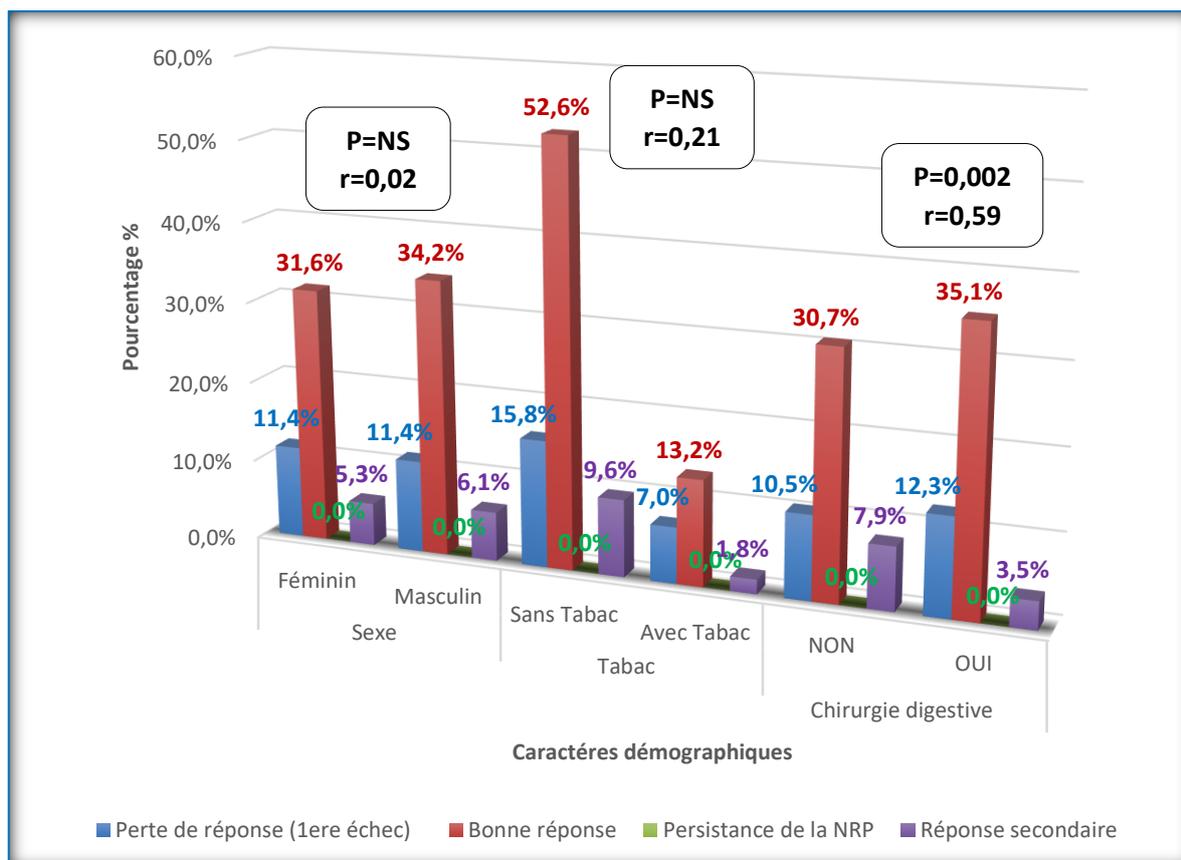
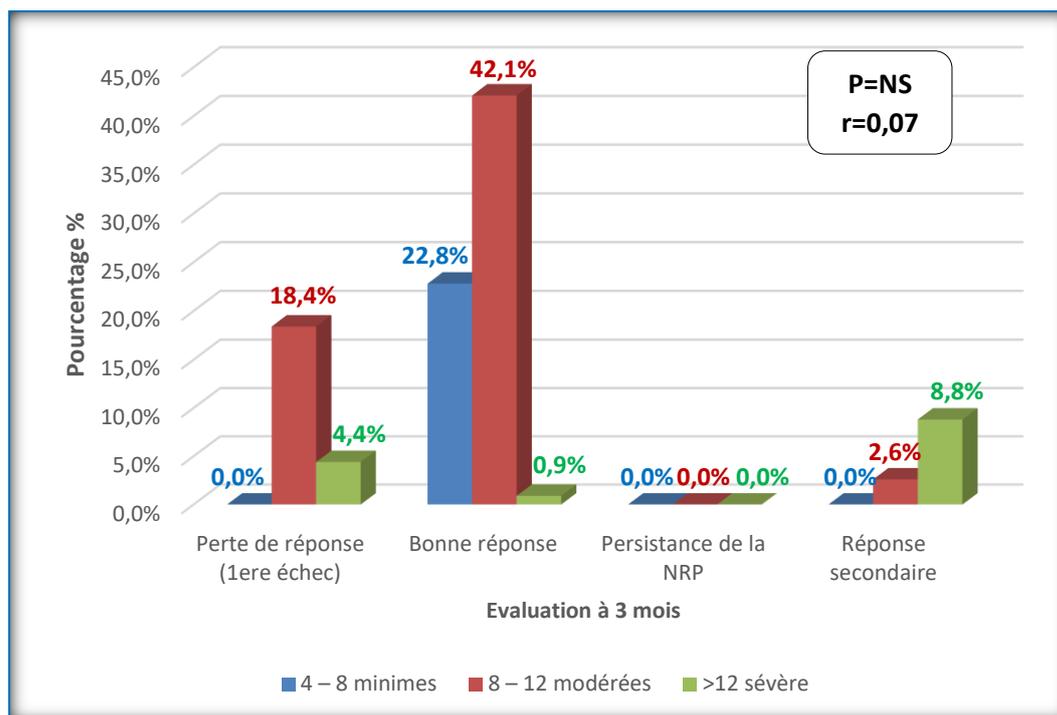


Figure 52: Évaluation de la MC à 3 mois de traitement selon les caractères démographiques.

#### 4.1.2.3.3.2. Caractéristiques de la maladie de Crohn

##### Index d'Harvey Bradshaw pré-thérapeutique

Les patients en perte de réponse primaire étaient souvent en poussée modérée avec 21 patients (18,4%) contre 5 patients (4,4%) en poussée sévère. Aucun cas n'était en poussée minimale (Figure 53), mais il n'y a pas une différence statistiquement significative ( $P=0,007$ ) et sans association entre la perte de réponse et l'index d'Harvey Bradshaw pré-thérapeutique ( $r=0,07$ ).

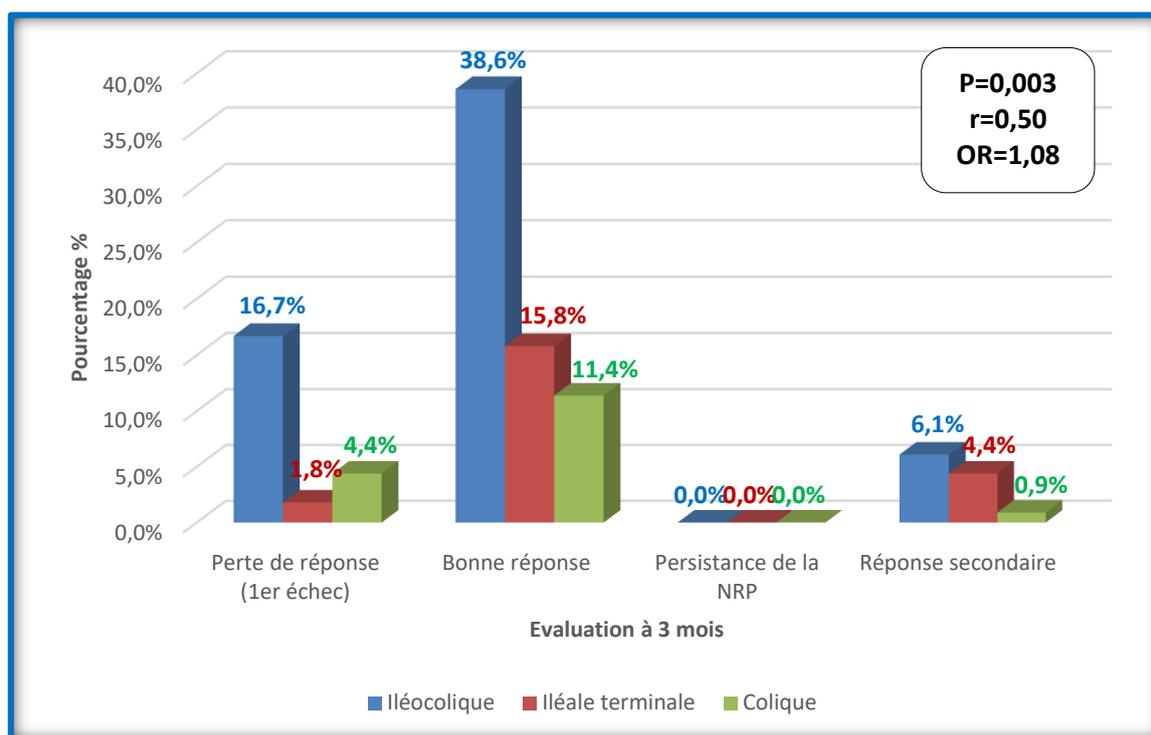


**Figure 53:** Évaluation à 3 mois de traitement selon l'index d'Harvey Bradshaw.

### Topographie

Chez les patients en perte de réponse primaire étaient majoritairement de localisation iléo-colique avec 19 patients soit 16,7% contre 5 patients (4,4%) et 2 patients (1,8%) colique et iléale terminal respectivement (Figure 54).

Dans notre population, la perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) était corrélée faiblement positivement avec la topographie ( $r=0,50$ ,  $P=0,003$ ). Les patients avaient une topographie iléocolique ont un risque d'exposition à la perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) 1,08 fois supérieur à celui des patients avaient les autres topographies ( $OR=1,08$ ).

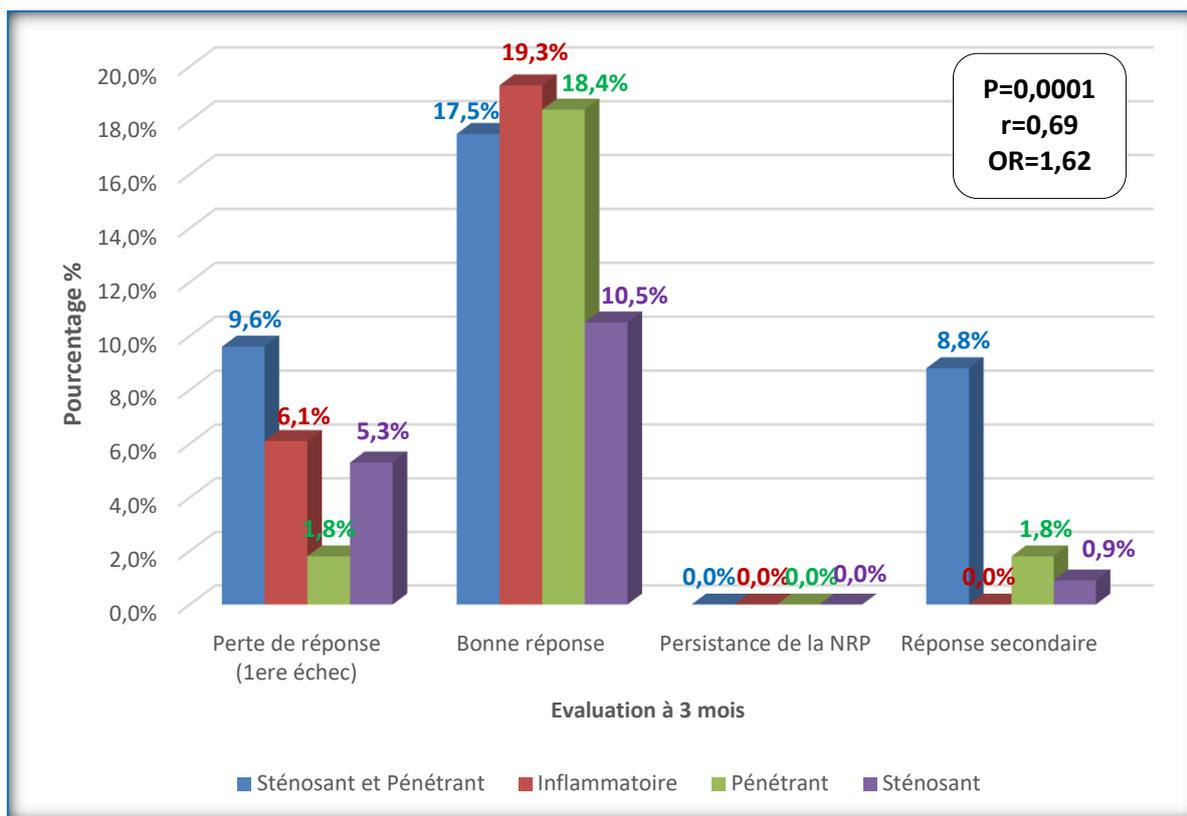


**Figure 54:** Évaluation à 3 mois de traitement selon la topographie de la MC.

#### Phénotype

Chez les patients en perte de réponse primaire étaient plutôt de phénotype sténosant et pénétrant avec 11 patients soit 9,6% des cas contre uniquement 7 patients (6,1%), 6 patients (5,3%), 2 patients (1,8%) pour les phénotypes inflammatoire, sténosant ou pénétrant respectivement (Figure 55).

La perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) était corrélée positivement avec le phénotype de la MC ( $r=0,69$ ,  $P=0,0001$ ). Les patients avaient un phénotype associé (sténosant et pénétrant) ont un risque d'exposition à la perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) 1,6 fois supérieur à celui des patients avaient les autres phénotypes ( $OR=1,62$ ).



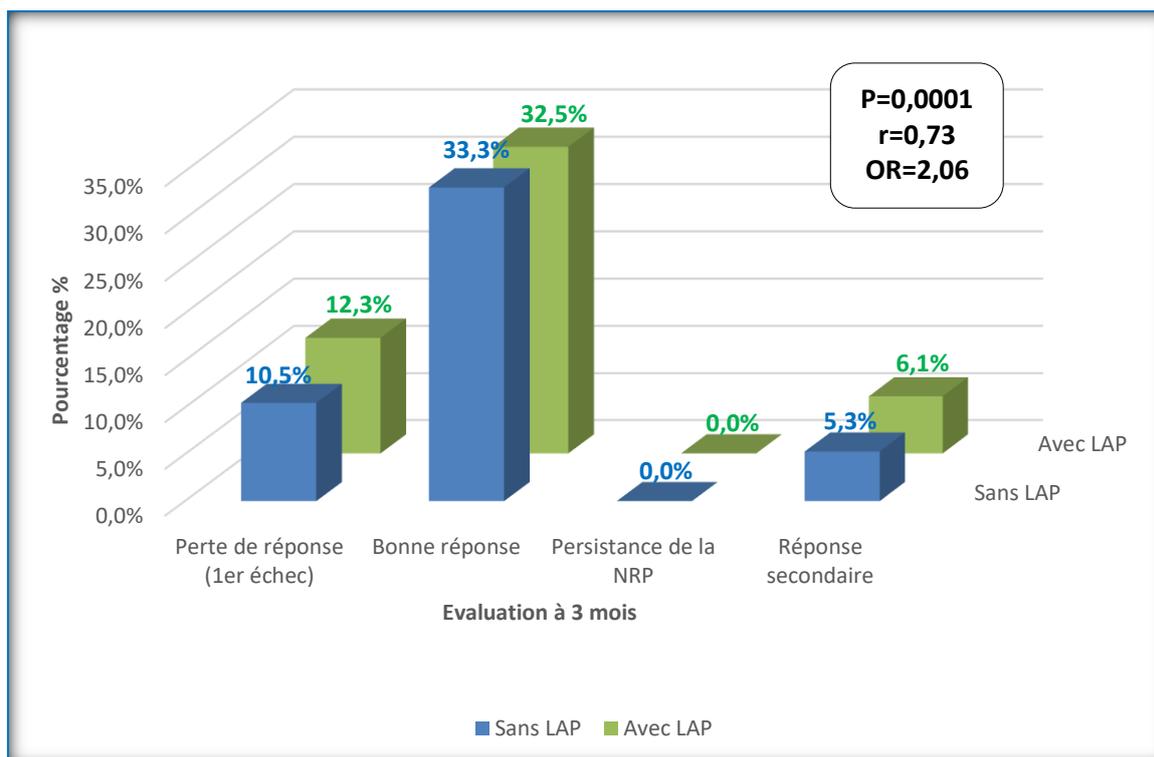
**Figure 55** : Évaluation à 3 mois de traitement selon le phénotype de la MC.

#### Lésion anopérinéale

Les patients porteurs d'une maladie de Crohn en perte de réponse primaire avaient des lésions anopérinéales dans 12 patients (10,5%) (Figure 56).

Dans notre population, la perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) était corrélée positivement avec la présence des lésions anopérinéales ( $r=0,73$ ,  $P=0,0001$ ).

Les patients qui avaient des lésions anopérinéales avant la mise en route des anti-TNF $\alpha$  avaient un risque d'exposition à la perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) 2 fois supérieur à ceux sans lésions anopérinéales ( $OR=2,06$ ).

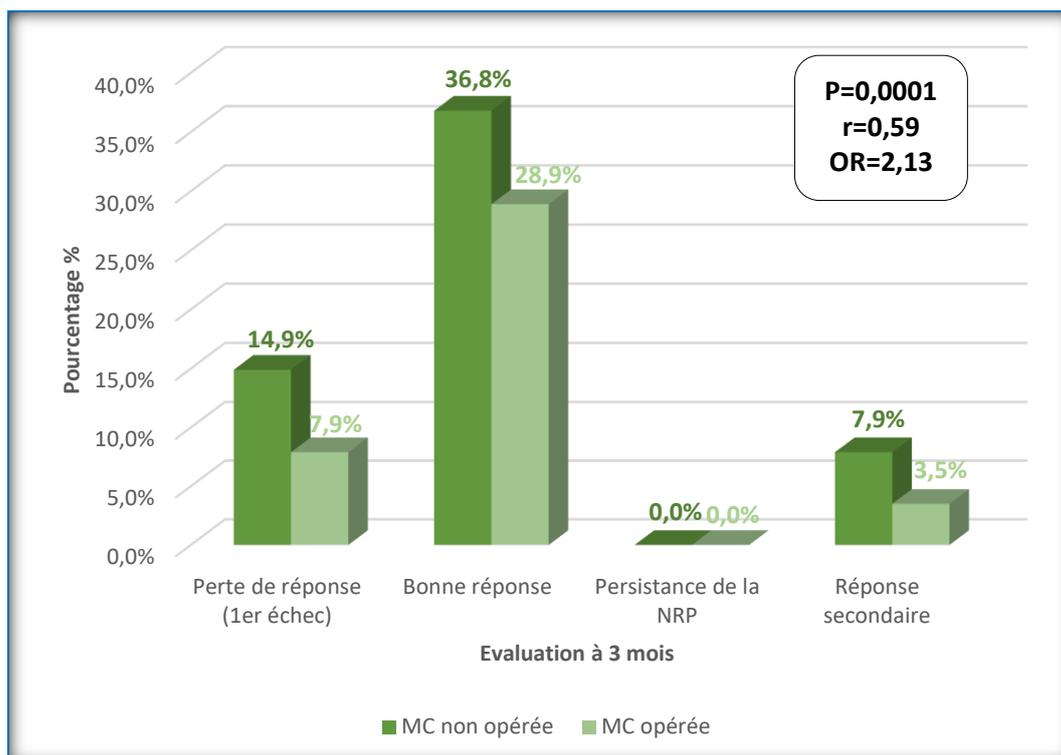


**Figure 56:** Évaluation à 3 mois de traitement selon la présence ou non des LAP.

#### Aspect chirurgical avant l'anti-TNF alpha

Les patients porteurs d'une maladie de Crohn non opérés représentent la majorité des pertes de réponses primaires avec 17 patients soit 14,9% des cas contre 9 patients (7,9%) déjà opérés (Figure 57).

Dans notre population, la perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) était corrélé positivement avec l'aspect chirurgical avant la mise en route des anti-TNF $\alpha$  ( $r= 0,59$ ,  $P=0,0001$ ). La Perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) tendait à être plus élevée chez les patients atteints la MC non opérée ( $OR=2,13$ ).



**Figure 57:** Évaluation à 3 mois de traitement selon l'aspect chirurgical de la MC.

#### 4.1.2.3.3.3. Caractéristiques thérapeutiques

##### Indication au traitement

Les patients en pertes de réponses primaires sont majoritairement ceux dont la biothérapie était instaurée pour un échec au traitement conventionnel avec 13 patients (11,4 %) ou pour des lésions anopérinéales avec 12 patients (10,5 %) (Figure 58), mais sans différence statistiquement significative et sans association entre le 1<sup>er</sup> échec et l'indication au traitement anti-TNF $\alpha$  ( $r=0,40$ ,  $P=0,360$ ).

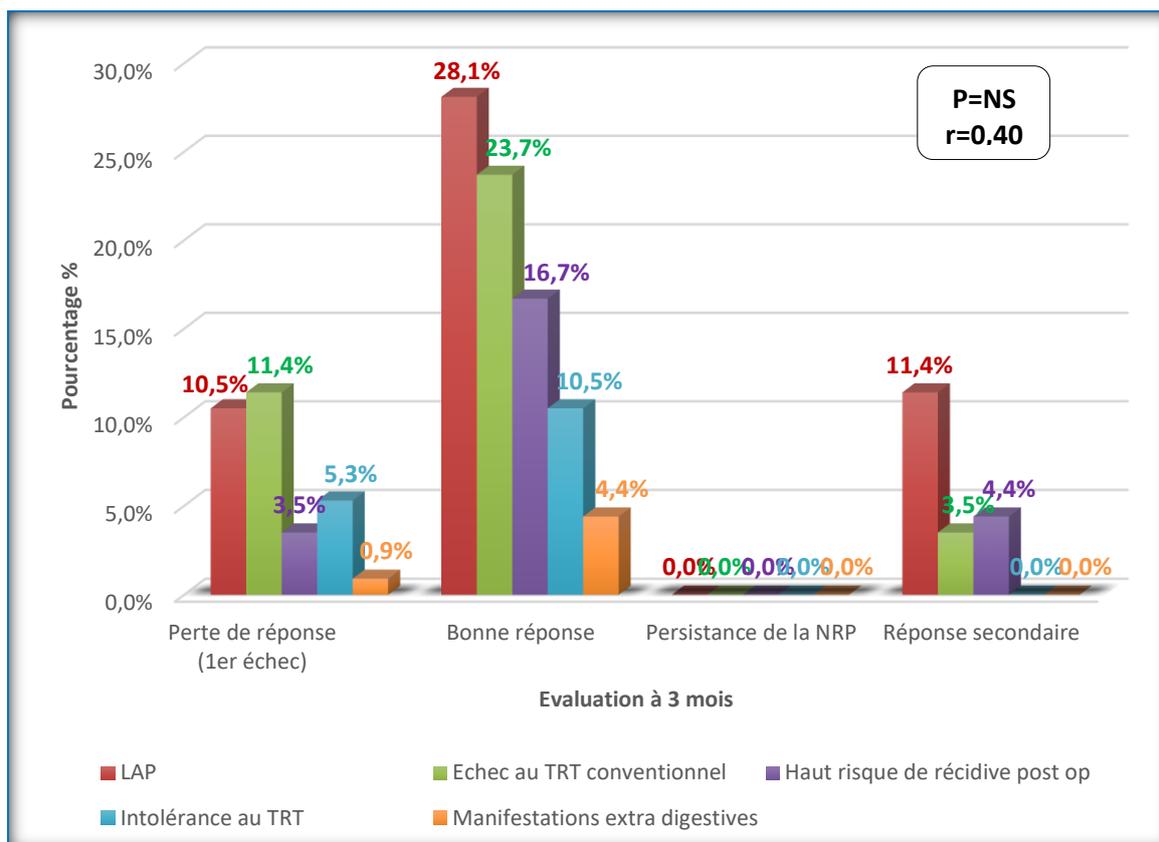
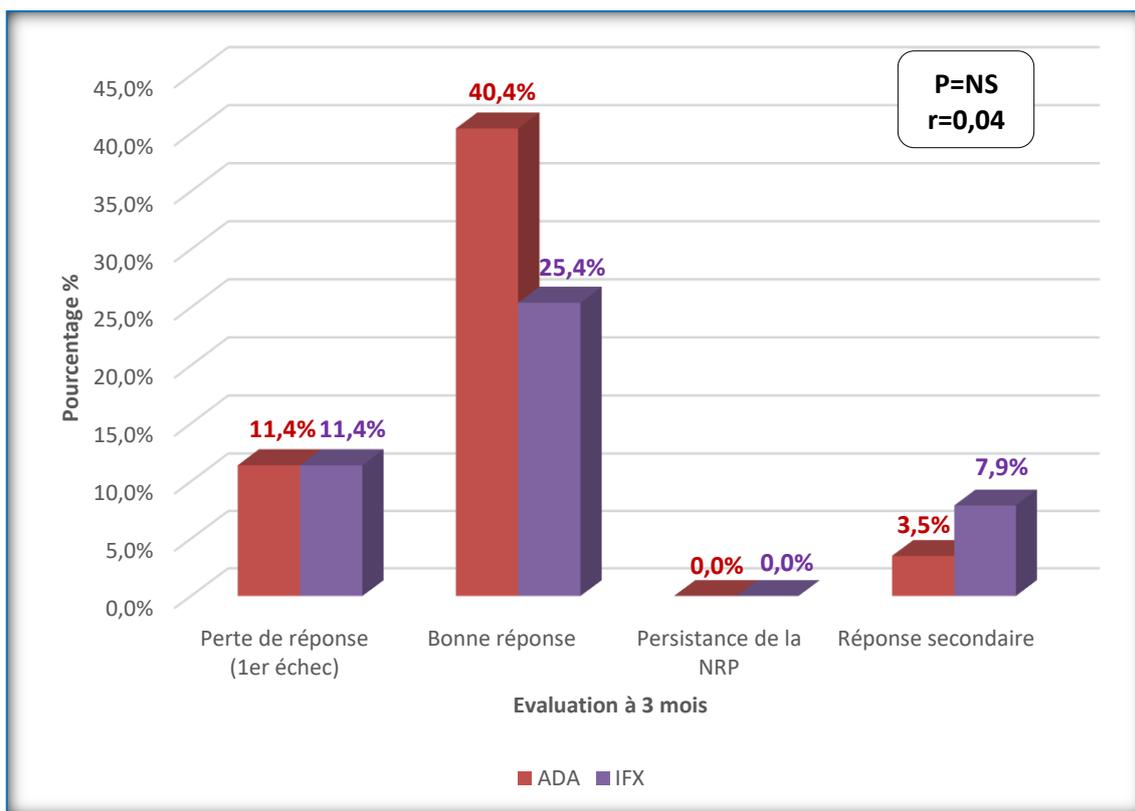


Figure 58: Évaluation à 3 mois selon l'indication de traitement dans la MC

**Type du traitement**

La perte de réponse primaire chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn se voit d'une façon équivalente pour l'ADA et l'IFX (Figure 59).

Dans notre population, aucune association entre la perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) et le type de traitement anti-TNF $\alpha$  et sans différence statistiquement significative ( $r=0,04$ ,  $P=0,539$ ).

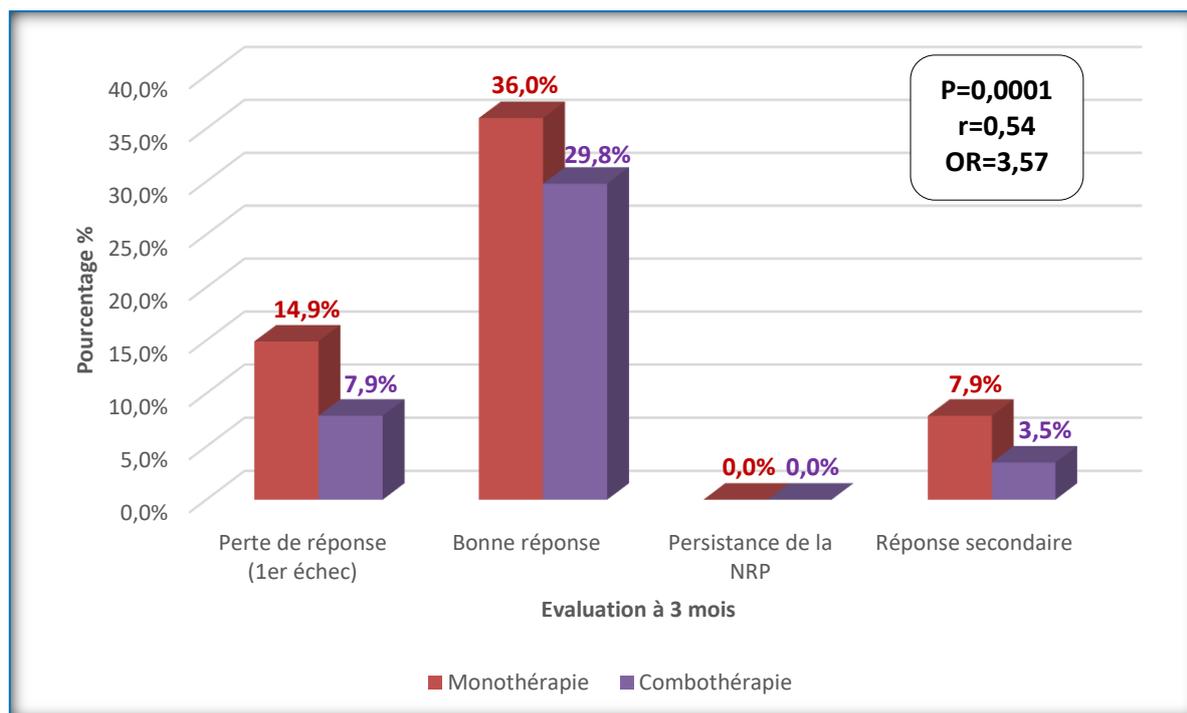


**Figure 59:** Evaluation à 3 mois selon le type de traitement dans la MC.

### Combothérapie

Les patients en perte de réponse primaire sont majoritairement ceux prenant une monothérapie avec 17 patients soit 14,9 % contre 9 patients (7,9 %) sous combothérapie (Figure 60).

La perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) dans notre série était corrélée positivement avec la combothérapie ( $r=0,54$ ,  $P=0,0001$ ). La Perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) tendait à être plus élevée chez les patients étaient mise sous la monothérapie ont un risque d'exposition à la perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) 3,5 fois supérieur à celui des patients étaient mise sous la combothérapie ( $OR=3,57$ ).

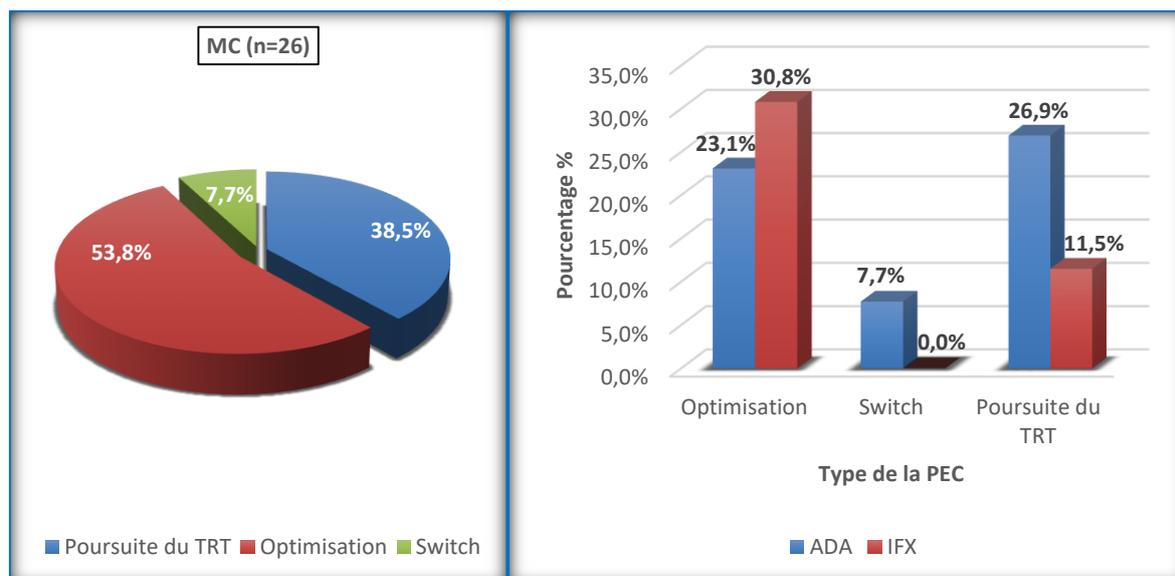


**Figure 60:** Évaluation à 3 mois selon la combithérapie dans la MC.

#### 4.1.2.3.3.4. Prise en charge de la perte de réponse primaire (1<sup>er</sup> échec)

La prise en charge thérapeutique était (Figure 61) :

- Optimisation du traitement pour 14 patients (53,8%), dont 8 patients (30,8%) sous IFX et 6 patients (23,1%) sous ADA.
- Switché le traitement pour 2 patients (7,7%) sous IFX vers l'ADA.
- Cependant un sous-groupe de 10 patients (38,5%) a gardé le même protocole thérapeutique en raison du risque de la pénurie de l'anti-TNF $\alpha$  (quantité limitée au service) avec une surveillance rapprochée, dont 7 patients (26,9%) sous ADA et 3 patients (11,5%) sous IFX.



**Figure 61:** Prise en charge de la perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) dans la MC.

#### 4.1.2.3.3.5. Evaluation de la prise en charge du 1<sup>er</sup> échec

L'efficacité de la prise en charge du 1<sup>er</sup> échec a été jugé essentiellement morphologique à 6 mois de traitement anti-TNF $\alpha$  sachant que l'évaluation clinico-biologique a été jugé favorable. On note la persistance de l'échec primaire chez 6 patients soit 23,1 % des cas contre 20 patients (76,9 %) qui ont bien répondu (bonne réponse secondaire).

L'efficacité selon le type de la prise en charge thérapeutique du 1<sup>er</sup> échec était (Figure 62) :

- 14 patients Optimisés, 12 patients (46,2%) avaient présentés une bonne réponse secondaire et seulement 2 patients (7,7%) qui présentent une persistance du 1<sup>er</sup> échec.
- 2 patients switchés sont 100% répondus.
- Parmi les 10 patients qui sont continués le même protocole thérapeutique, 6 patients (23,1%) étaient bien répondus.

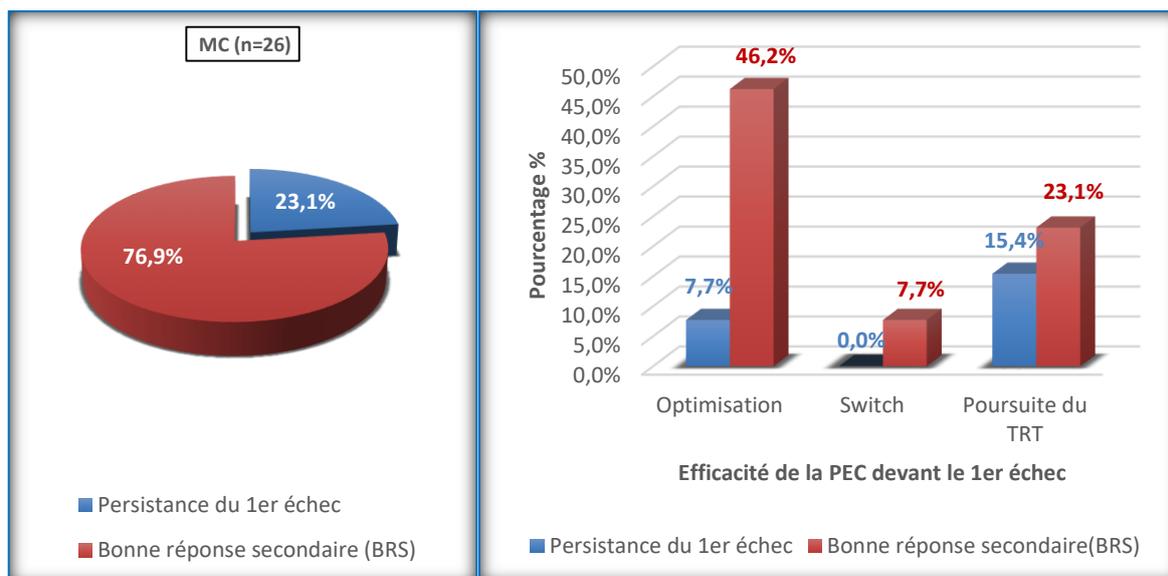


Figure 62: Efficacité de la prise en charge du 1er échec dans la MC.

#### 4.1.2.3.4. Évaluation à 6 mois

54 patients (47,4%) présentaient une rémission radiologique complète et 21 patients (18,4%) avaient une rémission partielle (tous ont été jugés par une échographie abdominopelvienne chez le même radiologue) (Figure 63). On note que ces patients qui s'étaient en rémission transmurale radiologique, présentaient aussi une rémission endoscopique.

Cependant, 10 patients (8,8%) ont refusés l'exploration.

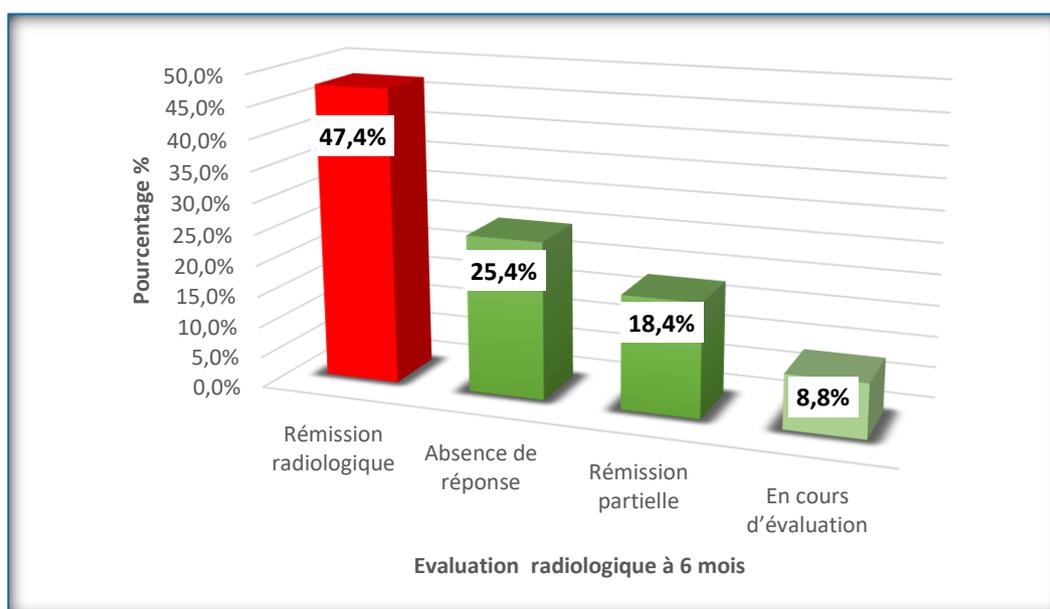


Figure 63: Évaluation radiologique à 6 mois.

Selon le score de Rutgeerts pour la MC opérée, 9 patients soit 19,6% avaient une récidive endoscopique à I3 et 4 patients (8,7%) au stade I4 ; contre 24 patients soit 52,1% (I0, I1) avaient une bonne réponse endoscopique et la réponse est partielle pour 7 patients (15,2%) (Figure 64).

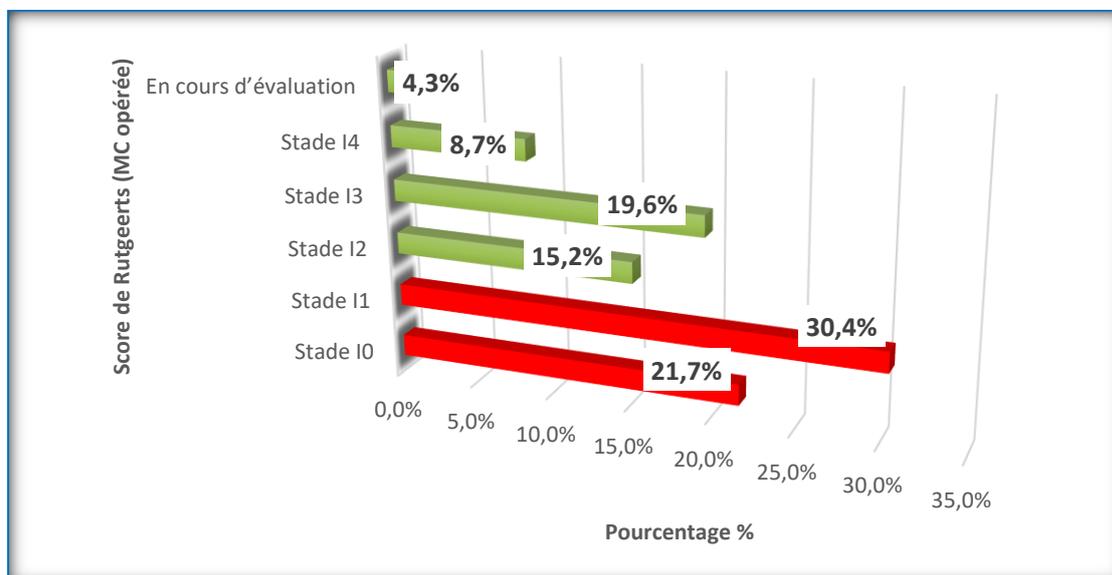


Figure 64: Évaluation à 6 mois selon le score de Rutgeerts pour la MC opérée.

Selon le score CDEIS pour la MC non opérée, 38 patients soit 55,9% avaient une absence de réponse endoscopique, 19 patients (28,0%) en rémission endoscopique et 11 patients (16,2%) en rémission partielle (Figure 65).

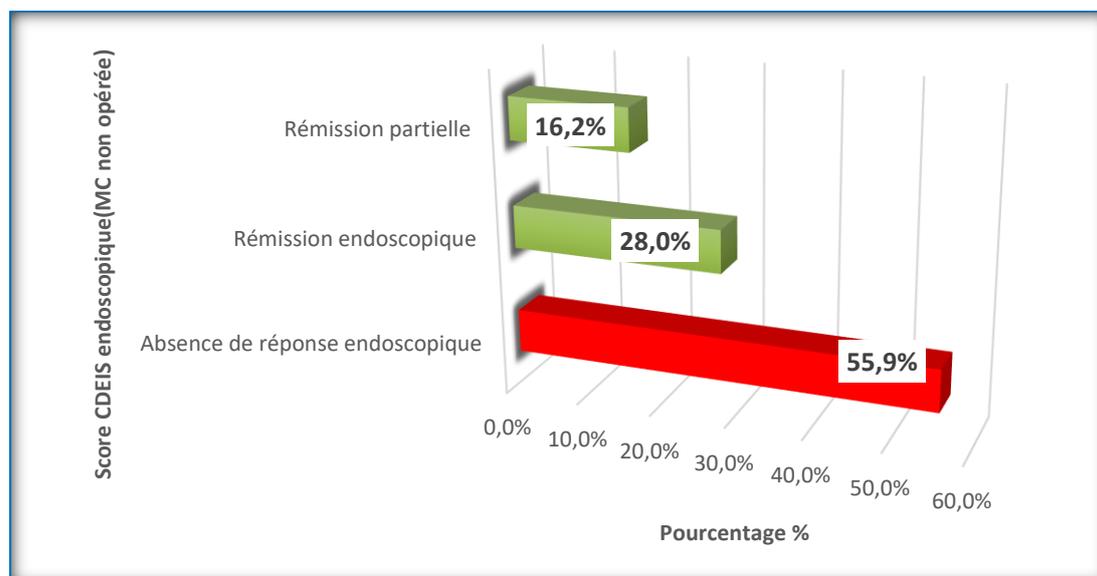


Figure 65: Évaluation à 6 mois selon le score CDEIS pour la MC non opérée.

À cette phase (6 mois de traitement), l'évaluation était faite sur les deux groupes mais chacun à part pour une meilleure analyse des sous-groupes :

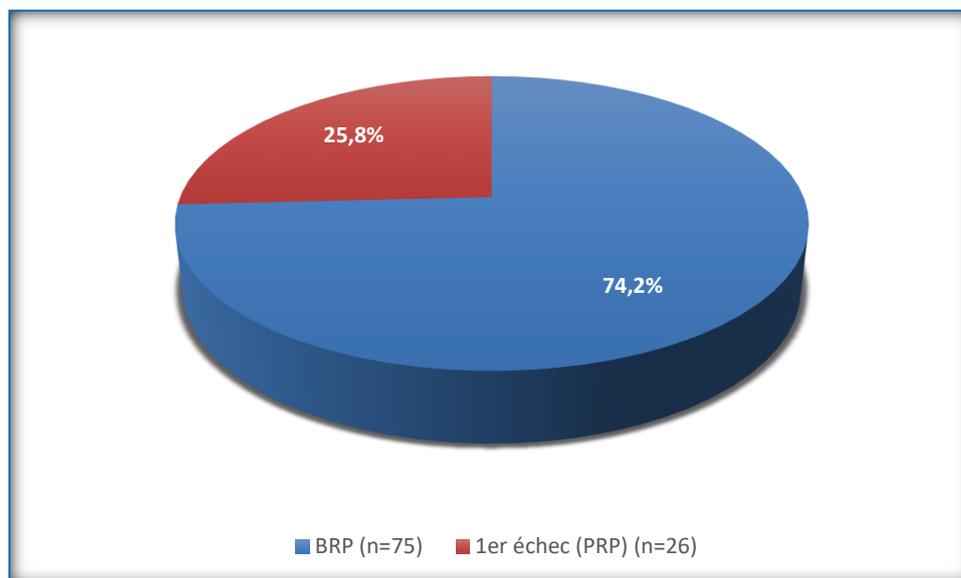
- 1<sup>er</sup> groupe : Les bons répondeurs primaires avec 101 patients (88,6%).
- 2<sup>eme</sup> groupe : Les non répondeurs primaires avec 13 patients (11,4%).

Avant continuer l'analyse il faut signaler que le nombre de type traitement était changé après switch qui devient 61 pour ADA et 53 pour IFX.

#### **4.1.2.3.4.1.1<sup>er</sup> groupe : Les bons répondeurs primaires (n=101)**

Dans ce groupe on a deux sous-groupes (Figure 66) :

- La persistance de la bonne réponse primaire avec 75 patients soit 74,2% des cas.
- La perte de réponse primaire (1<sup>er</sup> échec) avec 26 patients soit 25,8% des cas.



**Figure 66:** Evaluation à 6 mois du 1<sup>er</sup> groupe pour la MC.

Parmi les 75 patients avaient une bonne réponse primaire, 34 patients soit 33,7% des cas qui présentent une perte de réponse primaire morphologique (PRPM) dont 13 patients (12,9%) sous ADA et 21 patients (20,8%) sous IFX.

26 patients avaient une PRP (1<sup>er</sup> échec), uniquement 6 patients soit 5,9 % des cas présentent une persistance du 1<sup>er</sup> échec dont 2 patients (2 %) sous ADA et 4 patients (4 %) sous IFX (Figure 67).

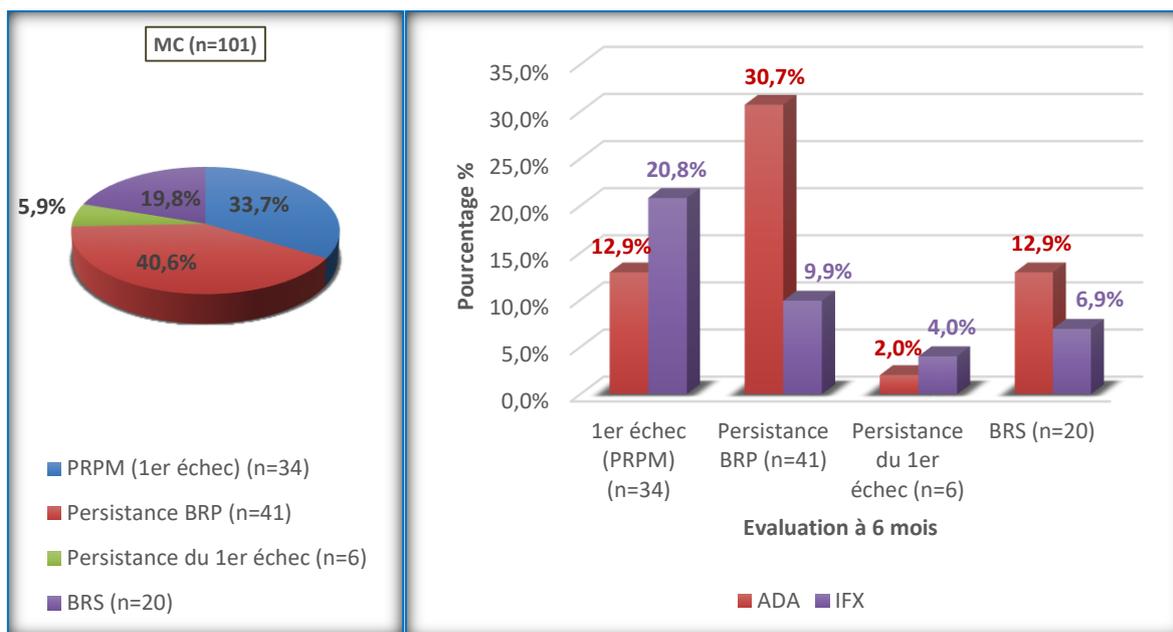


Figure 67: MC et l'évaluation à 6 mois pour les bons répondeurs primaires.

**4.1.2.3.4.2. 2ème groupe : Les non répondeurs primaires (n=13)**

Pour ce groupe, quel que soit le type de traitement anti-TNF $\alpha$ , on a 100% d'échec secondaire ; c'est-à-dire tous les patients avaient présentés une perte de réponse secondaire à 6 mois de traitement.

**4.1.2.3.4.3. Évaluation de l'efficacité du traitement à 6 mois**

53 patients soit 46,5% des cas de la MC avaient un échec de traitement anti-TNF $\alpha$  à 6 mois dont 27 patients (23,7%) sous ADA et 26 patients (22,8%) sous IFX (Figure 68).

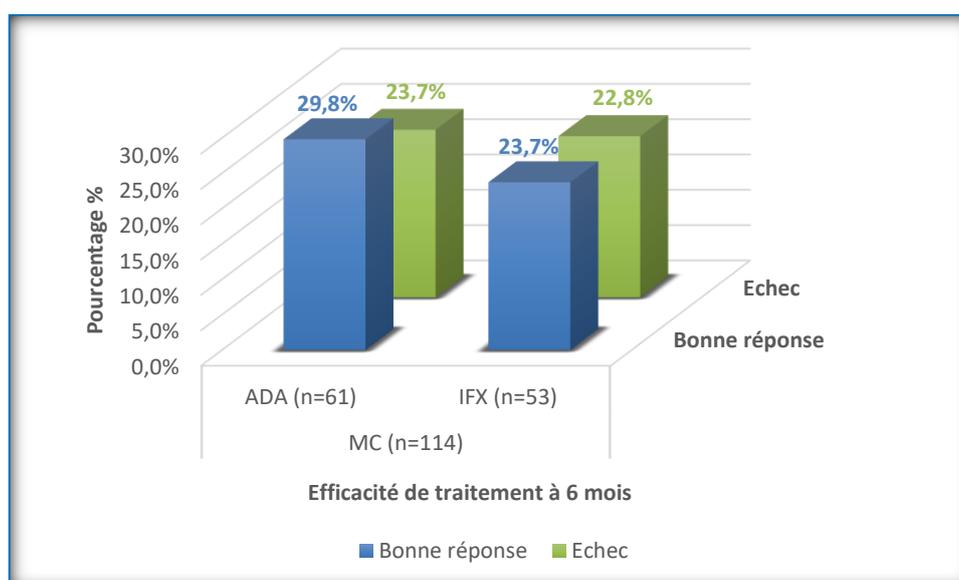


Figure 68: Efficacité de traitement à 6 mois pour la MC.

#### 4.1.2.3.4.4. Appariement les résultats de 3 mois et 6 mois

Le test de McNemar pour séries appariées  $p < 0,000$ , sur 26 patients atteints de MC en échec à 3 mois, il y a un seul patient qui est devenu en rémission et sur 88 patients atteints de MC en rémission à 3 mois, il y a 37 patients qui sont devenus en échec (Tableau 16).

**Tableau 16:** Appariement les résultats de 3 et 6 mois pour la MC.

Appariement les résultats		État à 3 mois de la MC		Total
		Échec	Bonne réponse	
État à 6 mois de la MC	Échec	25	37	62
	Bonne réponse	1	51	52
Total		26	88	114

#### 4.1.2.3.4.5. Facteurs prédictifs de la perte de réponse à 6 mois

##### 4.1.2.3.4.5.1. Index d'Harvey Bradshaw pré-thérapeutique

###### Les bons répondeurs primaires

Toutes les poussées minimales étaient bien répondues contre 34 patients en poussées modérées soit 33,7% des cas avaient une perte de réponse primaire morphologique (Figure 69).

La persistance du 1<sup>er</sup> échec était présente pour un patient (1,0%) en poussée modérée et chez 5 patients (5,0%) en poussée sévères, avec une différence statistiquement significative ( $P=0,004$ ), mais il n'y a aucune association entre l'index de d'Harvey Bradshaw et la persistance de 1<sup>er</sup> échec ( $r=0,008$ ).

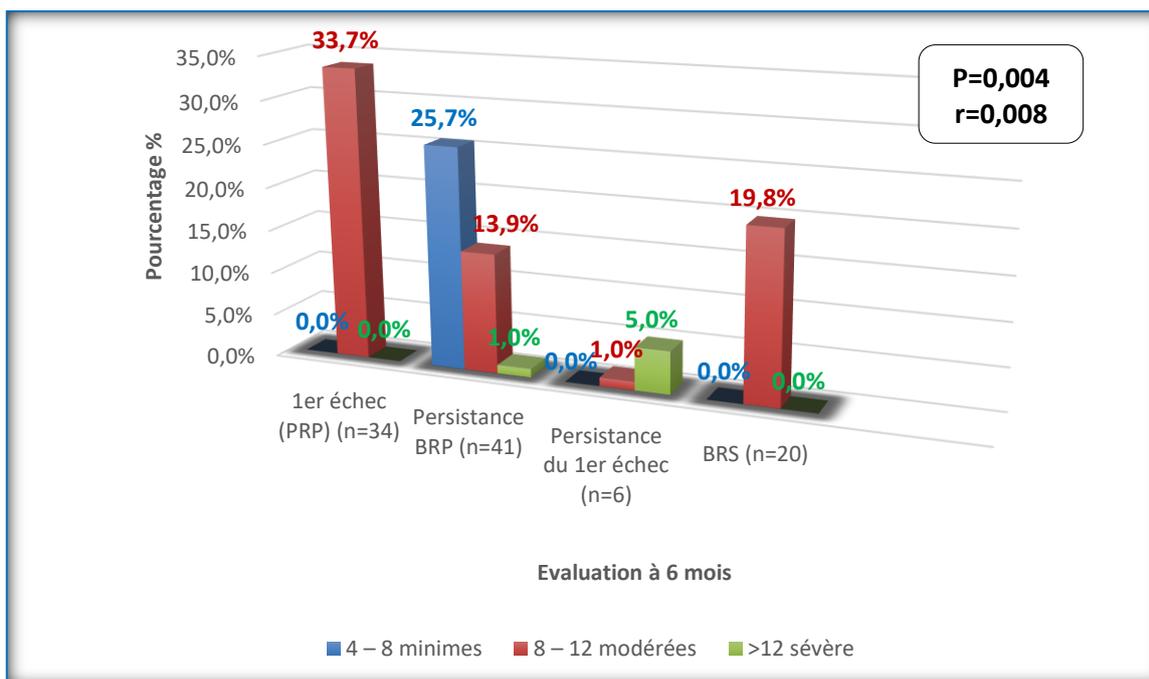


Figure 69: Évaluation à 6 mois et l'index d'Harvey Bradshaw pour les bons répondeurs primaires.

**Les non répondeurs primaires**

Tous les patients avaient un 2ème échec à 6 mois de traitement anti-TNFα dont 76,9% des cas en poussée sévère (Figure 70), mais il n'y a pas de différence statistiquement significative.

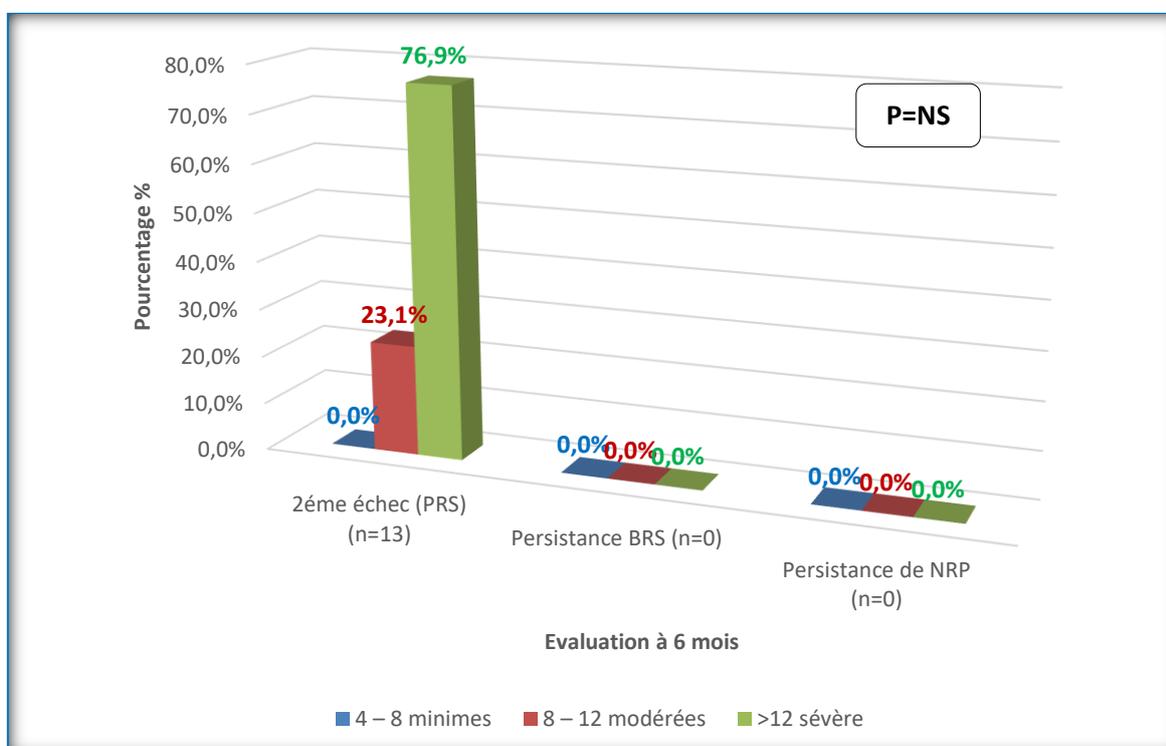


Figure 70 : Évaluation à 6 mois selon l'index d'Harvey Bradshaw pour les non répondeurs primaires.

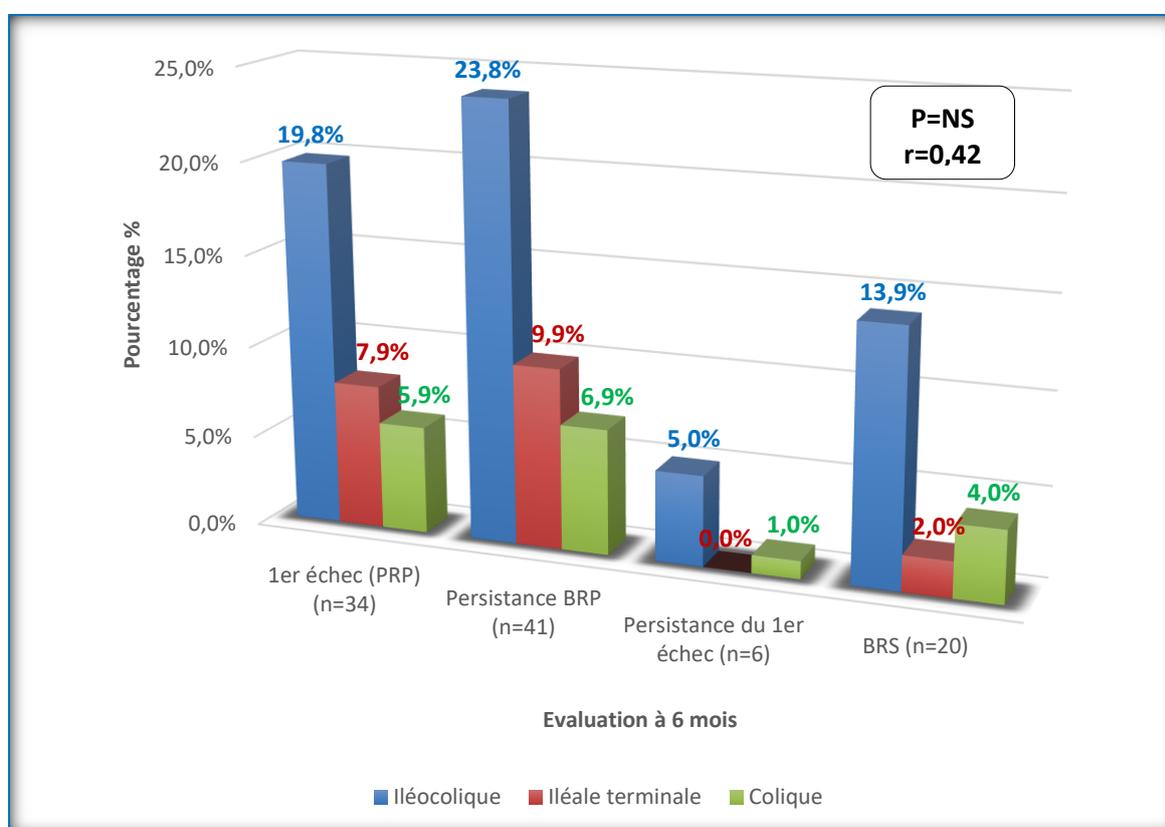
#### 4.1.2.3.4.5.2. Topographie

##### Les bons répondeurs primaires

20 patients soit 19,8% des cas de topographie iléo-colique avaient une perte de réponse primaire morphologique, 8 patients (7,9%) de siège colique et 6 patients (2,0%) de siège iléal terminal.

Parmi les 6 patients ayant présentés une persistance du 1er échec, 5 patients de topographie iléo-colique (Figure 71).

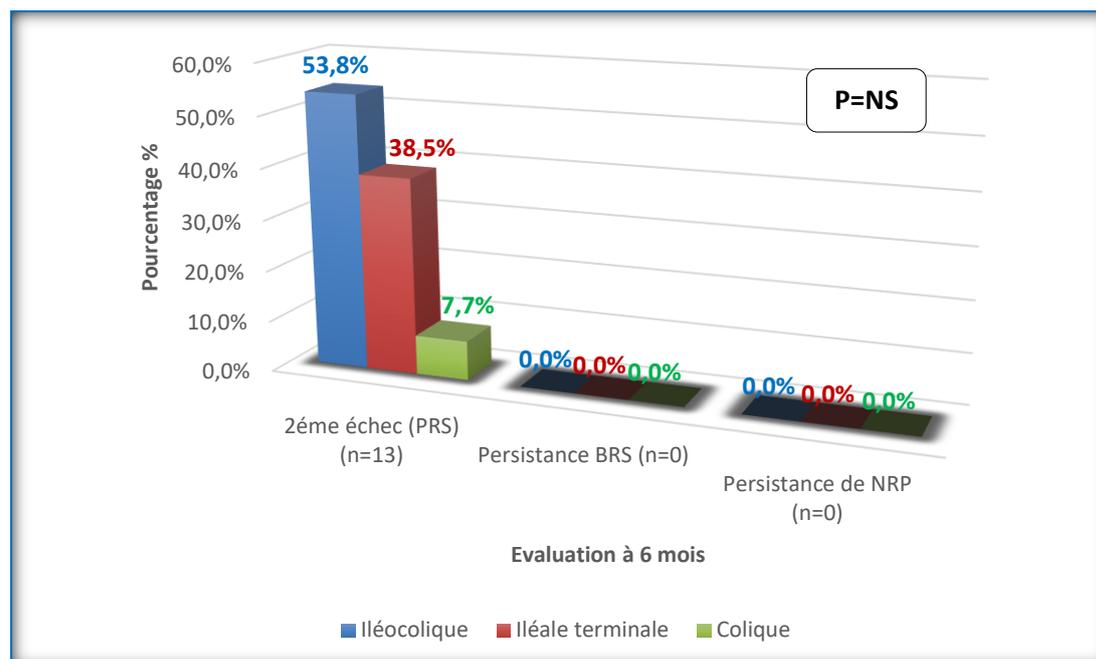
Aucune association entre la persistance de perte de réponse et la topographie de la MC ( $r=0,42$ ).



**Figure 71:** Évaluation à 6 mois selon la topographie de la MC pour les bons répondeurs primaires.

##### Les non répondeurs primaires

Plus de la moitié (53,8%) des cas avaient présentés un 2eme échec sont de topographie iléo-colique (Figure 72), sans différence statistiquement significative.



**Figure 72:** Évaluation à 6 mois selon la topographie de la MC pour les non répondeurs primaires.

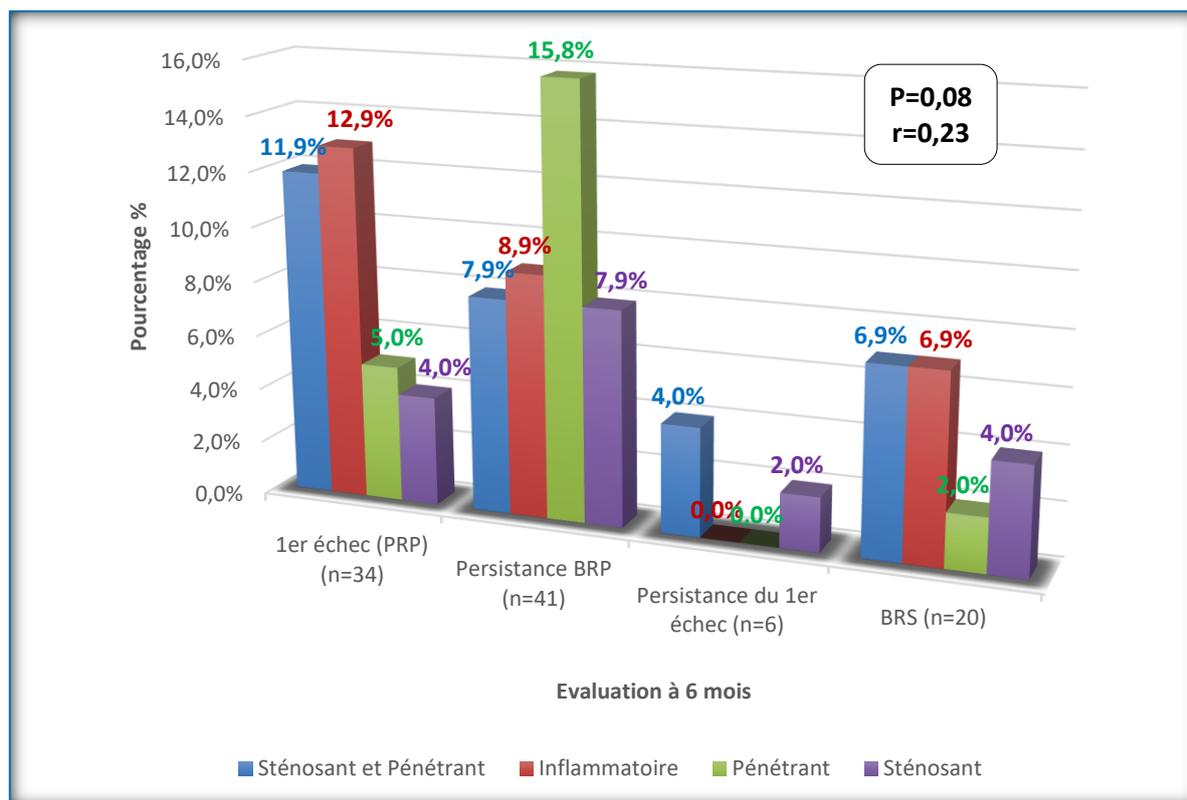
#### 4.1.2.3.4.5.3. Phénotype

##### Les bons répondeurs primaires

Dans ce groupe, 13 patients soit 12,9% des cas de phénotype Inflammatoire et 12 patients (11,9%) de phénotype sténosant et Pénétrant avaient présentes une PRPM.

4 patients de phénotype sténosant et Pénétrant sur 6 patients avaient présentés une persistance du 1<sup>er</sup> échec et uniquement 2 patients de phénotype sténosant (Figure 73).

Aucune corrélation entre la persistance de 1<sup>er</sup> échec et le phénotype de la MC ( $r=0,23$ ).

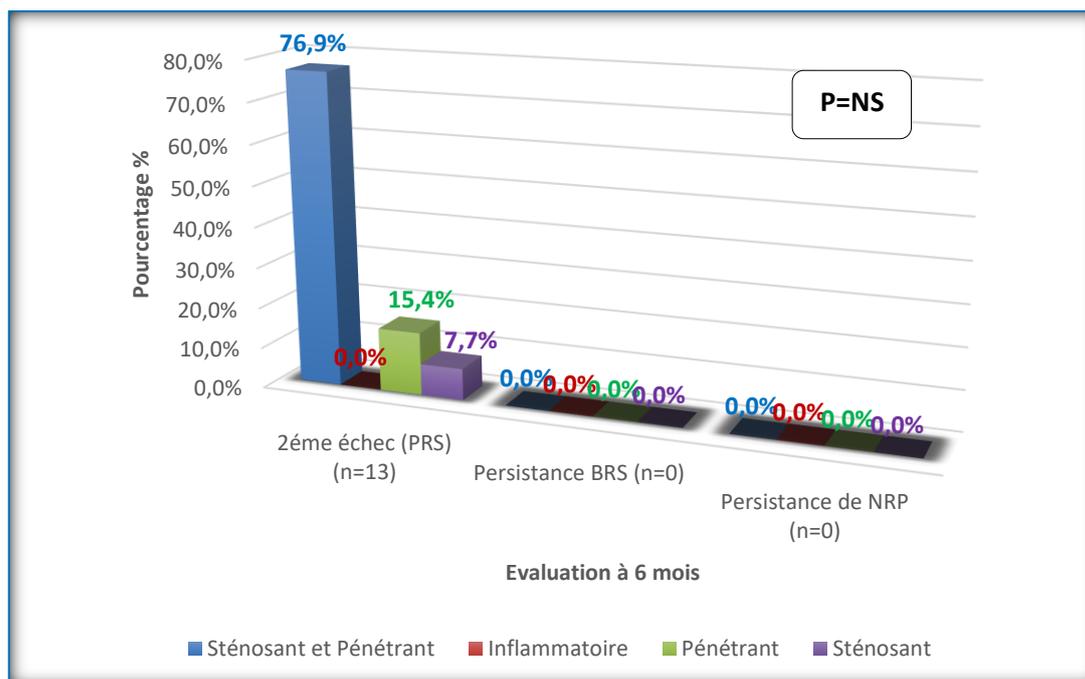


**Figure 73:** Évaluation à 6 mois selon le phénotype de la MC pour les bons répondeurs primaires.

#### Les non répondeurs primaires

Dans ce groupe, 10 patients soit 76,9% de phénotype sténosant et Pénétrant, 2 patients (15,4%) de phénotype pénétrant et 1 patient (7,7%) de phénotype sténosant avaient présentes une PRS (Figure 74), sans différence statistiquement significative.

Aucun patient de phénotype inflammatoire n'avait une PRS ou un 2eme échec.



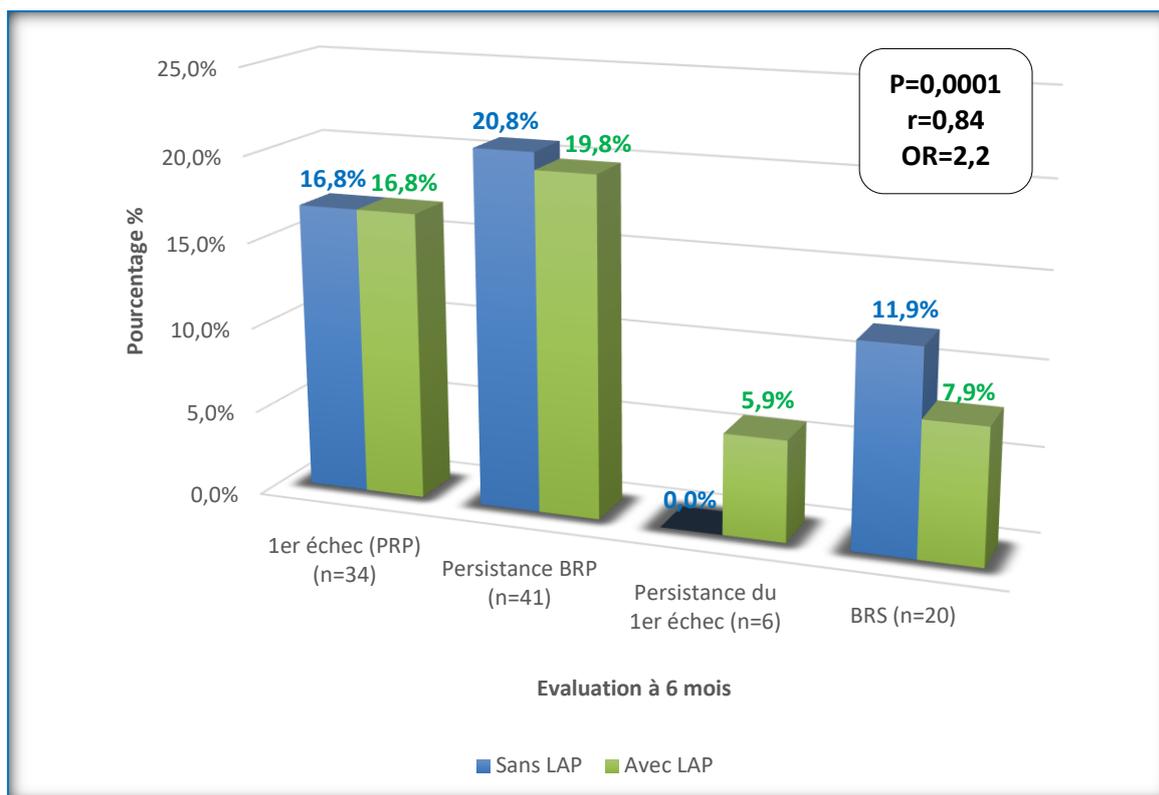
**Figure 74:** Évaluation à 6 mois selon le phénotype de la MC pour les non répondeurs primaires.

#### 4.1.2.3.4.5.4. Lésion anopérinéale

##### Les bons répondeurs primaires

La Perte de réponse primaire morphologique présentée pour les malades avec ou sans des LAP de façon égalités avec 17 patients pour chacun. Cependant tous les patients avaient présenté une persistance du 1<sup>er</sup> échec avaient une LAP (Figure 75).

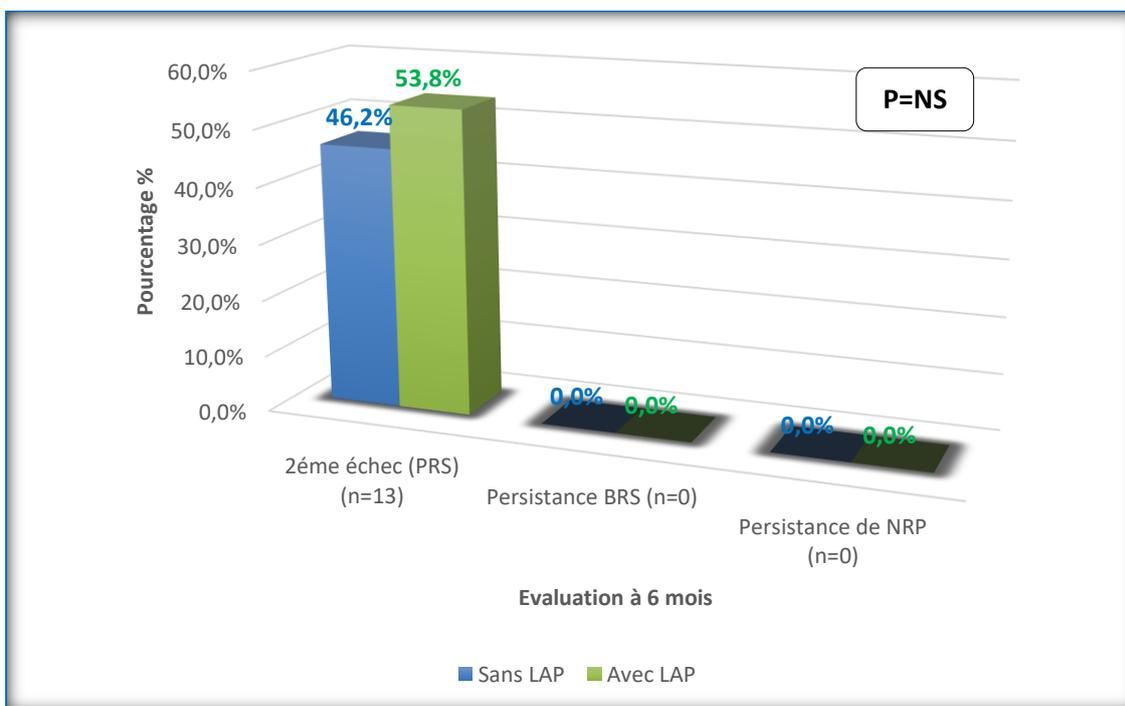
Dans ce groupe, la persistance de la perte de réponse était corrélée positivement avec la présence des lésions anopérinéales ( $r= 0,84$ ,  $P=0,0001$ ). Les patients avaient des lésions anopérinéales ont un risque d'exposition à la persistance du 1<sup>er</sup> échec 2,2 fois supérieur à celui des patients sans lésions anopérinéales ( $OR=2,2$ ).



**Figure 75:** Évaluation à 6 mois selon la présence ou non des LAP pour les bons répondeurs primaires.

**Les non répondeurs primaires**

7 patients soit 53,8% des cas (plus la moitié des cas) avec des LAP avaient présentés un 2eme échec (Figure 76), mais il n’y a pas une différence statistiquement significative.



**Figure 76:** Évaluation à 6 mois selon la présence ou non des LAP pour les non répondeurs primaires.

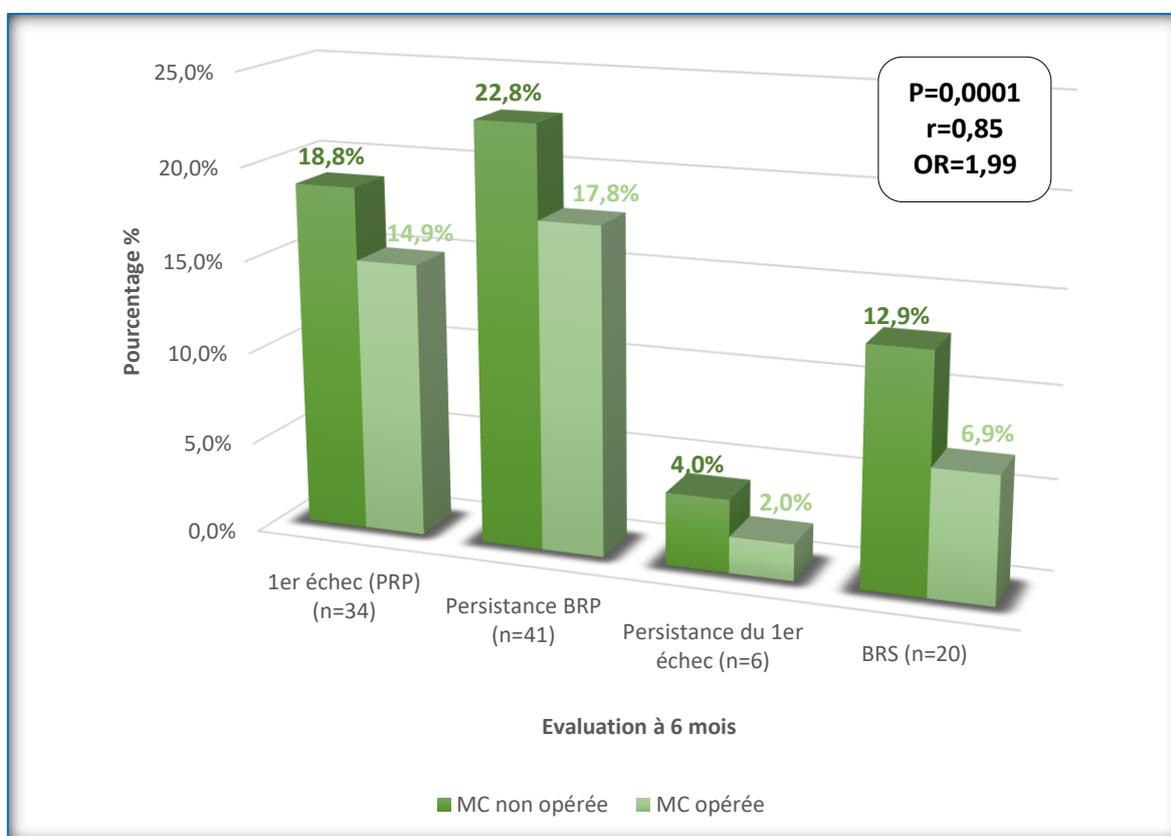
#### 4.1.2.3.4.5.5. Aspect chirurgical avant l'anti-TNF $\alpha$

##### Les bons répondeurs primaires

Parmi les 34 patients présentant une perte de réponse primaire morphologique, 19 patients soit 18,8% de MC non opérée contre 15 patients soit 14,9% des cas de MC opérée.

La persistance du 1<sup>er</sup> échec chez 4 patients (4,0%) de MC non opérée (Figure 77).

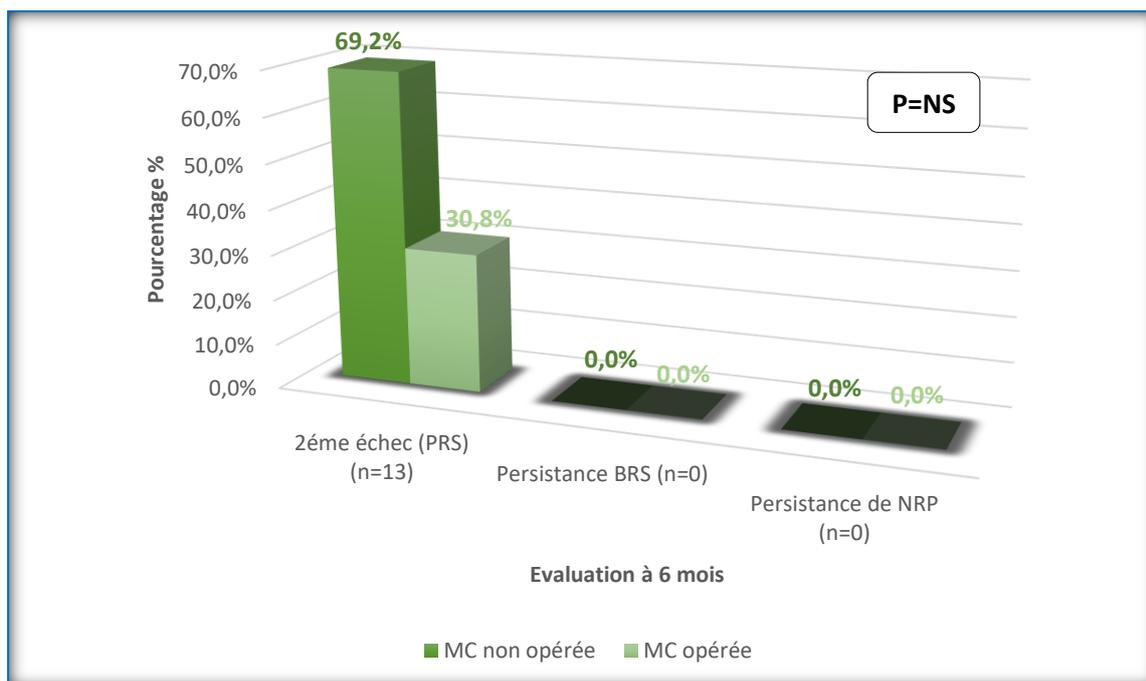
Dans ce groupe, la persistance de la perte de réponse était corrélée positivement avec l'aspect chirurgical ( $r= 0,85$ ,  $P=0,0001$ ). Les patients porteurs d'une maladie de Crohn non opérée ont un risque d'exposition à la persistance du 1<sup>er</sup> échec 2 fois supérieur à celui des patients porteurs d'une MC opérée ( $OR=1,99$ ).



**Figure 77:** Évaluation à 6 mois et l'aspect chirurgical de la MC pour les bons répondeurs primaires.

##### Les non répondeurs primaires

La plupart des patients de notre série avaient une perte de réponse secondaire ou 2<sup>ème</sup> échec sont des patients porteurs d'une MC non opérée avec 69,2% des cas (Figure 78), sans une différence statistiquement significative.

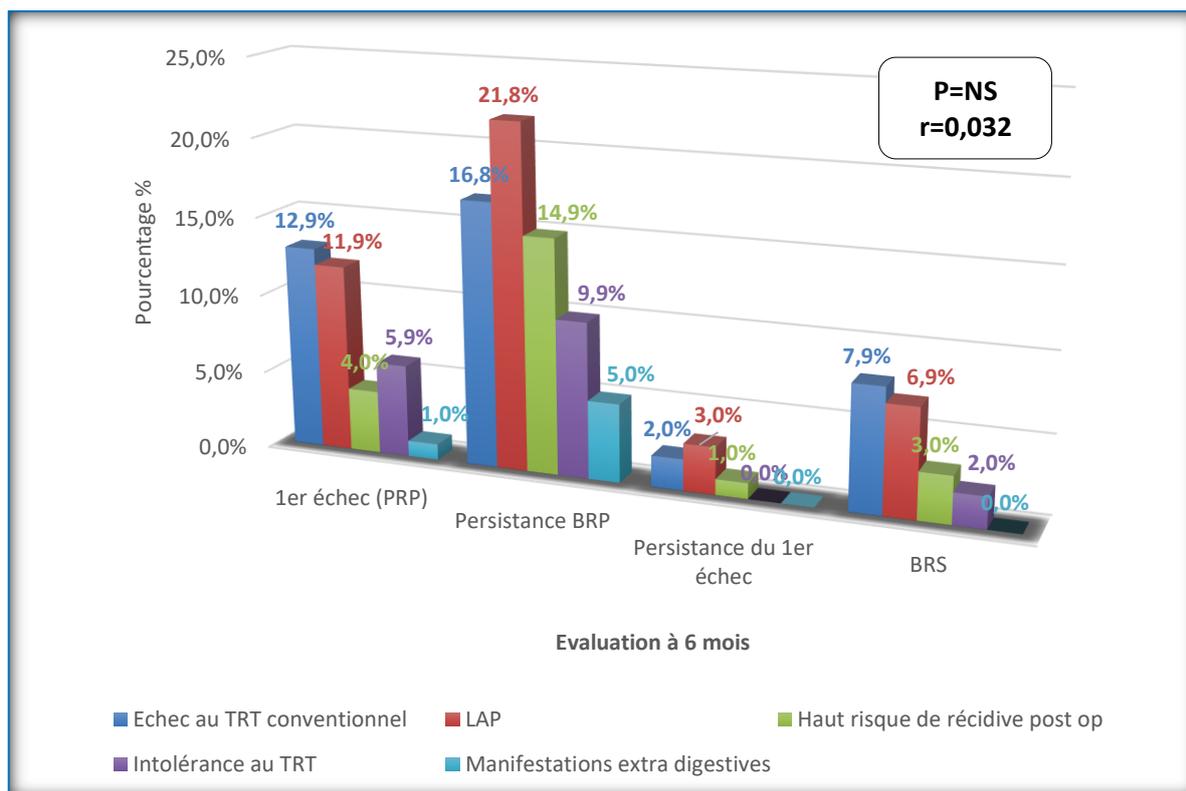


**Figure 78:** Évaluation à 6 mois et l'aspect chirurgical de la MC pour les non répondeurs primaires.

#### 4.1.2.3.4.5.6. Indication au traitement

##### Les bons répondeurs primaires

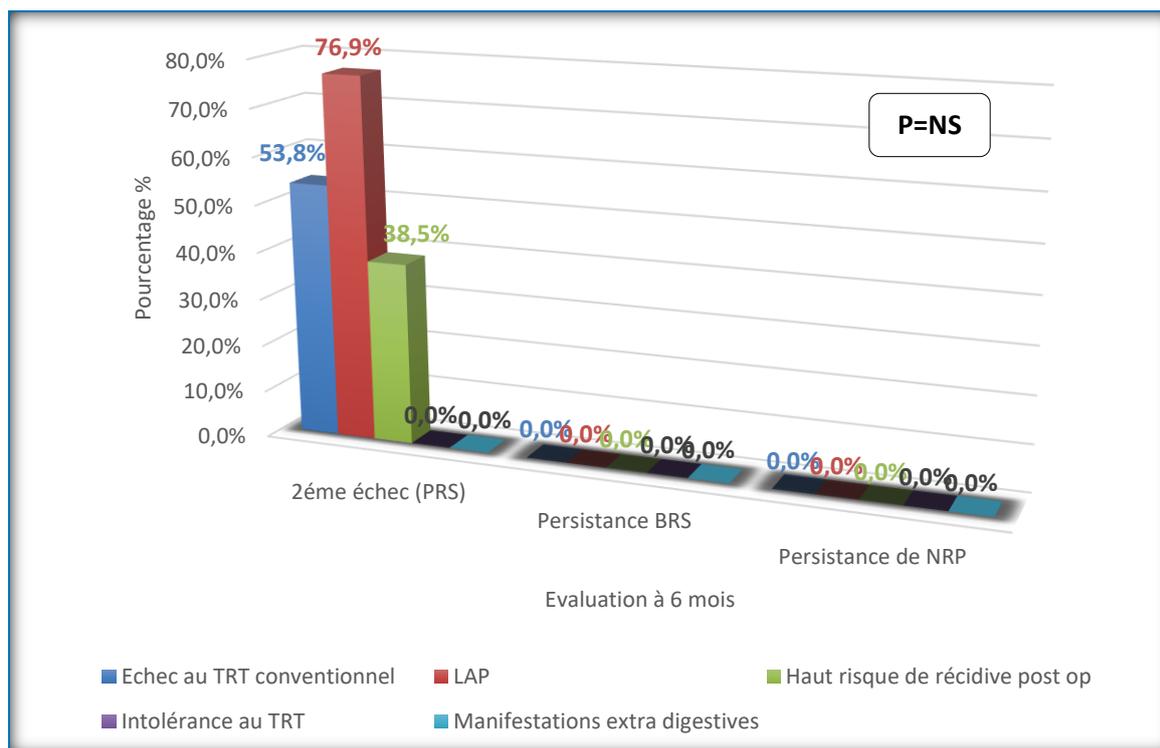
Dans ce groupe, la perte de réponse primaire morphologique se voit surtout pour les malades dont l'indication est un échec au traitement conventionnel avec 13 patients soit 12,9% des cas et pour LAP avec 12 patients (11,9%), de même pour la persistance du 1<sup>er</sup> échec (Figure 79), sans différence statistiquement significative et sans association entre la persistance du 1<sup>er</sup> échec et l'indication au traitement anti-TNF $\alpha$  ( $r=0,032$ ,  $P=0,542$ ).



**Figure 79:** Évaluation à 6 mois selon l'indication de traitement pour les bons répondeurs primaires atteints la MC.

**Les non répondeurs primaires**

Dans ce groupe, la perte de réponse secondaire se voit surtout pour les malades dont l'indication est LAP avec 10 patients soit 76,9% des cas (Figure 80), mais il n'y pas une différence statistiquement significative.



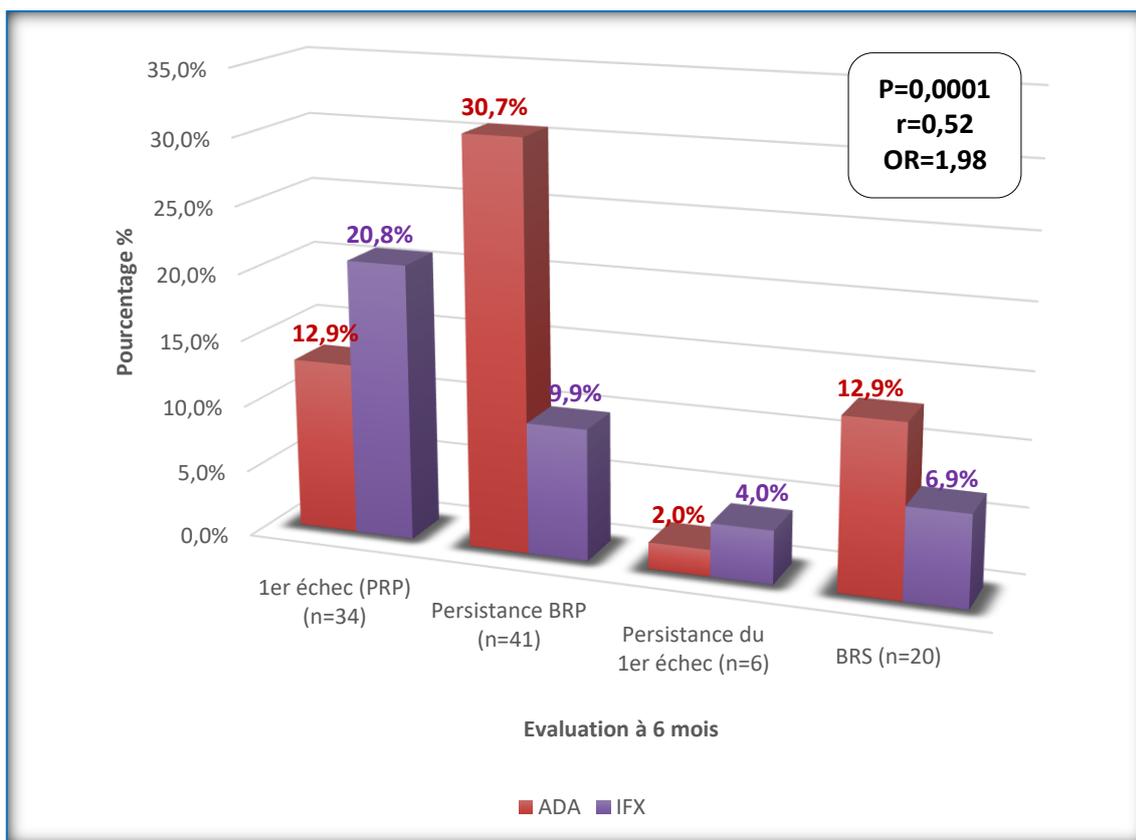
**Figure 80:** Évaluation à 6 mois selon l'indication de traitement pour les non répondeurs primaires atteints la MC.

#### 4.1.2.3.4.5.7. Type du traitement

##### Les bons répondeurs primaires

La perte de réponse primaire morphologique pour ce groupe, se voit beaucoup plus pour les patients qui étaient mise sous IFX avec 21 patients soit 20,8% des cas, de même remarque pour la persistance du 1<sup>er</sup> échec avec 4 patients sur 6 (Figure 81).

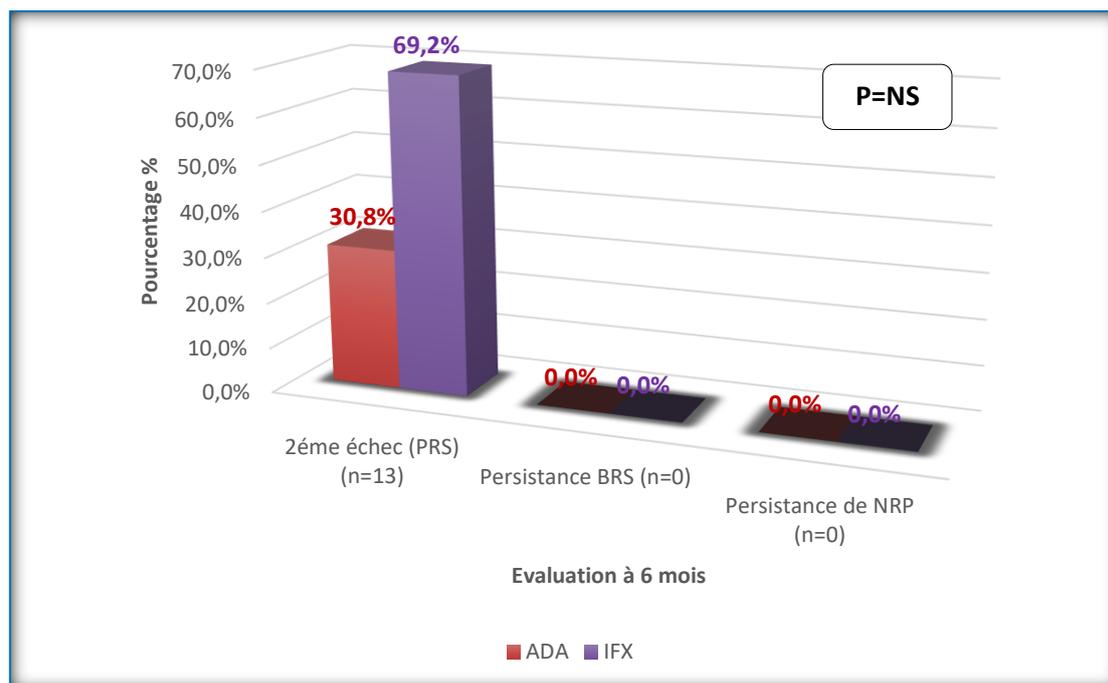
La persistance de la perte de réponse était corrélée positivement avec le type de traitement ( $r=0,52$ ,  $P=0,0001$ ). La persistance de la Perte de réponse (persistance du 1<sup>er</sup> échec) tendait à être plus élevée chez les patients étaient mis sous IFX ont un risque d'exposition à la persistance du 1<sup>er</sup> échec 2 fois supérieur à celui des patients étaient mis sous ADA (OR=1,98).



**Figure 81:** Évaluation à 6 mois selon le type de traitement pour les bons répondeurs primaires atteints la MC.

#### Les non répondeurs primaires

9 patients sous IFX soit 69,2% des cas dans ce groupe, avaient présentés une PRS contre 30,8% des cas pour les patients sous ADA (Figure 82), sans différence statistiquement significative.



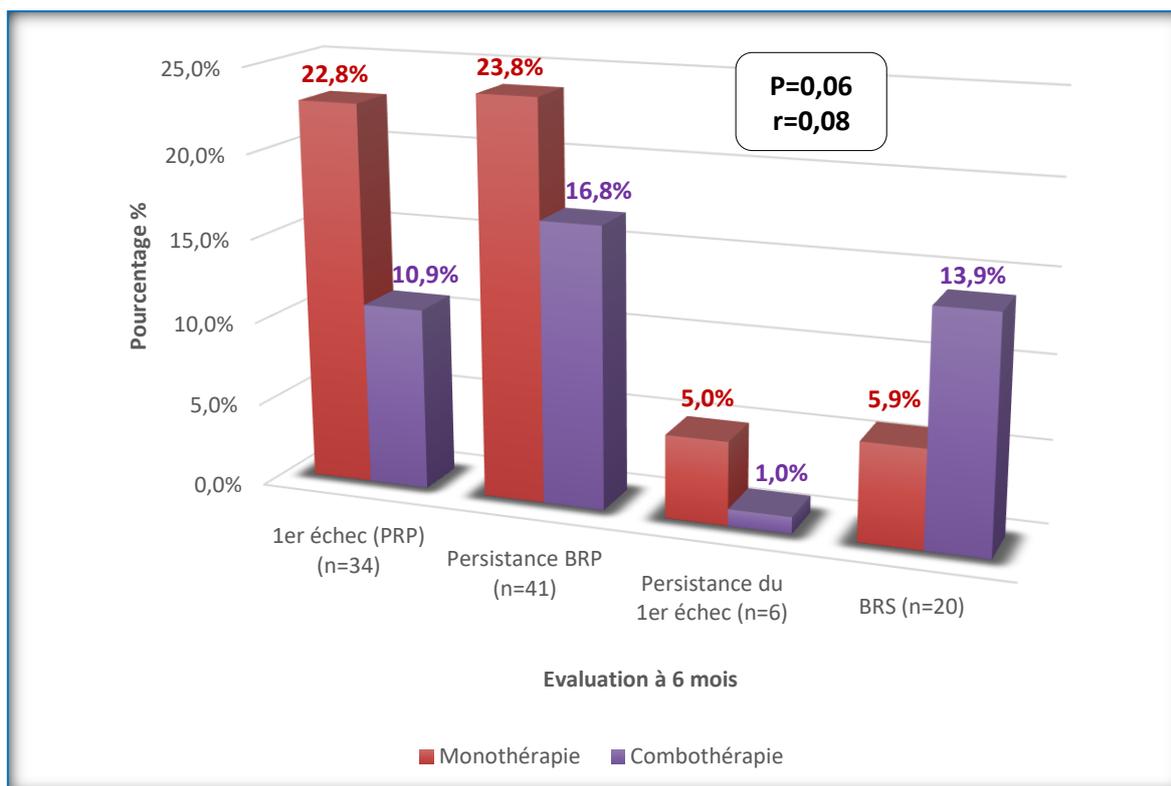
**Figure 82:** Évaluation à 6 mois selon le type de traitement pour les non répondeurs primaires atteints la MC.

#### 4.1.2.3.4.5.8. Combothérapie

##### Les bons répondeurs primaires

Que soit la perte de réponse primaire morphologique et ou persistance du 1<sup>er</sup> échec, la majorité des patient étaient en monothérapie (Figure 83).

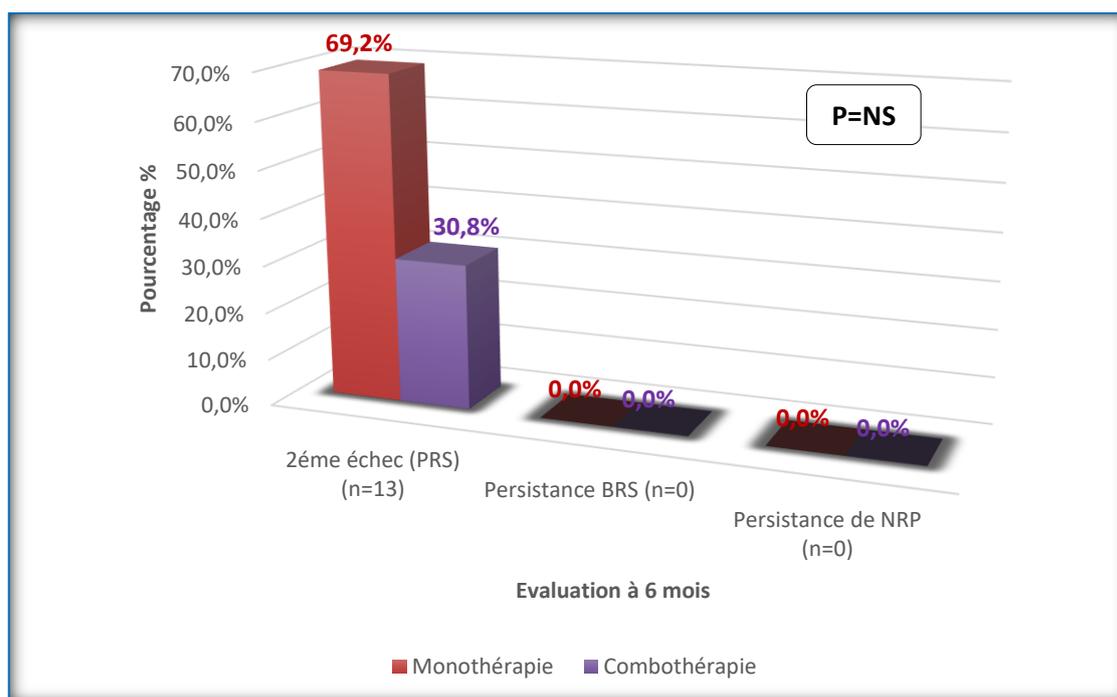
Aucune association entre la persistance du 1<sup>er</sup> échec et la combothérapie ( $r=0,08$ ) mais il y a une différence statistiquement faiblement significative ( $P=0,06$ ).



**Figure 83:** Évaluation à 6 mois selon la combithérapie pour les bons répondeurs primaires atteints la MC.

#### Les non répondeurs primaires

9 patients en monothérapie soit 69,2% des cas avaient présentés un 2eme échec contre seulement 30,8% des cas en combithérapie (Figure 84), mais il n'y a pas une différence statistiquement significative.

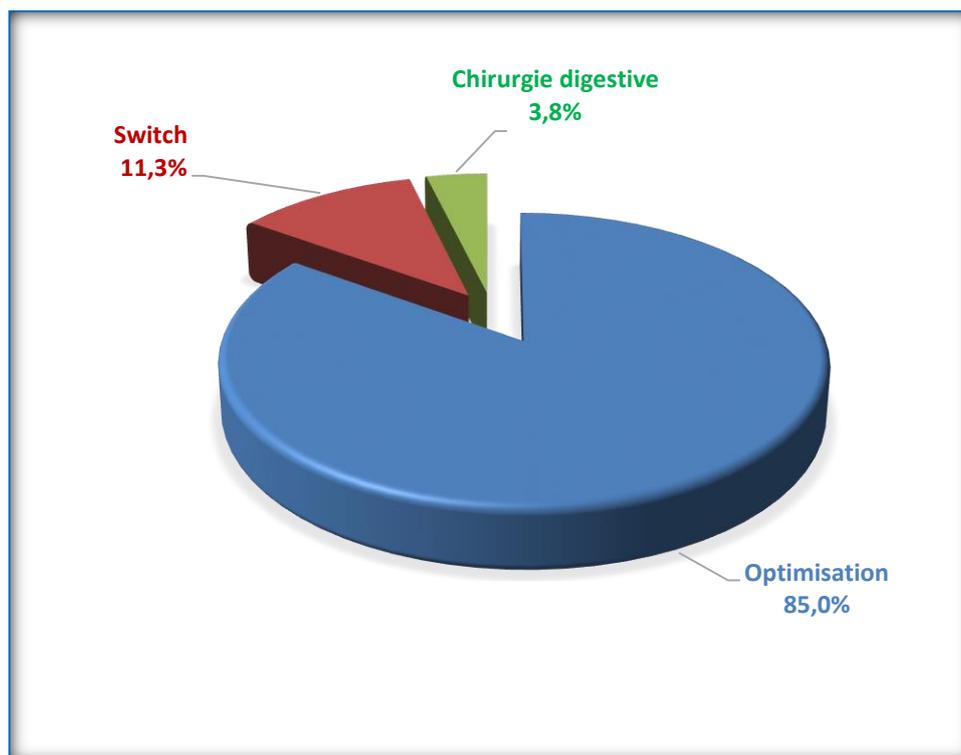


**Figure 84:** Évaluation à 6 mois selon la combothérapie pour les non répondeurs primaires atteints la MC.

#### 4.1.2.3.4.6. Prise en charge de la persistance du 1er échec et du 2ème échec

La prise en charge thérapeutique était (Figure 85) :

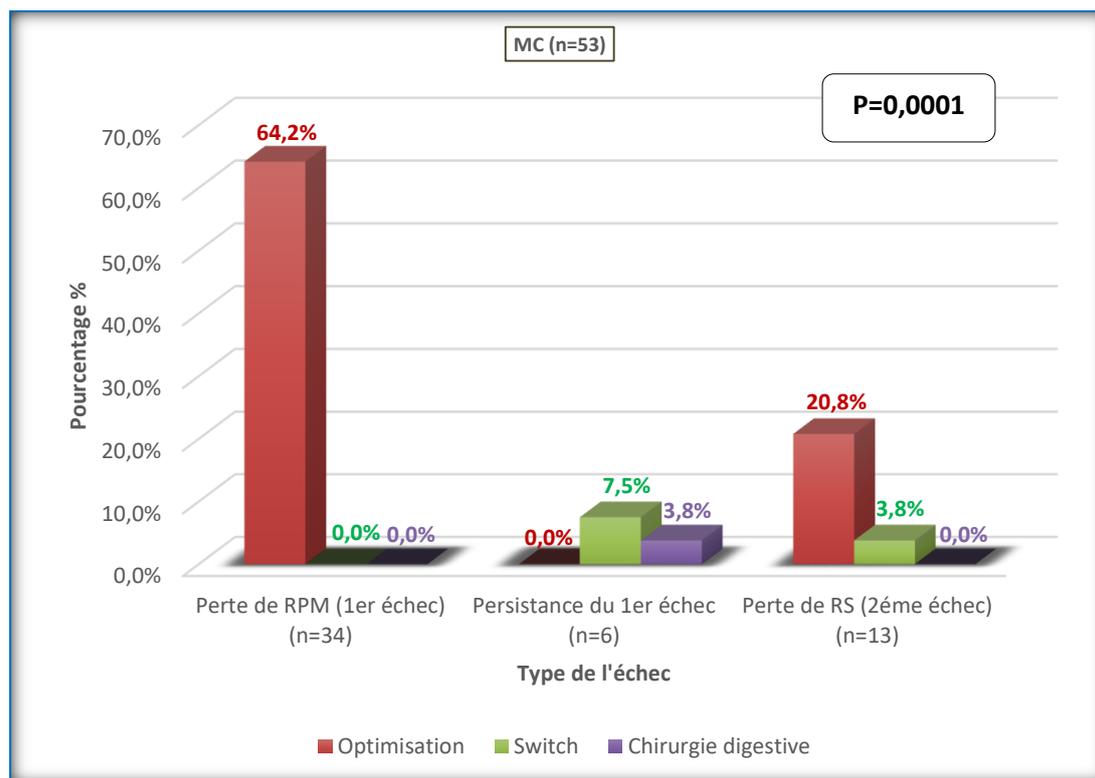
- Optimisation du traitement dans 45 patients soit 85,0% des cas.
- Switché le traitement pour 6 patients soit 11,3% des cas.
- La PEC chirurgicale pour 2 patients soit 3,8% des cas.



**Figure 85:** La prise en charge de la persistance du 1er échec et du 2eme échec.

La PEC thérapeutique dans cette période était faite selon le type de l'échec à savoir (Figure 86) :

- La perte de la réponse primaire morphologique, on à 34 patients dont tous étaient optimisés.
- La persistance du 1<sup>er</sup> échec, on à 6 patients dont 4 patients switchés et 2 patients étaient adressés pour une PEC chirurgicale.
- La perte de réponse secondaire (2eme échec), on à 11 patients dont la plupart étaient optimisés et seulement 2 patients switchés.



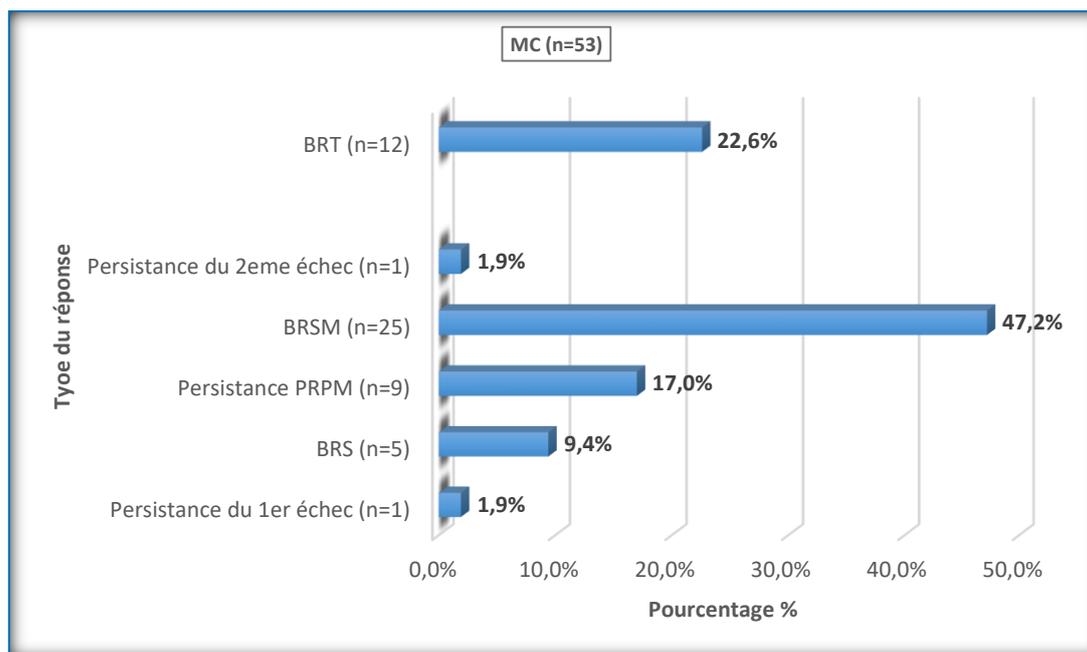
**Figure 86:** La prise en charge thérapeutique selon le type de l'échec dans la MC.

#### 4.1.2.3.4.7.Évaluation de la prise en charge de la persistance du 1ere échec et du 2eme échec

On note une bonne réponse secondaire (BRS) chez 5 patients soit 9,4% des cas.

Et une bonne réponse secondaire morphologique (BRSM) chez 25 patients soit 47,2% des cas.

Une bonne réponse III aire (BRT) chez 12 patients soit 22,6% des cas (Figure 87).



**Figure 87:** Efficacité de la prise en charge de la persistance du 1<sup>er</sup> échec et la perte de réponse secondaire (2<sup>eme</sup> échec) pour la MC.

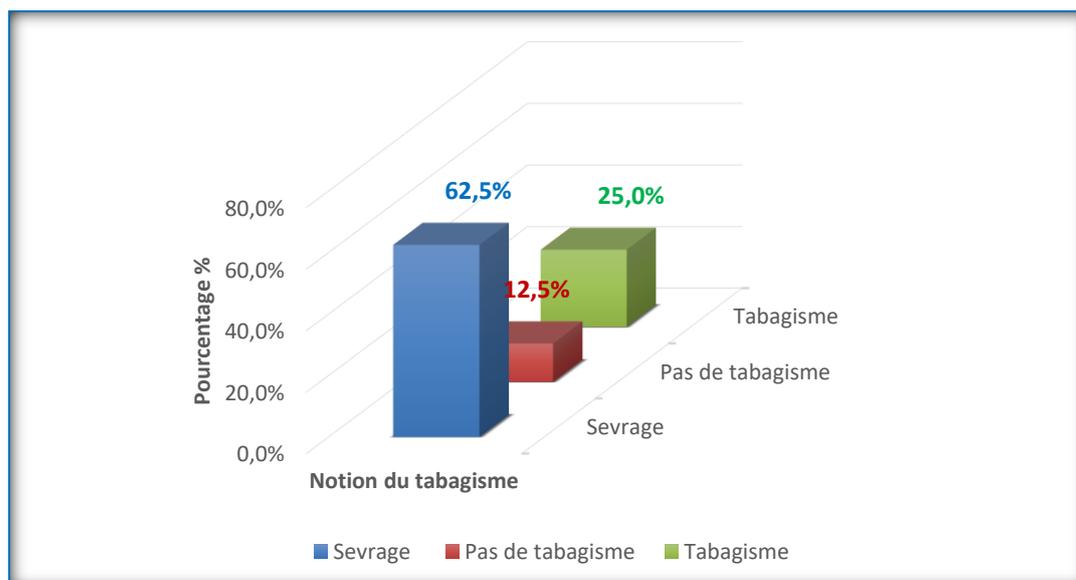
#### 4.1.3. Caractéristiques associés uniquement à la rectocolite hémorragique (n=16)

##### 4.1.3.1. Évaluation pré-thérapeutique

##### 4.1.3.1.1. Données clinique

##### 4.1.3.1.1.1. Tabac

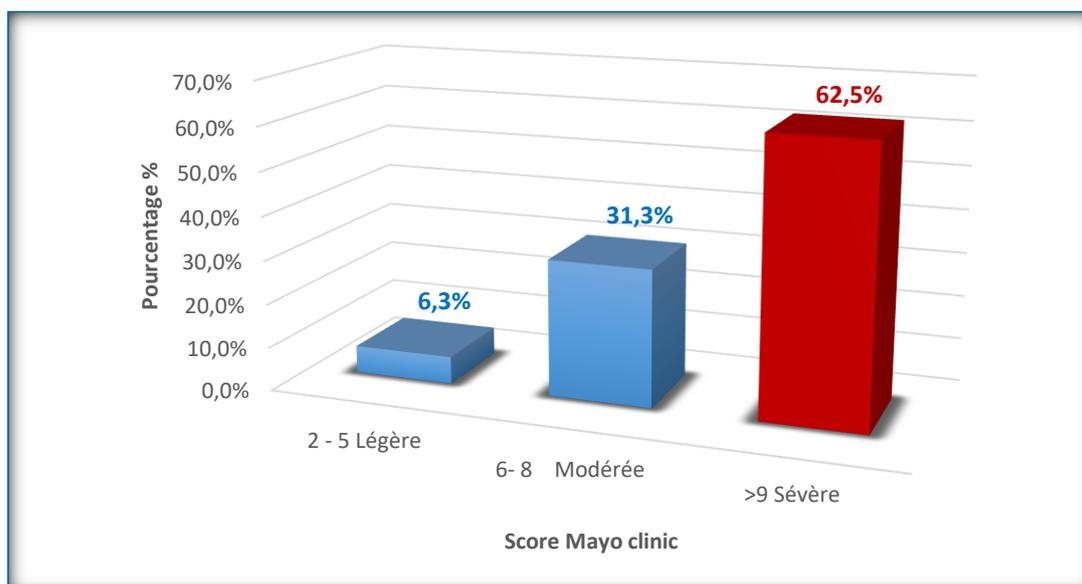
La notion du tabagisme était présente chez 25 % des cas, absente dans 12,5% alors que 62,5% des patients étaient en sevrage du tabac avant la mise en route du traitement anti-TNF $\alpha$  (Figure 88).



**Figure 88:** RCH et notion de tabagisme.

#### 4.1.3.1.1.2. Activité

Dans notre étude, les patients selon le score Mayo Clinic étaient en poussée sévère dans 62,5% des cas, 31,3% en poussée modérée (Figure 89).



**Figure 89:** Évaluation pré-thérapeutique RCH selon le Score Mayo Clinic.

#### 4.1.3.1.1.3. Manifestations extra-digestives

Seulement 31,3 % des patients présentaient des manifestations extra-digestives, où les manifestations articulaires (comme dans la Maladie de Crohn) restent de loin les plus fréquentes avec 60 % des cas (Figure 90). On note l'absence des manifestations oculaires.

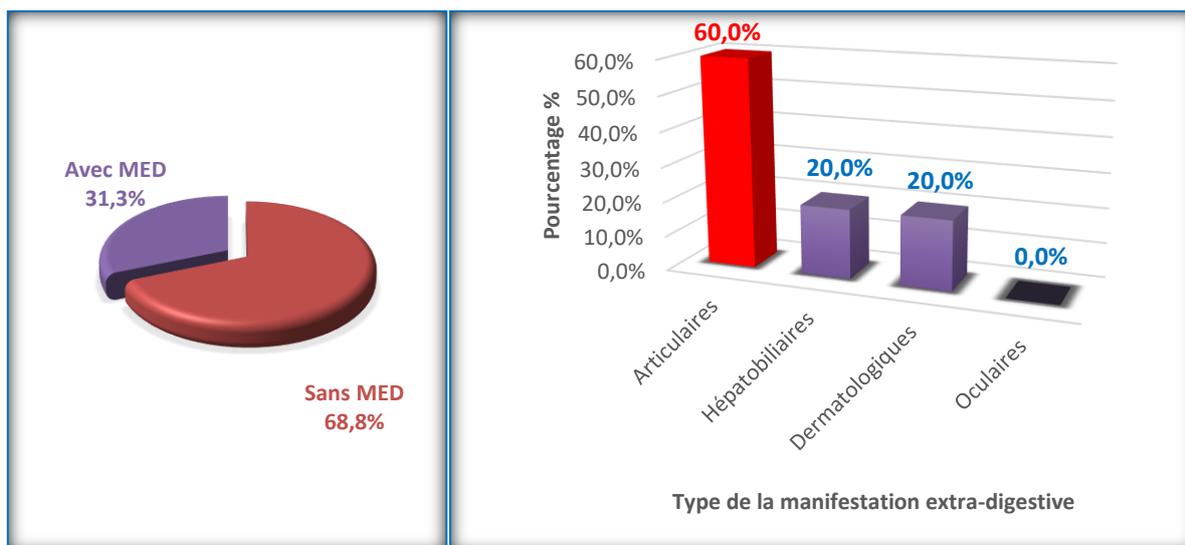


Figure 90: RCH et manifestations extra-digestives.

#### 4.1.3.1.2. Données biologiques

##### 4.1.3.1.2.1. Albuminémie

L'albuminémie était normale avant le début du traitement anti-TNF alpha, dans 68,8 % des cas (11 patients) (Figure 91).

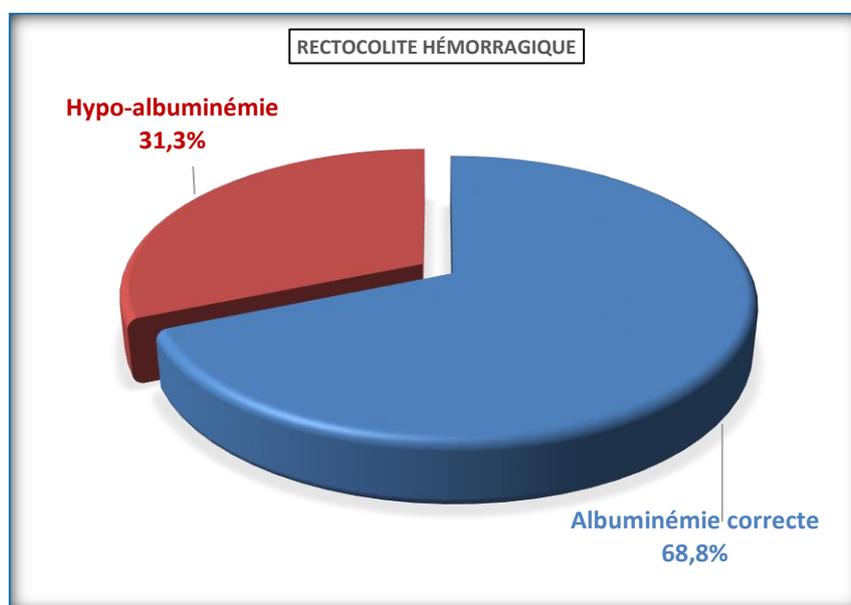


Figure 91: RCH et Albuminémie pré-thérapeutique.

Les patients en poussée légère ou modérée selon le score Mayo Clinic avaient une albuminémie strictement normale. Cependant la moitié des patients en poussée sévère avaient une hypo albuminémie (Figure 92).

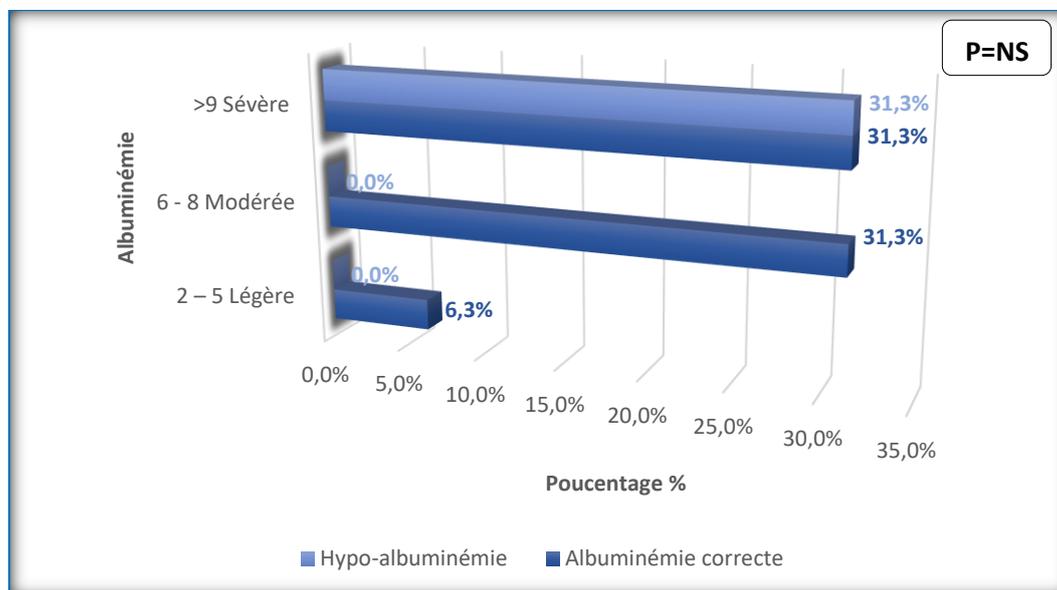


Figure 92: Albuminémie selon le score Mayo Clinic.

#### 4.1.3.1.2.2. Taux de la CRP

Dans notre étude, le taux de CRP était élevé en pré thérapeutique dans 75,0 % des cas (12 patients) (Figure 93).

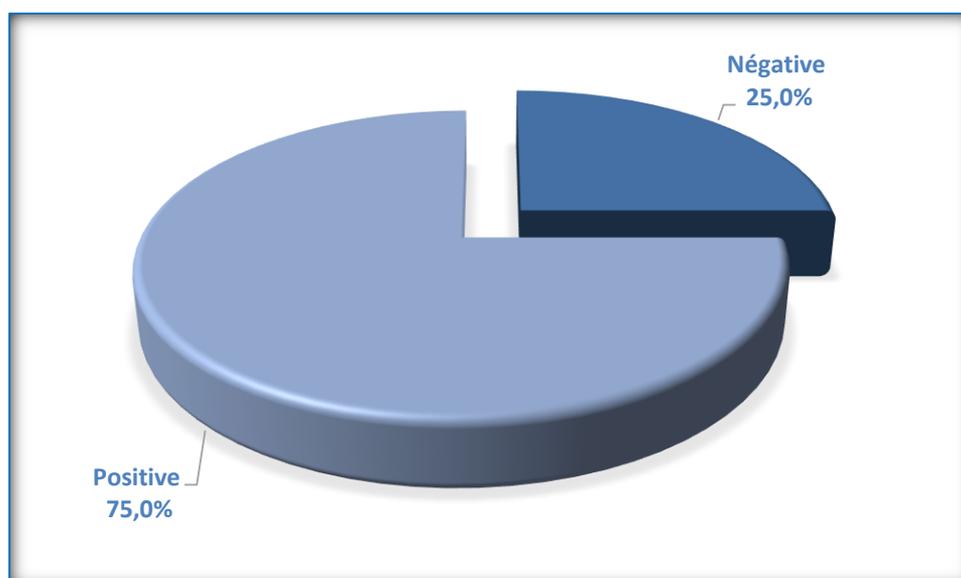


Figure 93: RCH et le taux de CRP pré-thérapeutique.

Tous les patients présentant une poussée sévère avaient un taux de CRP élevé (62,5 % des cas), suivis par ceux présentant une poussée modérée (12,5 %) et le taux était normal pour les formes légères (Figure 94).

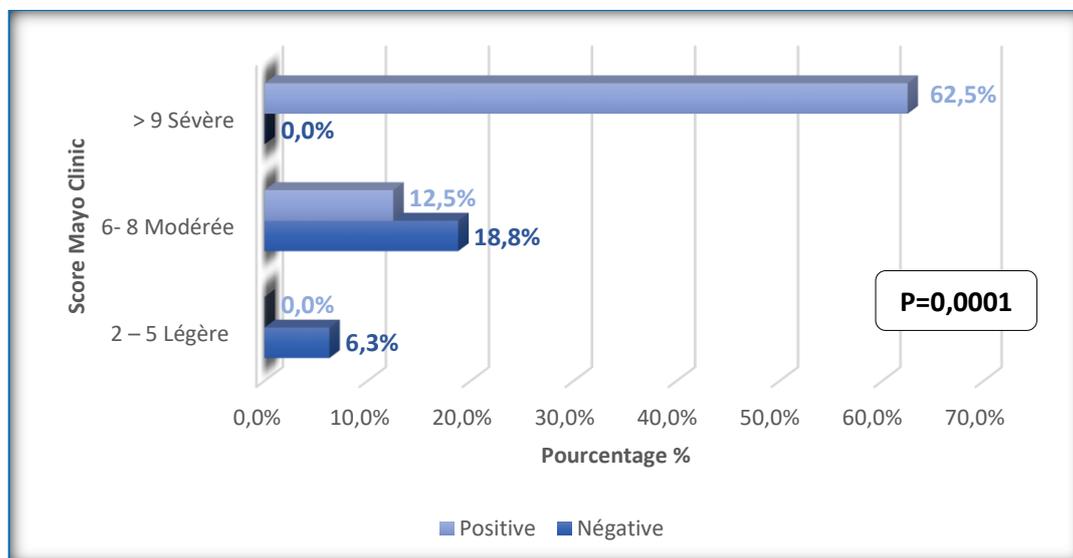


Figure 94: CRP selon le score Mayo Clinic.

#### 4.1.3.1.2.3. Dépistage de la tuberculose latente

2 patients soit 12,5 % des cas de notre étude avaient un Quantiféron positif (Figure 95), où ils avaient reçu un traitement antituberculeux (selon le schéma national) à base de RH pendant 03 mois, débuté 3 semaines avant la mise en route de l'anti- TNF $\alpha$ .

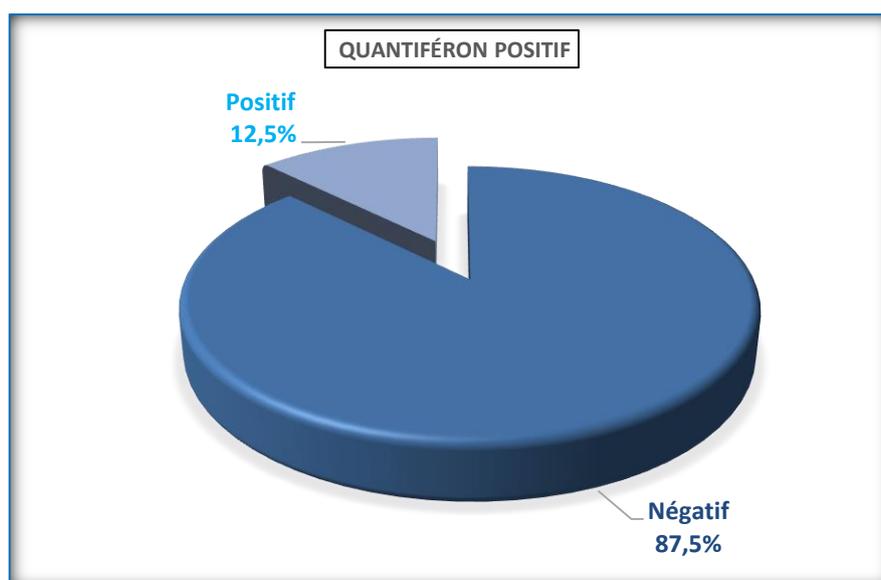


Figure 95: RCH et la Positivité de Quantiféron.

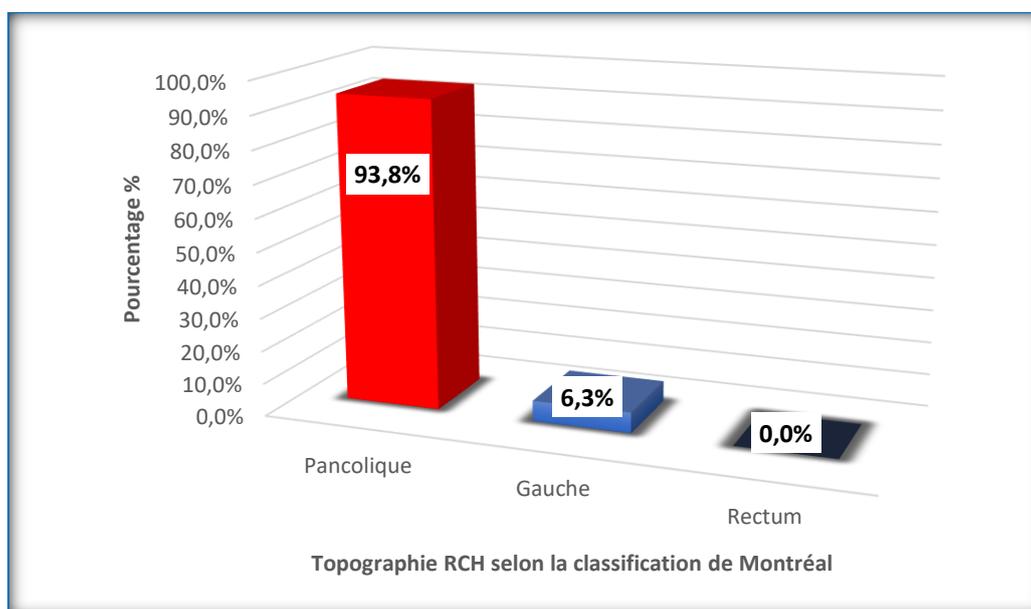
#### 4.1.3.1.2.4. Sérologie virale et la vaccination

Comme dans la maladie de Crohn, la sérologie virale recherchant l'HVB, HVC, HIV, TPHA, VDRL était revenue négative chez tous les patients et toute notre population d'étude a été vaccinée contre l'hépatite B, la grippe saisonnière et le pneumocoque.

#### 4.1.3.1.3. Données morphologiques

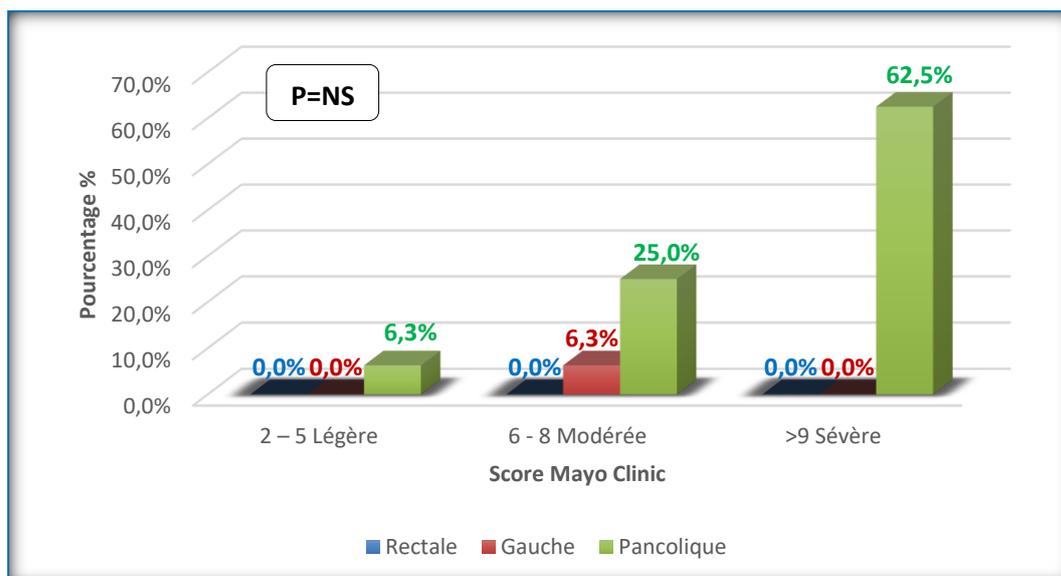
##### 4.1.3.1.3.1. Topographie selon la classification de Montréal

Dans notre série 93,8 % des cas (15 patients) étaient de localisation pancolique. La Rectocolite hémorragique était colique gauche seulement dans 6,3 % (1 patient) des cas (Figure 96).



**Figure 96:** Répartition de la population d'étude selon la topographie de la RCH.

On note que les porteurs d'une Rectocolite hémorragique de topographie pancolique font le plus de poussées modérées à sévères (25 % et 62,5 % respectivement) selon le score Mayo Clinic (Figure 97).

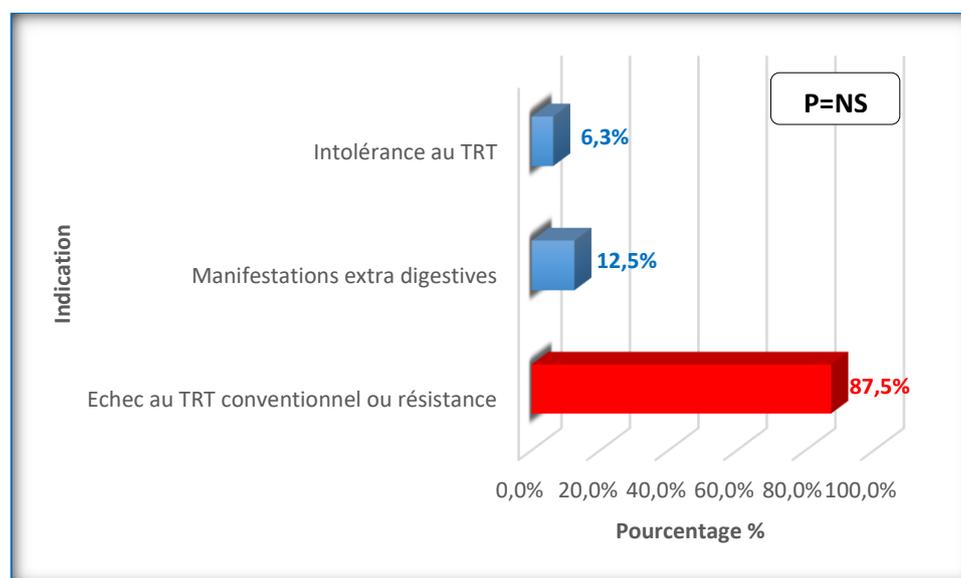


**Figure 97:** Classification de Montréal de la RCH selon le Score Mayo Clinic.

#### 4.1.3.2. Evaluation thérapeutique

##### 4.1.3.2.1. Indication du traitement anti-TNF $\alpha$

La 1<sup>ère</sup> indication du traitement anti-TNF $\alpha$  des patients porteur d'une rectocolite hémorragique dans notre étude, était l'échec au traitement conventionnel avec 14 cas (87,5 %) suivi par la présence des manifestations extra-digestives, 2 cas (12,5 %) (Figure 98).



**Figure 98:** RCH et l'indication du traitement anti-TNF $\alpha$ .

#### 4.1.3.2.2. Type de traitement anti-TNF alpha

Les patients dans notre étude porteurs de la Rectocolite hémorragique avaient reçu l'ADA majoritairement avec 81,3% des cas (Figure 99).

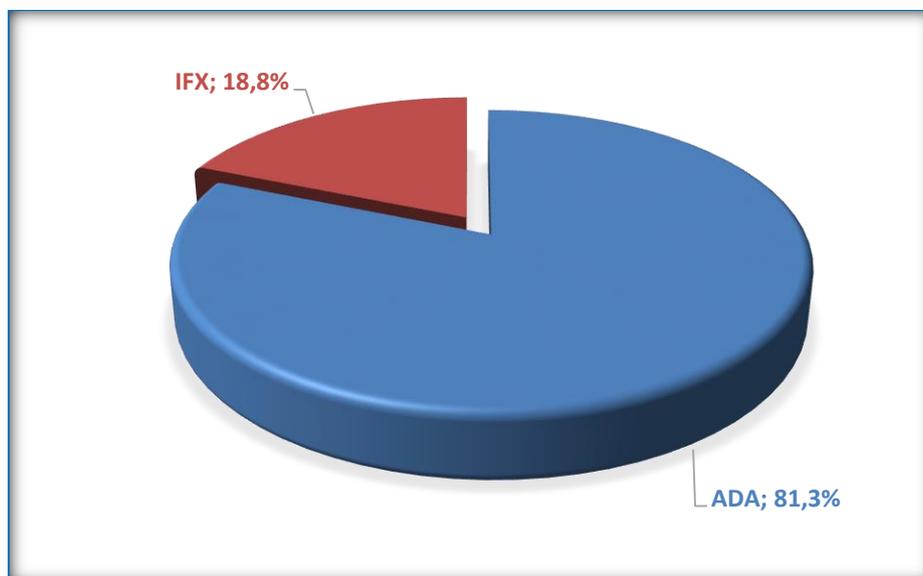


Figure 99: RCH et le type du traitement anti-TNFα.

#### 4.1.3.2.3. Protocol thérapeutique

La combothérapie était représenté dans 18,8% des cas dans notre série, uniquement pour les patients sous ADA (Figure 100).

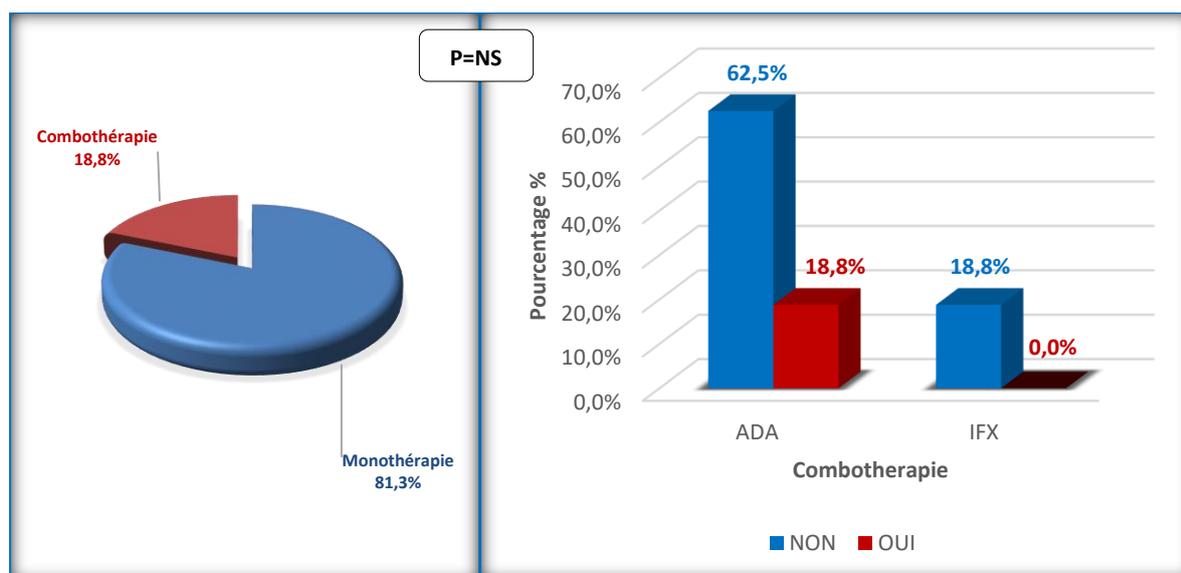
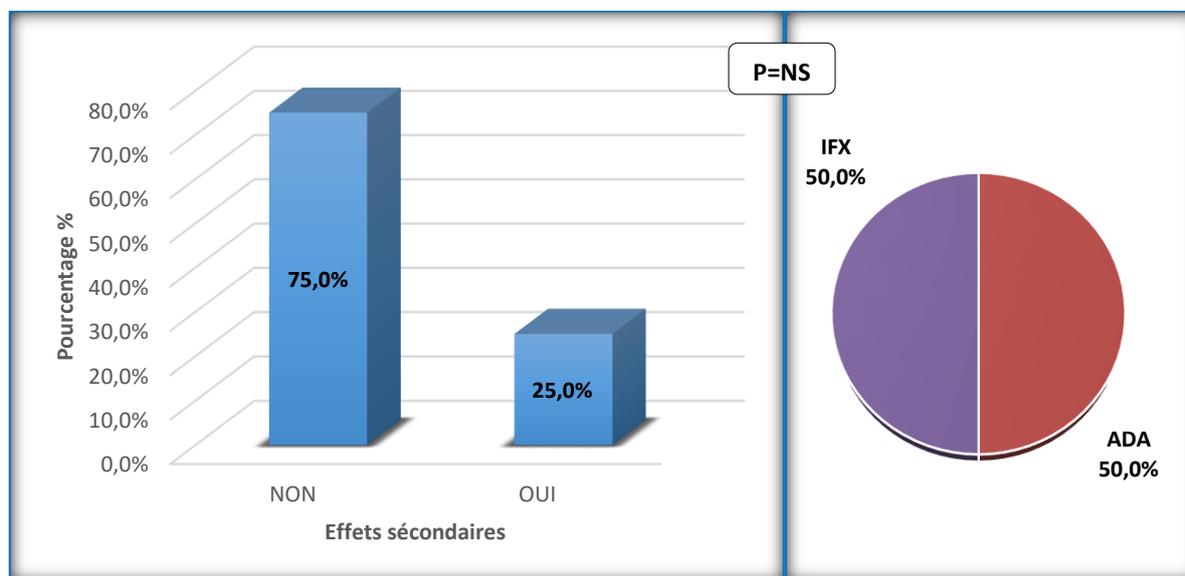


Figure 100: RCH et la combothérapie.

### 4.1.3.3. Evaluation post thérapeutique

#### 4.1.3.3.1. Intolérances aux traitements anti-TNF alpha (Effets secondaires)

Quatre de nos patients (25 %) avaient présentés des effets secondaires, dus de façon similaire (50%, 50%) pour les deux types de traitement anti-TNF alpha (Figure 101).



**Figure 101:** Intolérances selon le type du traitement pour la RCH.

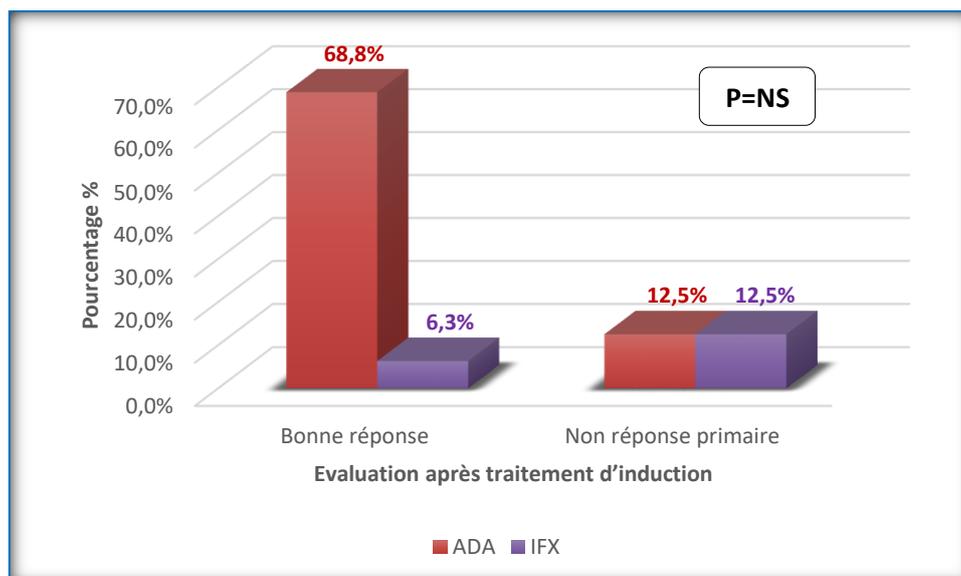
Seulement 10,0 % des patients mis sous combothérapie avaient présentés une intolérance aux anti-TNF alpha.

Dans les 25 % des cas avaient présentés une intolérance au traitement anti-TNF alpha, tous étaient sous IFX et ils ont présenté des manifestations dermatologiques.

La décision de continuer le traitement anti-TNF alpha avec instauration d'un traitement symptomatique et l'évolution clinique ultérieur est jugé favorable.

#### 4.1.3.3.2. Évaluation après traitement d'induction

La non réponse primaire était présente chez 25 % des cas (4 patients) et se voit de façon similaire dans 12,5 % (2 cas) pour les deux anti-TNF alpha (Figure 102).



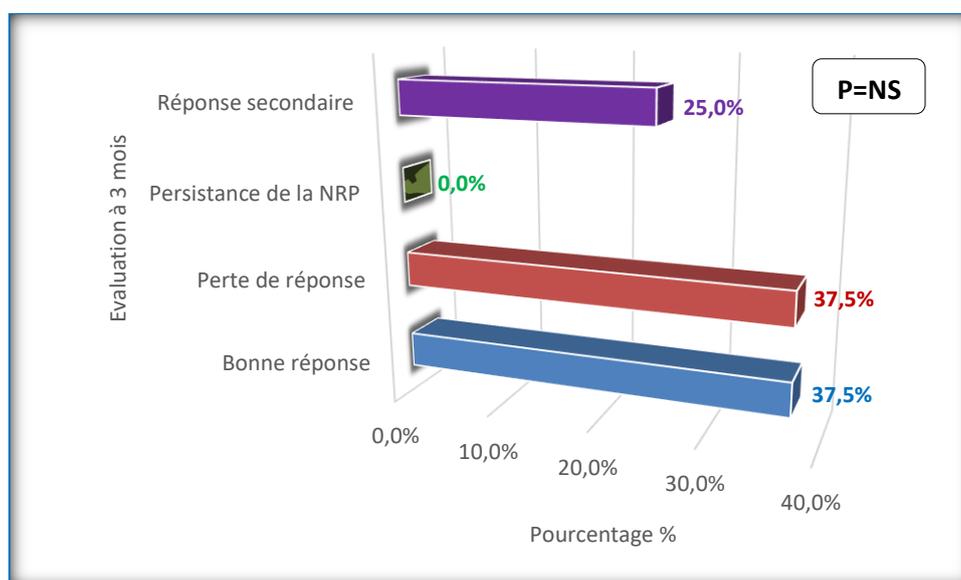
**Figure 102:** Évaluation de la RCH après traitement d'induction.

Tous les patients présentant une non réponse primaire (25 %) étaient optimisés (même stratégie comme la MC). L'évaluation 3 mois était jugé favorable clinico-biologique.

#### 4.1.3.3.3. Évaluation à 3 mois

Quatre patients (25 %), les non réponses primaires avaient bien évolués après l'optimisation du traitement anti-TNF $\alpha$  (100 % de réponse secondaire).

Parmi les 12 patients (75 %), les bons répondeurs primaires, 6 patients soit 37,5 % des cas avaient présentés une perte de réponse primaire à 3 mois de traitement anti-TNF $\alpha$  (Figure 103).



**Figure 103:** Évaluation de la RCH à 3 mois du traitement.

#### 4.1.3.3.1. Évaluation selon le type de traitement

Les patients sous ADA sont les plus avaient présentés la perte de réponse primaire avec 31,3 % des cas (5 patient sur 6) (Figure 104).

Tous les non réponses primaires avaient bien évalué après l'optimisation du traitement pour les deux types d'anti-TNF $\alpha$ .

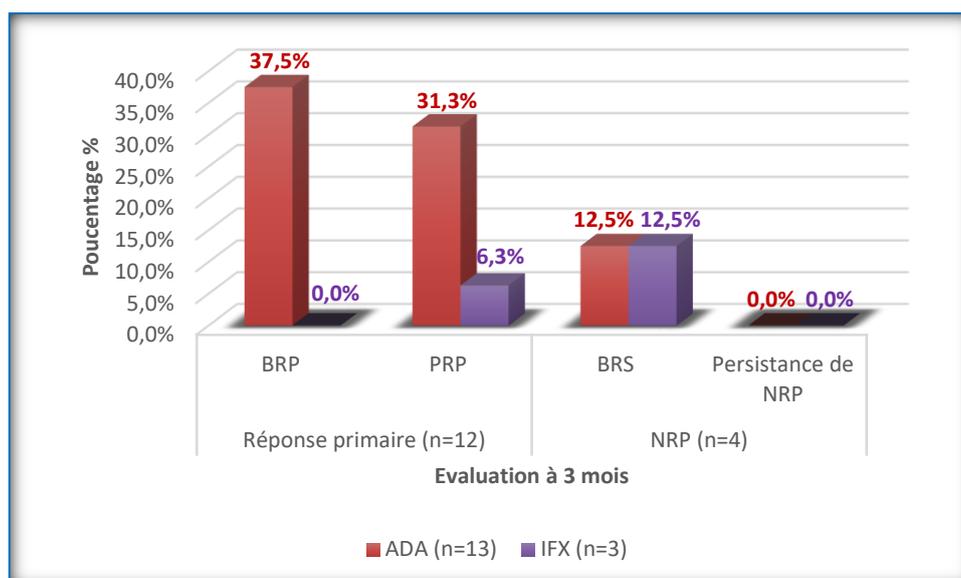
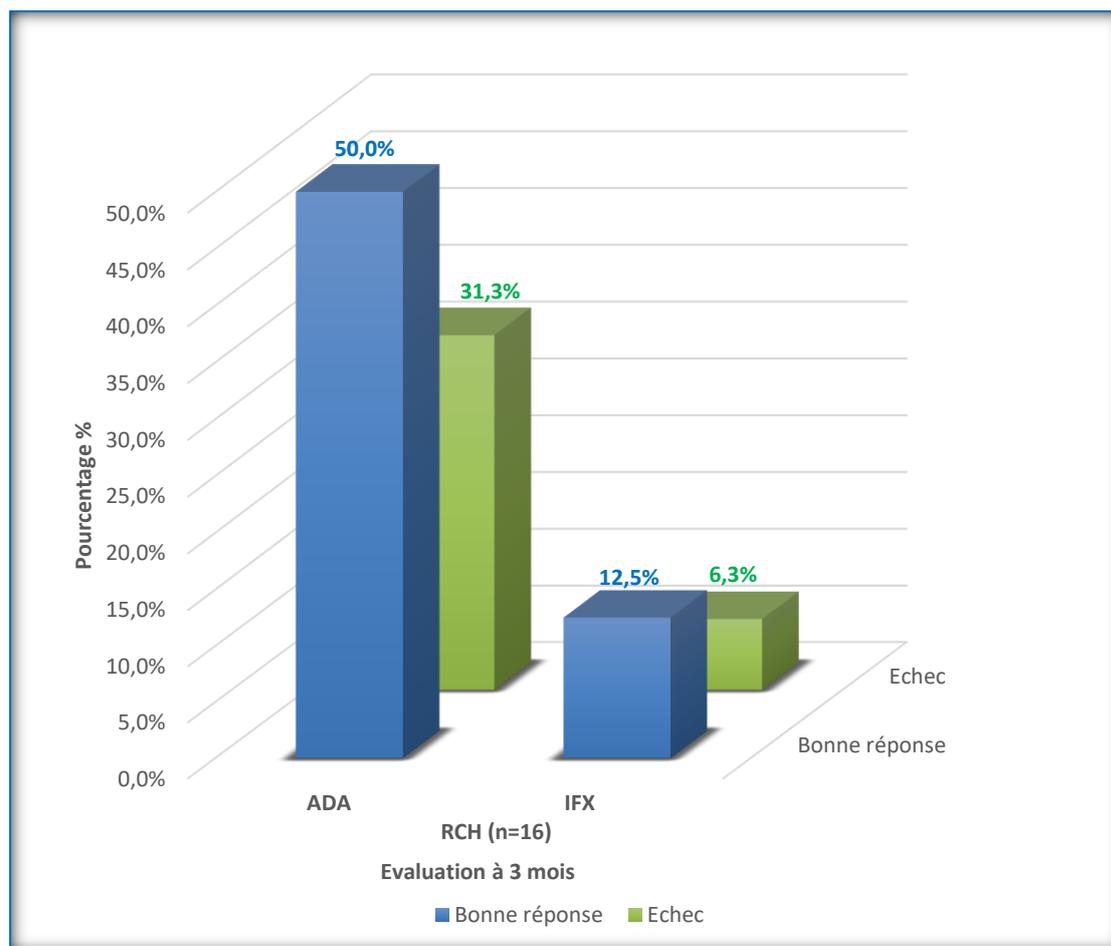


Figure 104: Évaluation de la RCH à 3mois selon le type de traitement anti-TNF $\alpha$ .

#### 4.1.3.3.2. Évaluation de l'efficacité du traitement à 3 mois

L'échec à cette phase était plus significatif pour l'ADA chez 31,3% des cas contre seulement 6,3% des cas sous IFX (Figure 105).

Par contre la bonne réponse se voit beaucoup plus pour les malades sous ADA (50 % des cas).



**Figure 105:** Évaluation de l'efficacité du traitement à 3 mois pour la RCH.

#### 4.1.3.3.3.3. Facteurs prédictifs à la perte de réponse à 3 mois

##### 4.1.3.3.3.3.1. Caractéristiques démographiques

Les patients en perte de réponse primaire étaient majoritairement des hommes avec 4 patients (25,0%), non opérés 5 patient (31,3%) contre 1 patient (6,3%) et sans différence pour le tabagisme (Figure 106).

Dans notre population, la perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) était corrélé positivement avec le sexe ( $r=0,89$ ,  $P=0,0001$ ). La Perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) tendait à être plus élevée chez les hommes ( $OR=7,5$ ).

Cependant cette valeur n'était pas significativement corrélée à la notion de tabagisme et à la chirurgie digestive avant la mise en route des anti-TNF $\alpha$  ( $r=0,08$ ,  $r=0,02$ ) respectivement.

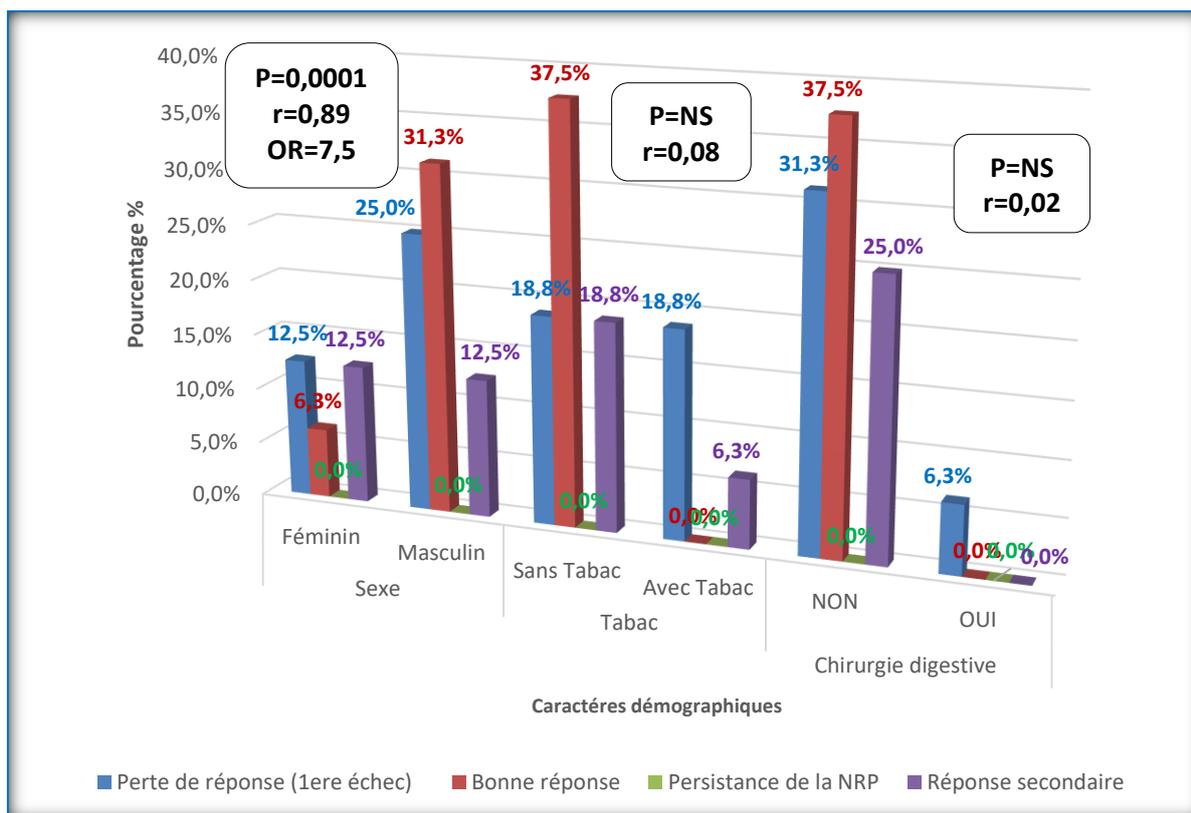


Figure 106: Évaluation de la RCH à 3 mois de traitement selon les caractères démographiques.

4.1.3.3.3.2. Caractéristiques de la rectocolite hémorragique

Score Mayo Clinic pré-thérapeutique

Les patients en perte de réponse primaire étaient souvent en poussée sévère avec 4 patients (25,0%) contre 2 patients (12,5%) en poussée modérés. Aucun patient n'était en poussée minime (Figure 107).

La perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) dans notre population était corrélé positivement avec le score Mayo Clinic ( $r=0,62$ ). La Perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) tendait à être plus élevée chez les patients en poussée sévère, mais il n'y a pas une différence statistiquement significative ( $P=0,726$ ).

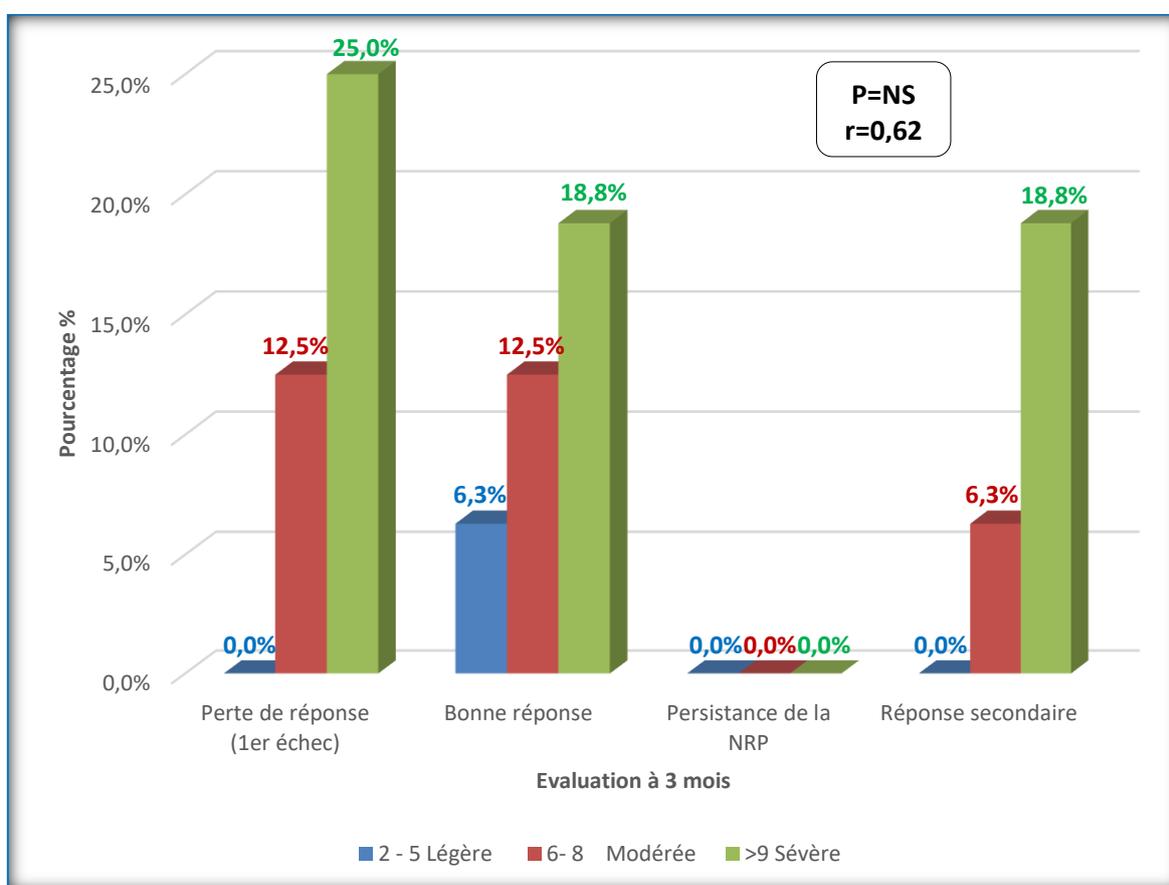
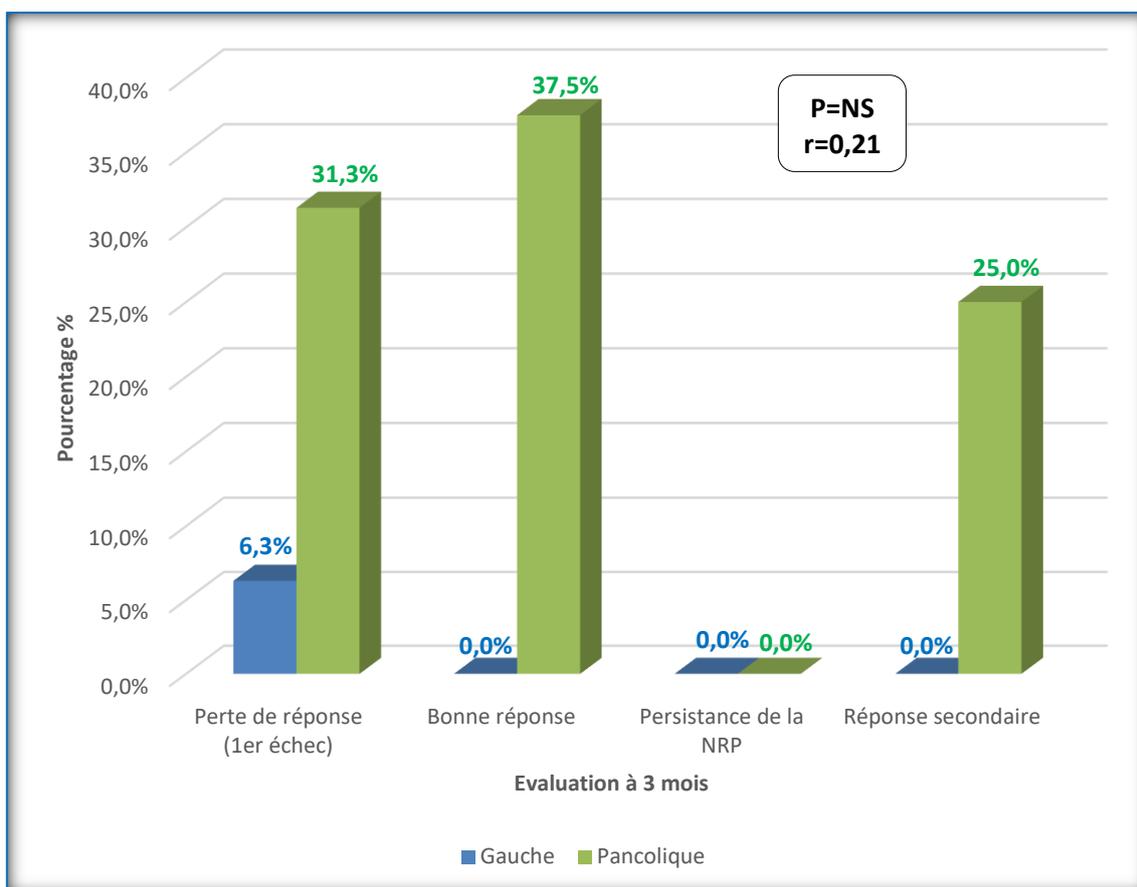


Figure 107: Évaluation à 3 mois de traitement selon le score Mayo Clinic.

**Topographie**

Chez les patients en perte de réponse primaire, la RCH était majoritairement de localisation pancolique avec 5 patients soit 31,3% contre 1 patient (6,3%) colique gauche (Figure 108), mais sans déférence statistiquement significative et sans association entre le 1<sup>er</sup> échec et la topographie de la RCH ( $r=0,21$ ,  $P=0,182$ ).

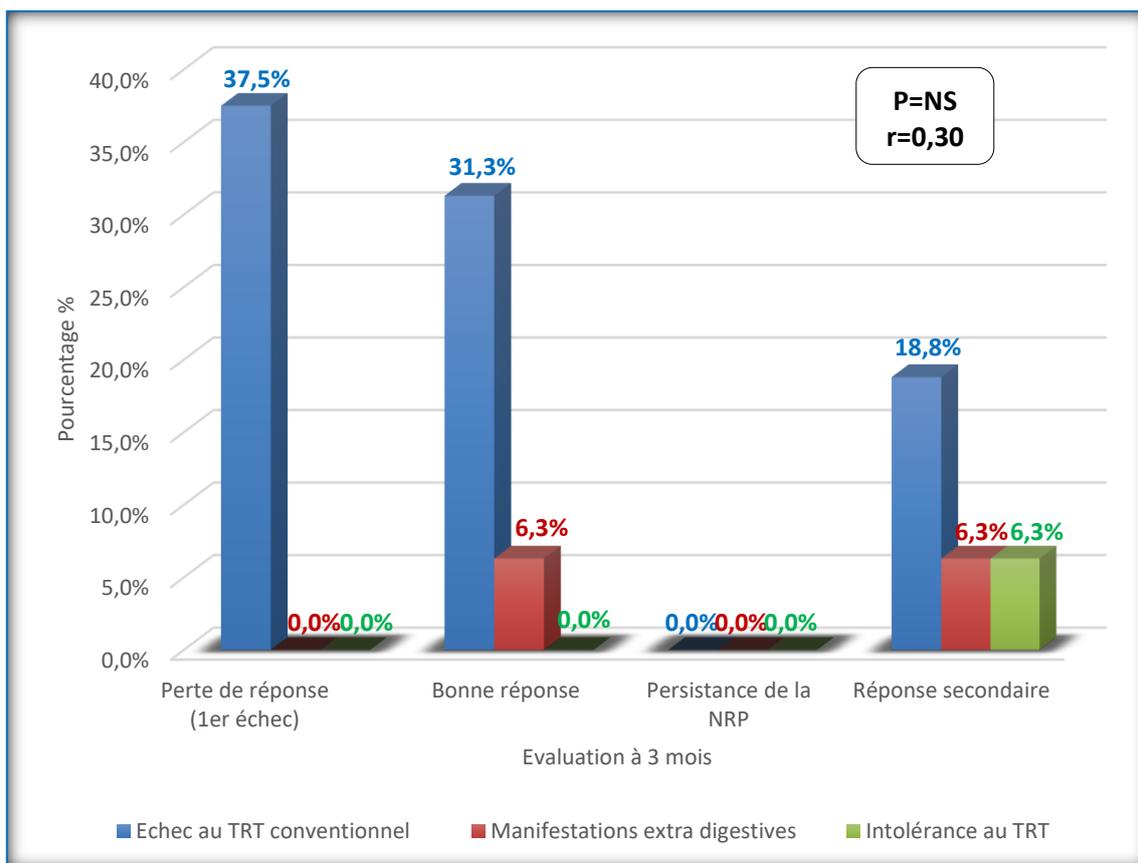


**Figure 108:** Évaluation à 3 mois de traitement selon la topographie de la RCH.

#### 4.1.3.3.3.3. Caractéristiques thérapeutiques

##### Indication au traitement anti-TNF alpha

Les patients en perte de réponse primaire sont majoritairement ceux dont la biothérapie était instaurée pour un échec au TRT conventionnel avec 6 patients soit 37,5 % des cas (Figure 109), mais sans différence statistiquement significative et sans association entre la perte de réponse et l'indication au traitement anti-TNF $\alpha$  ( $r=0,30$ ,  $P=0,504$ ).



**Figure 109:** Évaluation à 3 mois selon l'indication de traitement dans la RCH.

#### Type du traitement anti-TNF alpha

La perte de réponse primaire chez les patients porteurs d'une RCH se voit surtout pour l'ADA avec 4 patients (25,0 %) que pour l'IFX avec deux patients (12,5 %) (Figure 110), mais sans différence statistiquement significative et sans association entre le 1<sup>er</sup> échec et le type du traitement anti-TNF $\alpha$  ( $r=0,28$ ,  $P=0,247$ ).

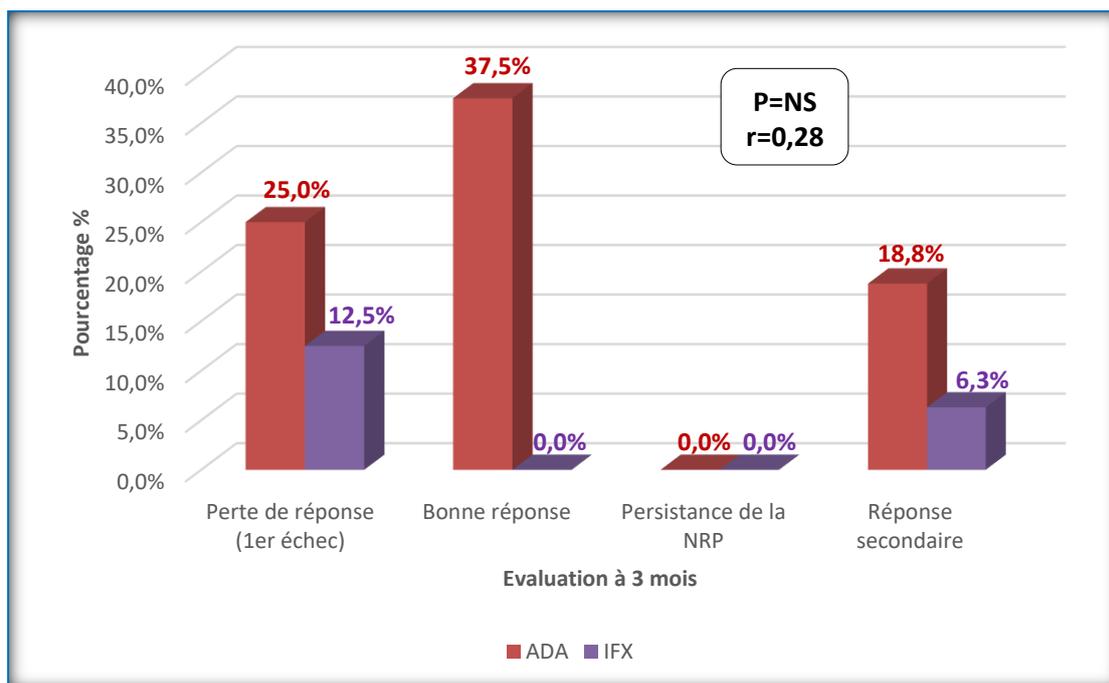


Figure 110: Évaluation à 3 mois selon le type de traitement dans la RCH.

**Combothérapie**

Les patients en perte de réponse primaire étaient majoritairement ceux recevant une monothérapie avec 5 patients (31,3 %) contre 1 patient (6,3 %) sous combothérapie (Figure 111).

La perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) dans notre série était corrélé positivement avec la combothérapie ( $r=0,88$ ,  $P=0,0001$ ). La Perte de réponse tendait à être plus élevée chez les patients étaient mise sous monothérapie ( $OR=5,6$ ).

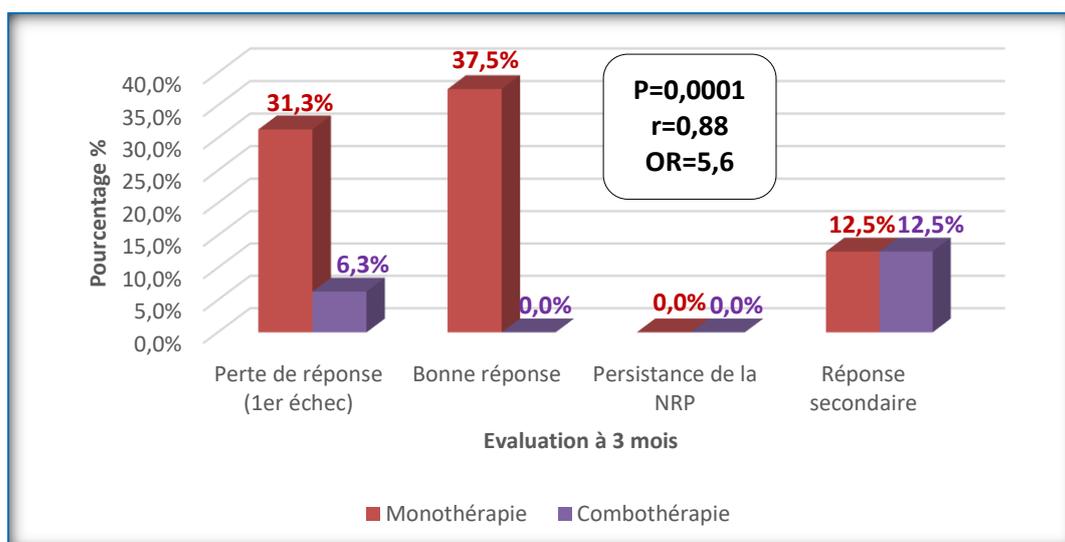


Figure 111: Évaluation à 3 mois selon la combothérapie dans la RCH.

#### 4.1.3.3.4. Prise en charge de la perte de réponse primaire (1<sup>er</sup> échec)

- Optimisation du traitement dans 3 patients (50 %).
- Switché le traitement pour 3 patients (50 %) sous IFX vers l'ADA (Figure 112).

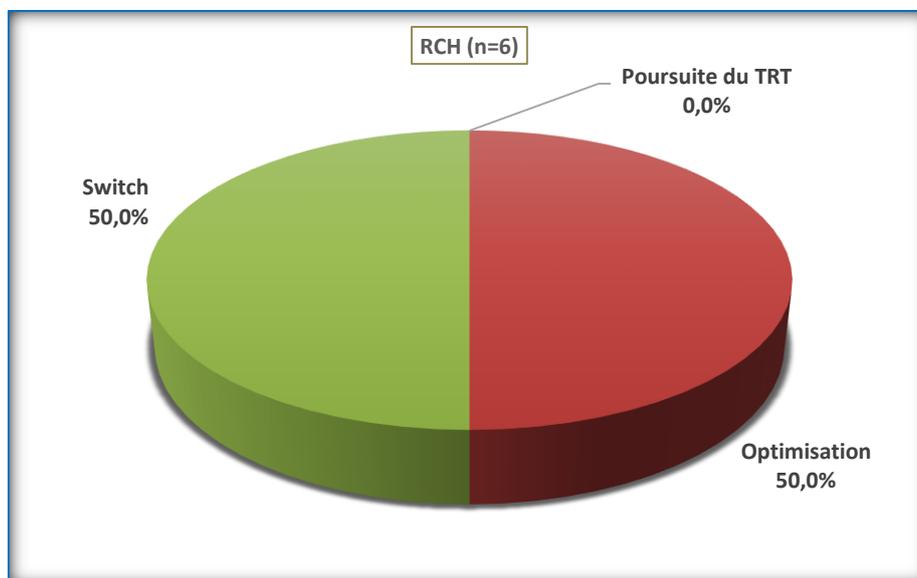


Figure 112: Prise en charge de la perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) dans la RCH.

#### 4.1.3.3.5. Evaluation de la prise en charge du 1<sup>er</sup> échec

L'efficacité de la prise en charge du 1<sup>er</sup> échec était jugé essentiellement morphologique à 6 mois de traitement anti-TNF $\alpha$  sachant que l'évaluation clinico-biologique a été jugé favorable. On note la persistance de l'échec primaire chez 3 patients soit 50 % des cas contre 3 patients (50 %) qui ont bien répondu (bonne réponse secondaire).

L'efficacité selon le type de la prise en charge thérapeutique du 1<sup>er</sup> échec était (Figure 113) :

- 3 patients Optimisés, 2 patients (33,3 %) avaient présentés une bonne réponse secondaire et seulement 1 patient (16,7 %) qui présente une persistance du 1<sup>er</sup> échec.
- 3 patients switchés, un seul patient (16,7%) avait répondu.

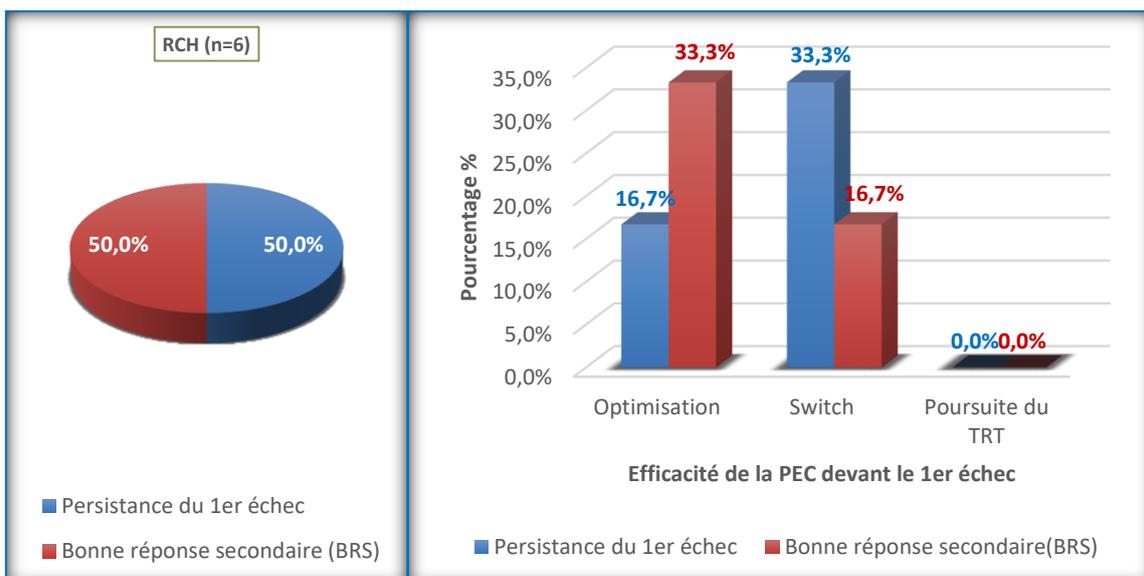


Figure 113: Efficacité de la PEC du 1er échec dans la RCH.

#### 4.1.3.3.4. Évaluation à 6 mois

Uniquement 2 patients soit 12,6% des cas en rémission (Mayo 0- 1), contre 14 patients soit 87,5% des cas avaient une absence de réponse endoscopique dont 8 patients (50,0%) en Mayo 2 et 6 patients (37,5%) en Mayo 3 (Figure 114).

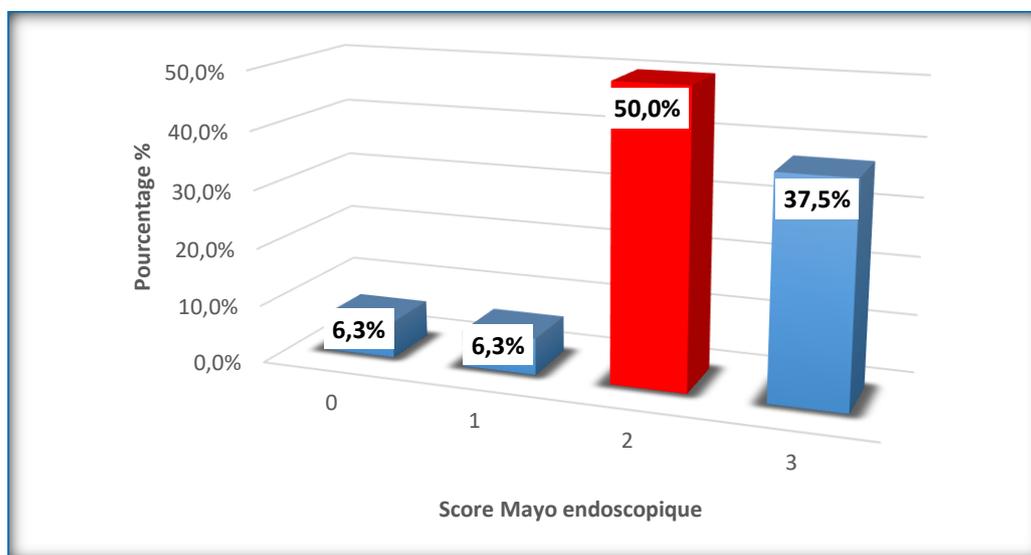


Figure 114: Évaluation à 6 mois Selon le score Mayo endoscopique.

À cette phase (6 mois de traitement), comme la MC, l'évaluation était faite sur les deux groupes mais chacun à part pour meilleur analyse les sous-groupes.

Avant continuer l'analyse il faut signaler que le nombre de type traitement était changé après switch qui devient 13 pour ADA et 3 pour IFX.

- 1<sup>er</sup> groupe : Les bons répondeurs primaires avec 12 patients (75%).
- 2<sup>eme</sup> groupe : Les non répondeurs primaires avec 4 patients (25%).

#### 4.1.3.3.4.1. 1<sup>er</sup> groupe : Les bons répondeurs primaires (n=12)

Dans ce groupe on a deux sous-groupes :

- La persistance de la bonne réponse primaire avec 6 patients soit 50 % des cas.
- La perte de réponse primaire (1<sup>er</sup> échec) avec 6 patients soit 50 % des cas.

Parmi les 6 patients avaient une bonne réponse primaire, 4 patients soit 33,3 % des cas présentaient une perte de réponse primaire morphologique (PRPM) dont tous sous ADA.

6 patients avaient une PRP (1<sup>er</sup> échec), 3 patients soit 25 % des cas présentaient une persistance du 1<sup>er</sup> échec dont 2 patients (16,7%) sous ADA et 1 patient (8,3%) sous IFX (Figure 115).

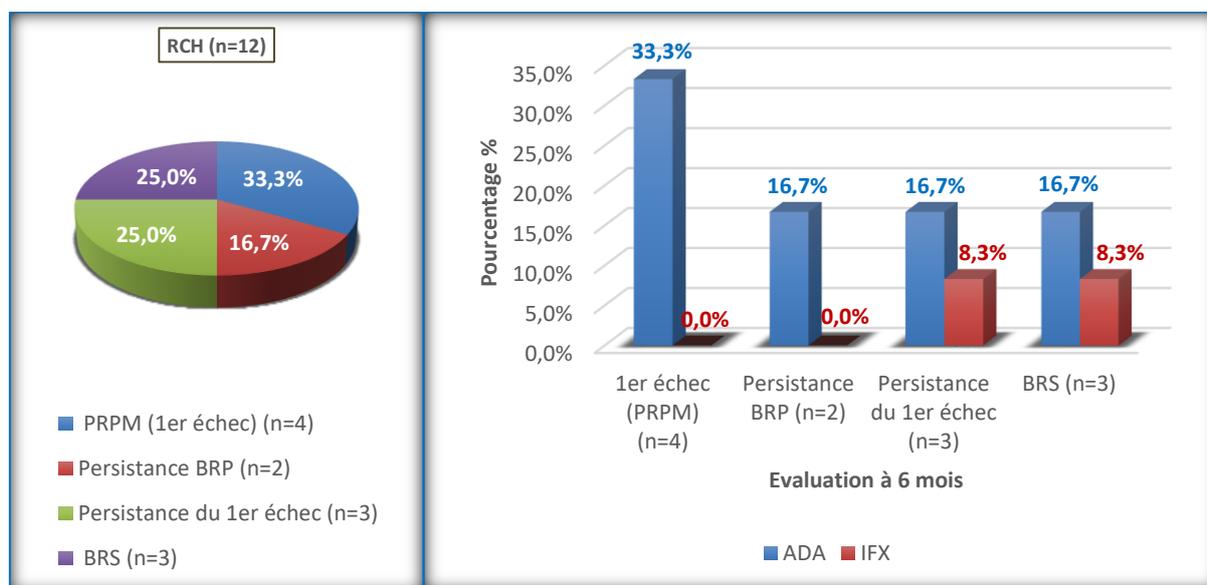


Figure 115: RCH et l'évaluation à 6 mois pour les bons répondeurs primaires.

#### 4.1.3.3.4.2. 2<sup>ème</sup> groupe : Les non répondeurs primaires (n=4)

Pour ce groupe, quel que soit le type de traitement anti-TNF $\alpha$ , on a 100% d'échec secondaire ; c'est-à-dire tous les patients avaient présentés une perte de réponse secondaire à 6 mois de traitement.

#### 4.1.3.3.4.3.Évaluation de l'efficacité du traitement à 6 mois

11 patients soit 68,8% des cas de la RCH sous ADA avaient un échec de traitement anti-TNF $\alpha$  à 6 mois (Figure 116).

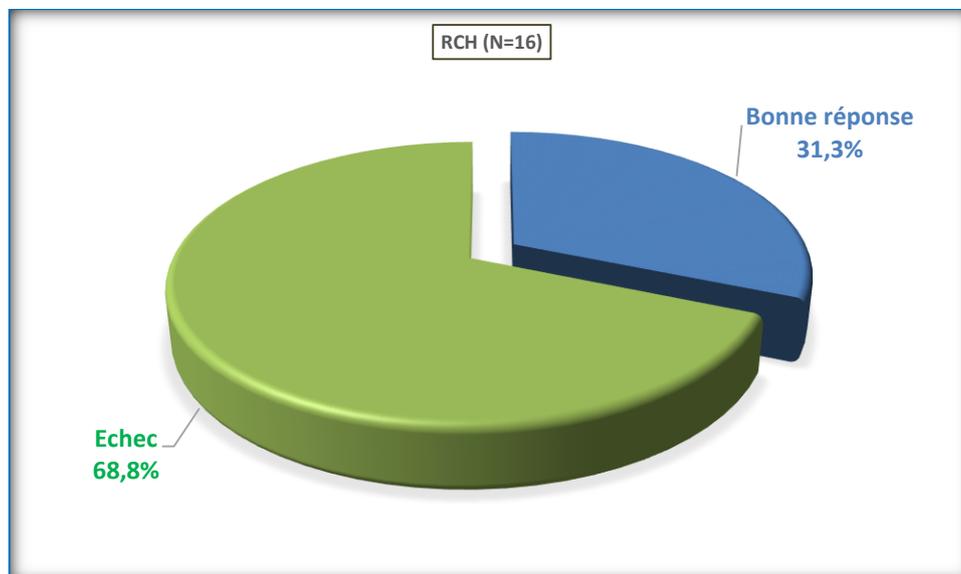


Figure 116: Efficacité de traitement à 6 mois pour la RCH.

#### 4.1.3.3.4.4.Appariement les résultats de 3 mois et 6 mois

Le test de McNemar séries appariées  $p < 0,008$ , sur 06 patients atteints de RCH en échec à 3 mois, aucun patient n'est devenu en rémission et sur 10 patients atteints de RCH en rémission à 3 mois, il y a 8 patients qui sont devenus en échec (Tableau 17).

Tableau 17: Appariement les résultats de 3 et 6 mois pour la RCH.

Appariement les résultats		État à 3 mois de la RCH		Total
		Échec	Bonne réponse	
État à 6 mois de la RCH	Échec	6	8	14
	Bonne réponse	0	2	2
Total		6	10	16

#### 4.1.3.3.4.5.Facteurs prédictifs de la perte de réponse à 6 mois

##### 4.1.3.3.4.5.1. Score Mayo Clinic pré-thérapeutique

###### Les bons répondeurs primaires

Trois quart des patients qui présentaient une PRPM étaient en poussée sévère.

La totalité des patients avaient présentés une persistance du 1er échec étaient en poussée sévère, mais il n'y a pas une différence statistiquement significative ( $P=0,617$ ) ni corrélation avec le score Mayo Clinic ( $r=0,18$ ).

Les patients qui étaient en poussée légère ne présentant aucun échec (Figure 117).

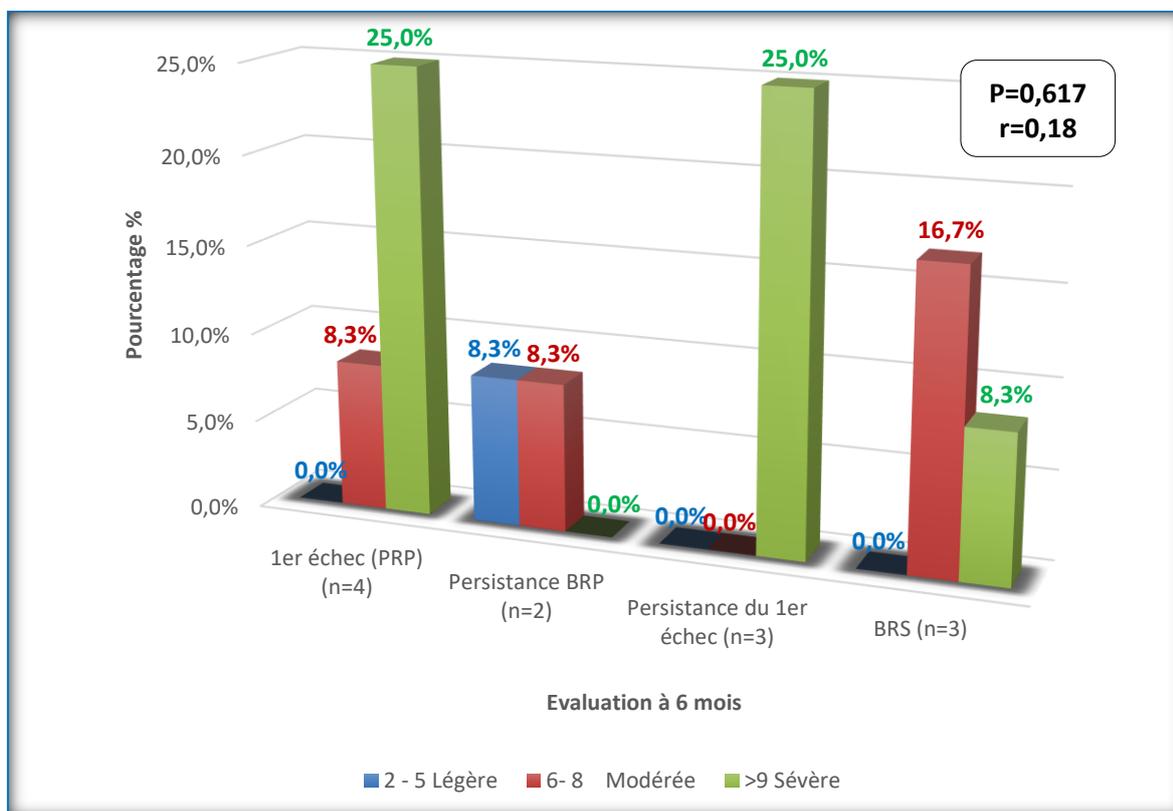
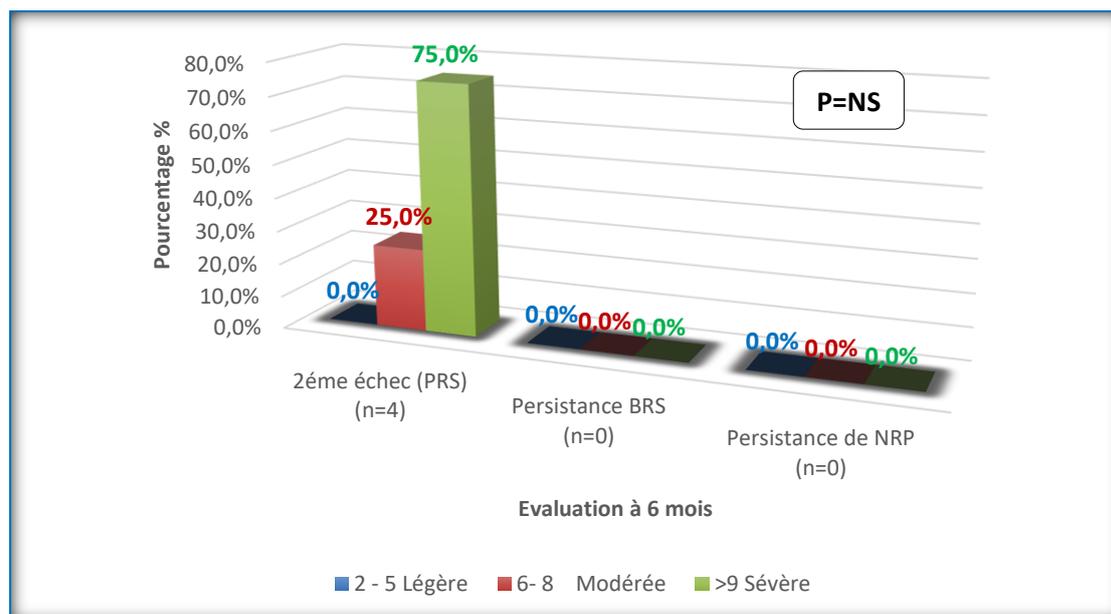


Figure 117: Évaluation à 6 mois selon le score Mayo Clinic pour les bons répondeurs primaires.

**Les non répondeurs primaires**

75,0% des cas qui étaient en poussée sévère avaient présentés un 2eme échec (Figure 118), sans différence statistiquement significative.



**Figure 118:** Évaluation à 6 mois selon le score Mayo Clinic pour les non répondeurs primaires.

#### 4.1.3.3.4.5.2. Topographie

##### Les bons répondeurs primaires

La totalité des patients de notre sérié pour ce groupe, avaient présentés que soit la PRPM, la persistance du 1<sup>er</sup> échec et la PRS (2eme échec) sont de localisation pancolique (Figure 119).

La persistance de la perte de réponse dans ce groupe était corrélé positivement avec la topographie ( $r=0,72$ ). La persistance de la Perte de réponse (persistance du 1<sup>er</sup> échec) tendait à être plus élevée chez les patients qui avaient de la topographie pancolique ( $OR=4,6$ ), mais il n'y a pas une différence statistiquement significative ( $P=0,242$ ).

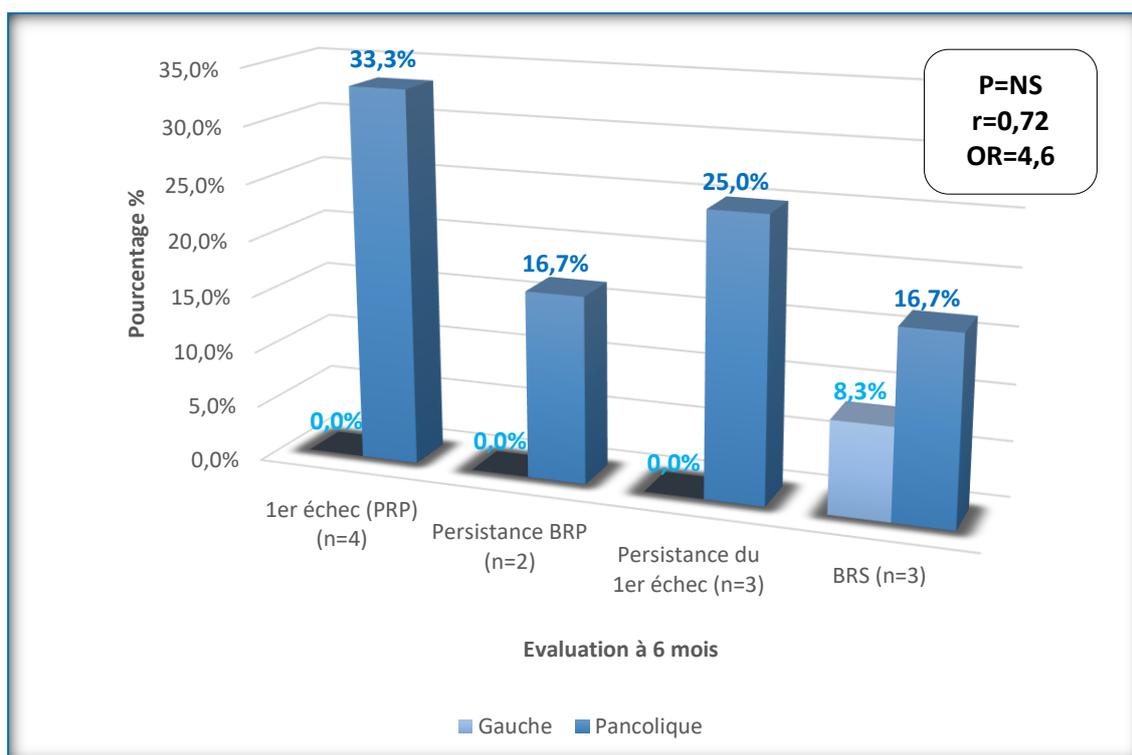


Figure 119: Évaluation à 6 mois selon la topographie de la RCH pour les bons répondeurs primaires.

#### Les non répondeurs primaires

Pour les non répondeurs primaires, les 04 patients présentant une PRS sont de localisation pancolique (Tableau 18), mais sans différence statistiquement significative.

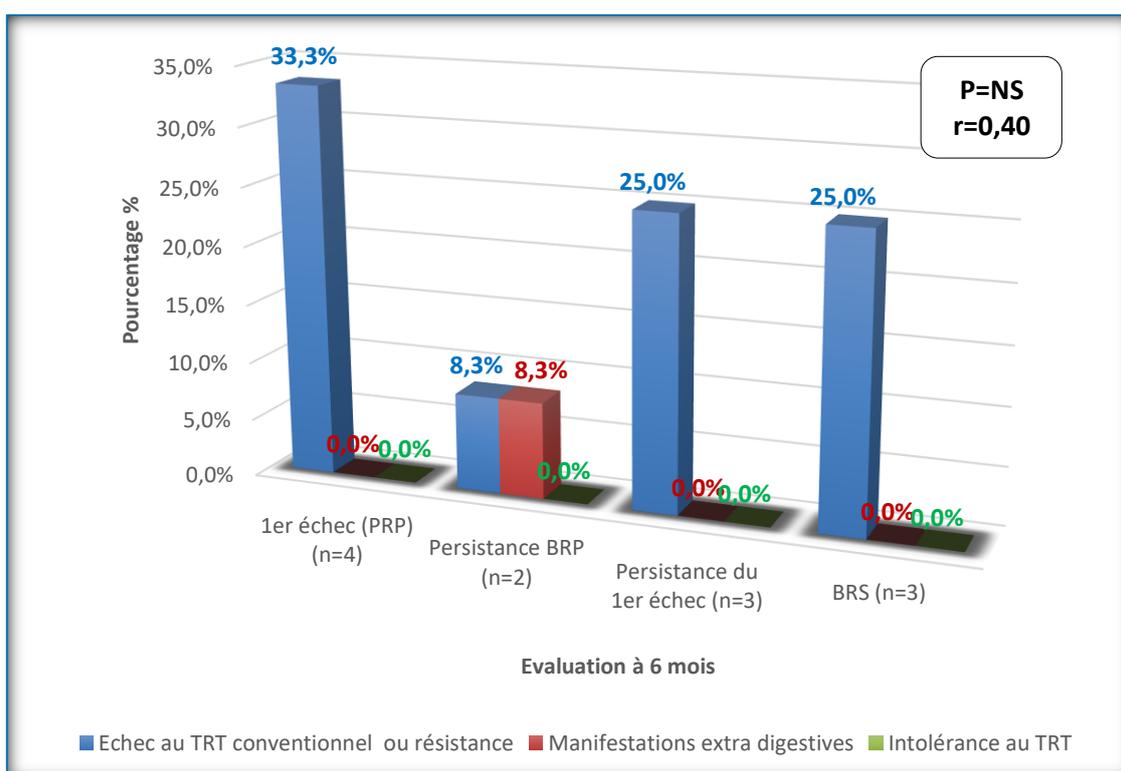
Tableau 18: Evaluation à 6 mois selon la topographie de la RCH pour les non répondeurs primaires.

Les non répondeurs primaires (n=4)		Gauche	Pancolique	P
Réponse secondaire (RS) (n=4)	2 <sup>ème</sup> échec (PRS) (n=4)	0 (0,0%)	4 (100,0%)	NS
	Persistence BRS (n=0)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Persistence de NRP (n=0)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Total		0 (0,0%)	4 (100,0%)	

#### 4.1.3.3.4.5.3. Indication au traitement

##### Les bons répondeurs primaires

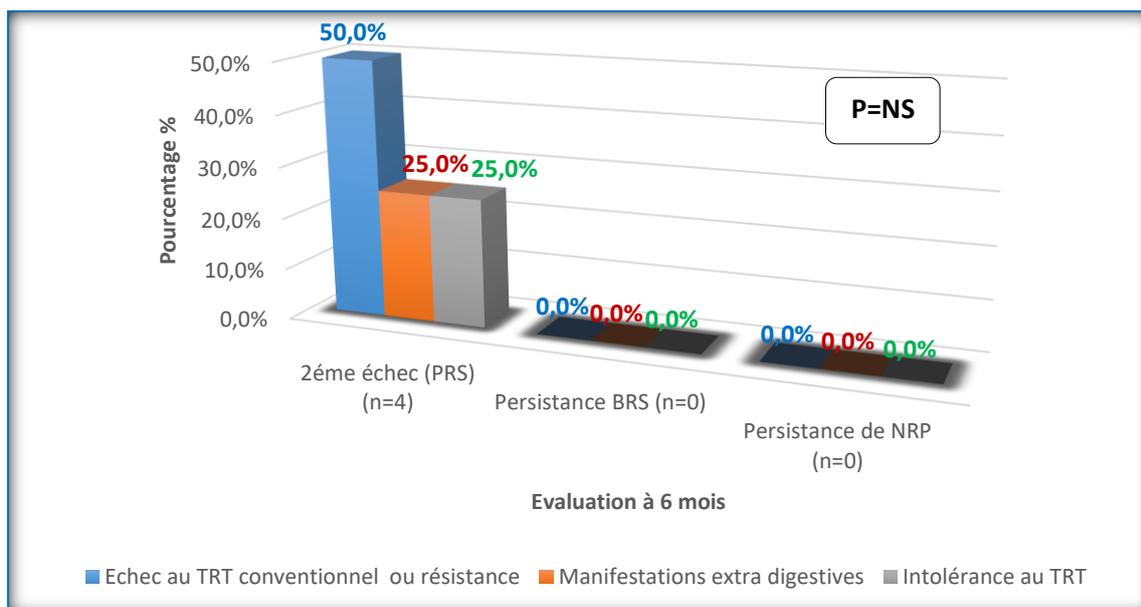
Dans ce groupe, les 04 patients présentent une PRPM et 3 patients présentaient une persistance du 1er échec dont l'indication majeure est l'échec au traitement conventionnel ou résistance (Figure 120), mais il n'y a pas une différence statistiquement significative et sans aucune association entre la persistance de la perte de réponse et l'indication au traitement anti-TNF $\alpha$  ( $r=0,40$ ,  $P=441$ ).



**Figure 120:** Évaluation à 6 mois selon l'indication de traitement pour les bons répondeurs primaires atteints la RCH.

##### Les non répondeurs primaires

La moitié des patients présentaient une PRS dont l'indication majeure du traitement était l'échec au traitement conventionnel et 25% des cas pour chacun pour les deux autres indications (Figure 121), mais sans différence statistiquement significative.



**Figure 121:** Évaluation à 6 mois selon l'indication de traitement pour les non répondeurs primaires atteints la RCH.

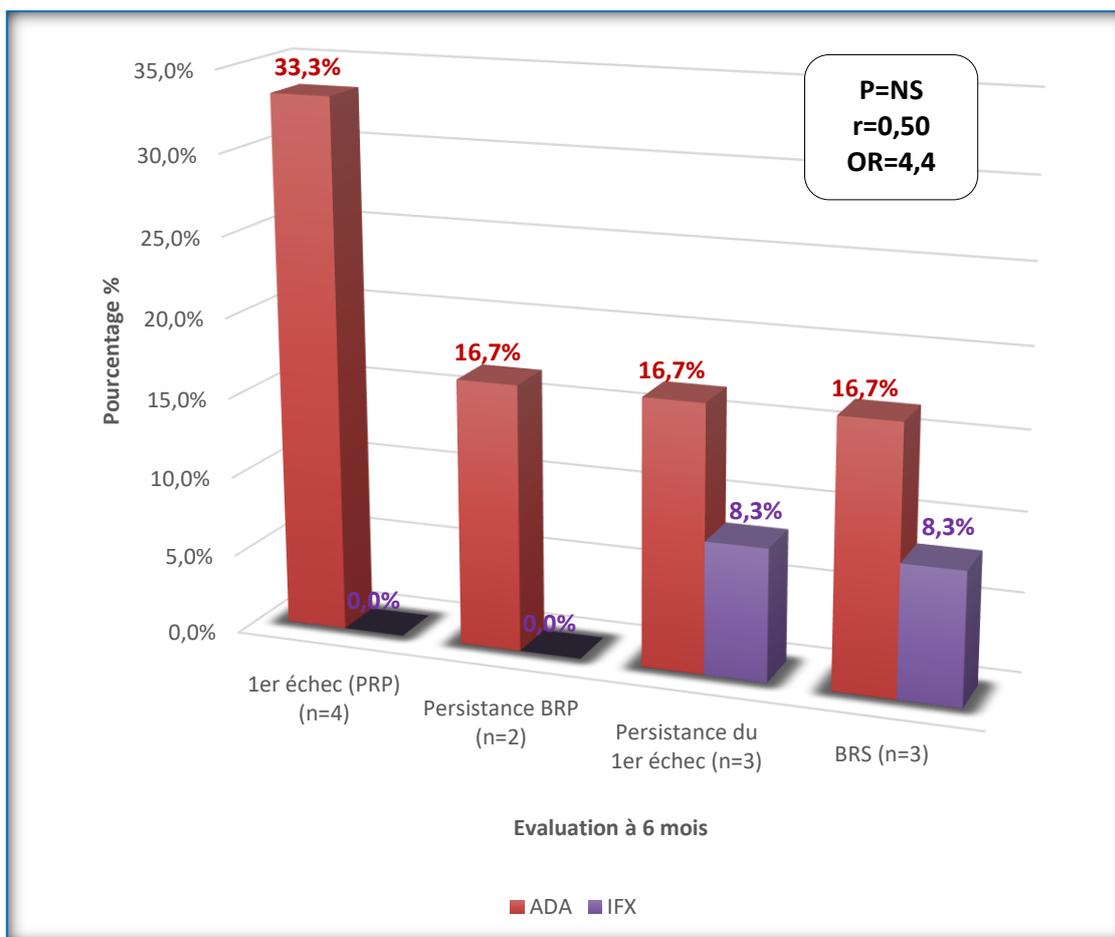
#### 4.1.3.3.4.5.4. Type du traitement

##### Les bons répondeurs primaires

Pour 04 patients avaient présentés une PRPM, tous étaient sous ADA (Figure 122).

Pour les 3 patients présentaient une persistance du 1<sup>er</sup> échec, 2 patients étaient sous ADA.

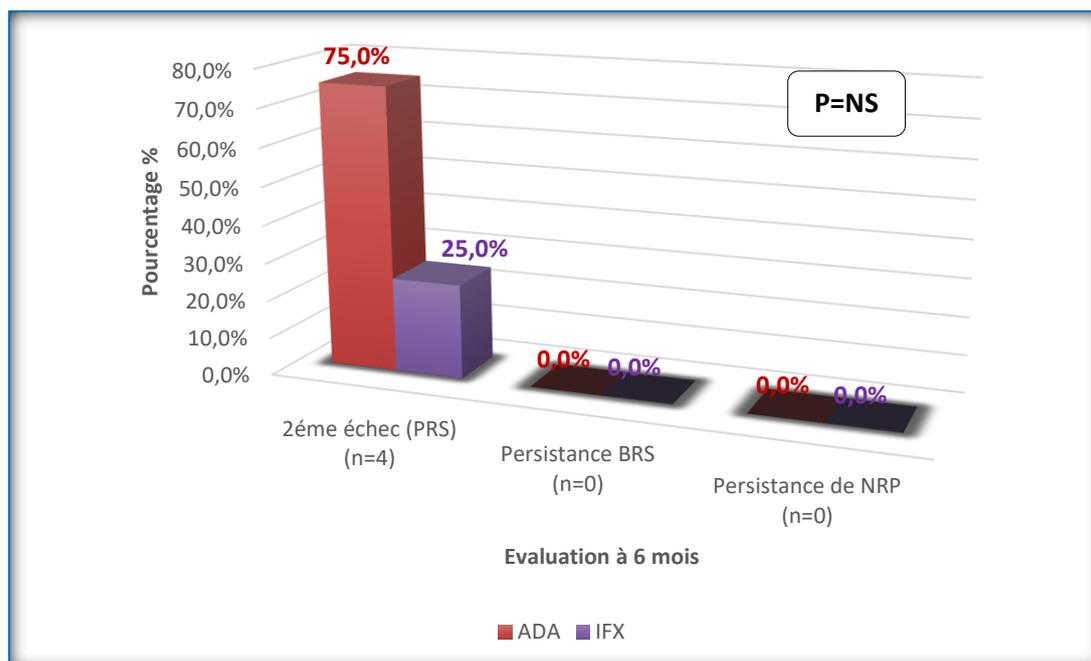
La persistance de la perte de réponse était corrélé faiblement positivement avec le type de traitement ( $r=0,50$ ). La persistance de la Perte de réponse (persistance du 1<sup>er</sup> échec) tendait à être plus élevée chez les patients étaient mis sous ADA ( $OR=4,4$ ), mais il n'y a pas une différence statistiquement significative ( $P=375$ ).



**Figure 122:** Évaluation à 6 mois selon le type de traitement pour les bons répondeurs primaires atteints la RCH.

#### Les non répondeurs primaires

75,0% des cas sous ADA dans notre étude pour ce groupe présentaient une PRS contre 25% des cas sous IFX (Figure 123), mais il n'y a pas une différence statistiquement significative.

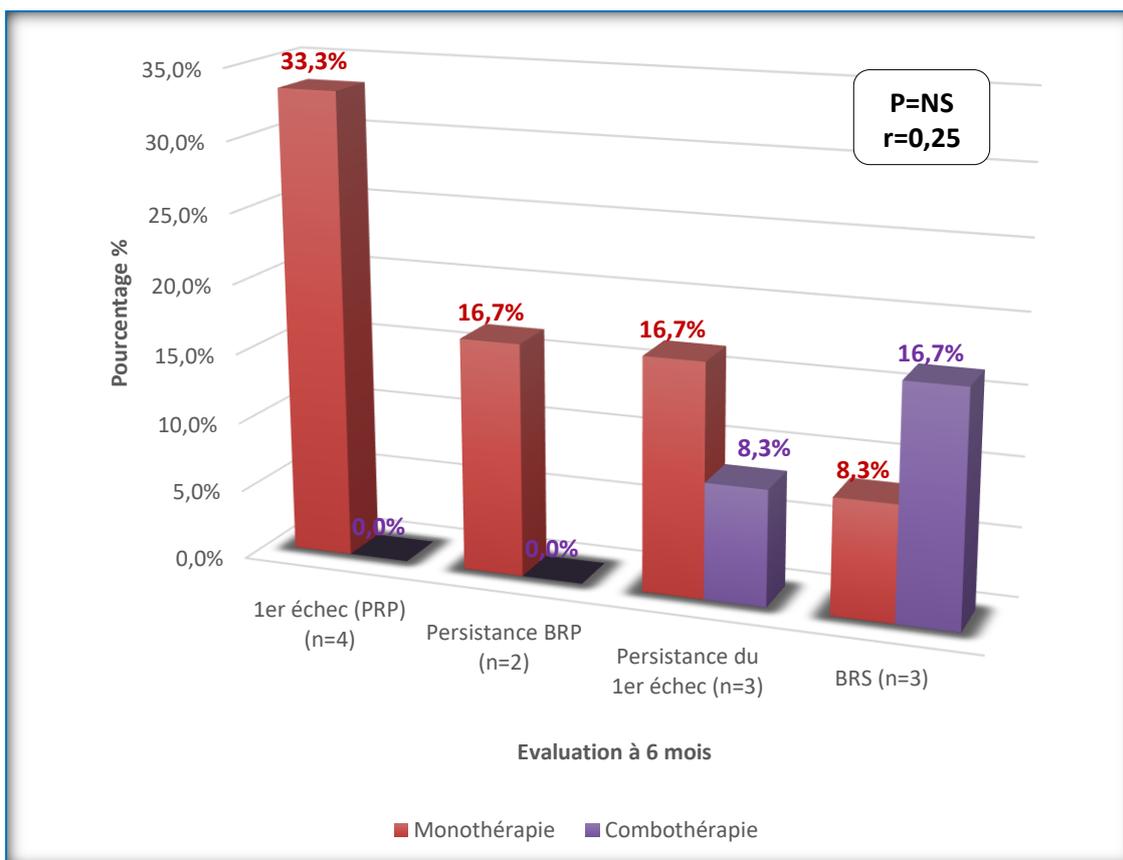


**Figure 123:** Évaluation à 6 mois selon le type de traitement pour les non répondeurs primaires atteints la RCH.

#### 4.1.3.3.4.5.5. Combothérapie

##### Les bons répondeurs primaires

Les 04 patients de ce groupe avaient présentés une PRPM, tous étaient en monothérapie, par contre la persistance du 1er échec chez 3 patients, 2/3 des cas étaient en monothérapie (Figure 124), mais sans différence statistiquement significative ni corrélation avec la combothérapie ( $r=0,25$ ,  $P=0,687$ ).



**Figure 124:** Évaluation à 6 mois selon la combothérapie pour les bons répondeurs primaires atteints la RCH.

**Les non répondeurs primaires**

Pour ce groupe, tous les patients avaient un 2eme échec, étaient en monothérapie (Tableau 19), sans différence statistiquement significative.

**Tableau 19:** Evaluation à 6 mois selon la combothérapie pour les non répondeurs primaires atteints la RCH.

Les non répondeurs primaires (n=4)		Monothérapie	Combothérapie	P
Réponse secondaire (RS) (n=4)	2 <sup>ème</sup> échec (PRS) (n=4)	4 (100,0%)	0 (0,0%)	NS
	Persistance BRS (n=0)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Persistance de NRP (n=0)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Total		4 (100,0%)	0 (0,0%)	

#### 4.1.3.3.4.6. Prise en charge de la persistance du 1er échec et du 2eme échec

La prise en charge thérapeutique était l'optimisation du traitement chez 11 patients soit 100% des cas.

La PEC thérapeutique dans cette période était faite selon le type de l'échec à savoir (Figure 125) :

- La perte de la réponse primaire morphologique, on à 4 patients qui ont été tous optimisés.
- La persistance du 1<sup>er</sup> échec, on à 3 patients qui ont été tous optimisés.
- La perte de réponse secondaire (2eme échec), on à 4 patients qui ont été tous optimisés.

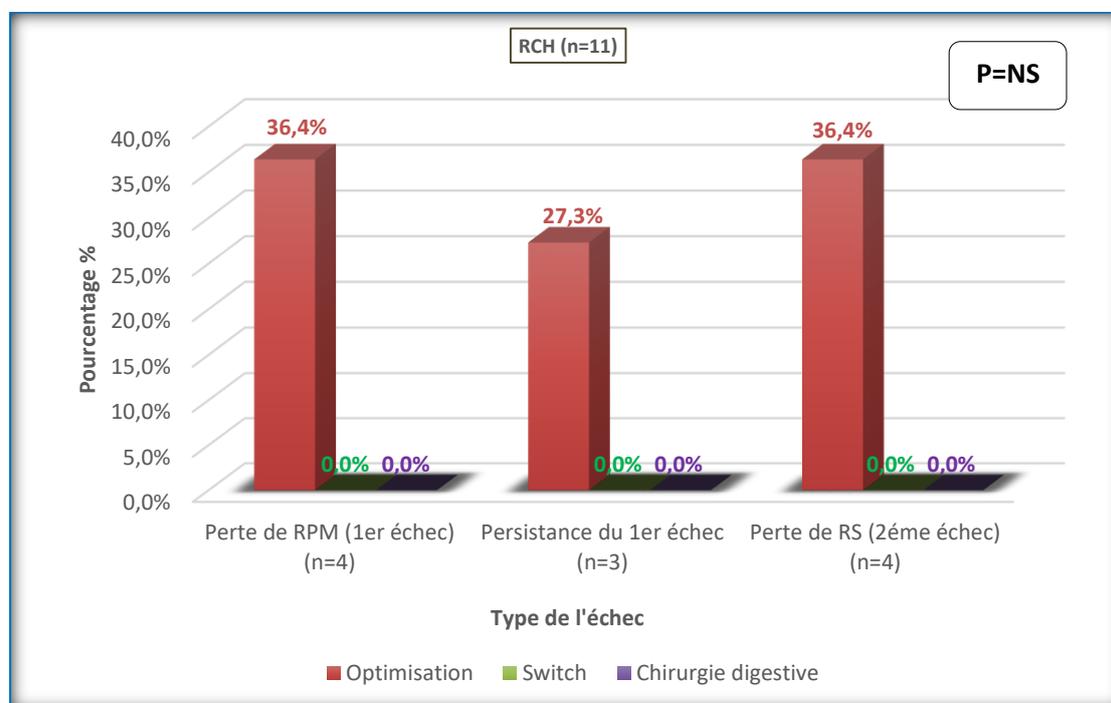


Figure 125: La prise en charge thérapeutique selon le type de l'échec dans la RCH.

#### 4.1.3.3.4.7. Evaluation de la prise en charge de la persistance du 1ere échec et du 2eme échec

On note une bonne réponse secondaire (BRS) chez 1 seul patient soit 9,1% des cas.

Et une bonne réponse secondaire morphologique (BRSM) chez 2 patients soit 18,2% des cas (Figure 126).

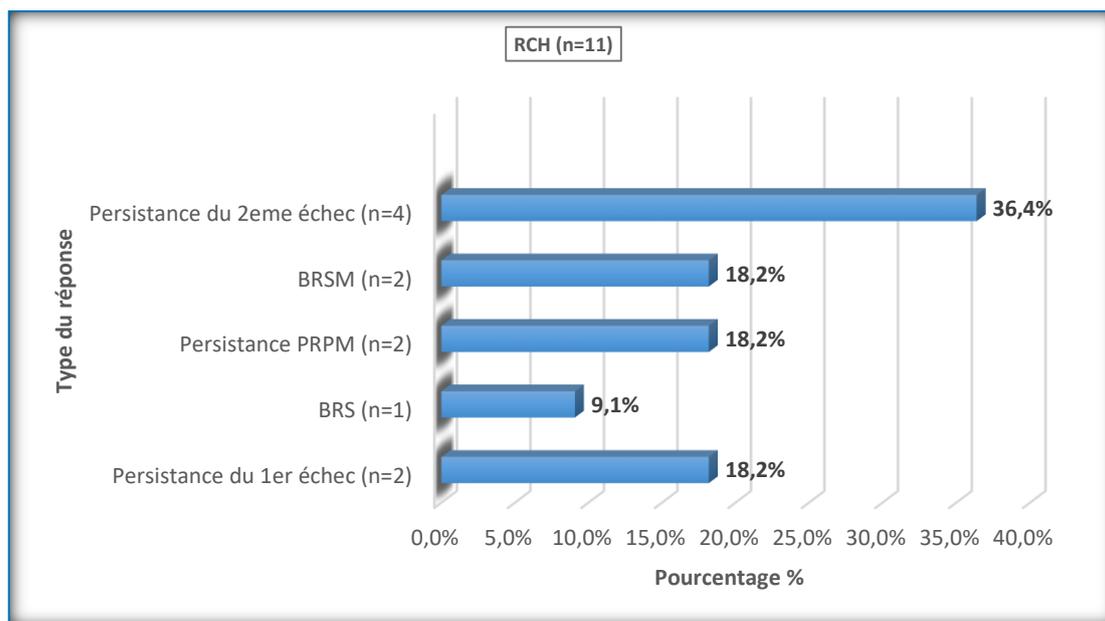


Figure 126: Efficacité de la prise en charge de la persistance du 1ere échec et la perte de réponse secondaire (2eme échec) pour la RCH.

#### 4.1.4. Évaluation globale à 12 mois

On remarque que le pourcentage d'échec augmente avec la durée du traitement jusqu'à 6 mois qui atteint les 49,2% des cas, sachant que l'échec est minime après le traitement d'induction puis il avait une régression significative à 12 mois de traitement où l'échec atteint 14,6% des cas (Figure 127).

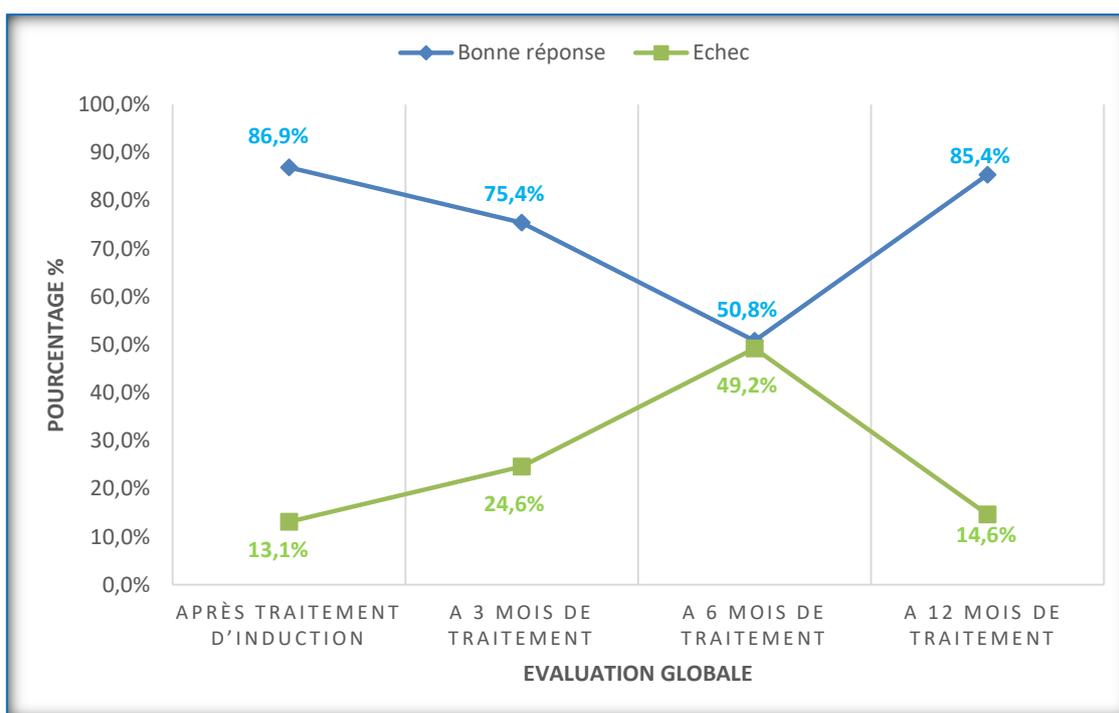


Figure 127: Évaluation globale à 12 mois de traitement anti-TNF alpha.

#### 4.1.4.1. Évaluation globale selon le type de MICI

##### 4.1.4.1.1. Évaluation globale de l'échec

Le taux d'échec atteint son maximum au 6<sup>ème</sup> mois de traitement avec 46,5% des cas pour la MC, contrairement pour la RCH qui est plus élevé qui est de 68,8% des cas.

Cependant à 12 mois de traitement le taux d'échec était bas pour la MC avec un taux de 9,6% des cas ; tandis que l'échec reste élevé pour la RCH qui atteint la moitié des patients soit 50,0% des cas (Figure 128).

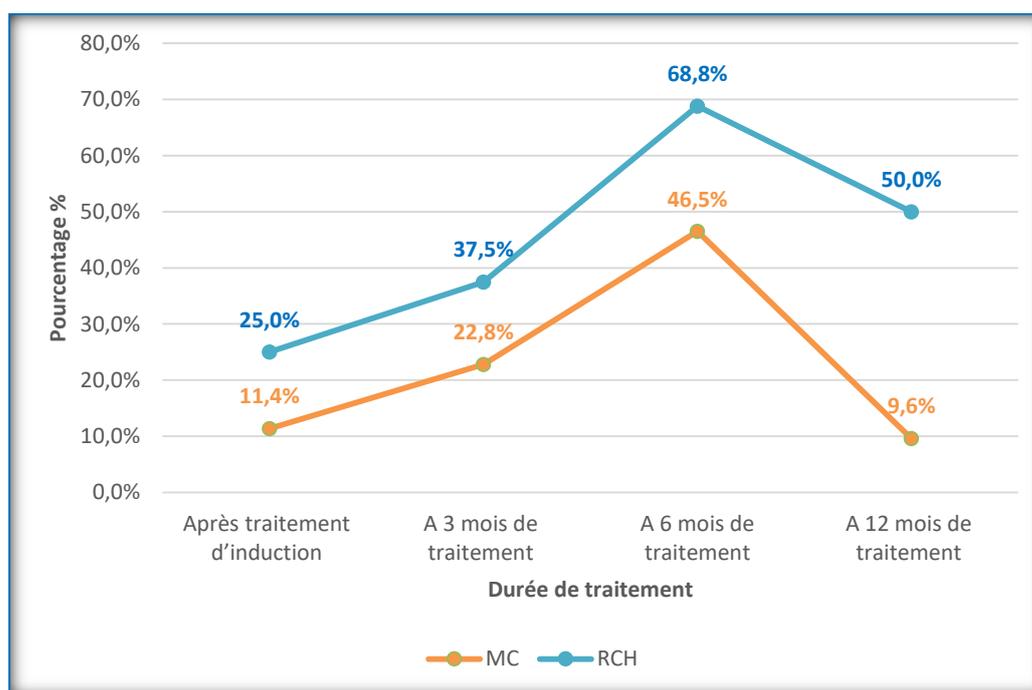
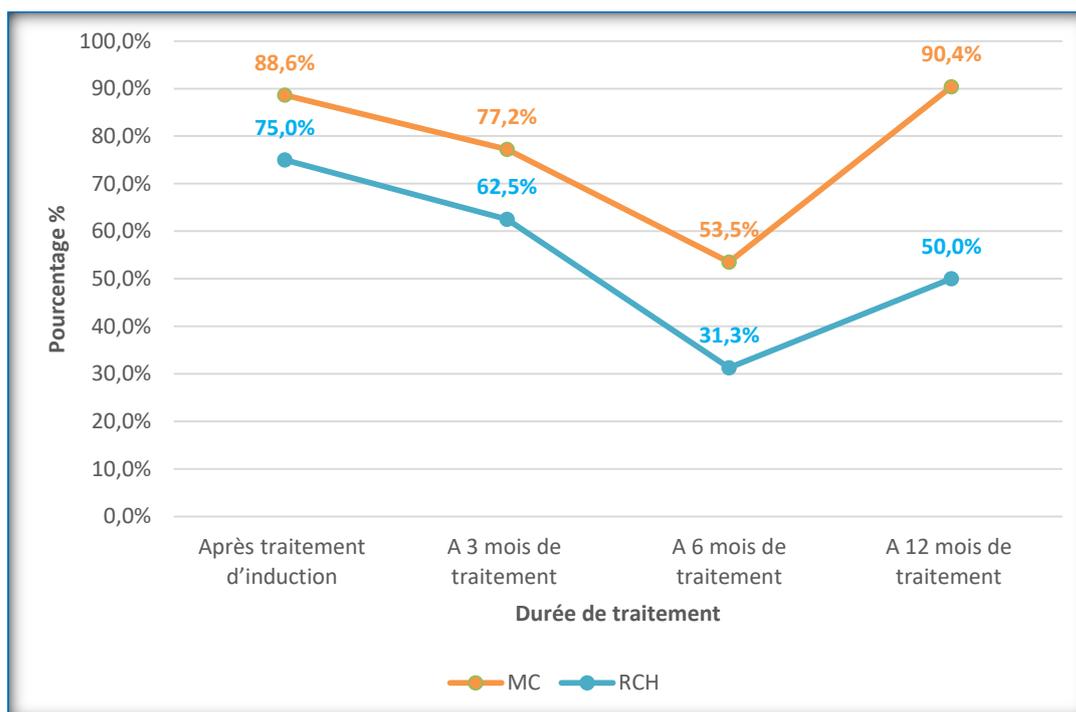


Figure 128: Évaluation globale de l'échec selon le type de la MICI.

#### 4.1.4.1.2. Évaluation globale de la bonne réponse

On note dans notre étude, le taux maximum de bonne réponse était atteint après 12 mois de traitement anti-TNF $\alpha$  pour la MC avec 103 patients soit 90,4% des cas, par contre il était minime pour la RCH avec 50,0% des cas bien que la majorité des patients pour ce groupe avaient bien répondu après le traitement d'induction et à 3 mois (Figure 129).

Il y a moins de bonne réponse très significative dans la RCH que dans la MC.



**Figure 129:** Évaluation globale de la bonne réponse selon le type de la MICI.

#### 4.1.4.2. Évaluation globale selon le type de traitement anti-TNF $\alpha$

##### 4.1.4.2.1. Évaluation globale de l'échec

Le taux d'échec augmente avec la durée du traitement qui atteint son maximum au 6<sup>ème</sup> mois de traitement que soit pour l'ADA ou pour l'IFX de façon similaire au environ de 49% des cas.

Cependant à 12 mois de traitement le taux d'échec était très minime pour l'IFX avec 5,8% des cas ; contrairement pour l'ADA qui atteint 20,5% des cas (Figure 130).

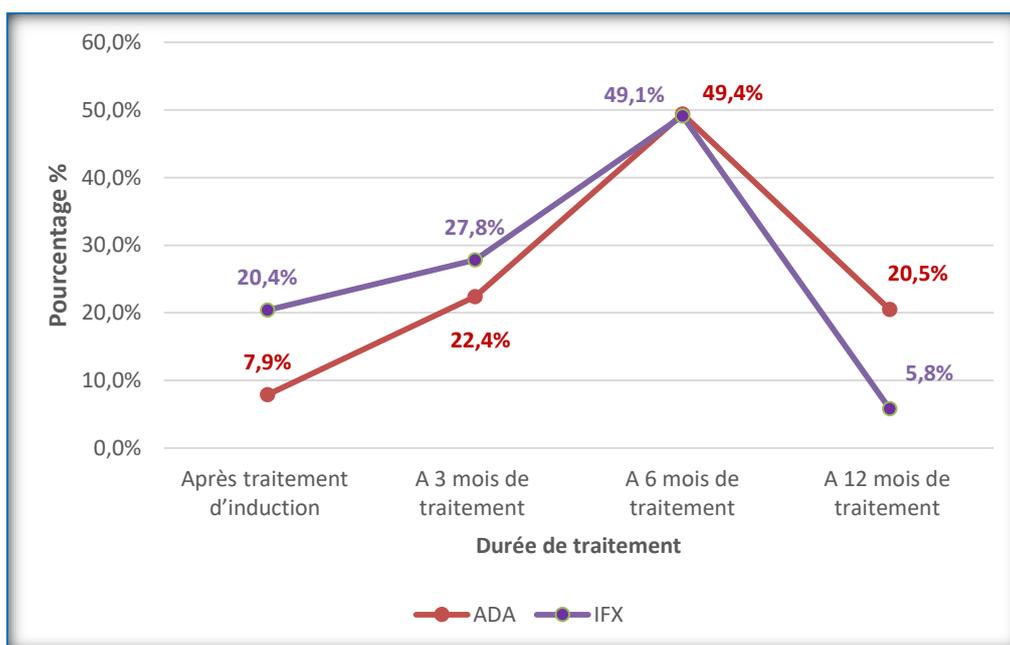


Figure 130: Évaluation globale de l'échec selon le type de traitement.

#### 4.1.4.2.2. Évaluation globale de la bonne réponse

On note dans notre sérié, le taux maximum de bonne réponse était atteint après 12 mois de traitement pour l'IFX avec 94,2% des cas et pour l'ADA avec 79,5% des cas (Figure 131).

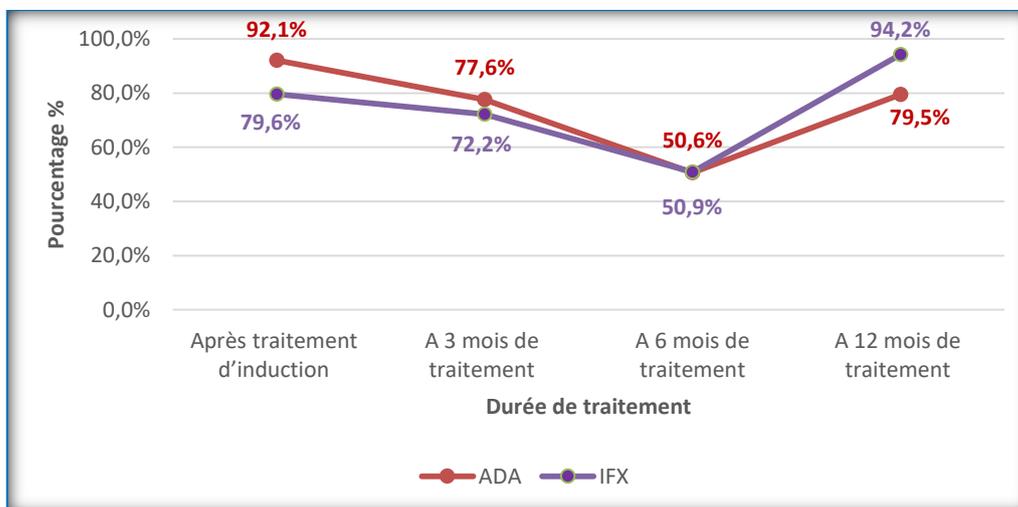


Figure 131: Évaluation globale de la bonne réponse selon le type de traitement.

## 4.2. Analyse pharmaco-économique

Une analyse de coût a été effectuée pour chacune des molécules anti-TNF. Le surcoût lié aux différentes stratégies d'optimisation selon le type d'anti-TNF.

### 4.2.1 Analyse de coût de l'Infliximab

Un traitement par Rémicade, soit une injection IV de 5mg/kg/8S revient pour un patient de 60kg à 151777,53 DA par perfusion (soit 300mg= 3 flacons, à 50592,51 DA chacun). Le traitement coûte donc environ 910666,18 DA par an. Si on l'optimise selon notre étude, soit 10mg/kg/8S le traitement revient à 1821330,36 DA par an (Tableau 20).

Tableau 20: Coût de l'infliximab.

Patient de 60kg (300mg=3 flacons)	Dose habituelles	Dose en cas de l'optimisation				
		Augmentation des doses	Rapprochement des injections		Association des deux	
		10mg/kg/8S	5mg/kg/6S	5mg/kg/4S	10mg/kg/6S	10mg/kg/4S
Coût par an	910666,18 DA	1821330,36 DA	1214220,24 DA	1821330,36 DA	2428440,48 DA	3642660,72 DA
	5711,29 Euro	11422,57 Euro	7615,05 Euro	11422,57 Euro	15230,11 Euro	22845,16 Euro

Le coût pour le traitement d'attaque (S0, S2 et S6) est environ **455332,59 DA/2855,64 Euro.**

#### 4.2.2 Analyse de coût de l'adalimumab

Un traitement par Humira, soit une injection SC de 40mg/ 15 jours revient à 90913,42 DA par mois soit 1090961,04 DA par an. Lorsque l'on optimise ce traitement, classiquement on rapproche les injections à toutes les semaines ce qui double son coût. Le coût annuel est alors de 2181922,08 DA par patient (Tableau 21).

**Tableau 21:** Coût de l'adalimumab.

Patient quel que soit son poids	Dose habituelles	Dose en cas de l'optimisation
	40mg/2S en S/C	40mg/S en S/C
Coût par mois	<b>90913,42 DA</b>	<b>181826,84 DA</b>
	<b>570,16 Euro</b>	<b>1140,33 Euro</b>
Coût par an	<b>1090961,04 DA</b>	<b>2181922,08 DA</b>
	<b>6842,02 Euro</b>	<b>13684,05 Euro</b>
Le coût pour le traitement d'attaque (180mg à S0 et 80mg à S2) est environ <b>272740,26 DA/1710,50 Euro.</b>		

---

## V. Discussion

Les MICI (la MC et la RCH), sont des maladies chroniques d'étiologie non encore déterminée, qui touchent le plus souvent des sujets jeunes, et dont l'incidence est croissante dans le monde<sup>(244)</sup>.

Leur PEC a été révolutionnée ces deux dernières décennies, d'une part par l'essor de techniques d'imagerie non invasive et d'autre part, par l'arrivée des biothérapies.

La biothérapie dominée par les anti-TNF $\alpha$ , chef de fil thérapeutique dans les MICI, a apporté l'idée nouvelle que les lésions devaient régresser pour éviter l'évolution vers les complications. Par conséquent, la cicatrisation des lésions s'est avérée être une cible thérapeutique pertinente<sup>(129)</sup>.

Notre étude observationnelle analytique prospective avait pour but de déterminer le devenir des patients suivis pour une MICI mise sous anti-TNF $\alpha$ .

### 5.1. Caractéristiques générales de la population d'étude

#### 5.1.1. Type de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Dans notre série et sur une durée de deux ans, nous avons répertoriés 130 patients atteints de MICI éligibles au traitement anti-TNF $\alpha$ , dont 114 (soit 87,7 % des cas) sont porteurs d'une MC contre 16 patients RCH.

Ces résultats montrent que la MC requiert plus fréquemment un traitement anti-TNF $\alpha$  que la RCH, ce qui concorde avec les résultats des différentes études dans la littérature telle que l'étude tunisienne menée par Ksiao M et al <sup>(245)</sup> où tous les patients sous anti-TNF alpha étaient des MC. C'est le cas aussi de l'étude de Grogniere C et Beauberie L <sup>(246)</sup> où parmi les 69 patients analysés, 67 patients étaient atteints d'une MC soit 97,1 % des cas et enfin dans l'étude rétrospective menée par Chloé M<sup>(19)</sup> (CHU de Rouen), où la majorité des patients qui avaient été mis sous anti-TNF $\alpha$  avaient une MC (71,7 %) (Tableau 22).

**Tableau 22:** Répartition des MICI sous anti-TNF $\alpha$  selon différentes séries de la littérature.

Auteurs	Année	Pays	Type de la MICI sous anti-TNF $\alpha$ (%)		
			MC	RCH	CI
Ksiao M. et al (245)	2013	Tunis	100	/	/
Chloé M (19)	2013	France	71,7	26,0	2,3
Grogniere C et Beauberie L (246)	2014	France	97,1	0,0	2,9
El-Ourdi W (9)	2019	Maroc	100	/	/
Notre étude	2021	Constantine	<b>87,7</b>	<b>12,3</b>	/

### 5.1.2. Age

La moyenne d'âge des patients lors du diagnostic de la MICI dans notre série, était comprise entre 31 et 40 ans (42,3 % des cas) avec des extrêmes allant de 16 à 69 ans, ce qui implique que les MICI peuvent affecter les patients à tout âge.

Ces données sont compatibles avec de nombreuses études de la littérature (Tableau 23), où la tranche d'âge la plus intéressée au cours des MICI est située entre 30 et 50 ans, comme en témoigne les résultats des études suivantes :

Étude de Tursie Q et al <sup>(247)</sup> en Italie réalisé en 2013, avec un âge moyen de 38 ans.

Étude de Chloé M <sup>(19)</sup> en 2013 où la moyenne d'âge est de 37 ans avec un pic de fréquence situé entre 17-40 ans.

Étude de Duchesne C. et al <sup>(42)</sup> en 2014, où la moyenne d'âge est de 41 ans.

Études menées aux Pays-Bas <sup>(248)</sup> et en Australie-Nouvelle Zélande <sup>(249)</sup>, où la moyenne d'âge est de 30 et 29 ans respectivement.

**Tableau 23:** Age moyen des patients au diagnostic selon différentes séries de la littérature.

Auteurs	Année	Pays	Moyenne d'âge au diagnostic (ans)		
			MC	RCH	MICI
Hammada T. (50)	2007	Constantine	36	42	37,8
Petrisch W. et al (249)	2007	Australie Nouvelle Zélande	29	/	/
Loste MTA. et al (250)	2013	Espagne	32,9	39,9	37,3
Tursie A. et al (247)	2013	Italie	38	42	44
Chloé M. (19)	2013	France	/	/	37
Duchesne C. et al (42)	2014	France	41	44	42
Guillaume B. et al (251)	2014	France	/	32	/
Smids C. et al (248)	2017	Pays-Bas	27	30	/
Registre EPIMED (35)	2018	France	25	29	/
Wang ZZ. Et al (252)	2018	Chine	33,9±13,4	46,1±13,7	/
Kostev K. et al (253)	2018	Allemagne	39,7±15,9	41,4±16,8	/
Ouadii Abakarim M.(254)	2019	Maroc	30,1	35,1	33,1
El-Ouardi W. (9)	2019	Maroc	25	/	/
<b>Notre étude</b>	2021	Constantine	<b>35,23±10,33</b>	<b>39,69</b>	<b>34</b>

### 5.1.3. Sexe

Dans notre série, une légère prédominance masculine a été notée, avec un sex-ratio de 1,16H/1F (51,8 % sont des hommes dans la MC et 68,8 % dans la RCH).

C'est les cas de l'étude menée en France par Guillaume B. et al <sup>(251)</sup> en 2014, où la prédominance masculine (soit 63 % des cas) avait été notifiée pour la RCH, du travail mené par Lose MTA et

al, en 2013 en Espagne (250) et de l'étude menée par Wang ZZ et al en 2017<sup>(252)</sup>, où une prédominance masculine dans les MICI, avaient été mise en évidence (Tableau 24).

Par contre certaines études comme celle de Delmondes LM. Et al, retrouve une prédominance féminine dans les MICI, avec un sex-ratio H/F égal à 0,641<sup>(255)</sup>.

C'est le cas aussi d'une cohorte couvrant le Canada en 2017 et portant sur 45567 patients<sup>(256)</sup>, d'un travail réalisé en 2018 par Lima Martins et al<sup>(257)</sup>, d'une étude menée par El Ouardi W<sup>(9)</sup> (66 % étaient des femmes) et d'une étude menée par Chloé M<sup>(19)</sup> (56% étaient des femmes) qui montraient une prédominance féminine chez les patients porteurs d'une MICI.

Par ailleurs, une étude rétrospective réalisée en 2018, basée sur le registre du système national des données de santé de l'Allemagne et portant sur un échantillon assez représentatif de 2657 patients, avait montré une prédominance masculine pour les RCH et une prédominance féminine pour les MC<sup>(253)</sup>. Ces mêmes résultats ont été retrouvés dans un autre travail au Japon mené en 2018<sup>(258)</sup>.

En Algérie, la prédominance féminine dans la MC et la prédominance masculine dans la RCH avait été observées dans l'étude menée par Hammada et al (Constantine 2011)<sup>(50)</sup> et par Balamane et al (Alger centre 2013)<sup>(52)</sup>, par contre dans un travail mené par Amar et al (Oran 2015)<sup>(259)</sup> une prédominance masculine avait été retrouvée dans la MC.

**Tableau 24:** Sex-ratio des patients selon différentes études de la littérature.

Auteurs	Année	Pays	Sex-ratio (H/F)		
			MC	RCH	MICI
Guillaume B. et al (251)	2014	France	/	1,7	/
Driouech M. et al (260)	2018	Maroc	/	/	0,77
El Ouardi W. (9)	2019	Maroc	0,5	/	/
<b>Notre étude</b>	2021	Constantine	<b>1,07</b>	<b>2,2</b>	<b>1,16</b>

Les MICI sont des atteintes qui ne semblent pas avoir une préférence de sexe. Cependant, certaines études montrent une prédominance féminine pour la MC ce qui conduit à l'hypothèse de rôle des facteurs hormonaux endogènes ou exogènes dans sa physiopathologie<sup>(1)</sup>.

Ces résultats montrent bien que la légitimité de la prédominance de sexe masculin ou féminin reste encore à discuter.

#### 5.1.4. Antécédents

##### 5.1.4.1. Antécédent familial de la MICI

Dans notre travail, parmi les 130 patients atteints d'une MICI et sous anti-TNF $\alpha$ , 11 malades avaient des ATCDs familiaux de MICI, soit 8,5 % des cas.

Ces résultats sont compatibles avec le travail mené par Hammada et al<sup>(50)</sup> à Constantine (EST Algérie) en 2011 et l'étude de Russel RK., et al en 2004<sup>(261)</sup>, 6,3 % et 8,3 % des cas respectivement avaient le caractère familial de la MICI.

Très récemment, une étude rétrospective menée par Bertha M., et al en 2018<sup>(262)</sup> montrait une prévalence du caractère familial de la MC de l'ordre de 8,2%, proche de celle de notre étude.

De plus dans le registre EPIMED<sup>(35)</sup> les résultats sont similaire au nôtres avec un nombre de patients très élevé (18961 patients) où 9,4% des cas avaient des ATCDs familiaux de MICI.

Par contre certains résultats dans la littérature rapportent une prévalence des ATCDs familiaux dans les MICI plus élevée. C'est le cas de l'étude menée par Loste MTA. et al<sup>(250)</sup> en 2013, où elle était à 12,8%, de l'étude rétrospective menée en Tunisie par Siala A et al<sup>(263)</sup>, où elle était à 11,7% (population âgée de plus de 60 ans), de l'étude brésilienne, menée par Delmondes LM. et al<sup>(255)</sup> qui montrait la présence du caractère familiale dans la MC de l'ordre de 13% avec 7 % des cas dans la RCH. Ainsi que de l'étude menée par Amar M. et al<sup>(259)</sup> en 2015 à Oran qui montrait la présence d'ATCDs familiaux dans 13,6% des cas dans la MC.

Par contre le travail mené par El Ouardi W. et al<sup>(9)</sup> au Maroc en 2019, trouvait seulement 3% des cas familiaux (Tableau 25).

**Tableau 25:** ATCD familial des MICI selon différentes études de la littérature.

Auteurs	Année	Pays	ATCD familial MICI (%)
Russel RK. et al (261)	2004	France	8,3
Hammada T. et al (50)	2007	Constantine	6,3
Loste MTA. et al (250)	2013	Espagne	12,8
Delmondes LM (255)	2015	Brésil	10,0
Amar M. et al (259)	2015	Oran	13,6
Siala A et al (263)	2016	Tunis	11,7
Fumery M et al(35)	2018	France (EPIMED)	9,4
Bertha M., et al (262)	2018	États-Unis	8,5
El Ouardi W (9)	2019	Maroc	3,0
<b>Notre étude</b>	2021	Constantine	<b>8,5</b>

Le risque de faire une MICI au sein d'une population est plus élevé entre les membres d'une même famille<sup>(1)</sup> et donc la théorie génétique semble possible dans le développement de cette pathologie et conduit à rechercher des gènes impliqués.

La prévalence des antécédents familiaux dans les MICI reste encore très peu étudiée.

#### 5.1.4.2. Tabagisme

Dans notre série, le tabagisme ancien ou actif a été rapporté dans 23,3% des cas et la notion de tabagisme est bien plus présente dans les cas de MC que dans les cas de RCH.

Nos résultats vont dans le même sens que ceux de la littérature, comme c'est le cas pour l'étude menée par Chloé M. et al<sup>(19)</sup> et le travail mené par El Ouardi W. et al<sup>(9)</sup> qui incluaient des patients à l'ère du traitement par anti-TNFα et qui retrouvaient respectivement la présence de 36% et de 12,5% de fumeurs anciens ou actifs dans leurs séries (Tableau 26).

**Tableau 26:** Tabagisme ancien ou actif des patients atteints des MICI selon la littérature.

Auteurs	Année	Pays	Tabagisme ancien ou actif (%)
Chloé M. et al (19)	2013	France	36,0
El Ouardi W. et al (9)	2019	Maroc	12,5
Notre étude	2021	Constantine	22,3

Et très récemment en 2018, une étude cas-témoins menée par des gastro-entérologues Chinois en collaboration avec des gastro-entérologues indiens et américains<sup>(264)</sup> dans le but de comparer la prévalence du tabagisme au moment du diagnostic de MICI chez les différentes populations, avait montré qu'en Chine 13,7% des patients RCH présentaient un tabagisme actif, contre 11,5% pour les patients Crohn. En Inde, le tabagisme actif était statistiquement plus représentatif dans la MC (8%), que dans la RCH (4,6%) et aux États-Unis, la prévalence des fumeurs ayant une RCH était de 25,2% contre 19,8% pour la MC.

#### 5.1.4.3. Appendicectomie

De nombreuses études s'accordent sur le fait que l'appendicectomie est un facteur environnemental très impliqué dans la physiopathologie des MICI. D'un côté, elle favorise l'apparition d'une MC et de l'autre, il a été démontré que l'appendicite et l'appendicectomie ont un effet protecteur contre la RCH<sup>(265, 266)</sup>.

Dans notre série, tous les patients suivis pour RCH ne présentaient aucun antécédent d'appendicectomie. Par contre, 12 patients soit 10,5 % des cas présentant une MC avaient subi une appendicectomie dans leurs antécédents.

Dans une analyse transversale brésilienne<sup>(255)</sup>, tous les patients suivis pour RCH ne présentaient aucun antécédent d'appendicectomie. Par contre, 14% des cas présentant une MC avaient subi une appendicectomie dans leurs antécédents (Tableau 27).

Une étude cohorte hollandaise montrait que de 12% des patients avaient subi une appendicectomie avant le diagnostic de la MC<sup>(267)</sup>.

**Tableau 27:** Appendicectomie et MC dans certaines séries.

Auteurs	Année	Pays	MC et Appendicectomie (%)
Benchimol EI et al (267)	2011	Pays-Bas	12
Delmondes LM et al (255)	2015	Brésil	14
El-Ouardi W (9)	2019	Maroc	6,25
Notre étude	2021	Constantine	<b>10,5</b>

Ce tableau illustre que nos résultats concordent avec les données de la littérature.

## 5.2. Caractéristiques spécifiques de la MICI

### 5.2.1. Critères cliniques

#### 5.2.1.1. Durée de l'évolution de la MICI

La durée d'évolution de la maladie chez nos patients depuis le diagnostic jusqu'à la mise sous traitement anti-TNF $\alpha$  est d'environ cinq ans (60,8% des cas).

Ce qui contraste avec le travail mené en 2013 par Chloé M. et al<sup>(19)</sup> où cette durée est d'environ 9 ans et dans l'étude menée par El-Ouardi W. et al<sup>(9)</sup>, elle est de 10 ans (Tableau 28).

**Tableau 28:** Durée d'évolution de la maladie sous anti-TNF $\alpha$  selon les différentes études.

Auteurs	Année	Pays	la durée d'évolution de la maladie sous anti-TNF $\alpha$ /année
Chloé M. (19)	2013	France	9
El-Ouardi W. (9)	2019	Maroc	10
Notre étude	2021	Constantine	<b>5</b>

#### 5.2.1.2. Manifestations extra-digestives des MICI

En dehors d'une symptomatologie purement intestinale, les MICI sont connues pour être pourvoyeuses de signes ou de manifestations extradigestives. Selon certaines données de la littérature, il est admis que 20 à 40 % des patients ayant une MICI feront des manifestations extradigestives<sup>(268)</sup>.

Dans notre étude, les manifestations extradigestives étaient présentes chez 30 patients soit 23,1% des cas, dont l'atteinte articulaire était de loin la plus représentée, aussi bien dans la MC que dans la RCH.

Les données de notre étude vont dans le même sens que les résultats de nombreuses études de la littérature notamment pour l'atteinte ostéo-articulaire qui reste la plus fréquente<sup>(269)</sup>. C'est le

cas de l'étude menée par Chloé M<sup>(19)</sup> en 2013 avec 31% des patients qui ont une manifestation extra-digestive (surtout articulaire).

Cependant, l'analyse de nos résultats pour les patients atteints de la MICI mis sous anti-TNF $\alpha$ , montre que la fréquence des manifestations extra digestives est très en dessous des estimations de la littérature, puisque à titre d'exemple El-Ouardi W. et al en Maroc<sup>(9)</sup>, l'estime à 62,5% des cas.

Nous avons résumé dans le tableau ci-dessous (Tableau 29), les fréquences de manifestations extradigestives dans certaines séries.

**Tableau 29:** Manifestations extradigestives dans différentes études de la littérature.

Auteurs	Année	Pays	Manifestations extradigestives (%)
Chatzicostas C. et al (270)	2006	Grèce	49,1
Chloé M. (19)	2013	France	31,0
Baudry C., et al (271)	2014	France	25
Li Y., et al (272)	2015	Chine	33,2
Eloumi H et al (273)	2016	Tunis	36,3
Nóbrega VG et al (274)	2018	Brésil	40
El-Ouardi W. (9)	2019	Maroc	62,5
Notre étude	2021	Constantine	<b>23,1</b>

### 5.2.1.3. Activité de la MC

L'évaluation de la gravité de la maladie comprend plusieurs paramètres essentiellement digestifs tels que les diarrhées sanglantes, les rectorragies, le syndrome rectal et les douleurs abdominales. Les symptômes systémiques comme les malaises, l'anorexie et la fièvre peuvent être présents lors d'une crise de colite sévère<sup>(275, 276)</sup>.

Très récemment en 2019, une enquête nationale menée en France par Le Berre C. et ses collègues<sup>(277)</sup> sur l'impact des maladies inflammatoires de l'intestin en général sur la vie professionnelle, a montré que 14 % des sujets avaient une maladie quiescente, 53 % des cas avaient une maladie active et 27% des patients avaient une maladie sévère.

Dans notre série, l'activité de la maladie chez nos patients atteints la MC est jugée selon l'index de Harvey Bradshaw. Elle était minimales chez 22,8% des cas, modérée chez 63,2% des cas et sévère chez 14,0% des cas. Aucun cas de maladie quiescente n'a été observé.

Ces données concordent avec le travail mené par El-Ouardi et al<sup>(9)</sup> et l'étude de Chloé M. et al<sup>(19)</sup> dont la majorité des patients atteints de MC sous traitement anti-TNF alpha étaient en poussées modérées à sévères.

#### 5.2.1.4. Lésions anopérinéales

Dans l'histoire naturelle des MICI (et essentiellement celle de la MC), les LAP sont des signes cliniques révélateurs, pouvant précéder, accompagner, ou compliquer une maladie de Crohn. Très étudiées dans les pathologies inflammatoires de l'intestin, la prévalence des LAP reste néanmoins très imprécise. En effet, la prévalence des LAP au cours de la MC est comprise entre 14 et 80 % des cas<sup>(278, 279)</sup>.

Concernant notre série, les LAP sont présents chez 50,9% des cas atteints de MC.

D'après une étude menée en France par Duchesne et al<sup>(42)</sup> en 2014, le pourcentage des atteintes périnéales chez les patients ayant une MC était de 25,6 %.

L'étude hollandaise de Smids C. et ses collègues<sup>(248)</sup> a montré que 15 % des patients diagnostiqués d'une MC avaient des lésions anopérinéales.

Aux États-Unis, selon un travail publié en 2018 et mené par Bertha M. et al<sup>(262)</sup>, les atteintes périnéales étaient présentes chez 55,7 % des patients suivis pour MC.

Dans l'étude menée par Chloé M., et al<sup>(19)</sup> et le travail mené de El-Ouardi W<sup>(9)</sup>, et al, les LAP sont présentes chez 44% et 78% des cas respectivement.

Le tableau suivant (Tableau 30) résume la présence des LAP dans certaines études de la littérature :

**Tableau 30:** LAP dans les différentes séries de la littérature.

Auteurs	Année	Pays	Lésion anopérinéale (%)
<b>Chloé M. (19)</b>	2013	France	44
<b>Duchesne et al (42)</b>	2014	France	25,6
<b>Smids C. et al (248)</b>	2017	Pays-Bas	15
<b>Bertha M. et al (262)</b>	2018	États-Unis	55,7
<b>El-Ouardi W (9)</b>	2019	Maroc	78
<b>Notre étude</b>	2021	Constantine	<b>50,9</b>

Les LAP présentent très clairement une relation avec la localisation intestinale de la MC. Plus cette localisation est basse, plus le risque de voir apparaître des LAP est augmenté<sup>(280)</sup>.

Dans notre travail, c'est la localisation iléocolique qui est la plus fréquente (61,4 % des cas).

Selon Galandiuk S., et al<sup>(281)</sup>, la maladie de Crohn périnéale était plus associée à une localisation colique de la maladie dans 37 % des cas, suivie de la localisation iléocolique dans 23 % des cas.

En ce qui concerne le type de LAP dans notre série selon la classification de Cardiff, les fistules ano-rectales constituaient les LAP les plus fréquemment rencontrées, avec 98,3% des cas et seulement 1,7% des patients présentaient une ulcération. Nous n'avons répertorié aucune sténose anale.

Dans l'étude menée par Galandiuk S., et al<sup>(281)</sup>, sur les 86 patients présentant une MC avec atteinte périnéale, 75 patients avaient une fistule ano-rectale, 38 une fissure anale et 32 une sténose du canal anal. Les fistules rectales étaient donc les plus fréquentes.

De même, Duchesne C., et al<sup>(42)</sup> dans une enquête nationale montraient que les fistules étaient l'atteinte la plus importante des LAP de leur série, suivies respectivement par les abcès, les fissures et enfin les sténoses.

Plus récemment en 2019, dans le travail mené par El-Ouardi W<sup>(9)</sup>, les fistules et abcès péri-anaux sont présents chez 13 patients (52%), les ulcérations chez 10 malades (40%) et les sténoses anales chez 2 patients (8%).

Ces données de la littérature vont dans le même sens que les nôtres (Tableau 31).

**Tableau 31:** Classification Cardiff des LAP selon certaines études.

Auteurs	Année	Pays	LAP selon la classification Cardiff (%)		
			Fistule	Ulcération	Sténose
Duchesne C et al (42)	2014	France	15,9	12,8	2
Delmondes LM, et al (255)	2015	Brésil	67	0	13
Ouadii ABAKARIM M (254)	2019	Maroc	23,33	8,33	3,33
El-Ouardi W (9)	2019	Maroc	52	40	8
Notre étude	2021	Constantine	98,3	1,7	0

Le traitement des LAP de la maladie de Crohn, nécessite fréquemment la mise en œuvre d'un traitement médical associé à une prise en charge interventionnelle proctologique<sup>(92, 282)</sup>.

#### 5.2.1.5. MC et aspects chirurgicaux pré-thérapeutiques

Dans notre série, 59,6% des 114 patients atteints de MC avaient subis une chirurgie digestive antérieure, avant la mise en route des anti-TNF $\alpha$ , contre 40,4% des cas naïfs de tout acte chirurgical.

Ces données concordent avec les résultats de l'étude menée en 2019 au Maroc par El-Ouardi W<sup>(9)</sup> qui trouve que 56% des patients porteurs d'une maladie de Crohn étaient opérés avant l'initiation d'un traitement à base d'anti-TNF $\alpha$  (Tableau 32).

Dans le travail mené par Amar M<sup>(259)</sup> en 2015 à Oran, les patients atteints de maladie de Crohn opérée représentaient environ 46% des cas.

**Tableau 32** : Aspects chirurgicaux avant le traitement dans certaines séries.

Auteurs	Année	Pays	MC opérée (%)
Amar M (259)	2015	Oran	46
El-Ouardi W (9)	2019	Maroc	56
Notre étude	2021	Constantine	59,6

La discordance observée entre les différentes études dans la littérature peut être en rapport avec le nombre variable de patients dans les différentes séries d'une part et la spécificité de notre population d'étude qui ne comporte que des patients MICI, candidats à une biothérapie d'autre part.

#### 5.2.1.6. Activité de la RCH

Dans notre série, l'évaluation de l'activité de la RCH était faite par le score Mayo-Clinic et la majorité des patients avaient une poussée sévère de la maladie avec un pourcentage de 62,5% des cas de RCH.

Dans une étude multicentrique menée au Japon en 2018 par Kobayashi T. et al<sup>(283)</sup>, 13 % des sujets avaient des poussées légères de la maladie, 53 % des patients avaient des poussées modérées, et une colite grave ou poussée sévère était observée chez 34 % des cas de RCH.

**Tableau 33** : Type de poussées chez les patients atteints la RCH selon la littérature.

Études	Poussée légère ou rémission	Poussée modérée	Poussée sévère ou colite grave
France (42)	22,8%	57,2%	20%
États-Unis (284)	51,1%	31,5%	17,4%
Brésil (255)	54%	30%	16%
Chine (252)	31,7%	46,3%	22%
Maroc (254)	53,1%	37,5%	9,4%
Japon (283)	13%	53%	34%
Notre étude	6,3%	31,3%	62,5%

La discordance entre nos résultats et ceux de la littérature représentés dans le tableau suscité (Tableau 33), s'explique par l'indication principale d'un traitement anti-TNF  chez nos patients était la poussée sévère, ce qui concorde avec les recommandations ECCO 2019.

### 5.2.2. Critères biologiques

- Marqueurs de dépistage de la TBC latente : Le Quantiféron est le test le plus utilisé dans le bilan pré-thérapeutique d'un traitement aux anti-TNF alpha, avec une efficacité supérieure à 60 % (EMC 2015)<sup>(285)</sup>. On dit que le test est positif si la valeur est supérieure ou égale à 0,35 UL/ml.

Dans notre travail, le Quantiféron était positif chez 13,8 % des patients candidats au traitement, et chez ces derniers une chimio-prophylaxie a été nécessaire (RH pendant 3 mois) et débutée 3 semaines avant la mise en route du traitement anti-TNF alpha.

Les données de notre étude vont dans le même sens que les résultats de certaines études de la littérature (Tableau 34), telle que l'étude prospective (240 patients atteints des MICI, soumis un traitement anti-TNF alpha), menée par Aissaoui M et al<sup>(286)</sup>, en 2022 avec 13,75% des patients qui ont un Quantiféron positif et l'étude Tunisienne, menée en 2022 par Chehaider A et al<sup>(287)</sup>, 12,3% des cas avaient un Quantiféron positif.

C'est le cas aussi de l'étude menée par Kaur M et al<sup>(288)</sup>, en 2018 où le Quantiféron était positif dans 11,5% des cas.

Par contre certaines études comme celle de Hatzara C et al<sup>(285)</sup> en 2015, et de Amezaga J et al<sup>(289)</sup> en 2013, retrouvent un Quantiféron positif seulement dans 7% des cas.

**Tableau 34:** Quantiféron positif dans certaines études de la littérature.

Auteurs	Année	Pays	Quantiféron positive (%)
<b>Mariette X et al(290)</b>	2012	France	9,9
<b>Amezaga J et al(289)</b>	2013	Espagne	7
<b>Gisondi P et al(291)</b>	2014	Italie	8,2
<b>Hatzara C et al(285)</b>	2015	Gr�ce	7
<b>Kaur M et al(288)</b>	2018	Allemagne	11,5
<b>Chehaider A et al(287)</b>	2022	Tunis	12,3
<b>Aissaoui M et al(286)</b>	2022	Alger	13,75
<b>Notre étude</b>	2021	Constantine	<b>13,8</b>

Ces résultats montrent que les pays du Maghreb, ont une fréquence de tuberculose latente à peu près égale et en général supérieure à celle des autres pays de l'Europe, ce qui justifie une grande vigilance quant à la mise en route des anti-TNF alpha.

En réalité, il y a 117 pays dans le monde qui ont signalé au moins un cas de tuberculose<sup>(288)</sup>, donc le dépistage est obligatoire chez tous les patients candidates aux anti-TNF alpha.

- Marqueurs de l'activité des MICI : Divers tests sanguins, comme l'hémogramme, la vitesse de sédimentation (VS), la protéine C réactive (CRP) et l'albuminémie sont largement utilisés comme marqueurs biologiques de l'activité des MICI<sup>(292)</sup>.

Dans notre série, le syndrome inflammatoire était présent chez 66,2% des patients (CRP positive), et l'hypoalbuminémie par contre ne représentait que 10,8% des cas et celle-ci devait toujours être corrigée avant la mise en route du traitement anti-TNF $\alpha$ .

Nos résultats rejoignent l'étude française menée par Chloé<sup>(19)</sup> en 2013 qui retrouve un syndrome inflammatoire dans 68 % des cas, alors que le travail mené par El-Ouardi W<sup>(9)</sup> en 2019 au Maroc, a montré que la totalité des patients atteints de MC candidats au traitement anti-TNF alpha, présentaient un syndrome inflammatoire avec CRP positive (Tableau 35).

Dans une étude chinoise menée par Wang X WY en 2013<sup>(293)</sup>, la valeur de la CRP était plus élevée chez les patients atteints de MC, par rapport à ceux atteints de RCH, par contre le taux d'albumine sanguine était plus faible chez les MC que chez les RCH.

Enfin, dans une étude marocaine en 2019 menée par Ouadii Abakarim M<sup>(254)</sup>, 63,33% des cas présentaient un syndrome inflammatoire et presque le même pourcentage (62 %) a été retrouvé dans une étude américaine menée par Sura SP<sup>(294)</sup>, en 2014.

**Tableau 35:** Marqueurs biologiques de l'activité des MICI dans certaines études de la littérature.

Auteurs	Année	Pays	CRP (%)	Hypo-albumine
Chloé M(19)	2013	France	68	/
Wang X WY(293)	2013	Chine	64,7	11,3
Sura SP(294)	2014	USA	62	/
Ouadii Abakarim M(254)	2019	Maroc	63,3	/
El-Ouardi W(9)	2019	Maroc	100	/
<b>Notre étude</b>	2021	Constantine	<b>66,2</b>	<b>10,8</b>

Ces résultats illustrent bien que la majorité des MICI candidate au traitement biologique, s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire et parfois d'une hypoalbuminémie.

L'évaluation biologique ou monitoring de l'inflammation pour les patients atteints de la MICI mis sous anti-TNF $\alpha$ , nécessite le dosage de la CRP et de la calprotectine fécale quand cette dernière est disponible.

La non disponibilité de ce dosage (calprotectine fécale) à notre niveau et son coût élevé pour nos patients, nous limite au dosage de la CRP pour l'évaluation de l'activité inflammatoire et le dosage de l'albumine sanguine pour l'évaluation de la gravité de la maladie.

### 5.2.3. Critères morphologiques

#### 5.2.3.1. Topographie des MICI

La classification de Montréal, révision de la classification de Vienne est adoptée par la communauté scientifique et semble être la plus utilisée par les gastro-entérologues pour la topographie des lésions<sup>(69)</sup>. La RCH atteint exclusivement le rectum et le côlon tandis que la MC peut toucher tout le tube digestif avec une prédilection pour la région iléo-caecale.

Dans notre étude, la localisation pancolique était la plus représentée au cours de la RCH avec 93,8% des cas, alors que dans la MC la localisation iléo-colique était la plus fréquente (61,4 % des cas).

Selon les données de la littérature<sup>(250)</sup>, l'intestin grêle et le côlon dans la MC sont des localisations préférentielles. Les formes grêliques pures (L1) sont concernées par cette maladie dans 11 à 48 % des cas, le côlon (L2) est atteint dans 19 à 51 % des cas et dans environ 55 % des cas l'atteinte est iléo-colique (L3).

Selon Decker GA en 2001(295), le duodénum et l'œsophage (L4) sont beaucoup plus rarement atteints, respectivement 2 % et 0,2 % des patients.

Pour la RCH, la proctite était la plus représentée dans notre revue de la littérature, bien que d'autres auteurs mettent la localisation gauche en tête de liste (Tableau 36).

**Tableau 36:** Topographie lésionnelle des MICI selon certaines études dans la littérature.

Auteurs	Année	Pays	Maladie de Crohn (%)			Recto Colite Hémorragique (%)		
			Iléale (L1)	Colique (L2)	Iléo-colique (L3)	Rectite (E1)	Colite gauche (E2)	Pancolite (E3)
Chatzicostas C et al (270)	2006	Grèce	21,5	25,9	44	24,2	48,4	27,3
Bengtson et al (53)	2009	Norvège	18,3	44,7	33	19,5	33	44,2
Baños et al (296)	2010	Colombie	18,7	28,1	50	19,6	44,8	35,6
Tursi et al (247)	2013	Italie	47	2	44,9	2,1	75,2	22,7
Chloé M (19)	2013	France	18	20	62	11	35	54
Duchesne et al (42)	2014	France	40	23,6	33,3	19,4	43,3	2,8
Cavalcante de Barros et al (297)	2014	Portugal	25,9	33,3	33,3	0,0	38,5	61,5
Li et al (272)	2015	Chine	41,7	18,6	32,4	Non fait		
Maconi et al (298)	2015	Italie	49,4	12	38,5	Non fait		
El-Ouardi W (9)	2019	Maroc	12,5	28,1	53,1	Non fait		
<b>Notre étude</b>	2021	Constantine	21,9	16,7	<b>61,4</b>	0,0	6,3	<b>93,8</b>

La comparaison de nos résultats a été faite essentiellement avec les études de Chloé M<sup>(19)</sup> en 2013 et El-Ouardi W<sup>(9)</sup> en 2019, car ces études comme la nôtre ont fait ressortir la topographie des lésions, chez les patients mis sous anti-TNF $\alpha$ . Ainsi nous remarquons que leurs résultats sont similaires aux nôtres, pour la fréquence de la localisation pancolique dans la RCH et iléo-colique dans la MC.

### 5.2.3.2. Phénotype de la maladie de Crohn

Selon la classification de Montréal de 2006, trois types de phénotypes sont à distinguer dans la MC. Le type B1 correspondant à une MC ayant un caractère purement inflammatoire, le type B2, ou MC dite sténosante, et le type B3 correspondant à une MC dite pénétrante.

Dans notre étude 41 patients soit 36,0% des cas ont présenté un phénotype sténosant et pénétrant (B2+B3). Ce qui ne correspond pas au résultats de l'étude menée par Chloé M<sup>(19)</sup>, et le travail mené par El-Ouardi W<sup>(9)</sup> où le phénotype inflammatoire est le plus fréquent (Tableau 37).

**Tableau 37:** Phénotype de la MC sous anti-TNF $\alpha$  selon certaine séries.

Auteurs	Année	Pays	Phénotype de la MC (%)			
			Inflammatoire B1	Sténosant B2	Pénétrant B3	B2+B3
Chloé M. (19)	2013	France	35	19	33	13
El-Ouardi W. (9)	2019	Maroc	46,8	18,75	15,6	18,75
Notre étude	2021	Constantine	25,4	16,7	21,9	36

Dans l'étude de Duchesne C. et al <sup>(42)</sup> qui recensait 195 patients ayant une MC pour une répartition phénotypique, l'association des deux phénotypes n'a pas été relevée.

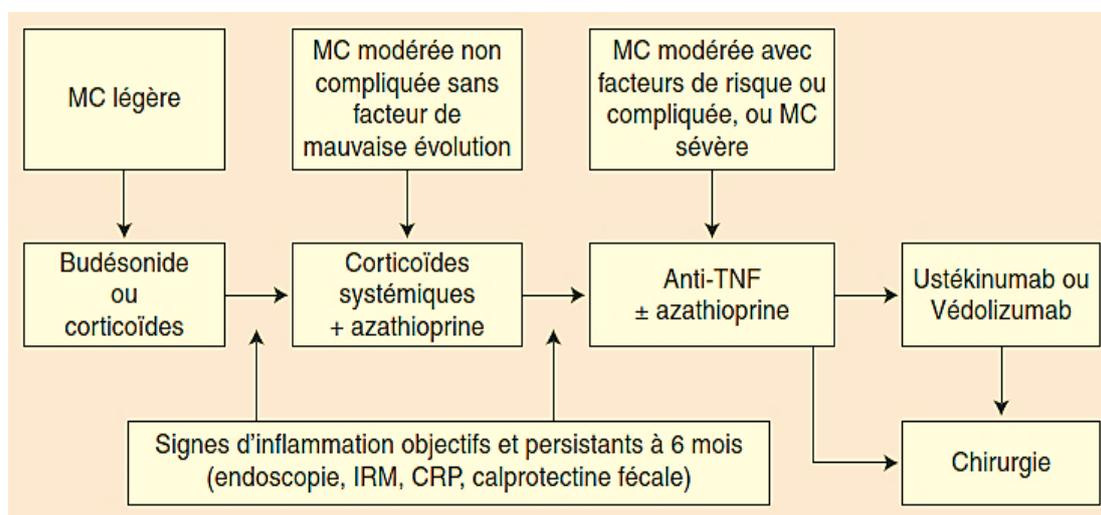
Nos résultats pourraient suggérer que l'association de phénotypes sténosants (B2) et pénétrants associés (B3) soit une caractéristique plus répandue chez le patient Algérien porteur d'une MC qui serait en conséquence plus sévère, mais le faible effectif de nos patients de l'étude ne nous permet pas de confirmer ou d'infirmer ce constat.

### 5.3. Caractéristiques thérapeutiques anti-TNF $\alpha$

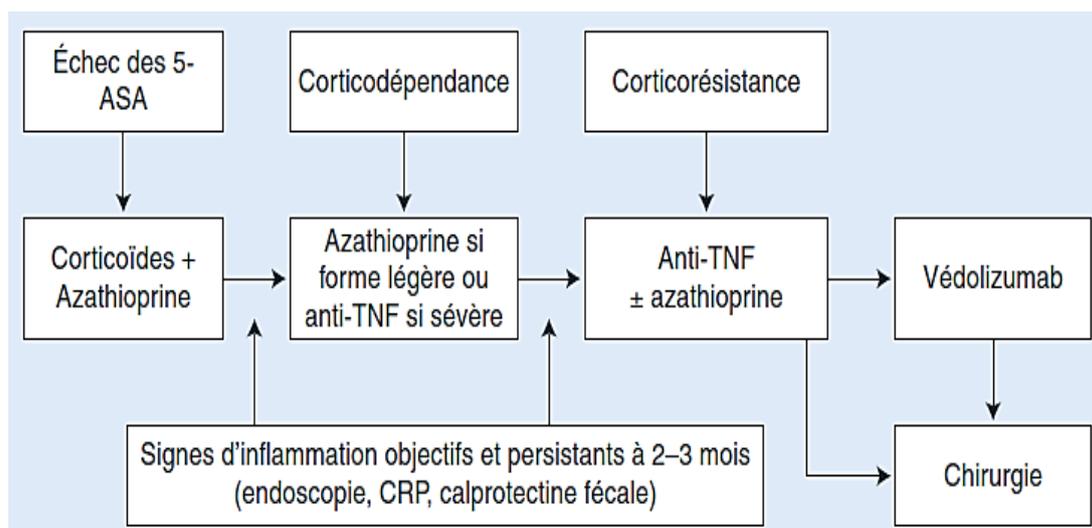
#### 5.3.1. Indications de la biothérapie

Pour les indications thérapeutiques de la biothérapie dans notre travail, on a respecté les recommandations de l'ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) Crohn 2016<sup>(108)</sup> et RCH 2017<sup>(299)</sup>.

Ces deux algorithmes sous cités (Figure 132/133) proposent la prise en charge thérapeutique des MICI d'après EMC 2021<sup>(131)</sup> :



**Figure 132 :** Algorithme de la prise en charge de la maladie Crohn (MC).



**Figure 133** : Algorithme de la prise en charge de la rectocolite hémorragique (RCH).

Dans notre série, les indications de l'anti-TNF $\alpha$  étaient essentiellement l'échec au traitement conventionnel par les immunosuppresseurs rencontré chez 58 patients soit 44,6% des cas, ces données discordent avec l'étude française menée par Chloé M<sup>(19)</sup>, en 2013, où la cortico-dépendance et la cortico résistance sont les indications de 1<sup>er</sup> intention.

Pour la maladie de Crohn, les LAP étaient l'indication la plus fréquente dans notre étude, et ils représentaient la moitié des patients (50%).

Ces résultats sont similaires à ceux du travail Marocain en 2019 mené par El-Ouardi W<sup>(9)</sup> et différents de celui de Tunisien de Ksiaa M<sup>(245)</sup>.

### 5.3.2. Type de traitement

Dans notre étude l'Adalimumab a été plus fréquemment utilisé que l'IFX, avec une proportion de 58,5% (76 patients) contre 41,5% des cas (54 patients).

Nos résultats diffèrent avec ceux de l'étude menée par Chloé M<sup>(19)</sup>, où l'Infliximab est le premier anti TNF $\alpha$  utilisé avec une proportion de 74%, l'étude tunisienne de Ksiaa M. et al<sup>(245)</sup>, avec 75 % des cas sous Infliximab et 25 % sous Adalimumab et l'étude Marocaine en 2019 de El-Ouardi W<sup>(9)</sup> avec 59,4% des cas sous Infliximab et 40,6% sous ADA (Tableau 38).

L'IFX étant le premier anti TNF sur le marché, il semble logique qu'il ait été plus fréquemment utilisé dans les séries.

**Tableau 38** : Type de traitement anti-TNF $\alpha$  selon certaines études dans la littérature.

Auteurs	Année	Pays	Type de traitement (%)	
			ADA	IFX
Chloé M. (19)	2013	France	26	74
Ksiao M. et al (245)	2013	Tunis	25	75
El-Ouardi W. (9)	2019	Maroc	40,6	59,4
Notre étude	2021	Constantine	58,5	41,5

Dans le cas de notre travail, le choix de l'arme thérapeutique a été fortement influencé par la disponibilité du traitement. En effet, lorsque que les immunosuppresseurs étaient parfois non disponibles (période de la pandémie du Covid 19), la mise en route d'un traitement par combothérapie (avec le plus souvent l'IFX) étaient difficile, donc on préférait l'Adalimumab. De plus, le risque de pénurie de l'Infliximab (anti-TNF alpha qu'on préférait réserver pour les patients atteints la MC ayant des LAP, vu son efficacité prouvée dans la littérature dans cette indication), fait qu'on a utilisé plus fréquemment l'ADA.

### 5.3.3. Monothérapie ou combothérapie

Dans notre série, 50 de nos patients atteints de MICI soit 38,5%, étaient traités par combothérapie dont 47 patients sur 114 MC (soit 41,2% des cas) et 3 patients sur 16 RCH (soit 18,8%).

**Tableau 39**: La combothérapie selon certaines études.

Auteurs	Année	Pays	Combothérapie (%)
Chloé M (19)	2013	France	70,3
El-Ouardi W (9)	2019	Maroc	31,3
Notre étude	2021	Constantine	38,5

Nos résultats concordent avec l'étude menée par El-Ouardi W<sup>(9)</sup> en 2019 où 31,3% de leurs patients MICI sont traités par combothérapie mais il y a une discordance avec l'étude de Chloé M<sup>(19)</sup> où 70,3% des patients sont en bithérapie (Tableau 39). Ceci s'explique peut-être par le fait que la majorité des patients dans la série française de Chloé, sont sous IFX (tableau 38) ou la combothérapie est souvent adoptée, vu que le médicament est fortement immunogène.

Le bénéfice de la combothérapie est à la fois pharmacologique et immunologique. En effet, tous les anticorps monoclonaux ont un pouvoir immunogène qui peut conduire à la formation d'anticorps anti-médicament, ce qui a pour conséquences une perte de réponse et des réactions

allergiques. Il a été observé, dès les premiers travaux avec l'Infliximab, que les patients qui recevaient également un immunosuppresseur conventionnel développaient moins d'anticorps anti médicament que ceux traités par monothérapie<sup>(300)</sup>.

### 5.3.4.1. Combithérapie Infliximab associée à l'Immunosuppresseur

Dans notre série, sur 130 MICI sous anti-TNF alpha, 54 patients ont été traités par de l'Infliximab, dont 57.4% (31 cas, tous atteints de MC) ont bénéficiés d'un traitement par combithérapie.

Les résultats de l'essai SONIC ont constitué une avancée considérable dans la prise en charge des malades naïfs de tout immunomodulateur. Cet essai contrôlé randomisé a démontré que la combithérapie Infliximab associée à l'azathioprine était bien plus efficace que chacun de ces deux traitements pris isolément<sup>(211)</sup>. Lorsque l'on comparait l'efficacité de la combithérapie à celle de la monothérapie par l'Infliximab, la différence en termes de rémission sans corticoïdes à la semaine 26 restait significative dans la population globale de l'étude<sup>(301, 302)</sup>. Elle n'était plus significative chez les malades ayant des lésions endoscopiques au départ.

Chez les patients déjà en échec d'un traitement immunosuppresseur conventionnel, et candidats à l'Infliximab, l'analyse post hoc des essais CHARM<sup>(197)</sup>, contrôlés comme de nombreuses études observationnelles rétrospectives sont plutôt en faveur d'une supériorité de la combithérapie par rapport à la monothérapie par Infliximab.

Cet avantage est probablement lié à l'effet préventif de l'immunosuppresseur sur la formation d'ATI (anticorps anti Infliximab)<sup>(301)</sup>.

### 5.3.4.2. Combithérapie Adalimumab associée à l'Immunosuppresseur

Dans notre série, sur 130 MICI sous anti-TNF alpha, 76 patients ont été traités par de l'Adalimumab, 25% (n=19) d'entre eux ont bénéficié d'un traitement par combithérapie, dont 84,2% étaient atteints de MC contre 15,8% des cas atteints de RCH.

L'essai contrôlé randomisé DIAMOND<sup>(303)</sup> (essai multicentrique japonais) a comparé la monothérapie par Adalimumab à son association à l'azathioprine chez des malades naïfs de tout immunomodulateur. Le taux de réponse endoscopique à la semaine 26 était significativement plus élevé dans le groupe combithérapie que dans le groupe monothérapie (84,2 % et 63,8 % respectivement). Ainsi, les analyses post hoc des données des essais randomisés n'ont pas identifié de supériorité de la combithérapie par rapport à l'Adalimumab en monothérapie<sup>(301, 304)</sup>.

### 5.4. Caractéristiques évolutives post-thérapeutiques

Dans notre série de 130 patients atteints de MICI (MC + RCH) mis sous TRT anti-TNF alpha, nous avons enregistré 19 échecs après un 1 an de traitement dans 14,6% des cas (les Figures 134 et 135 et le Tableau 40 sont un récapitulatif des différents types de réponses et échecs observés dans notre série après un an de traitement).

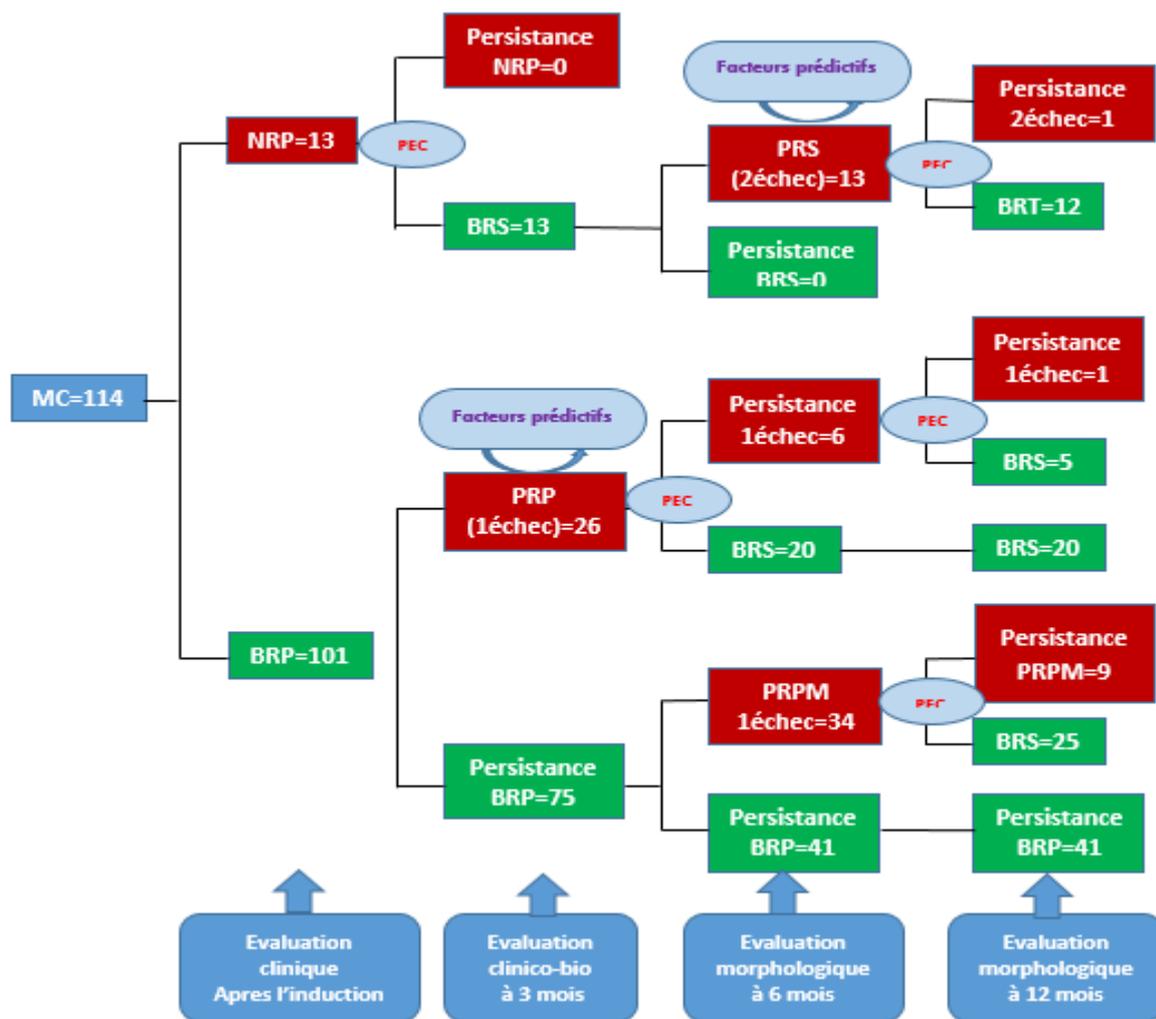


Figure 134: Algorithme de l'évaluation post thérapeutique durant une année de MC dans notre série.

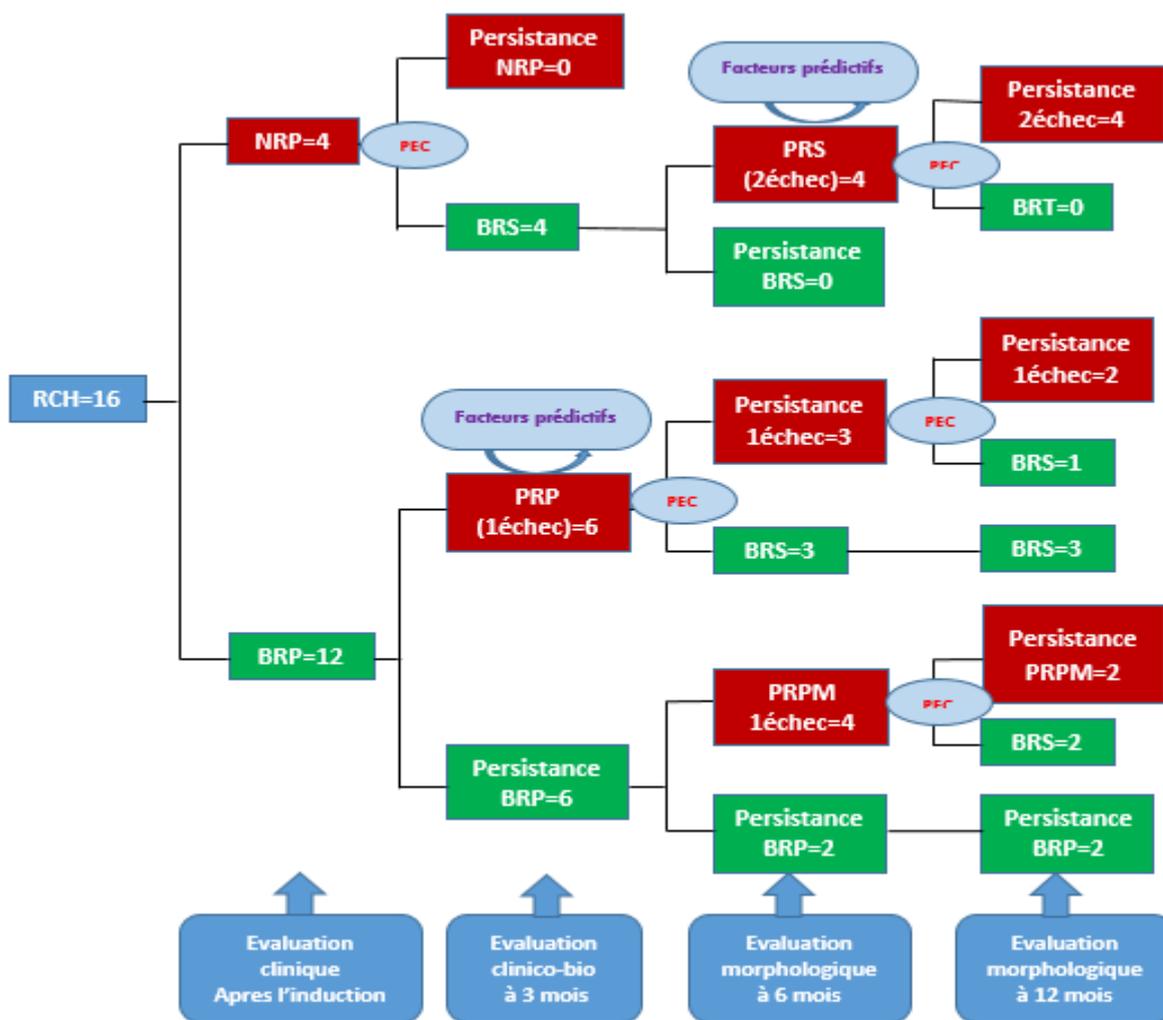


Figure 135: Algorithme de l'évaluation post thérapeutique durant une année de RCH dans notre série.

Tableau 40: Chronologie de l'évaluation post thérapeutique selon le type de MICI dans notre série.

Evaluation post thérapeutique	Après traitement				
	Après traitement d'induction (clinique)	A 3 mois (clinico-biologique)	A 6 mois (morphologique)	A 12 mois (endoscopique)	
MC (114)	Echec	13 (11,4%)	26 (22,8%)	53 (46,5%)	11 (9,6%)
	Bonne réponse	101 (88,6%)	88 (77,2%)	61 (53,5%)	103 (90,4%)
RCH (16)	Echec	04 (25,0%)	06 (37,5%)	11 (68,7%)	08 (50,0%)
	Bonne réponse	12 (75,0%)	10 (62,5%)	05 (31,3%)	08 (50,0%)

Durant cette année pendant laquelle nous avons suivis nos patients, nous avons répertoriés plusieurs types d'échecs au traitement parmi lesquels, 17 patients soit 13,1% des cas ont présentés une non réponse primaire (après le traitement d'induction) dont 4,6% des cas sous ADA et 8,5% sous IFX et 32 patients soit 24,6% des cas ont présentés un première échec (perte de réponse primaire) qui survient après 3 mois de traitement, dont 22,4% des cas étaient sous ADA et 27,8% sous IFX.

Notre échec au cours du suivi est maximum à 6 mois de traitement, 64 patients soit 49,2% des cas, avec un taux d'échec nettement plus élevé pour la RCH (68,8%) que pour la MC (46,5%).

Pour débiter notre discussion sur l'évaluation des différents types de réponses après un TRT à base d'anti TNF alpha (en mono ou combothérapie). Nous avons fait une revue exhaustive de la littérature à travers laquelle il ressort que la majorité des études se sont intéressées aux patients porteurs de maladie de Crohn uniquement (surtout avant 2019 qui correspond à la période de notre étude, après cette date, il y a eu introduction dans toutes les séries publiées de nouvelles molécules associées ou non aux anti-TNF alpha). Par ailleurs le nombre restreint de nos patients RCH (seize), rendrait les résultats pris isolément, impossible à extrapoler et à exploiter et pour ces raisons nous avons réservé notre discussion uniquement pour les patients porteurs d'une maladie de Crohn sous anti TNF alpha.

#### 5.4.1. Non réponse primaire

Dans notre étude, nous retrouvons un taux de non réponse primaires (réponse clinique après un traitement d'induction par les anti-TNF alpha) proche de celui des études menées par Chloé M<sup>(19)</sup> et Schnitzler F<sup>(305)</sup>, (3,7% et 10.9% respectivement contre 11.4% dans notre population d'étude). Ce qui n'est pas le cas du travail Marocain mené par El-Ouardi W<sup>(9)</sup> en 2019, puisque parmi ses 32 patients atteints de MC, aucun patient n'avait présenté une non réponse primaire (ceci étant dû probablement au faible effectif de patients sous anti TNF alpha dans sa série) (Tableau 41).

**Tableau 41:** Non réponse primaire selon certaines études dans la littérature.

Auteurs	Année	Pays	Non réponse primaire (%)
Schnitzler F(305)	2009	Belgique	10.9
Chloé M(19)	2013	France	3,7
El-Ouardi W(9)	2019	Maroc	00
Notre étude	2021	Constantine	11.4

À noter que dans notre série, la non réponse primaire est fonction du type de traitement anti-TNF alpha (3,5% des cas sous ADA et 7,9% sous IFX), ce qui est inférieur aux études suscitées, puisque pour le travail de Chloé M<sup>(19)</sup>, elle est de 15.6% pour les patients sous ADA et 13.0% pour ceux sous IFX et dans l'étude de Schnitzler F<sup>(305)</sup>, sur 614 patients atteints de MC, tous sous IFX, elle est de 10,9% des cas. Les échecs primaires étaient définis dans son étude comme étant les patients sans réponse clinique, après les deux premières injections d'IFX (Tableau 42).

**Tableau 42:** Non réponse primaire selon le type de traitement dans certaines études de la littérature.

Auteurs	Année	Pays	Non réponse primaire (%)	
			IFX	ADA
<b>Schnitzler F(305)</b>	2009	Belgique	10,9	/
<b>Chloé M(19)</b>	2013	France	13.0	15.6
<b>El-Ouardi W(9)</b>	2019	Maroc	00	00
<b>Notre étude</b>	2021	Constantine	<b>8,5</b>	<b>4,6</b>

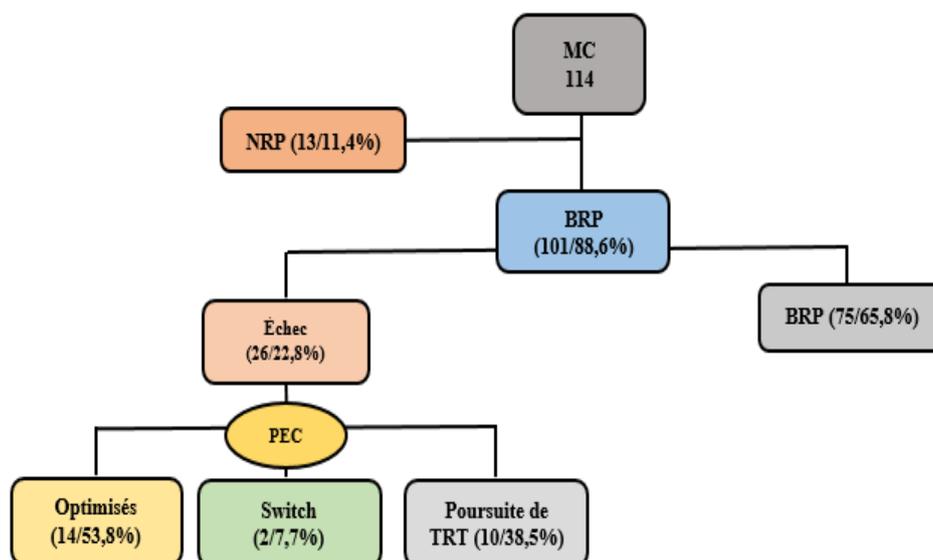
La différence des résultats de non réponse primaire observés dans ces différentes études est probablement en rapport avec le nombre de patients variable selon les études et le type d'anti-TNF alpha utilisé qui est différent.

#### 5.4.2. Perte de réponse

- **Evaluation clinico-biologique** : à 3 mois de traitement anti-TNF alpha.

La discussion de la perte de réponse ne concerne que les patients ayant initialement répondu au traitement lors de la phase d'induction, soit 101 patients (88,6% des cas) dont 59 patients (51,7%) sous ADA et 42 patients (36,9%) sous IFX. En effet les patients non répondeurs primaires (après traitement d'induction) ont tous favorablement évolué à 03 mois (cliniquement et biologiquement).

Parmi ces 101 bon répondeurs primaires, 75 patients (65,8%) de notre série avaient présentés une bonne réponse clinico-biologique à 03 mois, dont 41,2% des cas sous ADA et 24,6% sous IFX, et 26 patients soit 22,8% des cas avaient présentés une **perte de réponse (1er échec)**, dont 10,5% des cas sous ADA et 12,3% sous IFX (Figure 136).



**Figure 136:** Algorithme d'évaluation thérapeutique de MC à 3 mois dans notre série.

Dans notre série, sur les 114 MC traitées, quatre-vingts soit 77,2% des patients avaient une bonne réponse clinico-biologique à 3 mois (74 PBRP+13RS).

Ces données concordent avec les résultats de l'étude Marocaine menée par El-Ouardi et al<sup>(9)</sup> en 2019, qui retrouvait que 78,1% des patients traités étaient en bonne réponse clinico-biologique à 3 mois. C'est le cas aussi de l'étude française en 2013 menée par Chloé et al<sup>(19)</sup>, où 72,7% de ces patients avaient présenté une bonne réponse clinico-biologique (bien que pour les deux études française et marocaine, l'évaluation biologique a été faite par la CRP + calprotectine fécale alors que dans notre étude, elle a été réalisée par la CRP seulement).

- **Évaluation morphologique à 6 mois de traitement anti-TNF alpha :**
  - Rémission radiologique pour la MC (jugée sur une échographie abdominale faite par le même radiologue expert, voir entéro-IRM) estimée à **65,8%** des cas (pas de fistules, pas d'abcès, pas de sténoses ni réaction inflammatoire...).
  - Rémission endoscopique pour la MC est objectivée par :
    - Score CDEIS = 30 patients (44,2%).
    - Score de Rutgeerts chez les patients opérés = 31 patients (67,4%).

Au total, la cicatrisation muqueuse complète à l'endoscopie à 6 mois, a été observée chez 61 patients soit 53,5% des cas contre 53 patients soit 46,5% des cas qui avaient présentés un échec endoscopique (perte de réponse), dont deux avaient refusé l'exploration endoscopique (considéré comme échec d'après l'évaluation radiologique).

Nos résultats ne concordent pas avec le travail belge, mené en 2009 par Schnitzler F et al<sup>(305)</sup>, où seulement 21,6% des patients avaient un échec endoscopique à 6 mois.

Le pourcentage d'échec paraît élevé à 6 mois de traitement, justifié probablement par la précocité de l'évaluation endoscopique. En effet, pour juger de l'efficacité du traitement anti-TNF $\alpha$  sur la cicatrisation de la muqueuse il faut plus de temps, comme en témoigne les résultats de nombreuses études de la littérature (Tableau 43), qui repoussent le contrôle endoscopique à 1 an. Ces dernières par contre, s'appuient sur une évaluation radiologique précoce (avant 6 mois de traitement anti-TNF alpha), par une échographie abdomino-pelvienne.

**Tableau 43:** Evaluation radiologique précoce de la réponse thérapeutique pour la MC dans certaines études.

Auteurs	Année	Pays	Rémission radiologique par l'échographie (%)
Orlando S et al(306)	2018	Italie	75,2
Paredes J et al(307)	2019	Espagne	66,7
Zorzi F et al(308)	2020	Italie	85
Laterza L et al(309)	2021	Italie	70
Devoogd F et al(310)	2022	Pays-Bas	77,5
Chen YJ et al(311)	2022	Chine	66,7
<b>Notre étude</b>	2021	Constantine	<b>65,8</b>

Ces données de la littérature dans le tableau sus cités vont dans le même sens que les nôtres (65,8% de nos patients étaient en rémission radiologique à 6 mois de traitement anti-TNF alpha).

L'utilisation de l'échographie pour la surveillance des maladies inflammatoires est recommandée pour l'évaluation de la maladie iléale, la recherche de complications (abcès, fistules, sténoses) et la récurrence post opératoire de la MC iléocolique. Elle est suggérée pour le suivi de patients asymptomatiques (ECCO 2018) et est mentionnée comme une alternative à l'endoscopie dans l'évaluation de la réponse au traitement.

Elle répond pourtant aux nécessités du «suivi serré» comme seul examen morphologique non invasif, complémentaire du couple CRP/Calprotectine, dont l'efficacité est proche de celle des examens invasifs. Les seules limites de l'échographie sont les lésions non accessibles, habituellement le grêle proximal, les lésions pelviennes profondes, et le rectum<sup>(312)</sup>.

La rapidité de la réponse échographique (dès la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement), sa corrélation avec la réponse à un an, et la valeur donnée à la cicatrisation transmurale, pourraient accélérer l'optimisation thérapeutique dont le but est de diminuer le recours aux corticoïdes et à la chirurgie, ainsi que le nombre de l'hospitalisations<sup>(313)</sup>.

Mais, il manque encore des données prospectives, avec des scores échographiques reproductible pour valider définitivement la réponse échographique versus la réponse IRM ou endoscopique et plusieurs études sont en cours dans cette optique<sup>(310)</sup>.

On peut penser que les prochaines recommandations ECCO seront plus favorables à cette technique et elles pourraient valider définitivement son utilisation à venir.

- **Evaluation endoscopique à une année de traitement anti-TNF $\alpha$  :**

Une cicatrisation muqueuse complète objectivée à l'endoscopie a été observée dans notre série, chez 103 patients (90.3%) porteurs d'une maladie de Crohn après un an de TRT à base d'anti TNF alpha et l'échec endoscopique (perte de réponse) a été noté chez 11 patients soit 9.7 % des cas, dont 08 patients (07%) sous ADA et 03 patients (2.6%) sous IFX

Nos résultats en terme d'échec à un an de traitement sont légèrement inférieurs aux résultats de l'étude Marocaine en 2019 menée par El-Ouardi W<sup>(9)</sup>, et le travail Belge de Schnitzler F et al<sup>(305)</sup>, où l'échec ou la perte de réponse à un an était présents chez 12,5% et 19,1% des cas respectivement. C'est le cas aussi du travail tunisien mené par Ksaa M. et al<sup>(245)</sup>, qui rapporte un taux d'échec très important à un an (31,2%).

Par contre, nos résultats concordent avec l'étude française menée par Chloé M<sup>(19)</sup>, en 2013, où constate un taux d'échec au cours du suivi des patients à peu près similaire au nôtre (9%) (Tableau 44).

Par ailleurs dans notre travail, le pourcentage d'échec à un an est supérieur sous ADA que sous IFX (sans signification épidémiologique (P= NS) et même dans les autres séries internationales).

**Tableau 44:** Perte de réponse à S52 de traitement pour MC dans certaines études.

Auteurs	Année	Pays	Perte de réponse à S 52 (%)
Schnitzler F et al(305)	2009	Belgique	19,1
Chloé M(19)	2013	France	9
Ksaa M. et al(245)	2013	Tunis	31,2
El-Ouardi W(9)	2019	Maroc	12,5
<b>Notre étude</b>	2021	Constantine	<b>9,6</b>

Cette différence de perte de réponse au cours du suivi pourrait s'expliquer par la sévérité et le profil évolutif variable, de la maladie de Crohn dans les différents pays, par une prise en charge et un recours aux biothérapies plus précoces d'une série à l'autre et enfin par des effectifs de patients différents dans les études sus-cités.

### 5.4.3. Facteurs prédictifs de l'échec aux anti-TNF alpha

Les facteurs significativement associés à l'échec des anti-TNF dans notre série étaient :

- **La topographie iléo-colique (16,7% d'échec)** avec un risque d'exposition de 1,08 fois supérieur (OR=1,08). Ainsi la perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) était faiblement corrélée avec la topographie de la maladie de Crohn ( $r=0,50$ ,  $P=0,003$ ). Le travail de El Ouardi W<sup>(9)</sup> et de Chloé<sup>(19)</sup> identifient également la topographie iléo-colique comme un facteur de risque d'échec.
- **Le caractère simultanément sténosant et pénétrant de la MC (9,6% d'échec)** La perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) était corrélé positivement avec le phénotype de la MC ( $r=0,69$ ,  $P=0,0001$ ). Les patients qui avaient un phénotype associé (sténosant et pénétrant) ont un risque d'exposition à la perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) 1,6 fois supérieur à celui des patients avaient les autres phénotypes (OR=1,62). Dans le travail d'El Ouardi<sup>(9)</sup> et de Chloé<sup>(19)</sup>, c'est le phénotype inflammatoire de la maladie qui est identifié comme facteur de risque.
- **la présence des lésions anopérinéales (12,3% d'échec)** : la persistance de la perte de réponse était corrélé positivement avec la présence des lésions anopérinéales ( $r= 0,73$ ,  $P=0,0001$ ). Les patients qui avaient des lésions anopérinéales ont un risque d'exposition à la persistance du 1<sup>er</sup> échec 2,2 fois supérieur à celui des patients sans lésions anopérinéales (OR=2,06). Les travaux de Bertha M et al<sup>(262)</sup> et de Chloé<sup>(19)</sup> identifient également les LAP comme facteur de risque.
- **La monothérapie (14,9% d'échec)** La perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) dans notre série était corrélé positivement avec la combothérapie ( $r=0,54$ ,  $P=0,0001$ ). La Perte de réponse (1<sup>er</sup> échec) tendait à être plus élevée chez les patients qui étaient sous monothérapie avec un risque d'exposition 3,5 fois supérieur à celui des patients étaient mise sous la combothérapie (OR=3,57). L'essai SONIC<sup>(211)</sup> et CHARM<sup>(197)</sup> pour l'IFX et l'essai DIAMOND<sup>(302)</sup> pour l'ADA ont prouvés que la monothérapie (anti TNF seul, sans AZT) est un facteur prédictif d'échec au TRT.

Dans notre analyse, le sexe et le tabac ne représentaient pas un facteur prédictif d'échec au traitement anti-TNF $\alpha$ , dans la maladie de Crohn.

Dans l'étude de Schnitzler F et al<sup>(305)</sup>, on note une plus grande proportion de patients fumeurs avec 47.8% des cas et 36% dans l'étude de Chloé M<sup>(19)</sup>. Il ressort de ces travaux que le tabac est un des critères prédictifs d'évolution défavorable (recours aux IS, chirurgie...)<sup>(314)</sup>.

Par ailleurs, une prédominance féminine a été rapportée par les deux études suscitées (61% et 56% respectivement). Toutefois, le sexe féminin n'est pas rapporté dans la littérature comme facteur pronostic établi dans la MC.

Les résultats sont discordants dans la littérature concernant la durée d'évolution de la maladie de Crohn, avant l'instauration d'un TRT par biothérapie et la survenue d'un échec au traitement. Nos résultats sont cependant concordants avec l'étude de Schnitzler F et al<sup>(305)</sup> et l'étude de Chloé M<sup>(19)</sup> sur cet aspect, puisqu'ils n'identifient pas la durée d'évolution de la maladie avant de débiter le TRT comme un facteur prédictif d'échec.

Par contre, de nombreuses études rapportent une moindre efficacité des anti-TNF $\alpha$  lorsque les durées d'évolution avant leurs instaurations sont longues. C'est le cas de l'étude ACCENT I pour l'IFX<sup>(194)</sup> et l'étude de CHARM<sup>(197)</sup> pour l'ADA avec un suivi moyen d'un an sous anti-TNF. Cette différence est peut-être en rapport avec des définitions de succès et d'échec qui ne sont pas toujours les mêmes entre les études rétrospectives et prospectives. Les critères étant plus stricts dans les études prospectives, souvent basés sur un score d'activité de la maladie non utilisé en pratique clinique courante.

Au cours de la RCH les données sont moins nombreuses pour analyser les facteurs de l'échec au traitement anti-TNF $\alpha$ . Dans notre étude, il ressort que le sexe masculin et la topographie pancolique sont les principaux facteurs prédictifs de la perte de réponse qui représentaient 25% et 31,3% des cas respectivement. Ces données sont presque compatibles à l'étude française menée par Chloé M<sup>(19)</sup>, en 2013.

#### **5.4.4. Effets indésirables liées à l'anti TNF alpha**

Le risque d'effets secondaires est identique quel que soit l'anti-TNF $\alpha$  considéré puisqu'il s'agit généralement d'effets liés à la classe du médicament.

Dans notre étude, 30 patients soit 23,1% des cas ont présenté des effets secondaires, dont 93,3% de type dermatologique et 6,7% type hépatique.

La majorité des cas (83,3%) avaient présenté des intolérances minimales, qui avaient bien évolués après un traitement symptomatique, par contre 5 patients soit 16,7% des cas avaient présenté des effets secondaires sévères dont trois (60%) de type hypersensibilité sévère et 2 patients (40%), une hépatite grave nécessitant un arrêt définitif avec switch de l'anti-TNF alpha.

Nos résultats concordent avec les résultats des différentes études de la littérature où les patients développent rarement les effets secondaires (surtout graves) et ce vu la prémédication

recommandé et la surveillance rigoureuse adoptée avant la mise en route des anti-TNF $\alpha$ , et que nous avons suivi scrupuleusement dans notre travail.

A titre d'exemple, dans l'étude de El-Ouardi W<sup>(9)</sup>, 10% des patients avaient développé des réactions dermatologiques locales bénignes, dont trois (9.37%) avait nécessité l'arrêt du traitement.

Par contre, dans l'étude de Duron C. et Buisson A<sup>(315)</sup>, 80% des patients ont développés des effets secondaires (Tableau 45).

**Tableau 45:** Effets secondaires liées à l'anti-TNF alpha dans la littérature.

Auteurs	Année	Pays	Effets secondaires (%)
Duron C. et Buisson A(315)	2013	France	80
El-Ouardi W(9)	2019	Maroc	10
Notre étude	2021	Constantine	23,1

#### 5.4.5. Optimisation du traitement anti-TNF $\alpha$

En cas de perte de réponse au traitement anti-TNF $\alpha$ , trois options thérapeutiques sont possibles : augmenter la posologie de l'anti-TNF, diminuer l'intervalle entre les injections (communément appelé l'optimisation), changer d'anti-TNF (switcher) ou changer de classe thérapeutique (swaper) qui malheureusement n'est pas possible chez nous vu la non disponibilité en Algérie à ce jour, d'autres médicaments.

1. Dans notre étude, le recours à l'optimisation à 3 mois, pour les 32 patients MICI (MC + RCH) qui avaient présentés une perte de réponse (28,3%) a été nécessaire chez 22 cas soit 68,8%.

Ce qui contraste avec le travail menée par Sandborn WJ<sup>(227)</sup> en 2011, ou seulement 27% des patients atteints de MC sous ADA, nécessitaient un raccourcissement de l'intervalle entre les injections.

C'est le cas aussi de nombreuses études, comme celle de Schnitzler F<sup>(305)</sup>, où 50% des patients ayant une MC sous IFX étaient optimisés, (parmi lesquels 39.6% consistaient en un rapprochement des injections), celle de Chaparro M<sup>(316)</sup> où 41% des MC sous IFX bénéficiaient d'une escalade de dose et de l'étude de Chloé M<sup>(19)</sup>, 40% des patients sont optimisés (Tableau 46).

**Tableau 46:** Optimisation de traitement anti-TNF alpha selon certaines études.

Auteurs	Année	Pays	Optimisation (%)
<b>Schnitzler F(305)</b>	2009	France	50
<b>Sandborn WJ(227)</b>	2011	USA	27
<b>Chaparro M(316)</b>	2011	USA	41
<b>Chloé M(19)</b>	2013	France	40
<b>Notre étude</b>	2021	Constantine	<b>68,8</b>

La discordance de nos résultats avec la plupart des études, est peut-être due au fait que dans les études européennes et américaines, on décide d'optimiser, de switcher, ou de swaper après un monitoring par dosage du taux d'anti TNF dans le sang et des AC anti ADA ou anti IFX. L'optimisation dans notre série n'est pas guidée par un monitoring, ce qui explique qu'on a un nombre de malades plus important qui nécessitent une optimisation.

2. L'efficacité de l'optimisation à **6 mois** de traitement dans notre série, est de **81,8%**. On remarque que dans un sous-groupe de 10 patients (31,2%) en perte de réponse à 3 mois, la poursuite du même protocole thérapeutique, sans optimisation (décision collégiale en RCP MICI, risque de pénurie du médicament), avait permis à la moitié des patients d'avoir une bonne réponse dans les 3 mois suivant. Ceci se justifie probablement par l'efficacité retardée de l'anti-TNF $\alpha$ .

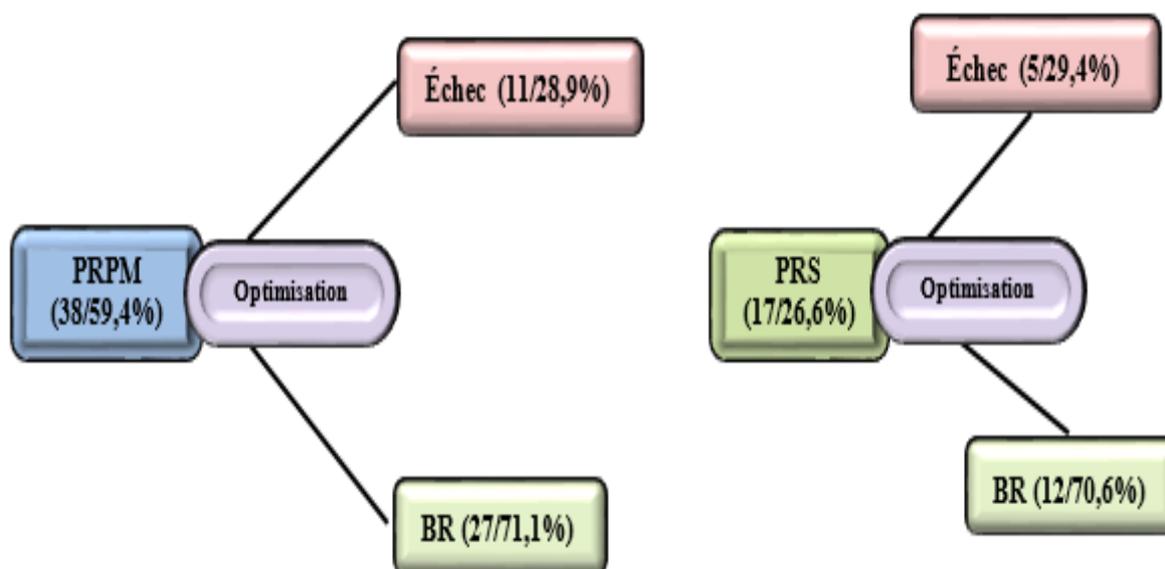
Après 6 mois de traitement par l'anti TNF alpha chez nos patients MICI, 64 patients soit 49,2% des cas avaient présentés, un échec endoscopique et le recourt à l'optimisation a été nécessaire chez 60 d'entre eux.

Parmi ces 64 patients en échec (figure 137), **38** avaient une perte de réponse primaire endoscopique. Dont 71,1% avaient retrouvé une bonne réponse (témoins de l'efficacité de l'optimisation thérapeutique), **17** patients (26,6%) avaient présenté un échec secondaire, dont 12 ont été optimisés parmi lesquels 70,6% des cas avaient bien évolués et **9** patients (14,1%) ayant présentés un échec à l'optimisation (persistance de la perte de réponse ou 1<sup>er</sup> échec). On a décidé de maintenir l'optimisation chez 07 patients (33,3%) avec 100% d'efficacité et les 2 autres patients atteints de MC compliqués, ont été orientés vers la chirurgie après la mise en condition.

Il n'y a pas d'étude dans la littérature qui a évalué endoscopiquement à 6 mois ses patients, ce qui explique que l'on n'ait pas fait d'études comparatives avec la nôtre après 6 mois de TRT.

En fait, pour les experts qui ont suivis les patients MICI sous anti TNF alpha jusqu'à 6 mois de TRT avec un bon monitoring de surveillance et le dosage de la calprotectine fécale, il semble précoce de rechercher la cicatrisation muqueuse à 6mois et ils l'a reportent à 12 mois de TRT.

Par contre dans notre série, vu l'absence d'une surveillance rigoureuse par des paramètres biologiques efficaces, non disponible à notre niveau, une évaluation endoscopique à 6 mois, bien qu'invasive nous a semblé nécessaire pour une meilleure prise en charge de nos patients.



**Figure 137** : Algorithme de l'efficacité de l'optimisation en cas de l'échec au traitement.

- Le jugement de l'efficacité a été fait à 12 mois de traitement, basé sur l'évaluation endoscopique et nos résultats retrouvent un taux d'échec thérapeutique à 1 an de 50% pour les RCH et de 9.6% pour les MC.

Dans la littérature (9, 19, 245, 305), le taux d'efficacité thérapeutique à un an dans la MC est plus de 70%. On remarque que malgré l'absence de monitoring (dosage des AC anti médicament et le dosage du taux sanguin de l'anti TNF) et l'absence de calprotectine fécale marqueur de l'inflammation, on a eu un taux de réponse clinico-biologique et endoscopique à un an très satisfaisant pour la maladie de Crohn (90.4%) et médiocre pour la RCH malgré les optimisations et les switches. En rapport probablement à un recours tardif à la chirurgie chez ces patients RCH qui étaient pour la plupart en poussée sévère.

---

## **VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

---

## VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les MICI sont des pathologies digestives chroniques, fréquentes, graves et invalidantes. Elles nécessitent une prise en charge pluri-professionnelle adaptée à chacun des patients. Leur incidence est faible dans notre pays.

L'essor des biothérapies a représenté une avancée thérapeutique majeure dans le traitement médicamenteux des formes sévères de MICI. L'Infliximab (Rémicade), chef de file des médicaments anti-TNF $\alpha$ , bénéficie aujourd'hui d'un recul de plus vingt ans dans le traitement de la MC et, plus récent, dans le traitement de la RCH ainsi pour l'Adalimumab. L'utilisation enfin des anti-TNF $\alpha$  est possible au cours de la grossesse et de l'allaitement.

L'objectif de ce travail était d'évaluer les différents types de réponse obtenue chez nos patients traités par la biothérapie, déterminer la tolérance et ressortir les facteurs prédictifs de perte de réponse, selon le type de la MICI (MC/RCH).

Les caractéristiques cliniques des MICI de notre série sont pratiquement similaires à celles retrouvées dans la littérature. Cependant des points sont à souligner, la rectocolite hémorragique pancolite est la localisation la plus représentée chez nos patients. Les lésions anopérinéales de notre série étaient plus associées à une maladie de Crohn iléocolique. Le phénotype pénétrant et sténosant était le plus présent chez nos patients atteints la MC. Les manifestations extra-digestives dominées par les manifestations ostéo-articulaires sont plus présentes dans le cadre d'une MICI étaient objectivés dans notre travail.

Par contre les caractéristiques thérapeutiques des MICI de notre travail sont incompatibles avec certaines études publiées. L'indication principale de l'anti-TNF $\alpha$  est l'échec au traitement conventionnel par l'immunosuppresseur (Imurel), où les lésions anopérinéales sont les plus indiquées au traitement pour la MC. L'ADA est le traitement le plus utilisé dans notre série présenté chez **58,5%** des cas et seulement **38,5%** des patients étaient misent sous combothérapie (association avec l'azathioprine).

Les effets secondaires causés par le traitement anti-TNF $\alpha$  sont rares dans notre travail avec seulement **23,1%** des cas dominés par les effets dermatologiques (hypersensibilités) dont **80%** des patients étaient sous IFX. **16,7%** des patients avaient une intolérance sévère dont **3/4** des cas en rapport à l'IFX.

Ce travail prospectif rapporte un taux d'échec du traitement anti-TNF $\alpha$  à **14,6%** des cas. Le recours à une optimisation du traitement anti-TNF $\alpha$  chez **30%** de nos patients permet d'éviter

un grand nombre d'échec chez **81,8%** des patients optimisés où l'optimisation du traitement par l'ADA semble permettre d'éviter plus d'échec que l'IFX, pour un coût moindre.

Les facteurs prédictifs de perte de la réponse des anti-TNF $\alpha$  dans notre série étaient le type de la MICI (surtout pour la RCH), type de traitement (beaucoup échec avec l'ADA), la topographie iléo-colique et le caractère sténosant-pénétrant de la MC ainsi que ces chances de succès pour les LAP, anti-TNF $\alpha$  de 1ère ligne par l'IFX et la combothérapie. Ils sont compatibles avec la littérature sauf pour le sexe qui n'est pas significative dans nos patients.

Par contre, les facteurs prédictifs de l'échec à l'optimisation dans notre série sont les même par rapport les facteurs de la perte de réponse. Peu d'étude étudiant ces facteurs dans la littérature.

L'utilisation des biothérapies chez nos patients ont permis d'obtenir et de maintenir la rémission clinique et morphologique d'une part et de réduire les besoins en corticoïdes et la durée d'hospitalisation ainsi que le recours à la chirurgie d'autre part.

Si l'efficacité et la tolérance des anti-TNF $\alpha$  sont actuellement bien démontrées surtout pour l'Infliximab, de nombreuses questions restent toujours en suspens (la durée du traitement, associations médicamenteuses, stratégies thérapeutiques...).

Les difficultés rencontrées au cours de notre travail sont :

- Un échantillonnage réduit des patients atteints de la rectocolite hémorragique.
- Le non disponibilité des marqueurs biologiques spécifiques (la calprotectine fécale, thérapie Drug Monitoring) nécessaire pour guider la prise en charge thérapeutique car coûteuse et non remboursable par la sécurité sociale.
- L'évaluation thérapeutique (clinico-biologique et morphologique) des patients durant le période de la pandémie Covid 19 était difficile (test antigénique est obligatoire).
- La pénurie des anti-TNF type ADA et IFX et sa substitution pour les biosimilaires avant affecte une notre recrutement.

Nos perspectives sont :

- Notre travail mérite un développement plus large par des cohortes nationales afin de mieux évaluer l'efficacité des anti-TNF $\alpha$  et les modalités de surveillance sous nos climats.
- Standardiser l'échographie abdominopelvienne couplée à la biologie (CRP +/- calprotectine fécale) dans la surveillance per-thérapeutique comme moyen non invasif.

## VI. CONCLUSION et PERSPECTIVES

---

- Rendre accessible le contrôle par le TDM (taux résiduel et AC anti-médicament) afin de guider la prise en charge des MICI en évitant des optimisations inutiles ce qui aura un impact pharmaco-économique dans nos établissements sanitaires.
- Nous souhaitons la création d'un registre national des MICI afin d'avoir des données épidémiologiques précises dans une meilleure perspective thérapeutique des plates-formes sanitaires et donc une meilleure prise en charge de cette pathologie.

---

## **VII. ANNEXES**



➤ **MANIFESTATIONS EXTRADIGESTIVES :** oui  non

\*Articulaires : non  oui  , type :

\*Oculaires : non  oui  , type :

\*Hépatobiliaires : non  oui  , type :

\*Dermatologiques : non  oui  , type :

\*Autres :

➤ **INDICATION AU TRT anti TNF $\alpha$  :**

- Échec au TRT conventionnel ou résistance
- Intolérance au TRT
- LAP
- Haut risque de récurrence post op
- Manifestations extra digestives  ; type :
- Autres

**Type de TRT :**

Infliximab (IFX)  Adalimumab (ADA)

Combothérapie : oui  non

**Date de début du TRT :**

**Évaluation pré-thérapeutique :**

⇒ Maladie de Crohn :  Index d'Harvey Bradshaw : < 4 Inactive   
 4 – 8 Minimale   
 8 – 12 Modérées   
 >10 sévère

⇒ RCH : Score Mayo total : 2-5 Légère   
 4- 8 Modérée   
 > 9 Sévère

⇒ Albuminémie : < 25g/l  25 – 35g/l  > 35g/l

⇒ CRP :

**Bilan pré-anti TNF  $\alpha$  :**

- TBC :  
 ATCD personnel : non  oui  ; localisation :  
 ATCD familial : non  oui  ; localisation :  
 Cicatrice d'IDR : non  oui   
 Télé thorax :  
 Quantiférons :

Si TBC latente : chimio-prophylaxie de type /pendant :

RH  INH  RZ

3mois  9mois  2mois

- Examen gynécologique + Frottis cervico vaginal
- Examen dermatologique
- Examen stomatologique + panoramique dentaire
- Bilan biologique standard :
- Sérologie virale : VHB  VHC  HIV
- Vaccination : VHB  Grippe  pneumocoque

➤ **EFFETS SECONDAIRES :**

Réaction d'hypersensibilité : non  oui  Date de survenue (en semaine) :  
S

Type : Dermatologique  Hépatique  Rénale  Hématologique

CAT : arrêt TRT  poursuite

	Non	oui	type
Rhumatologique			
Ophthalmologique			
Infection			
Pancréatique			
Cardiaque			
Neuropsychique			
Autres			

➤ **REPONSE AU TRT anti TNF $\alpha$  D'INDUCTION :**

❖ **S12 (3mois) :** Réponse clinique :

Rémission clinique : oui  non

⇒ **Maladie de Crohn :** Index d'Harvey Bradshaw : < 4 Inactive   
 4 – 8 Mimine   
 8 – 12 Modérée   
 >12 Sévère

⇒ **RCH :** Score Mayo total : 2-5 Légère   
 6- 8 Modérées   
 >9 Sévère



8 – 12 Modérées

>12 sévère

Évaluation morphologique : Radiologique :

Endoscopique :

⇒ **RCH** : Score Mayo total : 2-5 Légère

6- 8 Modérées

>9 Sévère

**Score Mayo endoscopique :** 0            1            2            3

Réponse biologique :

⇒ Albuminémie : < 25g/l       25 – 35g/l       > 35g/l

⇒ CRP :

⇒ FNS : GB=                      HB=                      PLQ=

⇒ Dosage de Calprotectine fécale : non       oui  ; taux à :

**Non réponse :**    Optimisation     augmenter la dose     réduire la durée

Switch     Chirurgie

---

## VIII. BIBLIOGRAPHIES

---

**VIII. BIBLIOGRAPHIES**

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot AJG. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. 2011;140(6):1785-94. e4.
2. Michetti PJRMS. Quatre atouts à ramener à votre cabinet sur les maladies inflammatoires de l'intestin. 2020;16(679):212-3.
3. Sartor RBJG. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. 2008;134(2):577-94.
4. Cortot A, De Chambrun GP, Vernier-Massouille G, Vigneron B, Rousseau CGJGceb. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: maladies génétiques ou de l'environnement? 2009;33(8-9):681-91.
5. Morel A, Wouessidjewe DJUJFFdp-GT-. La maladie de Crohn, épidémiologie, traitements actuels et en développement dont l'anticorps anti-intégrine alpha4beta7. 2014.
6. Chauveau A, Delaperrière N, Cholet F, Binard A, Youinou P, Renaudineau YJI-a, et al. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: quels autoanticorps choisir? 2009;24(1):24-31.
7. Louis E, Belaiche J, Reenaers CJPUF-H. Nouveautés dans la stratégie thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 2010:181-8.
8. Allez MJGceb. Utilisation pratique des anticorps monoclonaux anti-TNF au cours des maladies inflammatoires de l'intestin. 2008;32(5):467-77.
9. ELOUARDI W. PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE CROHN A L'ERE DES BIOTHERAPIES: EXPERIENCE DU SERVICE DE MEDECINE B CHU IBN SINA RABAT 2019.
10. Kwak M, Cha J, Ahn J, Chae M, Jeong S, Lee HJM. Practical strategy for optimizing the timing of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy in Crohn disease: A nationwide population-based study. 2020;99(10).
11. Lerebours E, Savoye G, Guedon CJGCB. Epidémiologie et histoire naturelle des MICI. 2003;27(Suppl 3):S76-S80.
12. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidder H, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO (I): Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. 2011;5(5):477-83.
13. Kirsner JBJJocg. Historical aspects of inflammatory bowel disease. 1988;10(3):286-97.
14. Morson B, Lockhart-Mummery HJL. Anal lesions in Crohn's disease. 1959;2(7112):1122-3.
15. Basu M, Asquith P, Thompson R, Cooke WJG. Proceedings: Oral lesions in patients with Crohn's disease. 1974;15(4):346-.
16. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele MJG. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. 1990;99(4):956-63.
17. Olaison G, Smedh K, Sjö Dahl RJG. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. 1992;33(3):331-5.
18. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts PJG. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. 1998;114(2):262-7.
19. Melchior C. Étude rétrospective de l'efficacité des traitements anti-TNF $\alpha$  et des stratégies d'optimisation dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 2013.
20. Oberhuber G, Stangl PC, Vogelsang H, Schober E, Herbst F, Gasche CJVA. Significant association of strictures and internal fistula formation in Crohn's disease. 2000;437(3):293-7.
21. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJJAoim. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. 2001;135(10):906-18.
22. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Vavricka BMP, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. 2011;106(1):110-9.
23. Bouguen G. Optimisation de la prise en charge de la rectocolite hémorragique: de la théorie à la pratique: Rennes 1; 2014.

- 
24. Wilks SJMTG. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. 1859;2(2):264-5.
  25. De Dombal FJPMj. Ulcerative colitis: definition, historical background, aetiology, diagnosis, naturel history and local complications. 1968;44(515):684.
  26. Moum B, Ekbom A, Vatn MH, Elgjo KJTAjog. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. 1999;94(6):1564-9.
  27. Joo M, Odze RDJTAjosp. Rectal sparing and skip lesions in ulcerative colitis: a comparative study of endoscopic and histologic findings in patients who underwent proctocolectomy. 2010;34(5):689-96.
  28. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen O, Binder VJSjog. Changes in extent of ulcerative colitis a study on the course and prognostic factors. 1996;31(3):260-6.
  29. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder VJG. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. 1994;107(1):3-11.
  30. Palli D, Trallori G, Saieva C, Tarantino O, Edili E, d'Albasio G, et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence Study. 1998;42(2):175-9.
  31. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder VJG. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. 1993;105(6):1716-23.
  32. Ekbom A, Helmick CG, Zack M, Holmberg L, Adami H-OJG. Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. 1992;103(3):954-60.
  33. Eaden J, Abrams K, Mayberry JJG. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. 2001;48(4):526-35.
  34. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RJG. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? 2001;48(3):430-4.
  35. Fumery M, Savoye G, Pariente B, Turck D, Gower-Rousseau CJH-G, Digestive O. Épidémiologie et histoire naturelle des maladies inflammatoires chroniques intestinales: 30 ans de registre EPIMAD. 2018;25(2):145-52.
  36. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder VJG. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. 2002;122(7):1808-14.
  37. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BNJAoim. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. 2000;133(10):795-9.
  38. Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, Coenen M, Chowers Y, Hibi T, et al. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. 2012;61(2):241-7.
  39. Peyrin-Biroulet L, Loftus Jr EV, Colombel J-F, Sandborn WJJAJoG. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. 2010;105(2):289-97.
  40. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet LJCg, hepatology. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. 2012;10(6):639-45.
  41. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TIJAJoG. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. 2005;100(12):2724-9.
  42. Duchesne C, Faure P, Kohler F, Pingannaud M-P, Bonnaud G, Devulder F, et al. Prise en charge des patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) en France: une enquête nationale auprès des gastro-entérologues libéraux. 2014.
  43. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor S, Baumgart D, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. 2013;7(7):556-85.
  44. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). 1996;39(5):690-7.
-

- 
45. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. 2006;101(7):1559-68.
  46. Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T, Merle V, Grandbastien B, Marti R, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988–1999). 2004;53(6):843-8.
  47. Sood A, Midha V, Sood N, Bhatia A, Avasthi GJG. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. 2003;52(11):1587-90.
  48. Thia KT, Loftus Jr EV, Sandborn WJ, Yang S-KJAJoG. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. 2008;103(12):3167-82.
  49. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne J-E, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. 2014;63(3):423-32.
  50. Hammada T LM, Boutra F et al. Aspects épidémiologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans une population algérienne. *J Afr Hépatol Gastroentérol*. 2011;5:293-302.
  51. Oussama ASB. étude épidémiologique et anatomopathologique de la maladie de Crohn dans l'EST algerien  
2017.
  52. A.Balamane NS, A.Benhabyles Quelques données épidémiologiques de la maladie de Crohn à Alger 2013.
  53. Bengtson M-B, Solberg C, Aamodt G, Jahnsen J, Moum B, Sauar J, et al. Clustering in time of familial IBD separates ulcerative colitis from Crohn's disease. 2009;15(12):1867-74.
  54. Klotz C, Dhooge M, Oudjit A, Barret M, Beuvon F, Chaussade S, et al. Prise en charge de la maladie de Crohn. 2015;44(4):411-7.
  55. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. 2001;357(9272):1925-8.
  56. Halfvarson J, Bresso F, D'Amato M, Järnerot G, Pettersson S, Tysk CJD, et al. CARD15/NOD2 polymorphisms do not explain concordance of Crohn's disease in Swedish monozygotic twins. 2005;37(10):768-72.
  57. Klotz C, Barret M, Dhooge M, Oudjit A, Chaussade S, Coriat R, et al. Rectocolite hémorragique: conduite diagnostique et prise en charge thérapeutique. 2015;44(2):144-9.
  58. Sartor RBJNcpG, hepatology. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. 2006;3(7):390-407.
  59. Wallace KL, Zheng L-B, Kanazawa Y, Shih DQJWjogW. Immunopathology of inflammatory bowel disease. 2014;20(1):6.
  60. Baklien K, Brandtzaeg PJC, Immunology E. Comparative mapping of the local distribution of immunoglobulin-containing cells in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. 1975;22(2):197.
  61. Xavier RJ, Podolsky DJN. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. 2007;448(7152):427-34.
  62. Papadakis KA, Targan SRJG. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. 2000;119(4):1148-57.
  63. Grell M, Becke FM, Wajant H, Männel DN, Scheurich PJEjoi. Tumor necrosis factor (TNF) receptor type 2 mediates thymocyte proliferation independently of TNF receptor type 1. 1998;28(1):257-63.
  64. Scallan BJ, Trinh H, Nedelman M, Brennan FM, Feldmann M, Ghrayeb JJC. Functional comparisons of different tumour necrosis factor receptor/IgG fusion proteins. 1995;7(8):759-70.
  65. Lapaquette P, Brest P, Hofman P, Darfeuille-Michaud AJJomm. Etiology of Crohn's disease: many roads lead to autophagy. 2012;90(9):987-96.
-

- 
66. Marteau P, Lepage P, Mangin I, Suau A, Dore J, Pochart P, et al. Gut flora and inflammatory bowel disease. 2004;20:18-23.
  67. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. 2004;127(2):412-21.
  68. Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, Sutren M, Pochart P, Marteau P, et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. 2003;52(2):237-42.
  69. Satsangi J, Silverberg M, Vermeire S, Colombel JGG. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. 2006;55(6):749-53.
  70. Bister G. Physiopathologie de la maladie de Crohn. Rôle du microbiote. 2014.
  71. Calkins BMJDD, sciences. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. 1989;34(12):1841-54.
  72. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S, editors. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clinic Proceedings; 2006: Elsevier.
  73. Cosnes JJBp, gastroenterology rC. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. 2004;18(3):481-96.
  74. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot GJG. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. 2003;124(7):1767-73.
  75. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JJG. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. 2001;120(5):1093-9.
  76. Andersson Roland EOG, Tysk Curt, Ekbohm Anders Appendectomy and protection against ulcerative colitis. J Gastroenterology J New England Journal of Medicine. 2001;344(11):808-14.
  77. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EAJIbd. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. 2002;8(4):277-86.
  78. Andersson Roland EOG, Tysk Curt, Ekbohm Anders Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. J Gastroenterology. 2003;124(1):40-6.
  79. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PPJAJoG. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. 2008;103(9):2394-400.
  80. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Gendre JJG. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: a prospective cohort study. 1999;45(2):218-22.
  81. Riordan A, Ruxton C, Hunter JJEjocn. A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. 1998;52(4):229-38.
  82. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: a population-based case-control study. 2007;102(1):122-31.
  83. Bach J-FJNEjom. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. 2002;347(12):911-20.
  84. Wurzelmann JI, Lyles CM, Sandler RSJDd, sciences. Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. 1994;39(3):555-60.
  85. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif SJTAjocn. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. 2004;80(5):1342-52.
  86. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. 2005;54(3):357-63.
  87. Ekbohm A, Adami H, Wakefield A, Zack MJTL. Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. 1994;344(8921):508-10.
  88. Morris DL, Montgomery SM, Thompson NP, Ebrahim S, Pounder RE, Wakefield AJTAjog. Measles vaccination and inflammatory bowel disease: a national British Cohort Study. 2000;95(12):3507-12.
-

- 
89. Pinedo PJ, Buergelt CD, Donovan GA, Melendez P, Morel L, Wu R, et al. Association between CARD15/NOD2 gene polymorphisms and paratuberculosis infection in cattle. 2009;134(3-4):346-52.
  90. Feuerstein JD, Cheifetz AS, editors. Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management. Mayo Clinic Proceedings; 2017: Elsevier.
  91. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. 2017;11(1):3-25.
  92. Siproudhis LJP. Lésions anopérinéales de la maladie de Crohn. 2018.
  93. Gay G, Granel F, Regent DJAe. Manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). 1999;29(3):263-81.
  94. Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M, et al. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. 1995;108(2):417-22.
  95. Briot K, Roux CJRo. Glucocorticoid-induced osteoporosis. 2015;1(1):e000014.
  96. Bernstein M, Irwin S, Greenberg GRJAJoG. Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. 2005;100(9):2031-5.
  97. Lewis JDJG. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. 2011;140(6):1817-26. e2.
  98. Feld L, Glick LR, Cifu ASJJ. Diagnosis and Management of Crohn Disease. 2019;321(18):1822-3.
  99. Boschetti G. Quand et comment utiliser la calprotectine fécale au cours des MICI? 2019.
  100. ROWE W.A. LGR. Inflammatory bowel diseases. 2012.
  101. Benitez J-M, Meuwis M-A, Reenaers C, Van Kemseke C, Meunier P, Louis EJG. Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. 2013;62(12):1806-16.
  102. Peyrin-Biroulet L. Scores endoscopiques des MICI. 2014.
  103. Brichet L, Roblin XJH-G, Digestive O. Scores d'activité dans la maladie de Crohn. 2017;24(3):72-7.
  104. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern FJG. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. 1976;70(3):439-44.
  105. Prieux-Klotz C, Abitbol VJLPM. Intérêt des scores endoscopiques dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 2017;46(4):374-80.
  106. Harvey R, Bradshaw JJTL. A simple index of Crohn's-disease activity. 1980;315(8167):514.
  107. Travis S, Stange E, Lémann M, Öresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. 2006;55(suppl 1):i16-i35.
  108. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagège H, Hébuterne XJH-G, et al. Algorithmes de prise en charge de la maladie de Crohn en 2016: Consensus National Français. 2016;23(7):619-33.
  109. Sipponen T, Savilahti E, Kolho K-L, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä MJlbd. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. 2008;14(1):40-6.
  110. Colombel J-F, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. 2009;58(7):940-8.
  111. Present DJAp, therapeutics. the efficacy of infliximab in Crohn's disease—healing of fistulae. 1999;13:23-8.
  112. Cullen G, Vaughn B, Ahmed A, Peppercorn MA, Smith MP, Moss AC, et al. Abdominal phlegmons in Crohn's disease: outcomes following antitumor necrosis factor therapy. 2012;18(4):691-6.
  113. Regueiro M, Mardini HJlbd. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. 2003;9(2):98-103.
-

- 
114. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BGCdosr. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. 2014(8).
115. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. 2004;350(9):876-85.
116. Williet N, Lopez A, Peyrin-Biroulet LJH-G, Digestive O. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et cancer colorectal: quel est vraiment le risque à l'ère des biothérapies? 2013;20(5):325-34.
117. Jess T, Lopez A, Andersson M, Beaugerie L, Peyrin-Biroulet LJCG, Hepatology. Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. 2014;12(11):1793-800. e1.
118. Narula N, Marshall JKJJoCs, Colitis. Management of inflammatory bowel disease with vitamin D: beyond bone health. 2012;6(4):397-404.
119. Xu X-R, Liu C-Q, Feng B-S, Liu Z-JJWjogW. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease. 2014;20(12):3255.
120. Mouterde OJAdp. Les MICI: méthodes et pièges diagnostiques. 2011;5(18):H9-H10.
121. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel J-F, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). 2012;61(4):535-42.
122. Travis SP, Schnell D, Feagan BG, Abreu MT, Altman DG, Hanauer SB, et al. The impact of clinical information on the assessment of endoscopic activity: characteristics of the ulcerative colitis endoscopic index of severity [UCEIS]. 2015;9(8):607-16.
123. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. 2013;7(12):982-1018.
124. Treton X, Laharie DJGceb. Prise en charge d'une colite aiguë grave. 2008;32(12):1030-7.
125. SC TJBMJ. Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. 1955;2(4947):1041-8.
126. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JMJAJoG. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. 2005;100(6):1345-53.
127. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. 2013;145(1):166-75. e8.
128. Budarf ML, Labbé C, David G, Rioux JDJTig. GWA studies: rewriting the story of IBD. 2009;25(3):137-46.
129. Peyrin-Biroulet LJH-G, Digestive O. Objectifs thérapeutiques dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales: Va-t-on faire moins bien ou beaucoup mieux? 2019;1(1).
130. Roblin X, Veyrard P, Paul SJH-G, Digestive O. Cicatrisation histologique au cours des MICI: jusqu'où optimiser? ;1(1).
131. R. A. Biothérapies des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. EMC - Gastro-entérologie. 2021;9-057-G-15.
132. Abitbol V. Désescalade thérapeutique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: quand et comment arrêter un traitement immunosuppresseur ou une biothérapie? : Elsevier; 2018.
133. PARMENTIER K. Les biothérapies dans la Maladie de Crohn : Thérapeutiques actuelles et futures 2018.
134. Desreumaux P, Ghosh SJAp, therapeutics. mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid—new evidence. 2006;24:2-9.
135. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. 2006;55(suppl 1):i1-i15.
-

- 
136. Touloum C, Yahiaoui L. Maladie de Crohn et biothérapie: université de béjaia; 2019.
  137. Simon MJC, rectum. Rectocolite hémorragique: traitement médical. 2013;7(1):11-7.
  138. Carbonnel F. Vers un traitement personnalisé de la rectocolite hémorragique. 2015.
  139. Bouhnik Y RJ, Marteau P et al 3,4 : 1-58,1-18. Les corticoïdes Les MICI : la maladie de Crohn et la RCH 2009.
  140. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson L, Gut GBSGJ. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. 1997;41(2):209-14.
  141. Faubion Jr WA, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJJG. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. 2001;121(2):255-60.
  142. Creed T, Probert CJAp, therapeutics. steroid resistance in inflammatory bowel disease—mechanisms and therapeutic strategies. 2007;25(2):111-22.
  143. Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, Cerelli G, Oro A, Lebo R, et al. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. 1985;318(6047):635-41.
  144. Rivers C, Levy A, Hancock J, Lightman S, Norman MJTJoCE, Metabolism. Insertion of an amino acid in the DNA-binding domain of the glucocorticoid receptor as a result of alternative splicing. 1999;84(11):4283-6.
  145. Barnes PJERJ. Corticosteroid effects on cell signalling. 2006;27(2):413-26.
  146. Jonat C, Rahmsdorf HJ, Park K-K, Cato AC, Gebel S, Ponta H, et al. Antitumor promotion and antiinflammation: down-modulation of AP-1 (Fos/Jun) activity by glucocorticoid hormone. 1990;62(6):1189-204.
  147. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin MJS. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF- $\kappa$ B activity through induction of I $\kappa$ B synthesis. 1995;270(5234):286-90.
  148. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. 2012;380(9857):1909-15.
  149. Cañas-Ventura A, Márquez L, Ricart E, Domènech E, Gisbert JP, García-Sánchez V, et al. Risk of colectomy in patients with ulcerative colitis under thiopurine treatment. 2014;8(10):1287-93.
  150. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman RJG. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. 1995;37(5):674-8.
  151. Aberra F, Lichtenstein GJAp, therapeutics. Monitoring of immunomodulators in inflammatory bowel disease. 2005;21(4):307-19.
  152. Tréton X, Tanasa C, Bouhnik YJH-G, Digestive O. Immunosuppresseurs et MICI. 2008;14(1):14-25.
  153. De Saussure P, Bouhnik YJE, Gastro-entérologie. Maladie de Crohn de l'adulte. 2007:9-057.
  154. Louis E. Quelle place pour les immunosuppresseurs en monothérapie dans les MICI?
  155. Beaugerie L, Blain A, Brazier F, Gornet J-M, Parc YJGceb. Traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique dans sa forme étendue (colite grave exclue). 2004;28(10):974-83.
  156. Lemann M, Beaugerie L, Bouhnik Y, Flourié B, Reimund J-M, Seksik P, et al. Fiches d'utilisation pratique des principaux médicaments utilisés dans la rectocolite ulcéro-hémorragique. 2004;28(10):1039-48.
  157. Cosnes J, Seksik PJGceb. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: de la sulfasalazine aux biothérapies. 2009;33(8-9):692-701.
  158. Peyrin-Biroulet L. Les nouvelles molécules orales dans les MICI. 2018.
  159. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer JJBp, rheumatology rC. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. 2010;24(4):513-26.
  160. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJJr. Janus kinases in immune cell signaling. 2009;228(1):273-87.
-

- 
161. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. 2012;367(7):616-24.
162. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. 2017;376(18):1723-36.
163. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X, Roblin X, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. 2017;389(10066):266-75.
164. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens G, Vermeire S, Hanauer SB, et al. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. 2016;374(18):1754-62.
165. Collard M, Debove C, Lefèvre JJC, Rectum. Quelles sont les bonnes indications de résection iléocœcale pour la maladie de Crohn en 2017? 2017;11(3):147-51.
166. Bach SP, Mortensen NJWjogW. Ileal pouch surgery for ulcerative colitis. 2007;13(24):3288.
167. Nicolas S. Évaluation d'un outil de dépistage des spondyloarthrites chez des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. 2017.
168. Gidwaney NG, Pawa S, Das KMJWjog. Pathogenesis and clinical spectrum of primary sclerosing cholangitis. 2017;23(14):2459.
169. R LG. Approach to corticosteroid-dependent and corticosteroid-refractory Crohn's disease. J Inflammatory bowel diseases. 2001;7(S1):S23-S9.
170. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder VJG. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. 1994;35(3):360-2.
171. Compston J, Judd D, Crawley E, Evans W, Evans C, Church H, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. 1987;28(4):410-5.
172. Singleton JW, Law DH, Kelley ML, Mekhjian HS, Sturdevant RAJG. National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. 1979;77(4):870-82.
173. Brown ES, Khan DA, Nejtek VAJAoA, Asthma, Immunology. The psychiatric side effects of corticosteroids. 1999;83(6):495-504.
174. Sibilia J. Immunothérapies ciblées: maladies inflammatoires et auto-immunes. Paris : Lavoisier Médecine Sciences, ISBN : 978-2-257-20668-8. 2016.
175. Martinez T, Derely J, Swiech A, de Roquigny G, Delattre C, Banal F, et al. Gestion périopératoire des biothérapies en 2019. 2019;5(4):274-84.
176. Arnaud L, Haroche J, Piette J-C, Amoura ZJLPM. Les biothérapies immunomodulatrices du futur: quelles perspectives? 2009;38(5):749-60.
177. Cocq P, Yazdanpanah Y, Mesnard B, Colombel J-FJGceb. Indications, effets indésirables des anti-TNF et mesures préventives. 2004;28(5):61-9.
178. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. 2010;4(4):355-66.
179. Gisbert JP, Panés JJAJoG. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. 2009;104(3):760-7.
180. Brichet L, Veyrard P, Roblin XJH-G, Digestive O. Les limites de l'optimisation des anti-TNF.1(1).
181. Dignass A, Van Assche G, Lindsay J, Lémann M, Söderholm J, Colombel J, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. 2010;4(1):28-62.
182. Eissner G, Kolch W, Scheurich PJC, reviews gf. Ligands working as receptors: reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. 2004;15(5):353-66.
-

- 
183. Martínez-Montiel M, Casis-Herce B, Gómez-Gómez G, Masedo-González A, Yela-San Bernardino C, Piedracoba C, et al. Pharmacologic therapy for inflammatory bowel disease refractory to steroids. 2015;8:257.
184. Sandborn WJ, Hanauer SBJIbd. Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. 1999;5(2):119-33.
185. Roblin X, Porcheron J, Leclerc MJH-g, digestive o. Les anti-TNF dans la prise en charge thérapeutique de la rectocolite hémorragique de l'adulte. 2013;20(10):857-65.
186. Viala JJMtP. Comment utiliser les biothérapies anti-TNF- $\alpha$  dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales? 2011;14(3):203-11.
187. Flamant M, Bourreille AJLRdmi. Biothérapies et MICI: anti-TNF et nouvelles cibles thérapeutiques. 2007;28(12):852-61.
188. Dalibon PJAP. Thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: l'ère des biothérapies. 2015;54(545):28-34.
189. Lam MC, Bressler BJI. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. 2014;6(9):963-71.
190. Bourreille A. Anti-TNF, védolizumab, ustékinumab: comment choisir?
191. Franck C. Apport des biosimilaires et des nouvelles biothérapies dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. POST'U. 2016.
192. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. 2005;129(3):807-18.
193. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. 2007;357(3):239-50.
194. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. 2002;359(9317):1541-9.
195. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. 2005;353(23):2462-76.
196. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. 2011;60(6):780-7.
197. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. 2007;132(1):52-65.
198. Laharie D, de Bordeaux C. Tolérance aux biothérapies.
199. Laharie DJAPT. Les erreurs thérapeutiques au cours des MICI: comment les éviter? 2007;26(313).
200. Louis E, REENAERS C, Meuwis M-A, VAN KEMSEKE C, LATOUR P, CHAPELIER N, et al. Quinze ans d'anti-TNF dans la maladie de Crohn: comment tirer le meilleur de cette révolution thérapeutique? 2012;67:8-13.
201. Zenlea T, Peppercorn MAJWjogW. Immunosuppressive therapies for inflammatory bowel disease. 2014;20(12):3146.
202. Simon MJC, rectum. Bilan avant anti-TNF $\alpha$ . 2012;6(2):125-7.
203. Briet J, Sidot C, Fillion A, Grangeasse LJLPHeC. Faire le point sur les vaccinations avant la mise en route d'une biothérapie: élaboration d'un tableau synthétique des vaccinations pour les patients sous immunosuppresseurs. 2018;53(3):209-12.
204. Wendling D, Brinster A, Sondag M, Verhoeven F, Prati CJLLdr. Effets paradoxaux des biomédicaments anti-TNF $\alpha$ . 2014(402-03):28-31.
205. Treton XJC, Rectum. Complications dermatologiques des anti-TNF. 2018;12(3):194.
206. Audouin-Pajot C, Bréhin CJAdp. Quelles complications craindre chez les patients traités pour une maladie inflammatoire à l'ère des biothérapies? 2015;5(22):147-8.
-

- 
207. Cohen M, Baldin B, Thomas P, Lebrun CJRN. Évènements neurologiques sous traitement par anti-TNF alpha. 2012;168(1):33-9.
208. Hoxha A, Calligaro A, Di Poi E, Peccatori S, Favaro M, Del Ross T, et al. Devenir de la grossesse et de l'enfant après traitement par anti-TNF alpha: étude prospective multicentrique. 2018;85(1):49-53.
209. Degroote T, de Chambrun GP, Le Roy P, Nachury MJH-g, digestive o. Gestion préopératoire des médicaments au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 2013;20(7):506-13.
210. Bourreille A. Comment surveiller un malade sous anti-TNF? POST'U 2014: 1-5.
211. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. 2010;362(15):1383-95.
212. Denis Marie-Armelle RC, Fontaine Fernand, Belaïche Jacques, Louis Edouard. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level. *J Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(9):1100-5.
213. Jürgens M, John JMM, Cleynen I, Schnitzler F, Fidder H, van Moerkercke W, et al. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. 2011;9(5):421-7. e1.
214. Consigny Y, Modigliani R, Colombel J, Dupas J, Lémann M, Mary JJIBD. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. 2006;12(7):551-7.
215. Rimola J, Rodríguez S, García-Bosch O, Ordás I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. 2009;58(8):1113-20.
216. Sempere GJ, Martinez Sanjuan V, Medina Chulia E, Benages A, Tome Toyosato A, Canelles P, et al. MRI evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. 2005;184(6):1829-35.
217. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani RJTAjog. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. 2002;97(4):947-53.
218. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. 2012;142(1):63-70. e5.
219. Danese S, Fiorino G, Reinisch WJAp, therapeutics. causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF- $\alpha$  therapy. 2011;34(1):1-10.
220. Laharie D. Quel traitement après échec d'un premier anticorps anti-TNF?
221. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. 2004;2(7):542-53.
222. Castele NV, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. 2013;108(6):962-71.
223. Allez MJPU. Comment prendre en charge un malade en perte de réponse aux anti-TNF? 2014:1-5.
224. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, Michetti P, Laharie D, Louis E, et al. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. 2010;31(1):92-101.
225. Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn WJ, Colombel J-FJTL. Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor. 2008;372(9632):67-81.
226. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier J-F, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. 2011;33(3):349-57.
-

- 
227. Sandborn WJ, Colombel J-F, Schreiber S, Plevy SE, Pollack PF, Robinson AM, et al. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. 2011;17(1):141-51.
228. St. Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2002;46(6):1451-9.
229. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. 2013;80(5):459-66.
230. Savoye G. Prise en charge d'une personne âgée atteinte de MICI.
231. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. 2016;150(3):734-57. e1.
232. Nachury M. Grossesse et gestion des traitements au cours des MICI.
233. Laura Wainstein SR. Traitement pharmacologique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et COVID-19. 2020.
234. Brenner EJ UR, Geary RB, et al. . Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology*. 2020;159:481–91.
235. Ungaro RC BE, Geary RB et al. . Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut*. 2020:1–8.
236. Sultan K MA, Durbin L et al. . Review of inflammatory bowel disease and COVID-19. *World J Gastroenterol*. 2020;26(37):5534-42.
237. Magro E RJ-F, Abreu C et al. . Inflammatory Bowel Disease Management During the COVID-19 *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020:S798–S806.
238. Rubin DT FJ, Wang AY, Cohen RD. . AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: Expert Commentary. *Gastroenterology*. 2020; 159:350-7.
239. Maaser C, Langholz E, Gordon H, Burisch J, Ellul P, Hernández V, et al. DOP001 European Crohn's and Colitis Organisation topical review on environmental factors in IBD. 2017;11(suppl\_1):S26-S.
240. Laharie D, de Bordeaux C, Faure P. La désescalade thérapeutique dans les MICI. 2016.
241. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. 2014;63(8):1258-64.
242. Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, Cattaert T, Castele NV, Compennolle G, et al. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. 2015;13(3):514-21. e4.
243. Baert F, Drobne D, Gils A, Castele NV, Hauenstein S, Singh S, et al. Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. 2014;12(9):1474-81. e2.
244. Nahon S RT, Paupard T, Belhassan M, Clair E, Abitbol V. . Evolution in clinical presentation of inflammatory bowel disease over time at diagnosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2018;30(10):1125-9.
245. Ksaa M ea. Etude tunisienne de le CHU Sahloul des MC sous anti-TNF alpha. 17e congrès national 2013.
246. C. Gragniere LB. Reprise de l'infliximab après échecs successifs de l'infliximab et adalimumab dans les MC

JFHOD mars 2014 Paris. 2014.

---

247. Tursi A, Elisei W, Picchio M. . Incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases in gastroenterology primary care setting. *European Journal of Internal Medicine* ; 24(8). 2013:852–6.
248. Smids C HTC, Groenen MJM, van Koolwijk EHM, Wahab PJ, van Lochem EG. . The value of serum antibodies in differentiating inflammatory bowel disease, predicting disease activity and disease course in the newly diagnosed patient. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2017:1104-12.
249. Petritsch W. FS, Berghold A., et al. . Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: A population-based study *Journal of Crohn's and Colitis*. 2007;Vol. 7:58–69.
250. Loste MTA BG, Moraleja I, Mahler M, Mieses MA, et al. . Presence of Anti-proteinase 3 Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (Anti-PR3 ANCA) as Serologic Markers in Inflammatory Bowel Disease. . *Clinic Rev Allerg Immunol*;(45). 2013:109–16.
251. Guillaume Bouguen P-NdH, Jean-François Bretagne, Laurent Siproudhis. Faut-il associer un immunosuppresseur à un anti-TNF? *POST'U* 2014:1-8.
252. Wang ZZ SK, Peng J Serologic testing of a panel of five antibodies in inflammatory bowel diseases: Diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Biomed Rep* ; 6(4). 2017:401-10.
253. Kostev K KM, Jacob L. . Time between suspected and confirmed diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis in patients followed in gastroenterological practices in Germany. *International Journal of Colorectal Disease*, 33(7). 2018:967–71.
254. M OA. Profil immunoclinique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) 2019.
255. Delmondes LM NM, Azevedo AR, Oliveira MM, Coelho LE, Torres-Neto JD. . Clinical and Sociodemographic Aspects of Inflammatory Bowel Disease Patients. . *Gastroenterology Res* 2015:207-15. .
256. Benchimol EI Kaplan GG OA, Nguyen GC, Underwood FE, Guttman A, et al. . Rural and Urban Residence During Early Life is Associated with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Inception and Birth Cohort Study. . *Am J Gastroenterol* 2017;112:1412–22.
257. Lima Martins A VR, Zago-Gomes MDP. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterology*. 2018.
258. Fukunaga S KK, Mitsuyama K, Takedatsu H, Yoshioka S, Yamasaki H, et al. . Detection of calprotectin in inflammatory bowel disease: Fecal and serum levels and immunohistochemical localization. . *International Journal Of Molecular Medicine*. 2018;41:107-18.
259. KACHICHE AME. Récidives post opératoires de la maladie de crohn Facteurs prédictifs et prevention. 2015.
260. M D. Les anti-TNF alpha et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 2018;These N°: 310.
261. Russell R.K. SJ. IBD: a family affair *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2004;18:525-39.
262. Bertha M VA, Kumar A, Bruce BB, Prince J, Hofmekler T, et al. . IBD Serology and Disease Outcomes in African Americans With Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24.
263. A. Siala MB, L. Chtourou, A. Grati, A. Amouri, L. Mnif, et al. . Profil épidémioclinique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin du sujet âgé. 73e Congrès français de médecine interne, Lille. 2016 *La Revue de médecine interne* 37S (2016) A89–A200. .
264. Wang P HJ, Ghadermarzi S, Raza A, O'Connell D, Xiao A, et al. . Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Comparison of China, India, and the USA. . *Dig Dis Sci*. 2018;63(10) :2703-13.
265. Anderson RE OG, Tysk C, Ekbohm A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001;344:808–14.
266. Kaplan GG JT, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. . The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. . *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2925–31.

- 
267. Benchimol EI TT, Griffiths AM, Rabeneck L, Guttmann A. . Outcomes of pediatric inflammatory bowel disease: socioeconomic status disparity in a universal-access healthcare system. . *J Pediatr*. 2011;158(6):60–967.
268. Hart AL NS. Crohn's disease. *Medicine*. 2015;5(43):282-90.
269. Gao Y KS, Akerman M, Sultan K. Analysis of the clinical indications for opiate use in inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2017;15(1):83-9.
270. Chatzicostas C. ea. Factors associated with disease evolution in Greek patients with inflammatory bowel disease *BMC Gastroenterology*. 2006;6. n°. 21:1-10.
271. Baudry C. ea. Tailored treatment according to early post-surgery colonoscopy reduces clinical recurrence in Crohn's disease: A retrospective study *Digestive and Liver Disease*. 2014;46: 887-92.
272. Li Y. ea. Diagnostic delay in Crohn's disease is associated with increased rate of abdominal surgery: A retrospective study in Chinese patients. *Digestive and Liver Disease*. 2015; 47: 544-8.
273. Elloumi H BHM, Ben Hmida S, Belkhamsa A, Bouaziz S, Cheikh I. . Les manifestations extra-digestives au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : étude de 76 patients. *La Revue de médecine interne* 37S. 2016:A89–A200.
274. Nóbrega VG SIDN, Brito B S, Silva J, Silva MCM Da, Santana GO. . The Onset Of Clinical Manifestations In Inflammatory Bowel Disease Patients. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2018;55(3):290–5.
275. Sawczenko A SB. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88:995-1000.
276. Da Silva BC LA, Mendes CM, Ribeiro CP, Lisboa SR, de Souza MT, et al. . The demographic and clinical characteristics of ulcerative colitis in a Northeast Brazilian population. *Biomed Res Int*. 2015:1-8.
277. Le Berre C P-BL, Buisson A, Olympie A, Ravel MH, Bienenfeld C, et al. . Impact of inflammatory bowel diseases on working life: A French nationwide survey. . *Dig Liver Dis*. 2019.
278. G. S. Prise en charge d'une localisation ano-périnéale (LAP) de Crohn à sa phase aiguë. in *Post'U*. 2010: 9-20.
279. Atienza P. KM. Particular aspects of proctology for anoperineal lesions in Crohn's disease *Journal of Visceral Surgery*. 2015;152:S45-S53.
280. W E. LE PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN : À PROPOS D'UNE SÉRIE UNIVERSITAIRE DE 982 CAS COLLIGÉS AU SEIN DU SERVICE DE GASTROENTÉROLOGIE DE MÉDECINE "C" DU CHU Ibn-Sina 2016;THÈSE N° : 278
281. Galandiuk S. ea. Perianal Crohn Disease. *Annals of Surgery*. 2005; 241, n°. 5: 796-802.
282. Siproudhis. L. Lésions anopérinéales de la maladie de Crohn. *POST'U*. 2018.
283. Kobayashi T MK, Yokoyama Y, Nakamura T, Ino T, et al. . A multicenter, retrospective, observational study of the clinical outcomes and risk factors for relapse of ulcerative colitis at 1 year after leukocytapheresis. . *J Gastroenterol*. 2018;53(3):387–96.
284. Plevy S SM, Lockton S, Stockfisch T, Croner L, Stachelski J, et al. Combined Serological, Genetic, and Inflammatory Markers Differentiate Non-IBD, Crohn's Disease, and Ulcerative Colitis Patients. *Crohn's & Colitis Foundation of America. IBD Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;19.
285. Hatzara C, Hadziyannis E, Kandili A, Koutsianas C, Makris A, Georgiopoulos G, et al. Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. 2015;74(10):1848-53.
286. Aissaoui M. L'Infection Tuberculeuse chez les Patients Atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin sous anti TNFa 2022.
287. Chehaider A, Ayari M, Ayed HB, Khemiri W, Bourguiba R, Boudokhane M, et al. Chimio prophylaxie antituberculeuse et traitement par anti-TNF au cours de la tuberculose latente: entre concept et réalité. 2022;43:A229.
-

- 
288. Kaur M, Singapura P, Kalakota N, Cruz G, Shukla R, Ahsan S, et al. Factors that contribute to indeterminate results from the QuantiFERON-TB gold in-tube test in patients with inflammatory bowel disease. 2018;16(10):1616-21. e1.
289. Jauregui-Amezaga A, Turon F, Ordás I, Gallego M, Feu F, Ricart E, et al. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening. 2013;7(3):208-12.
290. Mariette X, Baron G, Tubach F, Lioté F, Combe B, Miceli-Richard C, et al. Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon  $\gamma$  release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy. 2012;71(11):1783-90.
291. Gisondi P, Pezzolo E, Lo Cascio G, Girolomoni G, JBJoD. Latent tuberculosis infection in patients with chronic plaque psoriasis who are candidates for biological therapy. 2014;171(4):884-90.
292. Cabrera-Abreu JC DP, Matek Z, Murphy MS. . Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. . Arch Dis Child. 2004;89::69–71.
293. Wang X ZY, Xu C, Jiang L, Huang Y, Du H, et al. . Inflammatory Bowel Disease in Chinese Children. Inflammatory Bowel Diseases. 2013;19(2):423–8.
294. Sura SP AA, Cheifetz AS, Moss AC. . Characteristics of inflammatory bowel disease serology in patients with indeterminate colitis. . J Clin Gastroenterol. 2014;48(4):351-5.
295. Decker GA LJE, Pasha TM. . Crohn’s disease of the esophagus: clinical features and outcomes. Inflamm Bowel Dis. 2001;7:113–9.
296. Baños F.J. ea. Phenotypes and natural history of Inflammatory Bowel Disease (IBD) in a referral population in Medellín, Colombia. Rev Col Gastroenterol. 2010; 25 (3):238-49.
297. Cavalcante de Barrosa P.A. RdSAM. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease patients on biologic therapy at a public hospital in Alagoas. J coloproctol (rio j). 2014;34 (3):131–5.
298. Maconi G. ea. The impact of symptoms, irritable bowel syndrome pattern and diagnostic investigations on the diagnostic delay of Crohn’s disease: A prospective study. Digestive and Liver Disease. 2015;47: 646-51.
299. Serrero M, Grimaud J-C, Peyrin-Biroulet LJC, Rectum. Actualités thérapeutiques dans les MICI. 2017;11(3):152-8.
300. Vermeire S NM, Van Assche G et al. . 2007;56. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn’s disease. . Gut. 2007;56:1226-31.
301. Laharie. D. Risques et avantages de la combothérapie. POST’U 2018.
302. Magali Lemaitre PJK, MD et al. . Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. . JAMA. 2017;318 (17):1679-86.
303. Matsumoto T MS, Watanabe K, et al. . Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn’s Disease: A Prospective, Randomized Trial. J Crohns Colitis. 2016;10:1259-66.
304. Jones JL KG, Peyrin-Biroulet L, et al. . Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn’s Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:2233-40.
305. Schnitzler F FH, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, and Rutgeerts P. . Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn’s disease: results from a single-centre cohort. . Gut. 2009;58 (4):492-500.
306. Orlando S, Fraquelli M, Coletta M, Branchi F, Magarotto A, Conti CB, et al. Ultrasound elasticity imaging predicts therapeutic outcomes of patients with Crohn’s disease treated with anti-tumour necrosis factor antibodies. 2018;12(1):63-70.
307. Paredes JM, Moreno N, Latorre P, Ripollés T, Martínez MJ, Vizuete J, et al. Clinical impact of sonographic transmural healing after anti-TNF antibody treatment in patients with Crohn’s disease. 2019;64:2600-6.
-

308. Zorzi F, Ghosh S, Chiaramonte C, Lolli E, Ventura M, Onali S, et al. Response assessed by ultrasonography as target of biological treatment for Crohn's disease. 2020;18(9):2030-7.
309. Laterza L, Ainora ME, Garcovich M, Galasso L, Poscia A, Di Stasio E, et al. Bowel contrast-enhanced ultrasound perfusion imaging in the evaluation of Crohn's disease patients undergoing anti-TNF $\alpha$  therapy. 2021;53(6):729-37.
310. de Voogd F, Bots S, Gecse K, Gilja OH, D'Haens G, Nylund KJJoCs, et al. Intestinal ultrasound early on in treatment follow-up predicts endoscopic response to anti-TNF $\alpha$  treatment in Crohn's Disease. 2022;16(10):1598-608.
311. Chen Y-J, Chen B-L, Liang M-J, Chen S-L, Li X-H, Qiu Y, et al. Longitudinal bowel behavior assessed by bowel ultrasound to predict early response to anti-TNF Therapy in patients with Crohn's disease: a pilot study. 2022;28(Supplement\_2):S67-S75.
312. AYGALLENQ P. Place de l'échographie dans la surveillance des MICI. 2022.
313. Puca P, Del Vecchio LE, Ainora ME, Gasbarrini A, Scaldaferrri F, Zocco MAJD. Role of Multiparametric Intestinal Ultrasound in the Evaluation of Response to Biologic Therapy in Adults with Crohn's Disease. 2022;12(8):1991.
314. Cosnes J CF, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. . Gastroenterology. 1996;110 (2):424-31. .
315. C. Duron AB. Etude des facteurs prédictifs des survenue d' evenement indésirable précoce lors de perfusion d'infliximab. 2013.
316. Chaparro M PJ, Garcia V, Manosa M, Esteve M, Merino O, Andreu M, Gutierrez A, Gomollon F, Cabriada JL, Montoro MA, Mendoza JL, Nos P, Gisbert JP. . Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose "escalation" in patients losing response. Journal of clinical gastroenterology. 2011;45 (2):113-8.

---

## IX. RÉSUMÉ

### Introduction et objectifs

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont des états inflammatoires chroniques du système digestif d'origine multifactorielle représentées essentiellement par la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique. De plus, l'inflammation de l'intestin prédispose à un risque accru de CCR. À l'ère des thérapies biologiques, les nouveaux objectifs thérapeutiques incluent l'induction et le maintien de la cicatrisation des muqueuses, la guérison des muqueuses peut changer l'histoire naturelle des RCH et des MC.

Le but de cette étude est de préciser les indications de la biothérapie et le type de réponse obtenue chez nos patients, et déterminer les facteurs évolutifs post thérapeutique et les critères de monitoring thérapeutique.

### Patients et méthodes

C'est une étude observationnelle analytique prospective bicentrique de 130 patients atteints la MICI et étaient misent sous anti-TNF $\alpha$ , comprenant 87,7% de MC, un âge moyen de 34 ans avec un extrême de 16 ans à 69 ans, 53.8 % des hommes et la moyenne d'ancienneté de la pathologie était évoluées depuis 5 ans. Les MED seulement retrouvées dans 23,1 %, dont les manifestations ostéo-articulaires sont les plus fréquentes. La localisation pancolique chez la RCH est majoritaire et iléo-colique présentée chez plus de la moitié des cas pour la MC, avec 36 % de phénotype associés (B2+B3).

L'indication principale de l'anti-TNF $\alpha$  est l'échec au traitement conventionnel par l'immunosuppresseur, où les lésions anopérinéales sont les plus indiqués au traitement pour la MC. L'ADA est le traitement le plus utilisé dans notre série et seulement 38,5% des patients étaient misent sous combothérapie.

### Résultats

Durant le période de l'étude, l'échec des anti-TNF $\alpha$  dans 14,6 % des cas. Le recours à une optimisation du traitement anti-TNF $\alpha$  chez 30% permet d'éviter un grand nombre d'échec chez 81,8% des patients optimisés où l'optimisation du traitement par l'ADA semble permettre d'éviter plus d'échec que l'IFX, pour un coût moindre. L'intolérance au traitement anti-TNF $\alpha$  est rare, dominés par les effets dermatologiques (hypersensibilités).

Les facteurs prédictifs de perte de la réponse des anti-TNF $\alpha$  dans notre série étaient : le type de la MICI (surtout pour la RCH), type de traitement (beaucoup échec avec l'ADA), la topographie iléo-colique et le caractère sténosant-pénétrant de la MC ainsi les patients étaient misent sous monothérapie.

### Conclusion

L'utilisation des biothérapies chez nos patients ont permis d'obtenir et de maintenir la rémission clinique avec une cicatrisation muqueuse et de réduire les besoin en corticoïdes et diminuer le taux d'hospitalisation et le recours à la chirurgie et par ailleurs, d'améliorer la qualité de vie.

### Mots clés

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, prise en charge, biothérapie, infliximab, adalimumab, optimisation, échec, bonne réponse, facteurs prédictifs.

---

## SUMMARY

### Introduction and objectives

Chronic inflammatory bowel disease is a chronic inflammatory condition of the digestive system of multifactorial origin mainly represented by Crohn's disease and ulcerative colitis. In addition, inflammation of the intestine predisposes to an increased risk of CRC. In the age of biological therapies, new therapeutic goals include induction and maintenance of mucosal healing, mucosal healing may change the natural history of ulcerative colitis and Crohn's disease.

The aim of this study is to specify the indications for biotherapy and the type of response obtained in our patients, and to determine the post-treatment evolving factors and the criteria for therapeutic monitoring.

### Patients and methods

This is a bicentric prospective analytical observational study of 130 patients with IBD who were on anti-TNF $\alpha$ , comprising 87.7% of Crohn's disease, an average age of 34 years with an extreme of 16 years to 69 years, 53.8 % of men and the average seniority of the pathology had evolved over the past 5 years. Extra-digestive manifestations only found in 23.1%, of which osteo-articular manifestations are the most frequent. Pancolic localization in UC is predominant and ileocolic presented in more than half of cases for Crohn's disease, with 36% of associated phenotype (B2 + B3).

The main indication for anti-TNF $\alpha$  is failure of conventional immunosuppressant therapy, where anoperineal lesions are most indicated for treatment for Crohn's disease. ADA is the most widely used treatment in our series and only 38.5% of patients were on combination therapy.

### Results

During the study period, the failure of anti-TNF $\alpha$  in 14.6% of cases. The use of optimization of anti-TNF $\alpha$  therapy in 30% avoids a large number of failures in 81.8% of patients optimized where optimization of ADA treatment seems to prevent more failure than the IFX, for a lower price. Intolerance to anti-TNF $\alpha$  treatment is rare, dominated by dermatological effects (hypersensitivity). The predictors of loss of anti-TNF $\alpha$  response in our series were: type of IBD (especially for UC), type of treatment (much failure with ADA), ileocolic topography and stenosis. -penetrating CD so patients were put on monotherapy.

### Conclusion

The use of biotherapies in our patients made it possible to obtain and maintain clinical remission with mucosal healing and to reduce the need for corticosteroids and decrease the rate of hospitalization and the need for surgery and, moreover, to improve life quality.

### Keywords

Chronic inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, management, biotherapy, infliximab, adalimumab, optimization, failure, good response, predictive factors.

## ملخص

## المقدمة والأهداف

مرض الأمعاء الالتهابي المزمن هو حالة التهابية مزمنة في الجهاز الهضمي من أصل متعدد العوامل يتمثل بشكل رئيسي في مرض كرون والتهاب القولون التقرحي. بالإضافة إلى ذلك، يؤدي التهاب الأمعاء إلى زيادة خطر الإصابة بسرطان قولوني مستقيمي. في عصر العلاجات البيولوجية، تشمل الأهداف العلاجية الجديدة التحريض والحفاظ على التئام الغشاء المخاطي، وقد يغير التئام الغشاء المخاطي التاريخ الطبيعي لجامعة كاليفورنيا والقرص المضغوط. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد مؤشرات العلاج البيولوجي ونوع الاستجابة التي تم الحصول عليها في مرضانا، وتحديد العوامل المتطورة بعد العلاج ومعايير المراقبة العلاجية.

## مرضى وطرق

هذه دراسة تحليلية مرتقبة لـ 130 مريضًا مصابًا بداء الأمعاء الالتهابي وكانوا على مضاد TNF $\alpha$ ، والتي تضم 87.7% من القرص المضغوط، ومتوسط عمر 34 عامًا بعد أقصى من 16 عامًا إلى 69 عامًا، و53.8% من الرجال ومتوسط الأقدمية من علم الأمراض قد تغير على مدى السنوات الخمس الماضية. توجد مظاهر هضمية إضافية فقط في 23.1%، منها المظاهر العظمية المفصليّة هي الأكثر شيوعًا. توظين البنكوليك في جامعة كاليفورنيا هو السائد ويتم تقديم اللفانفي القولوني في أكثر من نصف الحالات للقرص المضغوط، مع 36% من النمط الظاهري المرتبط (B2 + B3). المؤشر الرئيسي لمضاد TNF $\alpha$  هو فشل العلاج التقليدي المثبط للمناعة، حيث يتم الإشارة إلى الآفات اللاعجانية لعلاج القرص المضغوط. ADA هو العلاج الأكثر استخدامًا في سلسلتنا وكان 38.5% فقط من المرضى يتلقون العلاج المركب.

## نتائج

خلال فترة الدراسة، فشل مضاد TNF $\alpha$  في 14.6% من الحالات. يؤدي استخدام تحسين العلاج المضاد لـ TNF $\alpha$  في 30% إلى تجنب عدد كبير من حالات الفشل في 81.8% من المرضى الذين تم تحسينهم حيث يبدو أن تحسين علاج ADA يمنع المزيد من الفشل من IFX بتكلفة أقل. إن عدم تحمل العلاج بمضادات TNF $\alpha$  أمر نادر الحدوث، حيث تهيمن عليه التأثيرات الجلدية (فرط الحساسية).

تنبأت بفقدان الاستجابة المضادة لـ TNF $\alpha$  في سلسلتنا: نوع مرض التهاب الأمعاء المزمن (خاصة بالنسبة لالتهاب القولون التقرحي)، نوع العلاج (الكثير من الفشل مع ADA)، التضيق اللفانفي القولوني والتضيق. - قرص مضغوط مخترق بحيث تم وضع المرضى على العلاج الأحادي.

## استنتاج

جعل استخدام العلاجات الحيوية في مرضانا من الممكن الحصول على مغفرة سريرية والحفاظ عليها مع التئام الغشاء المخاطي وتقليل الحاجة إلى الكورتيكوستيرويدات وتقليل معدل الاستشفاء والحاجة إلى الجراحة، علاوة على ذلك، لتحسين نوعية الحياة.

## الكلمات الدالة

مرض التهاب الأمعاء المزمن، مرض كرون، التهاب القولون التقرحي، الإدارة، العلاج الحيوي، إنفليكسيماب، أداليموماب، التحسين، الفشل، الاستجابة الجيدة، العوامل التنبؤية.

