

Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

ANNÉE : 2016

THESE N° : 159

**Les effets indésirables des biothérapies au cours des maladies
inflammatoires chroniques intestinales [MICI] et leur gestion :
Expérience du Service gastroentérologie I de l'HMIMV**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT Le

Par

Mlle DAGHRI SANAË

Née le 07 août 1990 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES : Anti TNF α - MICI - effets secondaires

JURY

Mr. A. AOURARH

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Président

Mme. F. ROUIBAA

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Rapporteur

Mme. I. ERRABIH

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Mme. H. EL OUAZZANI

Professeur de Pneumophysiologie

Membres

Mr. H. SEDDIK

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ﴾

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADN AOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie

Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa

Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie

Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation

Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *

Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique



Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie



Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M’ammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

– 9 JAN 2015



DEDICACES



A mes très chers parents

Aux êtres les plus chers à mon cœur, les plus précieux dans ma vie et que j'aime plus que tout au monde.

Aucune phrase aussi expressive soit elle, aucun hommage, ne sauraient transmettre à sa juste valeur tout l'amour, le dévouement et le respect que je vous porte.

A ma merveilleuse maman

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté, la source de tendresse et l'exemple du dévouement, qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

A mon extraordinaire papa

Tu as su m'entourer d'attention, m'inculper les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Merci de m'avoir soutenu, encouragé et consolé tout au long de mes études.

Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Veuillez trouver dans ce travail la récompense de tous vos sacrifices, l'expression de mon amour éternel et de ma gratitude.

Je vous dois tout, j'espère avoir été à la hauteur de vos espérances et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir.

Que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous procure santé, bonheur et longue vie

Maman, papa, je vous aime.

*A mon très cher frère et ma très chère soeur :
« Taoufik et Hanae »*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour
et de tendresse envers vous.*

*Je vous remercie énormément d'avoir cru en moi, d'avoir patienté et d'être
toujours de mon côté, j'espère que vous trouverez dans cette dédicace l'expression
de mon affection pour vous.*

*Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur,
de santé et de prospérité.*

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A mon beau frère « Abdellah »

Merci pour ton aide, tes conseils et tes encouragements pour rédiger ce travail.

*Je te souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie, de bonheur
et de réussite dans ta vie professionnelle.*

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A mes chers petits neveux et nièces

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous,
Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur.
Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser
à votre tour vos vœux les plus chers.*

***A mes oncles et mes tantes, A mes cousins et cousines
A tous les membres de ma famille, petits et grands.***

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien,
vos encouragements, et votre affection. J'espère que vous trouverez à travers
ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé
et de bonheur. Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.*

A la mémoire de mes grands parents

Que dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

A ma meilleure amie « Mouna »

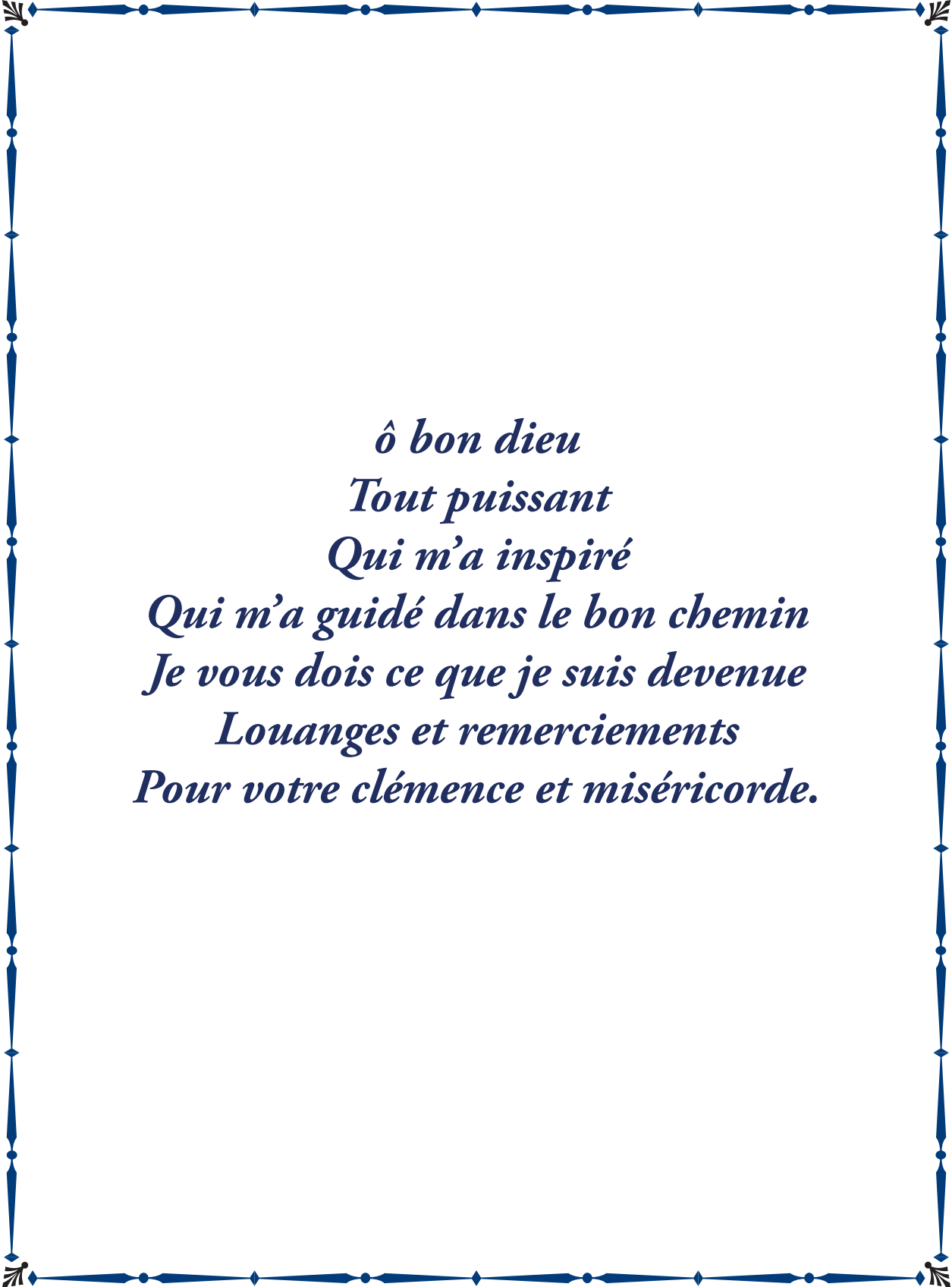
Tu as été une amie, une confidente et un soutien durant nos cinq ans d'amitié, merci d'avoir répondu présente à chaque fois que j'en ai eu besoin, et de m'avoir tellement soutenue. Je te souhaite toute la réussite que tu mérites, sur le plan personnel et professionnel.

*A ma promotion de médecine 2008,
A tous et toutes mes cher (e)s ami(e)s,
A tous mes collègues de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.*

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes tendres pensées, vous êtes pour moi des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

REMERCIEMENTS





*ô bon dieu
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde.*



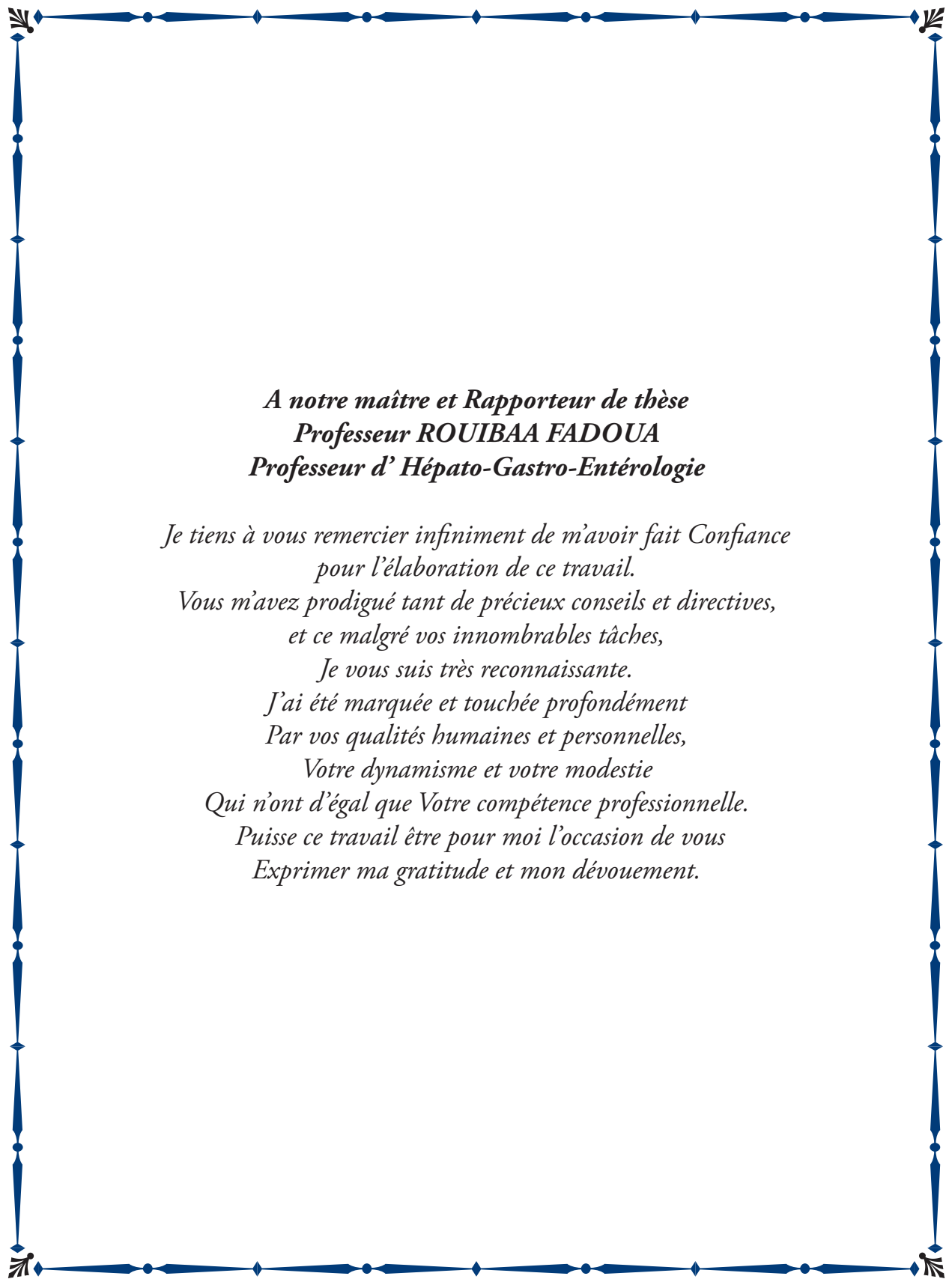
*Notre maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur AZIZ AOURARH
Professeur d'Hépatologie- Gastro-Entérologie*

*C'est un grand honneur que vous me faites en acceptant
avec gentillesse de présider mon jury de thèse.*

*Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme
et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et m'inspirent
une grande admiration et un profond respect.*

*Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse
considération et ma profonde admiration pour toutes
vos qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour moi l'occasion de vous
témoigner ma profonde gratitude.*



*A notre maître et Rapporteur de thèse
Professeur ROUIBAA FADOUA
Professeur d' Hépatogastro-Entérologie*

*Je tiens à vous remercier infiniment de m'avoir fait Confiance
pour l'élaboration de ce travail.*

*Vous m'avez prodigué tant de précieux conseils et directives,
et ce malgré vos innombrables tâches,*

Je vous suis très reconnaissante.

J'ai été marquée et touchée profondément

Par vos qualités humaines et personnelles,

Votre dynamisme et votre modestie

Qui n'ont d'égal que Votre compétence professionnelle.

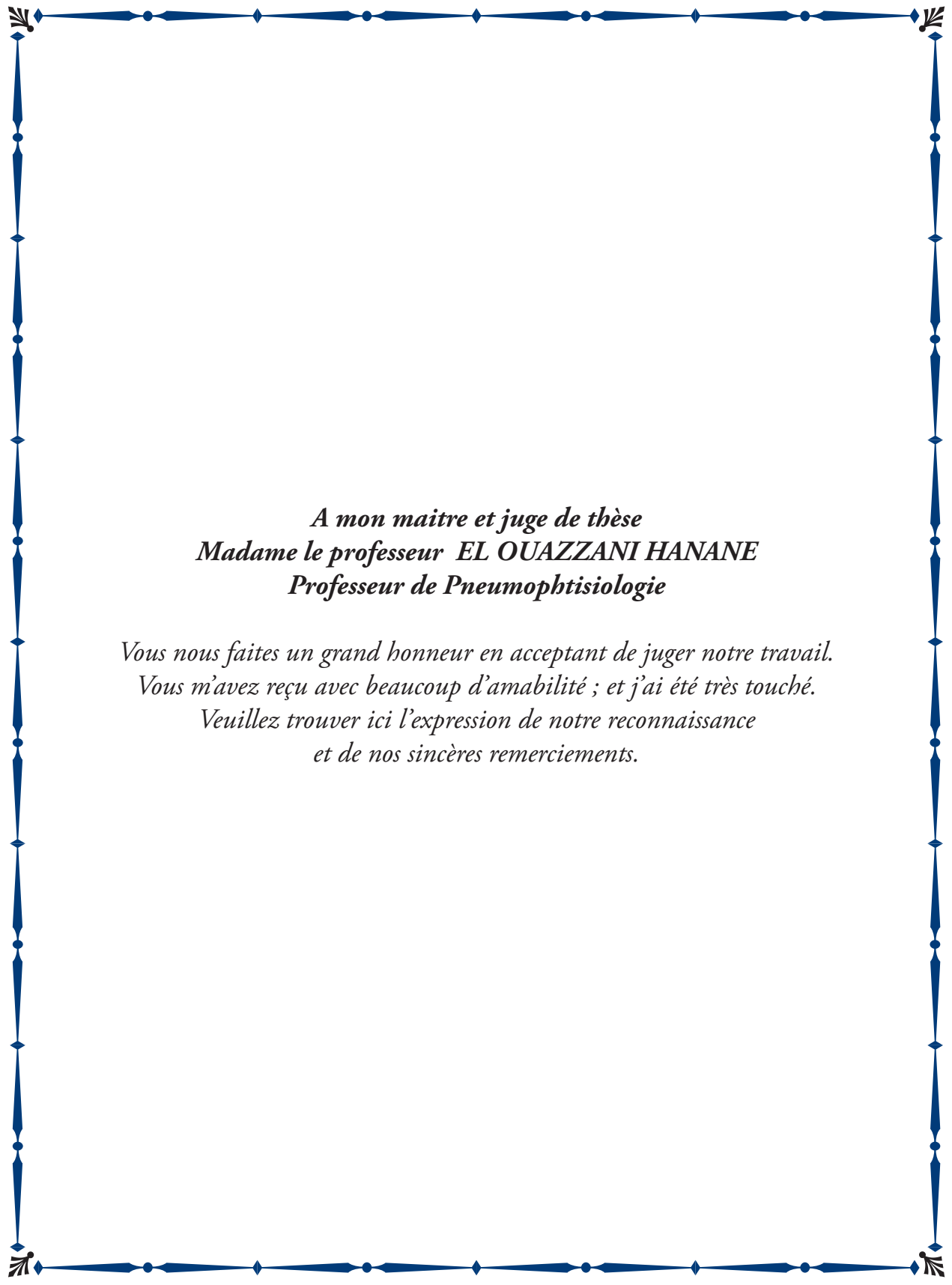
Puisse ce travail être pour moi l'occasion de vous

Exprimer ma gratitude et mon dévouement.



*A mon maitre et juge de thèse
Madame le professeur ERRABIH IKRAM
Professeur d'Hépatogastro-Entérologie*

*Vous avez aimablement accepté de juger mon travail
et Je suis très sensible à cet honneur que vous me faites
votre simplicité, votre amabilité et votre modestie sont à l'origine
de mon admiration. Veuillez trouver dans ce travail l'expression
de ma profonde gratitude et ma respectueuse considération.*



*A mon maitre et juge de thèse
Madame le professeur EL OUAZZANI HANANE
Professeur de Pneumophtisiologie*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.
Vous m'avez reçu avec beaucoup d'amabilité ; et j'ai été très touché.
Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance
et de nos sincères remerciements.*



*A mon maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur SEDDIK HASSAN
Professeur d'Hépatogastro-Entérologie*

*Je suis très reconnaissante de la gentillesse avec laquelle vous avez accepté
de juger mon travail.*

*C'est un grand honneur pour moi de vous voir siéger
Parmi mon jury de thèse.*

*Veuillez accepter l'expression de ma vive gratitude
et de ma haute considération.*

SOMMAIRE



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
RESULTATS.....	12
I. Données épidémiologiques:	12
A. Prévalence :.....	12
B. Age :.....	13
C. Sexe et sexe ratio :	13
II. Données Cliniques:	14
A. Antécédents :.....	14
B. Caractéristiques de la maladie intestinale :.....	15
1. Maladie de Crohn :.....	15
2. Rectocolite hémorragique :	16
III. Traitement antérieur :.....	18
IV. Traitement par biothérapies :	19
A. Indications :.....	19
B. Bilan pré-thérapeutique:.....	20
C. Types d'ANTI-TNF α administrés :	21
D. Traitement d'entretien.....	22
E. Association thérapeutique : Combothérapie	24
V. Effets indésirables de la biothérapie dans notre série :	24
A. Infectieux :	24
B. Cutanés :.....	25
C. Hématologiques :	26
VI. Impact de la survenue des effets indésirables sur la prise en charge thérapeutique :	32
VII. Durée moyenne de la résolution des effets indésirables :	32
DISCUSSION	35

I.	Physiopathologie et mécanisme d'action des Anti TNF α :.....	35
A.	L'Infliximab (Remicade®)	36
B.	L'Adalimumab (Humira®)	37
C.	Le Certolizumab (Cimzia®)	38
D.	Le Golimumab (Simponi®) :	38
II.	Indications de la biothérapie dans les MICI : Recommandations de l'ECCO.	40
A.	Maladie de crohn :[15].....	40
B.	Rectocolite hémorragique :[17]	42
C.	Indications des anti-TNF α pour les manifestations extra-intestinales :	44
III.	Effets indésirables des biothérapies au cours des MICI et leur gestion :.....	46
A.	Complications infectieuses :	47
1.	Infections à germe banal :	47
2.	Infections opportunistes et Tuberculose	48
a.	Rôle du TNF ALPHA dans la tuberculose :	51
b.	Incidence de TB sous anti-TNF α	52
c.	Particularités des TB sous anti-TNF α	54
d.	Facteurs de risque	59
3.	Prévention et gestion de la tuberculose :	61
a.	Prévention des infections tuberculeuses :	61
i.	Dépistage de la tuberculose :Le bilan pré-thérapeutique	61
ii.	Limites des recommandations	63
iii.	Nouvelles recommandations	67
iv.	Définition des sujets à risque de réactivation	67
v.	Prophylaxie des sujets à risque (Tuberculose Latente)	68
b.	Gestion et traitement de la tuberculose sous anti-TNF α	70
B.	Cutanés :	71
1.	Hypersensibilité :	72
2.	Réaction locale au point d'injection :	73

3.	Psoriasis et éruptions psoriasiformes	74
4.	Les éruptions eczématiformes.....	76
5.	Les réactions granulomateuses :	79
6.	Gestion des effets indésirables cutanés :.....	80
C.	Hématologiques	80
1.	Thrombopenie :.....	81
2.	Neutropénie :.....	82
3.	Hypercoagulabilité :.....	83
D.	Autres effets indésirables rares :.....	84
1.	Autoanticorps et lupus induit :.....	84
2.	Vascularites.....	85
3.	Néoplasies :.....	86
4.	Insuffisance cardiaque :	87
5.	Manifestations articulaires paradoxales :.....	87
IV.	Association aux immunosuppresseurs: la combothérapie	88
A.	Efficacité de la combothérapie :	88
B.	Risques de la combothérapie :	89
1.	Infections.....	90
2.	Cancer et lymphome :	90
V.	Surveillance et prévention :	91
A.	Surveillance clinique.....	92
B.	Surveillance biologique :	93
	CONCLUSION.....	96
	RESUME	98
	ANNEXES.....	104
	Bibliographie.....	114

LISTE DESABREVIATIONS

- **5-ASA** : acide 5-aminosalicylique
- **Ac** :Anticorps
- **ADA** : Adalimumab
- **ANA** : Anticorps anti-nucléaire
- **ANCA** :Anti-Neutrophil Cytoplasmatic Antibodies
- **AFSSAPS** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **AZA** : Azathioprine
- **BAAR** : Bacilles Acido-Alcool-Résistants
- **BCG** : Bacille de Calmette et Guérin
- **BK** : Bacille de Koch
- **CAG** : Colite Aigue Grave
- **CDAI** : Crohn's disease activity index
- **CMV**: CytomegaloVirus
- **CRP** : Protéine C réactive
- **CSF** :Colony Stimulating Factor
- **ECBU** :examen cyto bactériologique des urines
- **ECCO**: European Crohn's and Colitis Organization
- **ELISA** : enzyme-linked immunosorbent assay
- **EPO** : Erythropoïétine
- **ETA** : Etanercept
- **FAB** : Fraction antigen binding
- **FC** : Fraction cristallisable
- **FDA**: Food and drug Administration
- **FID** : Fosse iliaque droite
- **G**: grammes
- **G-CSF**: Granulocyte colony-stimulating factor

- **GETAID** – Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif
- **GLM** : Golimumab
- **GM-CSF**: Granulocyte colony-stimulating factor
- **HPV**: Human papillomavirus
- **IC**: Intervalle de confiance
- **IDR** : Intradermoréaction
- **IFX**: Infliximab
- **Ig**: immunoglobulines
- **IGRA** : Interferon-Gamma Release Assays
- **IL**: InterLeukine
- **INF** : Interferon
- **IRM** : Imagerie par résonnance magnétique
- **IS** : Immunosuppresseur
- **J**: jour
- **kDA**: kiloDalton
- **Kg**: kilogrammes
- **MC** : Maladie de Crohn
- **Mg**: milligrammes
- **MICI** : maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- **Mm3**: millimètres cube
- **MTX**: méthotrexate
- **NFκB**: Nuclear Factor kappa B
- **NFS** : Numération formule sanguine
- **NYHA** :New York Heart Association
- **OMS** : Organisation mondiale de la santé
- **OR**: Odds Ratio
- **ORL** :oto-rhino-laryngologie

- **PA:** Patients-année
- **PNN :** Polynucléaire neutrophile
- **PR :** Polyarthrite rhumatoïde
- **RATIO :**
- **RCH:** RectoColite Hémorragique
- **RR:** Risque Relatif
- **S :** Semaine
- **SC:** Sous-cutané
- **SCF :** Stem cell Factor
- **TB :** Tuberculose
- **TBL :** Tuberculose latente
- **TDM :** Tomodensitométrie
- **TGF :**Transforming Growth Factor
- **Th:** T helper
- **TNF α :** Tumor Necrosis Factor alpha
- **TNFR:** Tumor Necrosis Factor Receptor
- **VHB :** Virus de l'Hépatite B
- **VHC :** Virus de l'Hépatite C
- **VIH :** Virus de l'immunodéficience humaine
- **VS :** Versus
- **VZV :** Varicella Zoster Virus

Table des figures

Figure 1:Prévalence des différents effets secondaires survenus chez nos patients.....	13
Figure 2: Répartition topographique des lésions chez les patients suivis pour MC dans notre serie.....	15
Figure 3:Répartition topographique des lésions chez les RCH dans notre série.	17
Figure 4:Répartition selon l'anti-TNF α utilisé	21
Figure 5: Répartition des patients en fonction de la réponse au traitement d'entretien	24
Figure 6: Mécanisme d'action des anti-TNF α . L'Infliximab est représenté sur cette figure afin d'illustrer le mécanisme d'action des 4 agents utilisés au cours des MICI (Infliximab, Adalimumab,Certolizumab pegol et Golimumab) [4].....	36
Figure 7: Structure moléculaire des différents anti-TNF α avec les sites immunogènes potentiels [14]	39
Figure 8:Proposition d'un algorithme de traitement de la MC [18]	43
Figure 9: Proposition d'un algorithme de traitement de la RCH [19]	44
Figure 10: Détail des 134 cas d'infection opportuniste observés sous anti-TNF α et déclarés dans l'observatoire français RATIO entre 2004 et 2007 [28]	49
Figure 11:Radiographie thoracique de face du patient présentant une tuberculose miliaire secondaire au traitement	55
Figure 12 :Radiographie thoracique de face du patient présentant une tuberculose pulmonaire commune secondaire au traitement.	57
Figure 13: Tomodensitométrie réalisée chez la patiente présentant une tuberculose osseuse	58
Figure 14: Réaction locale au point d'injection chez un patient sous Adalimumab [75]	74
Figure 15:Aspects cliniques des éruptions psoriasiformes sous anti-TNF α . A) Pustulose palmo-plantaire. B) Keratodermie palmo-plantaire. C) Atteinte érythémateuse-croûteuse et alopéciant du cuir chevelu. D) Atteinte psoriasiforme inversée touchant les plis. E) Atteinte erythematosquameuse en plaques sur le tronc et les bras. [88].....	76
Figure 16:Eruption eczématiforme chez une patiente suivie pour MC survenue sous Infliximab [90]	78
Figure 17:Lésion eczématiforme apparue sous Adalimumab [91]	78
Figure 18: Dermatite granulomateuse observée au cours d'un traitement par anti-TNF α [92]	79
Figure 19: Vascularite observée chez un patient sous Adalimumab [117].....	86

Figure 20:Traitement combiné azathioprine-Infliximab versus azathioprine ou Infliximab[131]	89
--	----

Liste des tableaux

Tableau 1: Tableau récapitulatif des données des différents patients.....	8
Tableau 2 :Répartition topographique des lésions chez les patients suivis pour MC intolérants au traitement.....	16
Tableau3: Incidence des atteintes extradigestives associées aux MICI de notre série.	18
Tableau 4:Les différents actes chirurgicaux réalisés	19
Tableau 5: Tableau récapitulatif des effets secondaires sévères survenus (Diagnostic et leur gestion).....	27
Tableau 6:Infections opportunistes parasitaires et virales décrites au cours des traitements par anti-TNF α [31]	50
Tableau 7:Infections opportunistes fongiques décrites au	51
Tableau 8: Comparaison de la sensibilité de l'IDR et des IGRA au cours de la tuberculose.	65
Tableau 9: Comparaison de la spécificité de l'IDR et des IGRA au cours de la tuberculose.	65

INTRODUCTION



Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) comprennent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ce sont des inflammations chroniques du tube digestif atteignant exclusivement le rectum et le côlon pour la RCH et l'ensemble du tube digestif avec une prédilection pour la région iléo-cæcale pour la MC. Bien que des progrès aient récemment été faits, en particulier dans le domaine génétique, pour la compréhension de leur physiopathologie, la (ou les) causes de ces deux maladies reste(ent) à élucider. Leur diagnostic positif repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques et radiologiques.

Ces maladies se rejoignent par leur caractère chronique marqué par une évolution en poussées symptomatiques de gravité variable, cédant parfois spontanément ou dans la majeure partie des cas sous traitement, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. La période, le rythme de survenue, l'intensité des poussées sont peu prévisibles et propres à chaque patient. Ainsi, les MICI peuvent altérer la qualité de vie des patients, leur intégration sociale, familiale et professionnelle.

Si le traitement était initialement symptomatique, actuellement il a pour but d'induire et de maintenir la rémission clinique voire même la cicatrisation muqueuse endoscopique (CME). En fait, les principales classes thérapeutiques utilisées dans les MICI sont : les corticoïdes, les aminosalicylés (5-ASA), les immunosuppresseurs, et les biothérapies. Ces derniers ont révolutionné leur prise en charge et ouvert une ère nouvelle permettant d'espérer une guérison ou un meilleur contrôle de ces maladies invalidantes. Les biothérapies sont une utilisation de produits d'origine animale, vivants ou humaine à des fins thérapeutique, le plus souvent ils dérivent de molécules biologiques naturelles. Les biothérapies notamment les anti-TNF α (anti tumor necrosis factor alpha) occupent une place importante dans l'arsenal thérapeutique des MICI .

En effet, les anti TNF α utilisés au cours de ces maladies sont l'Infliximab, l'Adalimumab, le Certolizumabpegol et le Golimumab. L'Infliximab est utilisé dans le

traitement de la maladie de Crohn depuis la fin des années 1990 et actuellement l'Adalimumab ainsi que le Certolizumab pegol ont également une efficacité démontrée dans la maladie de Crohn. L'Infliximab a aussi montré une efficacité dans le traitement de la rectocolite hémorragique[1]. Ces différentes molécules 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. Malgré leur efficacité, ces molécules présentent des effets indésirables.

Les risques infectieux, en particulier le réveil d'une tuberculose ancienne insuffisamment traitée, les manifestations cutanées et hématologiques restent les effets indésirables les plus fréquents.

Le but de ce travail est d'étudier les différents effets indésirables survenus chez des malades atteints de MICI sous anti-TNF α vus consécutivement à la consultation des MICI du service de gastroentérologie I de l'HMIMV, leur moment de survenue, la conduite à tenir entreprise et enfin essayer à travers une revue de la littérature d'établir une démarche pratique pour la gestion des effets indésirables des anti TNF α et l'optimisation thérapeutique avec ces molécules.

MATERIELS
ET METHODES



Nous avons effectué une étude descriptive portant sur une série de trente-huit patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, et traités par biothérapie, dans le service de gastroentérologie I de l'HMIMV entre janvier 2011 et Janvier 2016.

Les dossiers des malades ont été analysés à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe I) contenant les données épidémiologiques, les caractéristiques de la maladie intestinale (le profil de la MICI, l'indication à la biothérapie, le bilan pré-thérapeutique) et leur suivi (efficacité et tolérance).

- Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique, dont le diagnostic de certitude a été posé sur des critères cliniques, endoscopiques, morphologiques, histologiques, biologiques et évolutifs. Les patients ont reçu au moins trois perfusions d'Infliximab à la dose de 5mg/kg ou de 10mg/kg, aux semaines 0, 2, 6, puis toutes les huit semaines. Et au moins 4 injections d'Adalimumab en sous cutanée à la dose d'attaque de 160mg suivi de 80mg à la deuxième semaine, puis toutes les deux semaines. Les contre-indications ont été strictement respectées. Une prémédication préalable d'antihistaminique, d'hydrocortisone et/ou du paracétamol a été administrée chez ces patients 30 minutes avant les anti-TNF α , afin de prévenir le risque de survenue d'effets indésirables d'ordre immuno-allergiques.

L'instauration d'un traitement par biothérapie chez nos patients a été précédée, systématiquement d'un bilan pré-thérapeutique celui-ci comprenait :

- L'interrogatoire, qui vérifie l'absence :
 - ✓ Antécédents personnels de cancer solide, hémopathie, lymphome,
 - ✓ Antécédent familial de cancer du sein, de l'ovaire, de polypose colique,
 - ✓ Antécédent personnel ou familial de tuberculose,

- ✓ Antécédent personnel de sclérose en plaques,
- ✓ Antécédent personnel d'infection sévère chronique et/ou récidivante (bactérienne ou virale),
- ✓ Signes d'insuffisance cardiaque,
- ✓ Vaccination récente avec un vaccin vivant,
- ✓ Grossesse ou désir de grossesse;

• L'examen clinique, qui vérifie l'absence de signes orientant vers une infection aiguë ou chronique, une néoplasie, une insuffisance cardiaque décompensée, une maladie auto-immune, une affection démyélinisante.

- Les examens complémentaires demandés sont :
 - ✓ Un hémogramme
 - ✓ Une électrophorèse des protéines sériques
 - ✓ Des transaminases
 - ✓ Une sérologie de l'hépatite B, de l'hépatite C et éventuellement VIH
 - ✓ Des anticorps antinucléaires
 - ✓ Une radiographie du thorax
 - ✓ Recherche de BK dans les crachats
 - ✓ Une intradermo-réaction à la tuberculine (cinq unités); ou un Quantiferon
 - ✓ Un bilan infectieux en fonction des signes cliniques, une panoramique dentaire, une radiographie de sinus, un examen parasitologique des selles, une coproculture, un ECBU,
 - ✓ un avis cardiologique un électrocardiogramme.

Les indications dans notre série étaient la maladie de Crohn fistulisante, la colite aigue grave, et la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique réfractaire ou intolérante aux traitements conventionnels (corticorésistance, corticodépendance) ou les MICI avec manifestations articulaires sévères.

L'échec sous traitement Imurel est défini par la persistance de la symptomatologie clinique au-delà de six mois de traitement à une dose adaptée (2 à 2,5 mg/kg/jour). Après avoir éliminé, une cause infectieuse par la réalisation systématique d'une coproculture, d'un examen parasitologique des selles et une recherche d'inclusions de cytomégalovirus sur biopsies coliques.

La corticorésistance est définie par l'absence de rémission clinique malgré une corticothérapie à dose adaptée (0,8 à 1 mg/kg/jour).

La corticodépendance est définie par la reprise évolutive de la maladie lors de la décroissance de la corticothérapie à un seuil $>20\text{mg/jour}$ ou $>0,5\text{ mg/kg/jour}$.

Dans notre série, l'échec à l'Infliximab a été défini par deux types de non réponse: primaire lorsque le patient ne répond pas au traitement d'induction selon le schéma S0, S2, S6, en général après un délai de deux semaines, et secondaire lorsque le malade, après une réponse primaire obtenue, ne répond plus ou devient intolérant à l'Infliximab. Dans les formes fistulisantes, on parle de non réponse en l'absence de fermeture du trajet fistuleux objectivée cliniquement et à l'imagerie (IRM) par de l'apparition d'un nouveau trajet fistuleux. Pour l'Adalimumab, l'échec est défini par la non amélioration clinique, un mois après le traitement d'induction.

L'alternative en cas d'échec ou d'échappement au traitement par l'un ou l'autre des anti-TNF α comprend :

- Une optimisation :un doublement de doses administrées pour l'Infliximab ou un rapprochement de l'intervalle des perfusions ou des injections.

- un changement d'anti-TNF α (switcher de molécule)

- ou un recours à la chirurgie si complications (fistules, abcès, sténose)

- Le suivi :

-L'efficacité du traitement par Infliximab ou Adalimumab a été évaluée, à l'occasion de chaque nouvelle perfusion ou injection par l'indice de Bestutilisé dans la MC (Annexe II), et la classification de true love et Witt dans la RCH (Annexe III).

L'efficacité a été définie par la rémission de la maladie, avec un score d'activité de la maladie inférieur à 150 points pour le CDAI, une cicatrisation muqueuse, et une régression des lésions morphologiques à l'entéro-scanner ou l'entéro-IRM. Pour les patients corticodépendants et/ou cortico-résistants l'efficacité a été évaluée par un "sevrage en corticoïdes".

-La surveillance de la tolérance a été évaluée par un examen clinique et une numération formule sanguine tous les 3 mois pour les patients traités par l'Infliximab et tous les 2 mois pour ceux traités par l'Adalimumab.

Ont été recueillis et détaillés :

Les différents effets secondaires intégrant trois classes principales : infectieux essentiellement la tuberculose, cutanés et hématologiques :

- ✓ Par un examen clinique minutieux (température ; recherche de foyers infectieux ORL, pulmonaires et cutanés),des examens biologiques (NFS, CRP, ECBU, recherche des BK) et des examens radiologiques (radiographie thoracique ,fibroscopie bronchique)
- ✓ Leur moment de survenue par rapport au début du traitement.
- ✓ Nombre de cures reçues avant l'apparition de l'effet indésirable.
- ✓ La conduite à tenir entreprise en fonction de chaque type d'effets secondaires.

L'anémie a été définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl, la leucopénie par un taux de GB inférieur à 3000 éléments/mm³, la neutropénie par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1500/mm³, la thrombopénie par un taux de plaquettes inférieur à 100000 éléments/mm³, la tuberculose a été définie par l'apparition de signes cliniques

généraux, pulmonaires et extra pulmonaires ainsi que des examens paracliniques confirmant le diagnostic (images radiologiques évocatrices, recherche de BK positif).

Les tableaux ci-dessous résument les données des différents patients traités par biothérapies.

Tableau 1: Tableau récapitulatif des données des différents patients

PATIENT	AGE	SEXE	TYPE MICI	DEBUT DE LA MALADIE	TOPOGRAPHIE	MANIFESTATION EXTRA- INTESTINALE	COMPLICATIONS
D.I	29	F	MC	2012	COLITE DISTALE	ARTHRALGIE	FISTULE RECTOVAGINALE
A.A	30	M	MC	2007	ILEOCOLIQUE	NON	FISTULE ENTERO VESICALE
B.M	54	M	MC	2005	PANCOLITE	ARTHRALGIE OSTEOPENIE	FISTULE ANALE
H.H	60	M	RCH	2010	RECTOSIGMOIDIENNE	ARTHRALGIE SACRO-ILEITE BILAT	FISTULE ENTERO CUTANEE
A.H	46	F	MC	1995	ILEALE ANOPERINEALE	ARTHRALGIE UVEITE	FISTULE ILEOCOLIQUE
Z.S A	45	M	MC	2010	COLITE DISTALE	NON	FISTULE ANOPERINEALE
O.A	30	M	MC	2011	ILEOCOLIQUE	NON	FISTULE ENTEROCUTANEE
G.M	33	F	MC	2003	COLITE DISTALE	ARTHRALGIE OSTEOPENIE	FISTULE ANALE PSEUDO MARISQUES
O.Y	33	M	MC	2010	DUODENALE GRELIQUE ETENDUE	ARTHRALGIE	NON
A.Y	28	F	MC	2003	ILEALE +ANOPERINEALE	ARTHRALGIE	FISTULE RECTOVAGINALE
J.H	43	F	MC	2009	ANOPERINALE	NON	FISTULE ANALE

PATIENT	AGE	SEXE	TYPE MICI	DEBUT DE LA MALADIE	TOPOGRAPHIE	MANIFESTATION EXTRA- INTESTINALE	COMPLICATIONS
K.B	32	F	MC	2008	ILEOCAECALE	NON	NON
A.O	44	F	MC	2007	ANOPERINALE	NON	FISTULE +STENOSE ANALE
C.M	28	F	CAG	2010	PANCOLITE	NON	NON
Q.M	55	M	MC	1995	ILECAECALE	NON	FISTULE ENTROCUTANEE
B.R	56	F	RCH	2012	PANCOLITE	NON	NON
J.A	26	M	MC	2014	ILEOCOLIQUE	ARTHRALGIE SACRO ILEITE GAUCHE	FISTULE ENTERO CUTANEE
B.Z	60	F	MC	2011	ILEOCOLIQUE ANOPERINEALE	NON	FISTULE RECTO VAGINALE
E.A	41	M	MC	2014	ILEOSIGMOIDIENNE	NON	SD SUBOCCLUSIF
G.R	29	M	MC	2011	ILEOCOLIQUE ANOPERINEALE	ARTHRALGIE	FISTULE ANALE
A.H	53	F	RCH	2009	COLITE DISTALE	NON	SD SUB OCCLUSIF
R.F	39	F	MC	2004	ILEOCOLIQUE ANOPERINEALE	NON	NON
Y.M	32	M	MC	2013	ILECOLIQUE	NON	NON
M.M	28	M	RCH	2013	RECTOSIGMOIDIENNE	NON	NON
K.A	28	M	MC	2011	ILEOCOLIQUE	NON	NON

PATIENT	AGE	SEXE	TYPE MICI	DEBUT DE LA MALADIE	TOPOGRAPHIE	MANIFESTATION EXTRA- INTESTINALE	COMPLICATIONS
H.H	21	M	RCH	2013	COLITE DISTALE	NON	NON
F.H	54	M	MC	2012	COLITE DISTALE ILEOCOLIQUE ANOPERINEALE	NON	NON
Z.A	41	M	MC	2014	ILEOCOLIQUE ANOPERINEALE	NON	FISTULE ENTERO CUTANEE
D.E	46	M	MC	2014	COLITE DISTALE	NON	FISTULE ENTERO CUTANEE
S.T	37	M	MC	2010	ANOPERINEALE	NON	ABCES ANAL FISTULE ANALE OPERES
R.M	46	M	MC	2011	ILEOCOLIQUE	NON	ABCES F.I.DTE STENOSSES GRELIQUES ETAGEES
D.M	44	M	MC	2011	ILEOCOLIQUE	NON	ABCES FI DTE STENOSSES GRELIQUES ETAGEES
B.M	20	F	MC	2009	COLITE DISTALE	NON	ABCES REGION INGUINALE DROITE
S.I	37	F	RCH	2010	COLITE DISTALE	ARTHRALGIE	NON

PATIENT	AGE	SEXE	TYPE MCI	DEBUT DE LA MALADIE	TOPOGRAPHIE	MANIFESTATION EXTRA- INTESTINALE	COMPLICATIONS
M.L	27	M	RCH	2013	RECTOSIGMOIDIENNE	NON	NON
B.K	34	M	MC	2008	ILEOCAECALE	NON	NON
F.L	48	F	MC	2004	COLITE DISTALE	ARTHRALGIE	NON

RESULTATS



I. Données épidémiologiques:

Entre Janvier 2011 et Janvier 2016, 187 patients ont présenté une maladie inflammatoire chronique de l'intestin retenus sur des critères cliniques, biologiques, morphologiques, histologiques, et pris en charge au service de gastroentérologie I de l'HMIMV, 38 patients ont pu être traités par biothérapies soit une incidence de 20,3%.

A. Prévalence :

38 des patients MICI colligés dans notre formation ont été mis sous biothérapies, il s'agit de 29 MC et 9 RCH.

Sur les 38 patients sous biothérapies étudiés, 19 ont présenté des effets indésirables au traitement soit 50% :

- Onze cas (soit 29%) d'infections à germe banal n'ayant pas nécessité l'arrêt du traitement par biothérapie dont 9 cas de MC et 2 cas de RCH.
- Huit événements indésirables plus sévères soit une incidence de 21% ont conduit à l'arrêt du traitement répartis comme suit :

-Quatre cas de tuberculose soit 11% survenus chez 3 patients suivis pour MC et 1 suivi pour RCH .

-Trois désordres hématologiques soit 7% rapportés chez 2 patients suivis pour MC et 1 patient suivi pour RCH.

- Un effet indésirable cutané soit 3 % apparu chez une patiente traitée pour RCH.

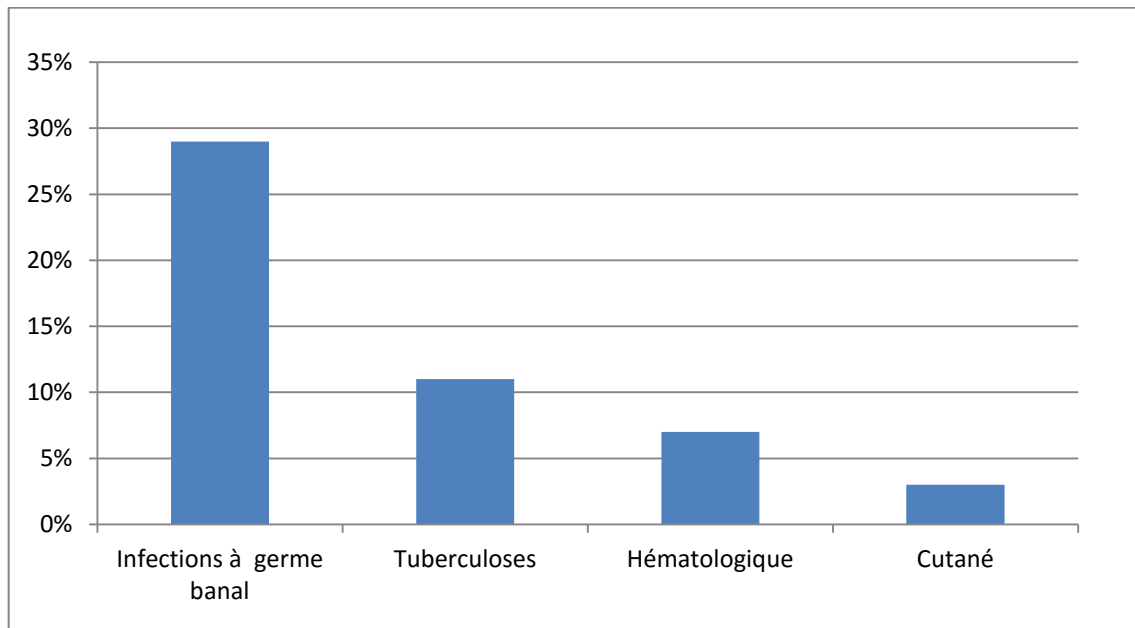


Figure 1:Prévalence des différents effets secondaires survenus chez nos patients

B. Age :

-L'âge moyen de nos patients était de 39,26 (16-63 ans)

-L'âge moyen des 19 patients ayant présenté les effets indésirables était 41,68 (20-56ans)

C. Sexe et sexe ratio :

Notre travail a porté sur 38 patients dont 22 de sexe masculin (soit 58 %) et 16 de sexe féminin (soit 42%).Parmi ces patients, 10 de sexe masculin et 9 de sexe féminin ont présenté des complications au traitement par biothérapies avec un sex-ratio H/F de 1,11 en faveur des hommes.

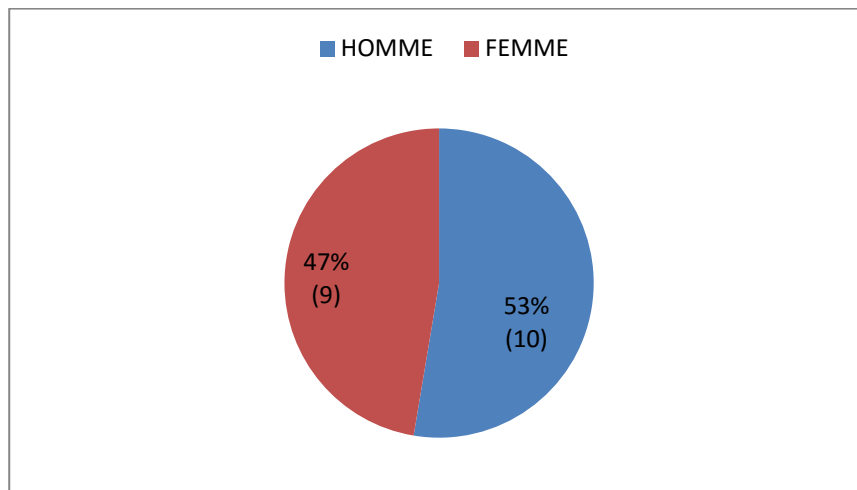


Figure 2: Répartition des patients ayant présenté des effets indésirables sous biothérapies selon le sexe

II. Données Cliniques:

A. Antécédents :

Sur les 38 patients traités par biothérapies, 29 patients étaient des non-fumeurs, 8 étaient des fumeurs sevrés et 2 fumaient toujours au moment de l'introduction de la biothérapie. Nous avons rapporté un seul cas de maladie de Crohn familiale. Un antécédent d'occlusion intestinale a été retrouvé chez 1 patient. Un antécédent de tuberculose pulmonaire a été retrouvé chez 1 de nos patients et un contage tuberculeux chez 1 patient.

Un antécédent de goitre multi nodulaire ainsi qu'une notion de tabagisme sevré ont été retrouvés chez deux patients ayant montré un trouble hématologique secondaire au traitement par biothérapie. Pas de notion de contage tuberculeux ni de tuberculose anciennement traitée chez nos patients intolérants au traitement.

B. Caractéristiques de la maladie intestinale :

1. Maladie de Crohn :

a. Localisation :

La topographie des différentes lésions est représentée sur la figure suivante :

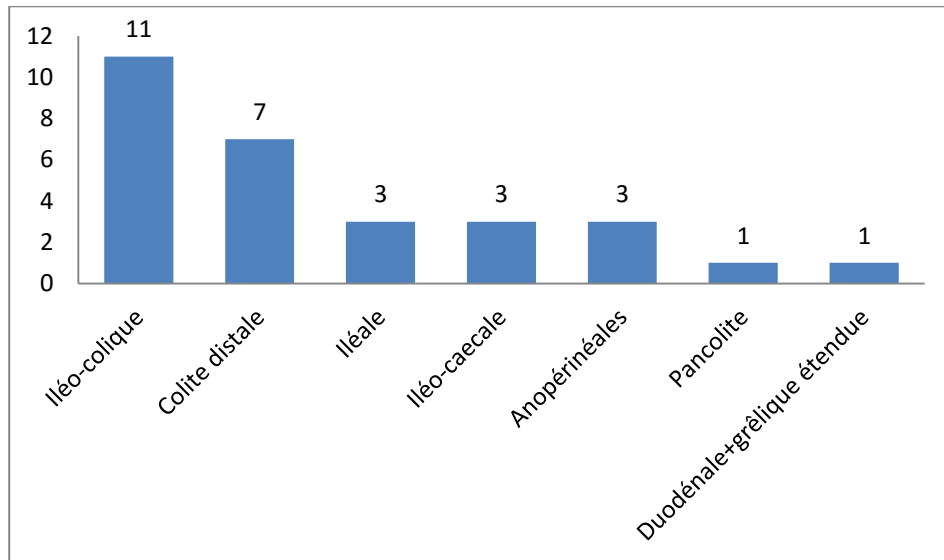


Figure 2: Répartition topographique des lésions chez les patients suivis pour MC dans notre série

Parmi ces localisations, les patients ayant montré une intolérance au traitement, la topographie de leurs lésions est répartie sur ce tableau :

Tableau 2 :Répartition topographique des lésions chez les patients suivis pour
MC intolérants au traitement

Topographie	Nombre de patients
Colite distale	6
Iléocolique	5
Ano-périnéale	1
Iléale	1
Iléocæcale	1

b. Lésions ano-périnéales :

Les lésions ano-périnéales ont été retrouvées chez 20 patients (53%) avec la possibilité de l'existence concomittante de 2 voire même de 3 types de lésions : les abcès et les fistules anales étaient l'atteinte ano-périnéale prédominante. 3 de ces lésions étaient inaugurales.

2. Rectocolite hémorragique :

a. Localisation :

Nous avons rapporté la topographie des différentes lésions dans notre série sur cette figure :

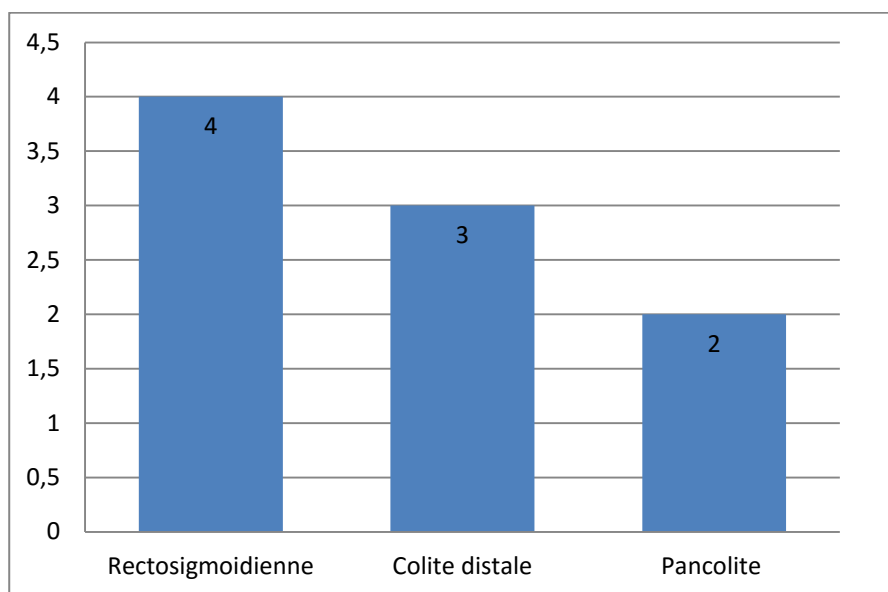


Figure 3: Répartition topographique des lésions chez les RCH dans notre série.

Parmi ces localisations, l'atteinte rectosigmoïdienne était prédominante retrouvée chez 3 de nos patients intolérants au traitement par biothérapie suivie de l'atteinte colique distale noté chez 2 patients.

3. Les manifestations extra-digestives :

L'atteinte articulaire a été retrouvée chez 15 patients de notre série soit 39%, cette atteinte était dominée par les arthralgies inflammatoires périphériques retrouvées chez 11 patients dont 2 relevés chez les patients intolérants au traitement.

L'examen cutanéomuqueux systématique de nos malades n'a pas décelé des manifestations cutanéomuqueuses

L'atteinte oculaire a été notée chez 1 patient représentée essentiellement par une uvéite antérieure (Tableau3)

Tableau3: Incidence des atteintes extradiigestives associées aux MICI de notre série.

Manifestations extra-digestives	Nombre de patients
Arthralgies	11
Ostéopénie	2
Sacro-iléite	2
Uvéite	1

III. Traitement antérieur :

A. Traitement médical :

L'étude des dossiers de patients a permis de mettre en évidence qu'au moins 71% des patients (soit n=27) ont été traités par des dérivés salicylés. Une antibiothérapie dans le cadre de la pathologie digestive avait été proposée à 11% des patients (n=4). Quasiment tous les patients soit 94% (n=36) ont reçu des corticoïdes. Un nombre important de patients soit 97% (n=37) a bénéficié d'un traitement par immunosuppresseurs de type azathioprine (2 à 2.5 mg/kg)/6 mercaptopurine (1 à 1.5 mg/kg).

.durée moyenne était de 2 ans

.échec après 3 à 6 mois de traitement.

B. Traitement chirurgical :

Avant l'introduction des biothérapies, 8 de nos patients ont eu recours à une chirurgie soit d'emblée ou au cours de l'évolution (Tableau 4)

Tableau 4:Les différents actes chirurgicaux réalisés

ACTE CHIRURGICAL	NOMBRE DE PATIENTS
Résection iléo-caecale	2
Iléo-colectomie	2
Drainage d'abcès	4

Parmi ces actes chirurgicaux, 2 drainages d'abcès ont été réalisés chez les patients présentant des événements indésirables sous biothérapies et une mise à plat de fistule anale chez un patient.

IV. Traitement par biothérapies :

A. Indications :

Dans notre série les biothérapies ont été prescrit chez les patients atteints de :

-Maladie de Crohn 29 patients (dont 22 patients traités par Infliximab et 7 patients traités par l'Adalimumab):

➤ Dont 19 cas(50%) de maladie de Crohn fistulisante :

☐ Maladie de Crohn ano-périnéales 3 cas. Dont 1 cas traité par l'Adalimumab et les 2 autres cas par l'Infliximab.

☐ Maladie de Crohn compliquée de fistule entéro-vésicale 1 cas.

☐ Maladie de Crohn compliquée de fistule entéro-cutanée 5 cas.

☐ Maladie de Crohn compliquée de fistule recto-vaginale 3 cas.

- Maladie de Crohn compliquée de fistules anales 6 cas .
- Maladie de Crohn compliquée de fistule ileocolique 1 cas
- Et Maladie de Crohn réfractaire aux traitements conventionnels 10 cas (26%).

Parmi ces indications dans la MC, le caractère fistulisant de la maladie était prédominant, présents chez 8 patients ayant présenté des effets indésirables au traitement suivi du caractère résistant aux traitements conventionnels retrouvé chez 6 de ces patients.

- Rectocolite hémorragique (9 patients) :

□ Rectocolite hémorragique en échec aux traitements conventionnel (corticorésistance, corticodépendance, et échec à l'azathioprine) 8 cas (21%), dont 1 cas associé aux manifestations articulaires destructrices et 5 ont présenté une intolérance aux biothérapies.

□ Colite aiguë grave 1 cas (2%).

B. Bilan pré-thérapeutique:

Un bilan pré-thérapeutique a été demandé chez tous nos patients (Annexe IV). Et il n'y'avait aucune contre-indication à l'administration des anti-TNF α

Les examens de dépistage d'une tuberculose latente comprenant une IDR à la tuberculine, une radiographie thoracique et un Quantiféron étaient négatifs chez les patients ayant présenté une tuberculose secondaire aux biothérapies.

C. Types d'ANTI-TNF α administrés :

Dans notre série, 30 patients ont été traités par Infliximab soit 79%. A la dose de 5 mg/kg à la semaine 0, 2,6 ; puis toutes les huit semaines. Le nombre moyen de perfusion pour l'ensemble des patients était de 6,74 avec des extrêmes allant de 3 à 15. La durée moyenne de prise était de 9,35 mois (2 à 20 mois).

Huit (08) patients ont été traités, par Adalimumab soit 21%. A la dose de 160 mg a S0 et 80mg a S2, puis 40 mg toutes les deux semaines. Le nombre moyen d'injection était de 11,33 avec des extrêmes allant de 6 à 15. La durée moyenne de prise était de 5,33 mois avec des extrêmes allant de 2 à 8 mois.

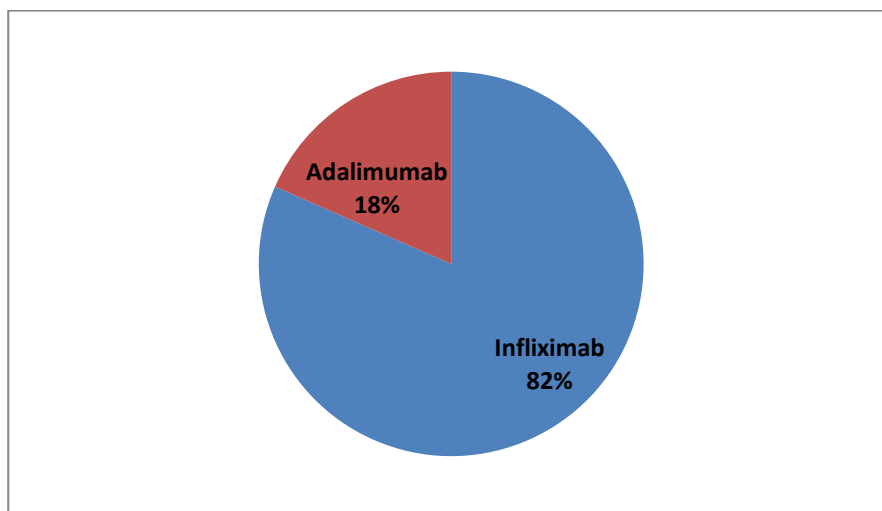


Figure 4: Répartition selon l'anti-TNF α utilisé

Evaluation de la réponse du traitement d'induction

Les 38 patients atteints de MICI ont bien répondu au traitement d'induction, après une évaluation clinico-biologique, le score de Best pour la MC et le True Love pour la RCH, deux semaines après la fin de la sixième semaine (S6).

□ Deux (02) patients (soit 5%) naïf à l'imurel et cortico-dépendant était en rémission clinique ce qui a conduit à l'arrêt de l'Infliximab. Le traitement d'entretien a été assuré par l'azathioprine.

□ Chez 30 patients (soit 80%), le traitement d'induction par biothérapie a induit une amélioration des symptômes cliniques, avec cicatrisation muqueuse, une régression des lésions morphologiques, sevrage en corticoïde et une diminution du score de best <150 dans la maladie de Crohn.

□ Six (06) patients (soit 15%) ont eu une amélioration clinique partielle durant le traitement d'induction, ce qui a conduit à un doublement de dose pour l'Infliximab.

D. Traitement d'entretien

A la date de la fin de notre étude de 38 patients, seuls 29 patients (soit 75%), ont bénéficié d'un traitement d'entretien, les 9 autres patients (soit 25%) n'ayant reçu que le traitement d'induction. Parmi ces 9 patients n'ayant pas reçu de traitement d'induction, 3 étaient des patients avec des complications aux biothérapies.

□ 23 patients soit 80% ont été traités par l'Infliximab et 5 patients soit 20% ont été traités par l'Adalimumab.

□ Parmi les patients traités par ce schéma d'entretien, 21 patients étaient atteints d'une maladie de Crohn soit 73% et 8 patients étaient atteints de rectocolite hémorragique soit 27%.

□ Le nombre moyen de perfusions par patients pour l'Infliximab était de 8.33 (avec des extrêmes allant de 4 à 15), et pour l'Adalimumab le nombre moyen de perfusion était de 11.33 (6 à 15).

Evaluation de la réponse au traitement d'entretien parbiothérapie

Parmi les 29 patients (atteints de MICI réfractaire aux traitements conventionnels) sous traitement d'entretien:

□ 20 patients soit 69% dont (17 patients sous Infliximab et 3 patients sous Adalimumab) ont eu une évolution favorable, avec un sevrage en corticoïdes chez les patients cortico-dépendants, une cicatrisation muqueuse, une cicatrisation des fistules, un maintien de la rémission clinique avec un CDAI < à 150 dans la maladie de Crohn. Parmi ces 20 patients, 17 patients avaient la MC et 3 patients avaient la RCH.

□ 2 patients (sous Infliximab) soit 7%, ont eu une réponse partielle, avec une cicatrisation incomplète des fistules, on note une diminution du débit des fistules sans tarissement complet.

□ 7 patients soit 24% (dont 6 sous Infliximab et 1 sous Adalimumab), ont eu évolution défavorable avec absence de cicatrisation des lésions fistulisantes, apparition des complications chez 3 patients (sténose grelique abcès,) ayant nécessité un recours à la chirurgie. Le nombre moyen de perfusion par patients en échecs était de 7 (4 à 13).

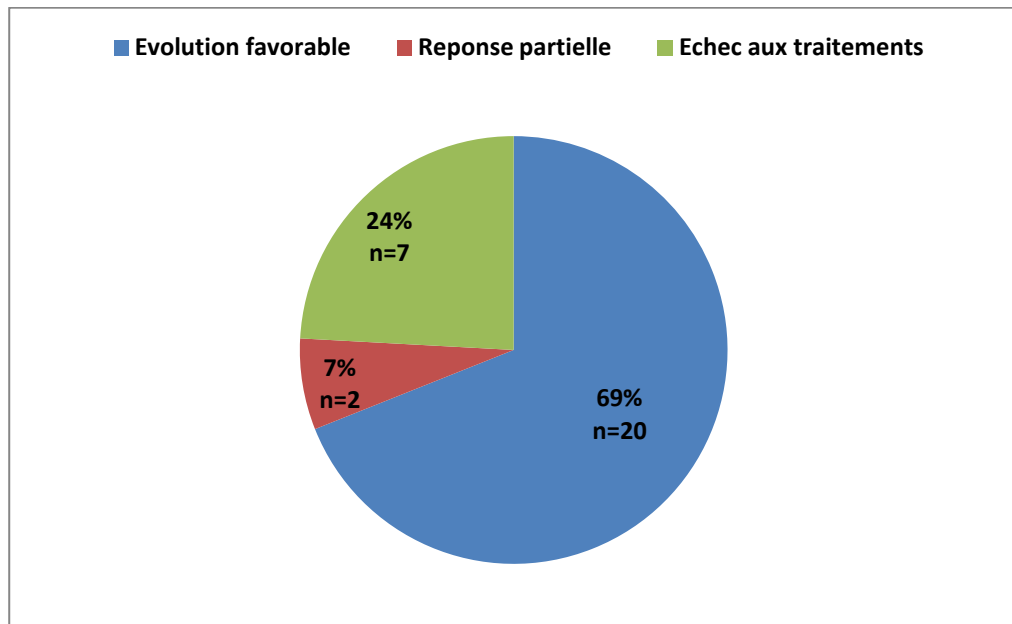


Figure 5: Répartition des patients en fonction de la réponse au traitement d'entretien

E. Association thérapeutique : Combothérapie

Chez 90% de nos patients soit 34 patients, le traitement par biothérapie était associé à un immunosuppresseur Imurel 2,5mg /kg, dont 5 patients ayant présenté une intolérance sévère au traitement soit 13%.

V. Effets indésirables de la biothérapie dans notre série :

A. Infectieux :

1. Infections à germe banal :

Au cours du traitement, certains patients ont présenté des complications infectieuses minimales à germe banal n'ayant pas nécessité l'arrêt du traitement. Ces

effets ont été noté chez environ 29% des patients soit 11/38 tous étaient sous biothérapie repartis comme suit :

- 5 cas d'infections broncho-pulmonaires non tuberculeuses
- 3 cas de pharyngite
- 3 cas de sinusite

Tous ont reçu une antibiothérapie à large spectre en ambulatoire, l'évolution était par la suite favorable.

La survenue de ces infections n'a pas eu d'impact sur la poursuite du traitement par biothérapie.

2. Tuberculose :

L'effet apparu chez 4(soit 11 %)de nos patients sous biothérapies :

- Une tuberculose à localisation pulmonaire commune chez un patient était apparue après 3 cures d'Infliximab à double dose (10mg/kg).
- Une tuberculose miliaire chez un patient traité par combothérapie associant Infliximab double dose (7 cures) et un immunosuppresseur type azathioprine (Imurel).
- Une tuberculose osseuse survenue chez une patiente, sous combothérapie (Infliximab +Imurel), après 5 cures d'Infliximab double dose.
- Une méningo-encéphalite tuberculeuse survenue chez une patiente après avoir reçue 12 injections d'Adalimumab, chez qui l'évolution était fatale.

B. Cutanés :

Un événement indésirable d'ordre cutané a été noté chez une patiente (soit 3%) mise sous Infliximab. L'effet est apparu après 9 cures d'Infliximab à dose simple.

C. Hématologiques :

Les trois désordres hématologiques, soit 7 %, survenus chez nos patients ont été répartis comme suit :

- 2 cas de neutropénie sous combothérapie, apparus après 2 cures chez un patient et après la première cure chez l'autre patient.
- 1 cas de pancytopenie apparu chez un patient sous combothérapie, après la 5ème cure d'Infliximab à dose simple.

Nous avons résumé les données cliniques des observations des patients au moment de survenue des effets indésirables sévères aux biothérapies :

Tableau 5: Tableau récapitulatif des effets secondaires sévères survenus (Diagnostic et leur gestion)

Observation	SF Apparus	Délai d'apparition	Examen physique	Imagerie	Biologie	CAT	Evolution
N 1	Asthénie Fièvre Toux sèche	1 mois Après la 7eme cure	Patient en mauvais état général Fébrile Râles bronchiques diffus aux 2 champs pulmonaires	RX Thoracique : Images floues dans les 2 champs pulmonaires Avec cardiomégalie	NFS : Hb : 12,7g/dl GB :1200 /mm3 PNN :600/mm3 LYM :800 /mm3 BK + dans les crachats de 3 jours IDR à la tuberculine positive QUANTIFERON+	Arrêt de l'Infliximab Traitement antituberculeux : ERIPK4: pendant 6 mois	Bonne évolution Déclaré guéri avec rémission clinique

Observation	SF Apparus	Délai d'apparition	Examen physique	Imagerie	Biologie	CAT	Evolution
N2	Asthénie Toux avec expectorations purulentes Fièvre Amaigrissement Dyspnée	15 jours après la 5eme cure	Patient en assez bon état général Fébrile Râles crépitants à l'auscultation pleuro-pulmonaire	RX Thoracique : Opacité alvéolaire hilare et sous hilare+ Sd interstitiel bilatéral Fibroscopie bronchique : épaississement de l'éperon du lobe supérieur droit, un rétrécissement de ses orifices avec granulations blanchâtres biopsiées dont l'étude anatomopathologique montrait la présence de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires avec nécrose caséuse.	NFS :Hb : 13,5g/dl GB : 4200/mm3 LYM : 1000/mm3 CRP : 255mg/L VS :70/97mm La culture des sécrétions ramenées par lavage broncho-alvéolaire révélait la présence de Bacille de Koch	Arrêt de l'Infliximab ERIPK4 Pendant 6 mois	Bonne évolution Déclaré guéri avec rémission clinique
N3	Polyarthralgies inflammatoires Fièvre Eruption érythémateuse généralisée	1 AN après la 5 eme cure	Patiente en mauvais état général Fébrile Adénopathie cervicale Masse dure au niveau du 7ieme espace intercostale gauche	TDM TAP montrait à l'étage thoracique une masse hétérogène biopsiée avec étude anatomopathologique en faveur d'une tuberculose osseuse	NFS : Hb : 13,9g/dl LYM : 1000/mm3 PNN : 800/mm3 CRP : 138mg/l VS : 93/121 mm yGT : 100U/L PAL : 180U/L Recherche des BK dans les crachats de 3 jours ,IDR à la tuberculine et Quantiféron POSITIFS	Arrêt définitif de l'Infliximab Traitement antituberculeux : ERIPK4 pendant 12 mois	Bonne évolution clinique Patiente déclarée guérie

Observation	SF Apparus	Délai d'apparition	Examen physique	Imagerie	Biologie	CAT	Evolution
N4	Fièvre Céphalées Troubles de conscience	1 an après la 12eme Injection	Patiente en mauvais état général Désorientée dans le temps et l'espace Signes neurologiques déficitaires	IRM Cérébrale et Radiographie thoracique: Normales	NFS :Hb :12,5g/dl GB:1060/mm3; PNN:790/mm3; LYM : 130/mm3; CRP : 296mg/L; VS : 89/109mm. PL : LCR trouble avec 180 éléments/mm3 dont 86% de PNN; Protéinorachie:1,88 g/L; Glycorachie:0,23 g/L Examen direct du LCR montrait la présence de bacille de koch. IDR et Quantiféron positifs	Arrêt de l'Adalimumab Le traitement antituberculeux était décidé	Décès avant l'instauration du traitement anti-tuberculeux

Observation	SF Apparus	Délai d'apparition	Examen physique	Imagerie	Biologie	CAT	Evolution
N5	Aucun signe fonctionnel apparu Découverte fortuite lors du bilan systématique après la cure	Lors du bilan systématique de la 1ere cure	Patiente en bon état général	Pas d'examen radiologique demandé.	NFS :Hb :12,8g/dl GB :3900/mm3 PNN : 800/mm3 LYM :3700/mm3	Arrêt transitoire de l'Infliximab Mise sous G-CSF 1 inj ss cutanée/jr pdt 5 jours de Gran34	Bonne évolution clinico-biologique
N6	Asthénie accompagnée de douleurs lombaires	Un mois après la 3eme cure	Patiente en bon état général	Pas d'examen radiologique demandé.	NFS : Hb :12,9 g/dl GB :4700/mm3 PNN : 1256/mm3 LYM :4100/mm3	Arrêt définitif de l'Infliximab	Bonne évolution clinico-biologique
N7	Douleurs de la fosse iliaque Droite	2 mois après la 5eme cure	Patient en mauvais état général Masse au niveau de la fosse iliaque droite	Une TDM TAP réalisée montrait un abcès de la région inguinale droite	NFS : Hb :7,5g/dl GB : 2400/mm3 PNN :800/mm3 LYM:1300/mm3	Arrêt transitoire de l'Infliximab puis drainage chirurgical de l'abcès. Réintroduction de l'Infliximab.	Bonne évolution clinico-biologique

Observation	SF Apparus	Délai d'apparition	Examen physique	Imagerie	Biologie	CAT	Evolution
N8	Eruption érythémato-vésiculeuse prurigineuse disséminée	2 an après la 9eme cure	Eczéma généralisé	Pas d'examen radiologique demandé.	NFS : Hb :13,2g/dl GB :4100/mm3 PNN:2300/mm3 PLQ:144000/mm3	Arrêt définitif de l'Infliximab Prescription de dermocorticoïdes.	Arrêt définitif de l'Infliximab Régression des lésions La patiente était en rémission clinique et endoscopique.

VI. Impact de la survenue des effets indésirables sur la prise en charge thérapeutique :

La survenue de l'effet indésirable a eu un impact sur la poursuite du traitement chez les patients, on a arrêté le traitement chez 5 patients pour le remplacer par une autre classe thérapeutique, on a arrêté le traitement pour le reprendre par la suite chez 3 patients.

Un décès est survenu chez la patiente ayant présenté une méningo-encéphalite dans le cadre d'un choc septique.

VII. Durée moyenne de la résolution des effets indésirables :

A l'arrêt du traitement, la durée médiane de résolution de l'effet indésirable était :

- 1) Pour la tuberculose entre 6 et 12 mois ; nous déplorons un décès chez une patiente présentant une méningo-encéphalite tuberculeuse dans le cadre d'un choc septique .
- 2) La résolution des désordres hématologiques s'est faite en 2 semaines en moyenne.
- 3) Cutané : la durée de la résolution de cet effet était de 2 semaines.
- 4) Les infections à germe banal se sont résolues en moyenne en 15 jours.

DISCUSSION



I. Physiopathologie et mécanisme d'action des Anti TNF α :

Le TNF α , facteur de nécrose tumorale, est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages et les lymphocytes T, qui joue un rôle majeur au cours des maladies inflammatoires. Il est synthétisé en excès au niveau de la muqueuse pathologique. Le TNF α est fabriqué sous la forme d'un propeptide inséré dans la membrane cellulaire dont le clivage par une métalloprotéinase libère un peptide TNF α qui s'agrège en complexes tri-moléculaires. Ce complexe quitte ensuite la cellule vers les sites effecteurs où il se fixe grâce à deux récepteurs transmembranaires (p55 et p75). La régulation de la production et des fonctions du TNF α est complexe et fait intervenir de nombreux agents modulateurs dont certaines cytokines, telles que les interleukines IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, le TGF (Transforming Growth Factor) qui inhibent la production de TNF α et le NF κ B (Nuclear Factor kappa B) qui active sa transcription. Le TNF α joue un rôle central dans le développement de l'inflammation par des fonctions proinflammatoires locales et systémiques. Son activité biologique se traduit par une induction des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et IL-6), par une augmentation de la migration des leucocytes et par une inhibition des cytokines anti-inflammatoires, et par une augmentation de l'activité des neutrophiles et des éosinophiles. Le TNF α augmente aussi la perméabilité de l'épithélium et exerce ainsi une activité de renforcement positif de la présentation d'antigènes, contribuant à perpétuer la réaction inflammatoire[2].

Au cours de la maladie de Crohn, il existe une diminution de l'apoptose de certains lymphocytes T présents dans la lamina propria et responsables de

mécanismes inflammatoires. L'effet proapoptotique semble corrélé à l'efficacité et aux risques pour les différents anti-TNF- α [3].

Actuellement, des médicaments appelés anti-TNF α , ont des indications validées au cours des MICI. Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux capables de reconnaître spécifiquement les formes solubles et transmembranaires du TNF, de s'y lier en formant des complexes stables, et ainsi d'inhiber son action

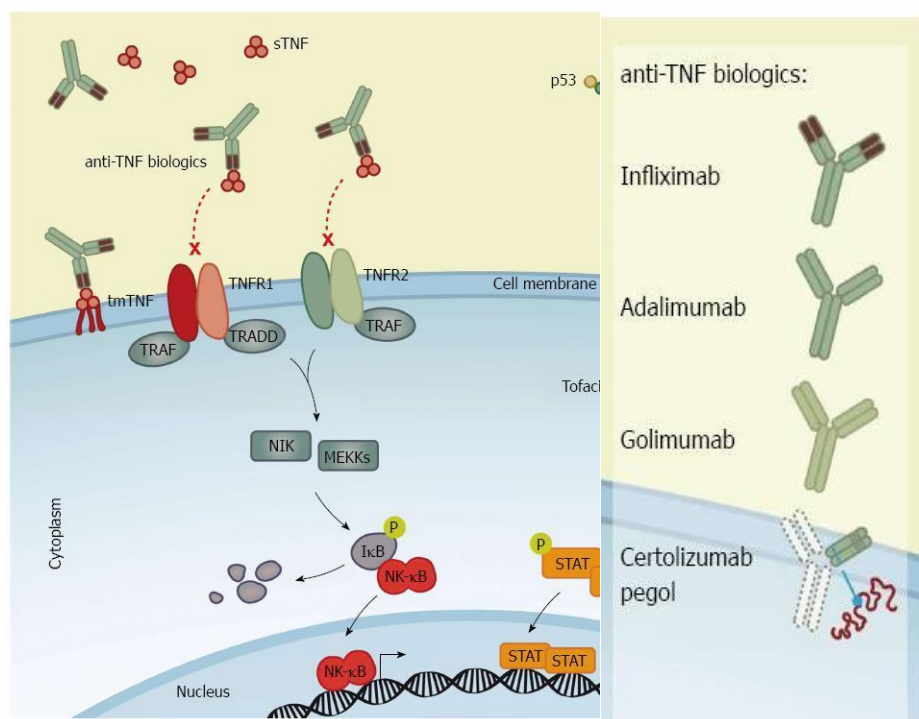


Figure 6: Mécanisme d'action des anti-TNF α . L'Infliximab est représenté sur cette figure afin d'illustrer le mécanisme d'action des 4 agents utilisés au cours des MICI (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol et Golimumab)[4]

A. L'Infliximab (Remicade®)

L'Infliximab est un anticorps monoclonal de types IgG1, chimérique humanisé à 75% et d'origine murine à 25%, neutralisant le TNF α circulant et transmembranaire.

Il fixe le complément entraînant une cytotoxicité anticorps-dépendante et induit l'apoptose de lymphocytes activés par la lamina propria[5-7].

L'Infliximab neutralise l'activité biologique du $\text{TNF}\alpha$ soluble et transmembranaire en le liant avec une haute affinité et en l'empêchant de se lier à ses récepteurs. Les études histologiques ont montré que le traitement par Infliximab réduisait l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin ainsi que la présence de marqueurs d'inflammation sur ces sites. Cependant, le mécanisme d'action de l'Infliximab, et plus globalement des anti- $\text{TNF}\alpha$, reste encore mal connu. Il a un rôle pro-apoptotique (lymphocytes T) car il existe un défaut d'apoptose des lymphocytes T dans les MICI et notamment dans la MC. Ce sont les résultats issus des essais cliniques, plus que la connaissance même des molécules qui ont conduit à leurs utilisations dans le cadre des MICI [8].

B. L'Adalimumab (Humira®)

L'Adalimumab est un anticorps monoclonal 100% humain, il se lie au $\text{TNF}\alpha$ circulant et transmembranaire, et comme l'Infliximab, induit une cytotoxicité et une apoptose lymphocytaire. Bien qu'il soit à priori faiblement immunogène, l'apparition d'anticorps anti-Adalimumab survient cependant chez 8.4% à 10% des patients[6, 9].

L'Adalimumab se lie spécifiquement au $\text{TNF}\alpha$ empêchant ainsi son interaction avec ses récepteurs TNFR1 et TNFR2 présents à la surface des cellules. Cette interaction permet la neutralisation des fonctions biologiques du $\text{TNF}\alpha$. La fixation de cet anticorps sur le TNF permet également la modulation des réponses biologiques induites ou régulées par le TNF (y compris le taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes)[10].

C. Le Certolizumab (Cimzia®)

Le Certolizumab correspond à un fragment Fab d'un anticorps monoclonal anti-TNF α humanisé lié à une molécule de polyéthylène glycol permettant d'augmenter sa biodisponibilité et sa durée de demi-vie. Il exerce son activité sur le TNF- α circulant et sur le TNF transmembranaire, il ne passe pas la barrière placentaire en raison de l'absence de fragment Fc[6]. Il n'induit ni apoptose des monocytes ou des lymphocytes du sang périphérique humain, ni dégranulation des neutrophiles [5].

D. Le Golimumab (Simponi®) :

Le Golimumab est un Anticorps monoclonal d'origine humaine. Les séquences d'acides aminés des régions variables des chaînes lourdes et légères (Fab) sont virtuellement identiques à la séquence humaine des IgM (98% pour la chaîne lourde et 100% pour la chaîne légère[11]). Les régions constantes des chaînes lourdes et légères (Fc) de l'immunoglobuline Golimumab sont identiques à celles de l'Infliximab. La région variable Fab est spécifique du TNF- α humain.

Le Golimumab est composé de multiples glycoformes et a un poids moléculaire d'environ 150 KDa. La lignée cellulaire recombinante utilisée pour produire le GLM est dérivée de souris génétiquement immunisées contre le TNF- α d'origine humaine[12]. La région variable du Golimumab est bivalente et se lie aussi bien au TNF- α soluble que transmembranaire, ce qui diminue le taux de TNF- α circulant et sa liaison aux récepteurs. L'activité biologique de la cytokine est inhibée, provoquant une diminution de l'inflammation et de la destruction tissulaire[12].

Le Golimumab est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière

adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué[13].

Le Golimumab est conditionné en seringues à doses uniques contenant 50mg de substance active diluée dans 0,5mL de solution à injection sous cutanée.

Dans notre série, seuls l'Infliximab et l'Adalimumab ont l'autorisation de mise en marché au Maroc et ont été utilisés au cours du traitement de nos patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales. Le Golimumab est en cours d'étude pour mise en marché au Maroc.

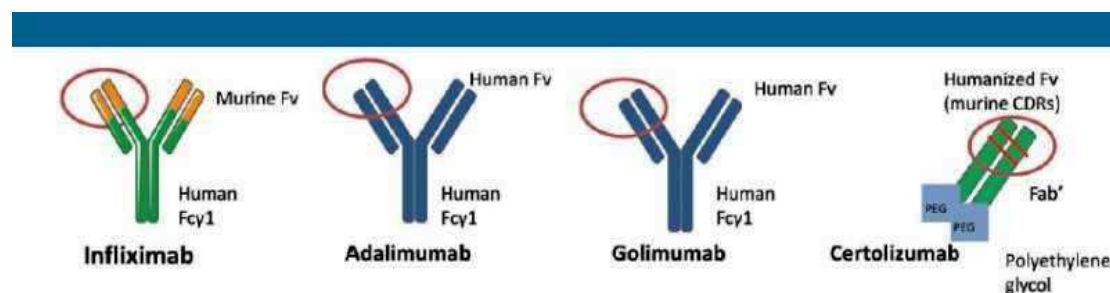


Figure 7: Structure moléculaire des différents anti-TNF α avec les sites immunogènes potentiels[14]

II. Indications de la biothérapie dans les MICI : Recommandations de l'ECCO

A. Maladie de crohn :[15]

Les données du consensus ECCO publiées en 2010 préconisait déjà une utilisation plus large et plus précoce des anti-TNF α . C'est ainsi que les experts recommandaient de considérer les anti-TNF α en cas de maladie cortico-résistante ou cortico-dépendante et d'intolérance à la corticothérapie.

La nouveauté par rapport au libellé de l'AMM était principalement la possibilité de débiter un anti-TNF α en cas de cortico-dépendance. Ceci s'explique par le fait que les anti-TNF α ont une efficacité en traitement d'attaque et d'entretien dans les MICI et que, dans certaines de ces situations (signes d'imprégnation cortisonique, complications cortico-induites, maladie sévère et/ou invalidante), il n'est pas possible d'attendre 3 mois l'efficacité d'un immunosuppresseur (thiopurines ou méthotrexate).

Une introduction précoce des anti-TNF α doit également être discutée en cas de facteurs de mauvais pronostic (atteinte digestive haute, âge jeune au diagnostic, atteinte étendue du grêle, atteinte ano-périnéale, tabagisme actif, ulcérations coliques creusantes, etc.). Le fait que le consensus ECCO proposait de débiter par une thiopurine en cas de fistule ano-périnéale est plus surprenant car le niveau de preuves est faible et les anti-TNF α sont depuis plusieurs années la pierre angulaire du traitement de ces patients.

La mise à jour du consensus ECCO a été faite et publiée en 2014, les principaux changements par rapport aux précédentes versions sont :[16]

- ❖ La présence d'une inflammation active, due à la MC, doit être confirmée avant d'initier ou de modifier le traitement médical.

❖ MC localisée à l'iléocæcum, moyennement active :

- La MC localisée à l'iléocæcum moyennement active devrait être traitée par budésonide ou corticoïdes systémiques.
- Une stratégie fondée sur les anti-TNF α peut être utilisée comme une alternative pour les patients, réfractaires ou intolérants aux corticoïdes.
- Pour certains patients, qui ont des poussées peu fréquentes, il peut être approprié de reprendre les corticoïdes avec un immunosuppresseur.

❖ MC localisée à l'iléocæcum, sévèrement active :

- Une MC localisée à l'iléocæcum, sévèrement active, devrait être traitée initialement par les corticoïdes systémiques.
- Une stratégie fondée sur les anti-TNF α est appropriée chez ceux qui rechutent.
- La chirurgie est une alternative raisonnable chez les malades réfractaires au traitement médical et devrait aussi être discutée.
- Pour certains patients, qui ont des poussées peu fréquentes, il peut être approprié de reprendre les corticoïdes avec un immunosuppresseur.

❖ Maladie de Crohn étendue du grêle :

- Les malades atteints de MC étendue du grêle devraient être traités initialement par les corticoïdes systémiques, mais l'introduction précoce des anti-TNF α devrait aussi être discutée.
- Pour les malades qui ont une maladie sévère et qui rechutent une stratégie fondée sur les anti-TNF α est appropriée.

❖ Patients avec des critères de mauvais pronostic :

- Les malades qui ont des critères cliniques suggérant un mauvais pronostic paraissent les meilleurs candidats à l'introduction précoce des immunosuppresseurs.
- Les anti-TNF α devraient être initiés au début de la maladie chez les malades ayant une maladie très active et des critères de mauvais pronostic.

Dans notre série, les patients présentant des complications sévères au traitement, 3 étaient suivis pour MC résistante aux traitements conventionnels et 2 malades suivis pour MC fistulissante.

B. Rectocolite hémorragique :[17]

Le consensus ECCO a été mis à jour et publié en 2012. Il y a très peu de modifications par rapport à la version de 2008. Les indications des anti-TNF α restent classiques : maladie corticorésistante ou échec des thiopurines. En cas de cortico-

dépendance, il faut systématiquement passer par la case « thiopurines » avant de discuter un anti-TNF α . Une modification n'a pu être effectuée lors de cette mise à jour, elle concerne la colite aiguë grave ; en effet, les résultats de l'essai CYSIF du GETAID ne montrant pas de différence entre la ciclosporine et l'Infliximab ont été publiés après la dernière réunion du consensus. Progressivement, l'Infliximab a remplacé la ciclosporine dans cette indication en raison de la maniabilité et du profil de tolérance plus en faveur de l'Infliximab.

Deux algorithmes ont été proposés dans la maladie de Crohn et la RCH prenant en compte le libellé des AMM, les recommandations émanant des sociétés savantes mais aussi l'expérience clinique des auteurs puisque les données des essais cliniques ne permettent pas de couvrir toutes les situations rencontrées en pratique clinique :

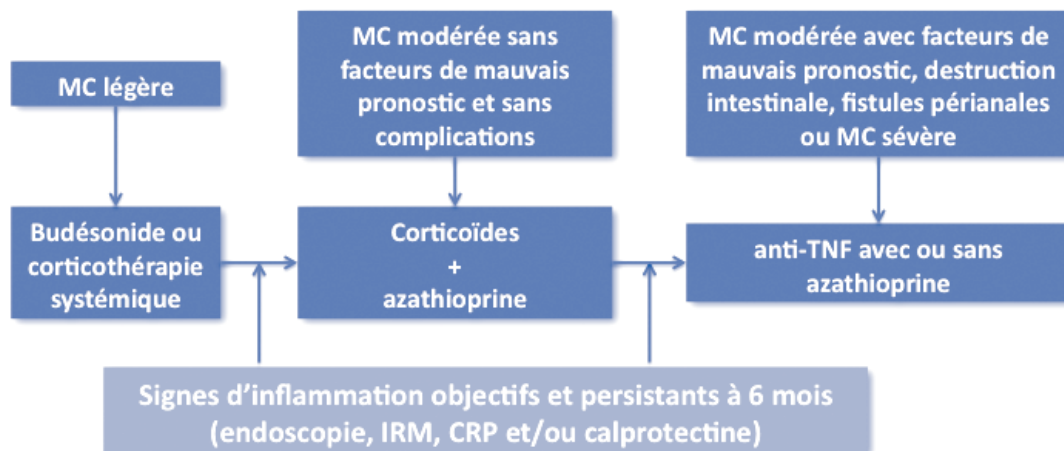


Figure 8: Proposition d'un algorithme de traitement de la MC[18]

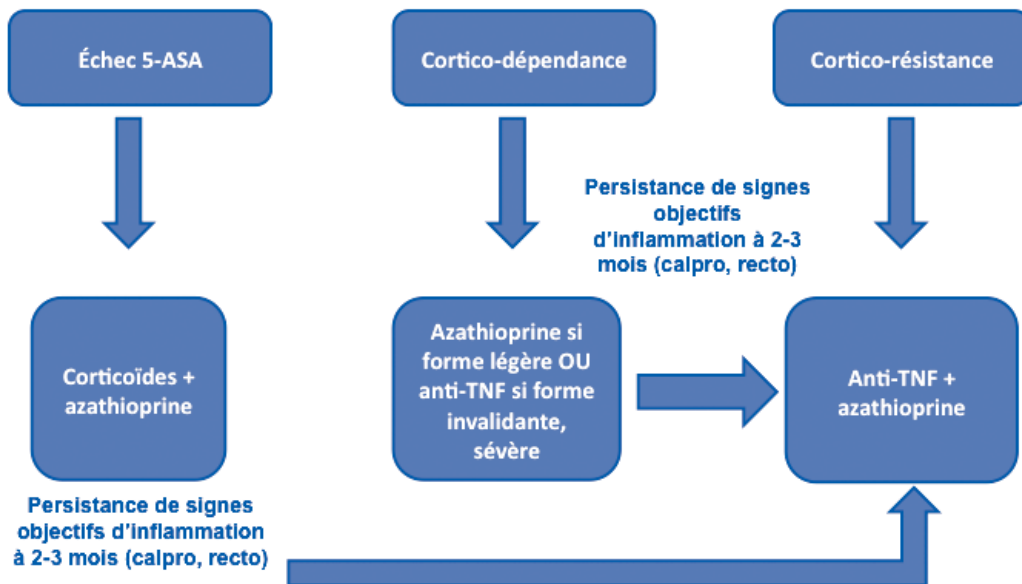


Figure 9: Proposition d'un algorithme de traitement de la RCH [19]

Parmi nos patients ayant présenté des effets indésirables sévères, la biothérapie était indiquée chez 3 patients suivis pour RCH résistante aux traitements conventionnels.

C. Indications des anti-TNF α pour les manifestations extra-intestinales :

Les MICI sont des maladies systémiques et les atteintes extra-intestinales sont fréquentes. Elles concernent ou concerneront environ un tiers des patients avec une MICI. Ces manifestations extra-intestinales représentent donc une nouvelle indication des anti-TNF α pour lesquelles il n'existe le plus souvent pas d'essai contrôlé. Malheureusement, le niveau de preuve est généralement assez faible et repose sur des observations cliniques isolées ou de petites séries de patients. Il faut donc agir au cas

par cas. Concernant les « arthrites » associées aux MICI, une prise en charge par un rhumatologue est recommandée sachant que la règle à respecter est la prescription d'un anti-TNF α qui sera efficace à la fois sur l'atteinte digestive et rhumatologique comme le sont l'Infliximab, l'Adalimumab et le Golimumab.

Les anti-TNF α peuvent notamment être efficaces sur les complications ophtalmologiques (uvéïte, kératite, etc.) et cutanées (*pyoderma gangrenosum*, érythème noueux, etc.). Le *pyoderma gangrenosum* est probablement la manifestation extra-intestinale pour laquelle nous disposons le plus de données puisqu'il s'agit d'une localisation invalidante pour le patient. Un essai randomisé contre placebo ayant inclus 30 patients avec un *pyoderma gangrenosum* qui était associé à une MICI chez 19 d'entre eux [20]. À deux semaines, le taux de réponse était de 46 % après une perfusion d'Infliximab contre seulement 6 % dans le groupe placebo. À partir de la semaine 2, un traitement par Infliximab était proposé à tous les patients. Une cicatrisation complète des lésions était observée chez 21 % des patients sous Infliximab à la semaine 6. La présence ou non d'une MICI n'influait pas les résultats.

Dans une revue de la littérature publiée récemment ayant repris les données de 36 patients traités par Infliximab et/ou Adalimumab pour un *pyoderma gangrenosum* compliquant une MICI, le taux de réponse clinique était de 92 % (33/36) [21]. Alors que les anti-TNF α étaient jusqu'ici recommandés en cas d'échec des corticoïdes et/ou de la ciclosporine, étant donné leur profil d'efficacité et de tolérance, ils sont désormais le plus souvent utilisés en première ligne chez ces patients.

Un grand essai ouvert multicentrique ayant inclus 945 patients avec une maladie de Crohn active traitée par Adalimumab a démontré que parmi les 497 patients avec une ou plusieurs manifestations extra-intestinales, la disparition d'au moins une manifestation extra-intestinale était notée dans 79 % des cas et une

disparition complète de l'ensemble des manifestations extra-intestinales dans un cas sur deux[22].

L'ensemble de ces données met en avant la place grandissante des anti-TNF α dans le traitement des manifestations extra-intestinales associées aux MICI.

Dans notre série parmi les patients ayant présenté des effets secondaires sévères au traitement, deux cas d'arthrites étaient associés à la maladie intestinale.

III. Effets indésirables des biothérapies au cours des MICI et leur gestion :

Les anti-TNF α efficaces dans les maladies inflammatoires intestinales chroniques (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab et Golimumab) semblent avoir le même profil de tolérance, les effets secondaires observés étant en généralement des effets classe.

En effet, les anti-TNF α augmentent le risque de développer une infection opportuniste ou non, principalement pulmonaires (avec le risque de réactivation tuberculeuse) cutanées et urinaires. La tuberculose est l'infection la plus fréquemment décrite quel que soit l'anti-TNF α . Le risque de survenue d'infections opportunistes, d'infections bactériennes graves et de réactivation virale (zona, herpès récurrent, hépatite B) reste une préoccupation majeure chez les patients traités par anti-TNF α .

C'est pour cela qu'avant d'envisager un traitement par anti-TNF α , il est prudent de rechercher un foyer infectieux (dentaire, ORL, urinaire) et de rechercher un abcès (en cas de présence de fistule). Il est également recommandé de réaliser un examen gynécologique avec frottis afin d'écarter la présence de *papillomas* virus. Un

examen biologique avec une NFS, un dosage des enzymes hépatiques, associé aux sérologies VIH, VHB, VHC et VZV (après accord du patient) pourra compléter les bilans précédents la mise en route d'un traitement anti-TNF α .

Dans les essais contrôlés randomisés, environ 25 à 40% des patients sous traitement d'entretien par anti-TNF α vont développer des effets indésirables ou une perte de réponse au traitement. Ces événements surviennent le plus souvent dans les 6 mois suivant l'introduction du traitement. Dans une étude observationnelle de 614 MC sous IFX, 10,9% des patients n'ont pas répondu initialement au traitement, et au cours du suivi médian de 55 mois, 12,6% des patients ont dû arrêter le traitement pour effets indésirables, 21,6% ont eu une perte de réponse[23].

A. Complications infectieuses :

A l'état physiologique, le TNF α joue un rôle primordial dans la défense anti-infectieuse de l'organisme. Il stimule la production de cytokines pro-inflammatoires, favorise l'expression des molécules d'adhésion, stimule le relargage d'enzymes protéolytiques et a un rôle essentiel dans la formation de granulomes par l'induction de l'apoptose des cellules infectées[24]. Ainsi sa neutralisation par les anti-TNF α constitue un facteur de risque infectieux majeur.

En effet ,au cours des essais thérapeutiques avec l'Infliximab, 36 %des malades ont présenté une infection nécessitant un traitement vs 26 % dans les groupes placebo[25].

1. Infections à germe banal :

Selon l'expérience initiale des 500 premiers malades traités par Infliximab à la Mayo Clinic, 41 d'entre eux ont développé une infection liée au traitement[26]. Dans 34 cas (83%), il s'agissait d'infections bactériennes non opportunistes: pneumopathie,

septicémie, abcès intra-abdominal ou ano-périnéal, cellulite, infection urinaire... Il faut alors souligner toute la gravité de ces infections puisque quatre de ces malades sont morts.

Dans la cohorte de Stockholm, 11 cas d'infections sévères ont été rapportés parmi 217 malades traités par Infliximab, dont 2 cas mortels [27].

Un épisode infectieux banal est survenu chez 29% de nos patients soit 11 patients qui recevaient de l'Infliximab dont 5 infections broncho-pulmonaires, 3 pharyngites et 3 sinusites. Ces épisodes ont régressé sous antibiothérapie à large spectre sans avoir d'impact sur la poursuite du traitement.

2. Infections opportunistes et Tuberculose

L'observatoire national français RATIO a colligé entre 2004 et 2007 tous les cas d'infections observées quelle que soit l'indication et le type d'anti-TNF α , ce qui a permis de lister les microorganismes responsables d'IO en France [28] (Figure 10) plusieurs micro-organismes occasionnant des pneumopathies parfois graves ont été détectés chez des malades sous anti-TNF α , au premier rang desquels figure *Legionella pneumophila*. Cependant, la tuberculose représentait de très loin la première cause d'IO.

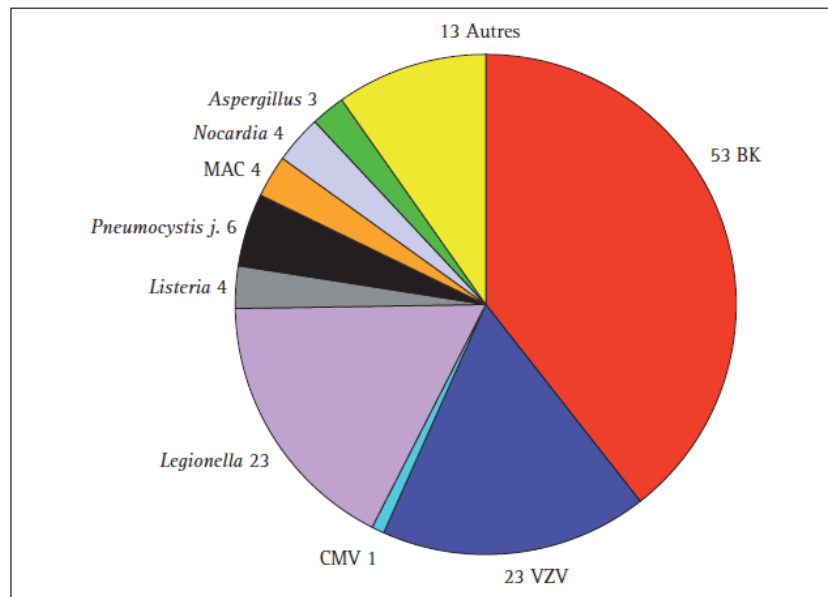


Figure 10: Détail des 134 cas d'infection opportuniste observés sous anti-TNF α et déclarés dans l'observatoire français RATIO entre 2004 et 2007 [28]

BK : bacille de Koch ; VZV : varicella zoster virus ; CMV : cytomégalovirus ; MAC : Mycobacterium avium complex

Parmi les autres IO recensées, il faut souligner la fréquence des infections virales par les virus du groupe herpes (Tableau 6) (HSV, VZV, EBV et CMV) qui sont heureusement plus souvent des réactivations que des primo-infections qui peuvent alors être très sévères, dix cas de varicelle ($n = 7$) ou de zona ($n=3$) chez des patients traités par anti-TNF α (neuf sous Infliximab et un sous Adalimumab) ont été recueillis [29, 30].

Tableau 6: Infections opportunistes parasitaires et virales décrites au cours des traitements par anti-TNF α [31]

<i>Infections parasitaires</i>
<i>Leishmania</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Strongyloides stercoralis</i>
Microsporidiose
<i>Infections virales</i>
Herpès simplex +++
Herpès varicella zoster +++
Cytomégalo virus
Epstein-Barr virus
Virus des hépatites B et C
Virus de l'immunodéficience humaine
HHV 8

Divers champignons sont également responsables d'infections opportunistes chez les patients recevant des anti-TNF α , comme la pneumocystose, les candidoses ou encore l'histoplasmosse (Tableau 7). Dans une revue de la littérature des infections fongiques invasives compliquant la prescription d'anti-TNF α , 281 cas ont pu être authentifiés [32]. Leur pronostic est médiocre, responsable d'un décès dans 32 % des cas.

Tableau 7: Infections opportunistes fongiques décrites au cours des traitements par anti-TNF α . [31]

<i>Infections fongiques</i>
<i>Pneumocystis jiroveci</i> +++
<i>Candida sp</i> +++
<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Cryptococcus albidus</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Coccidioidomycose</i>
<i>Mucormycose</i>
<i>Blastomycose</i>
<i>Zygomycose</i>
<i>Trichophyton rubrum</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Prothoteca</i>

Dans notre étude, la tuberculose est la seule infection opportuniste survenue chez nos patients, retrouvée chez 4 patients.

a. Rôle du TNF ALPHA dans la tuberculose :

Dans le cas de la tuberculose, comme dans d'autres infections à microorganismes intracellulaires, le TNF α est un facteur essentiel de la formation du granulome visant à circonscrire l'infection [33-35]. Cette action semble plus spécifiquement liée à son récepteur TNFR-1.

Les études in vitro montrent que cette cytokine augmente la capacité de phagocytose et de destruction des mycobactéries [23, 35]. Un de ses rôles serait de déclencher l'apoptose des macrophages et des polynucléaires neutrophiles infectés par cette bactérie. Plusieurs études chez des souris [33, 35] déficientes dans la production du TNFR-1 montraient une évolution rapidement défavorable et systématiquement fatale en cas d'exposition à *Mycobacterium tuberculosis*. Ces souris avaient des anomalies au niveau de la formation granulomateuse expliquant leur incapacité à contenir l'infection. Ceci était également observé après administration d'un inhibiteur du TNF α à fortes doses alors que des doses plus faibles semblaient apporter un effet bénéfique sur la réponse anti-mycobactérienne.

Dans un modèle d'infection mycobactérienne persistante, l'administration d'inhibiteur du TNF α aboutissait à une réactivation fatale avec augmentation de la charge bactérienne. Un modèle identique aboutissait à une augmentation de la lyse des macrophages et de la destruction tissulaire sans élévation de la charge bactérienne. Les effets bénéfiques et néfastes du TNF α sont en partie dose-dépendants chez un modèle de souris exposées à du BCG. Des faibles doses sériques de TNF sont corrélées à un contrôle de la croissance bactérienne, et à la formation limitée de granulomes bien différenciés aboutissant à la survie. De fortes doses de TNF α aboutissent à une clairance bactérienne satisfaisante, mais à une réponse inflammatoire sévère au niveau des poumons et de la rate, entraînant un décès précoce.

Donc, les interactions du TNF α avec les mycobactéries et le rôle de cette cytokine dans la réponse immunitaire sont complexes. Les mécanismes précis ne sont pas parfaitement élucidés. Une production adéquate de TNF α est nécessaire pour une réponse immune adaptée avec formation de granulome et inhibition de la dissémination bactérienne. Une réponse excessive est responsable d'une destruction tissulaire exacerbée [36].

Le couplage de l'anti-TNF α au TNF α membranaire est susceptible d'induire une apoptose des monocytes/macrophages et lymphocytes T activés, conduisant ainsi à un risque de réactivation des germes à multiplication intracellulaire dont *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tuberculosis*). Ils peuvent donc être responsables d'une TB de *novo* lors d'un comptage récent ou d'une réactivation de TBL [37].

b.Incidence de TB sous anti-TNF α

Le signal d'alarme a été lancé en 2001 par Kaene et al. [38], en rapportant 70 cas de TB survenues sous IFX répertoriés entre 1998 et 2001 par la FDA's AERS (Food and Drug Association's Adverse Event Reporting System). Parmi ces 70 cas, 67 % étaient traités pour polyarthrite rhumatoïde (PR) et 26 % pour maladie de

Crohn; et 64/70 TB sont survenues dans des pays de faible endémicité pour la TB. L'intervalle moyen de déclaration de la maladie était de 12 semaines (1-52 semaines).

La TB était extra-pulmonaire et disséminée dans 56 % et 24 % des cas respectivement. Douze décès étaient notés dont 4 directement liés à la TB. Toutes ces données vont être rapidement confirmées par un grand nombre de publications. Elles concernent essentiellement la PR et ont fait l'objet d'une revue systématique récente par Baronnet et al.[39]. Cette revue incluant 14 articles a permis de montrer qu'il y avait une augmentation considérable de la TB depuis l'utilisation des anti-TNF α avec une incidence variant selon les pays d'étude de 9,3 à 449/100 000 PA (patients-année). Le risque de TB chez les patients atteints de PR non traités par anti-TNF α était 2 à 10 fois supérieur à celui de la population générale. Il était encore 2 à 4 fois plus important sous anti-TNF α .

Au cours de la maladie de Crohn, le risque semble similaire même si l'incidence de TB chez les malades sans anti-TNF α n'a pas été étudiée [40, 41]

Dans notre série, 4 patients ont présenté une tuberculose soit 11%, une tuberculose à localisation pulmonaire commune survenue chez un patient suivi pour une MC rectosigmoïdienne mis sous Infliximab (Rémicade) et une tuberculose miliaire chez un patient suivi pour RCH rectosigmoïdienne qui était sous combothérapie (Rémicade +Imurel)

Un cas de tuberculose osseuse survenue chez une patiente qui était suivie pour MC ileocaecale mis sous Infliximab associé à un immunosuppresseur (Rémicade+Imurel) et un cas de méningo-encéphalite chez une patiente suivie pour RCH colite distale sous Adalimumab (Humira) chez qui l'évolution était fatale.

c.Particularités des TB sous anti-TNF α

Toujours selon la revue systématique de Baronnet et al. [61], plus de la moitié des TB survenaient au cours de la première année de traitement par anti-TNF α , le plus souvent après la 3ème injection.

La plupart des cas de TB observées étaient des réactivations de TBL extra pulmonaires dans 60 % des cas et disséminées dans 25 %. La mortalité était élevée (1fois/10) soit 10 à 20 fois supérieure à la TB commune.

Dans notre série, les cas de tuberculose apparus chez nos patients sont repartis comme suit :

- un cas de tuberculose miliaire a été noté chez un patient sous combothérapie pour RCH résistante au traitement conventionnel (Infliximab en double dose associé à un azathioprine) 1 mois après la 7eme perfusion d’Infliximab. En effet, le patient a présenté un syndrome fébrile associé à une asthénie et une toux sèche, l’examen clinique trouvait un patient fébrile avec des râles bronchiques diffus aux deux champs à l’auscultation pleuro-pulmonaire. Le bilan biologique objectivait un taux de globules blancs à 1200/mm³ (polynucléaires neutrophiles : 600/mm³, lymphocytes : 800/mm³), La radiographie thoracique montrait la présence de multiples opacités nodulaires a contours flous disséminées dans les deux champs pulmonaires confluentes par endroit de taille variable. L’examen cyto bactériologique des crachats trouvait la présence de bacille alcool acide résistants (BAAR) avec identification de *Mycobacterium tuberculosis* multisensible, une IDR à la tuberculine ainsi qu’un Quantiféron étaient revenus positifs. En raison des arguments cliniques, radiologiques et microbiologiques, le diagnostic de tuberculose miliaire était porté, l’Infliximab était arrêté et le patient a été mis sous 5-ASA (Pentasa).

L'évolution était favorable sous quadriantibiothérapie antituberculeuse à base de Rifampicine, Isoniaside, Pyrazinamide et Ethambutol(ERIPK4) pendant six mois.



Figure 11:Radiographie thoracique de face du patient présentant une tuberculose miliaire secondaire au traitement

- Un cas de tuberculose pulmonaire commune est survenu chez un patient suivi pour MC fistulante avec intolérance au traitement immunosuppresseur 15 jours après la 5ème perfusion de l'Infliximab en double dose se manifestant par l'apparition dans un contexte fébrile d'une toux productive avec expectorations purulentes associée à une dyspnée d'effort stade II de NYHA. L'examen physique trouvait un patient fébrile et la présence de râles crépitants à l'auscultation pleuro-pulmonaire. Le bilan biologique montrait: une lymphopénie

LYM:1000/mm³, protéine C réactive à 255 mg/L VS à 70/97 mm .Le bilan radiologique comprenant une radiographie thoracique montrait une opacité systématisée occupant la moitié supérieure du poumon droit avec bronchogramme aérien (opacité alvéolaire), une opacité hilare à contours irréguliers et un syndrome interstitiel bilatéral fait de micronodules confluents par endroits. La fibroscopie bronchique objectivait un épaississement de l'éperon du lobe supérieur droit, un rétrécissement de ses orifices avec granulations blanchâtres qui ont été biopsiées dont l'étude anatomopathologique montrait la présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires avec nécrose caséuse. La mise en culture des sécrétions ramenées par lavage broncho-alvéolaire révélait la présence de *Mycobacterium tuberculosis* multisensible. L'évolution était favorable sous quadriantibiothérapie antituberculeuse(ERIPK4) pour une durée de six mois. L'Infliximab était arrêté et le patient a été mis sous 5-ASA (Pentasa) avec une bonne évolution clinico-biologique.

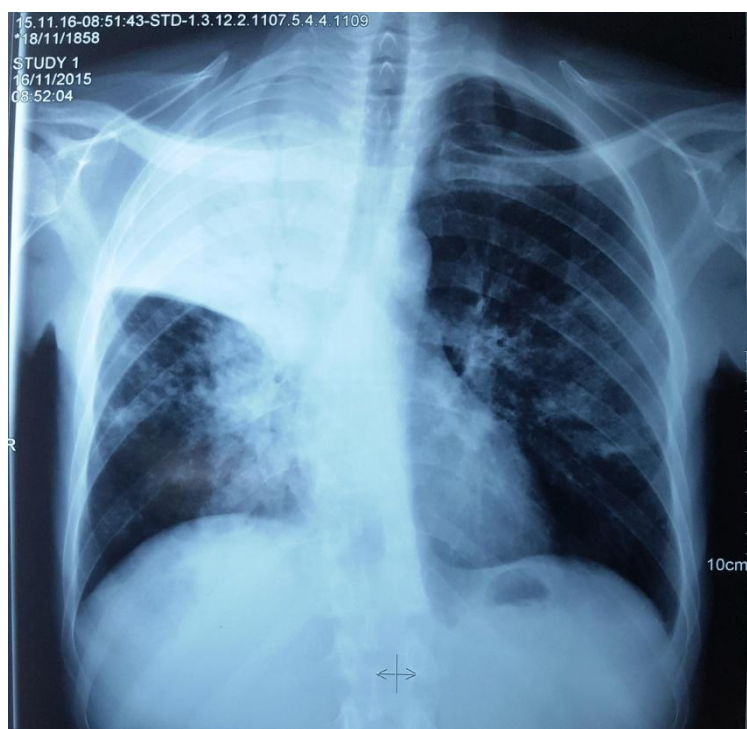


Figure 12 :Radiographie thoracique de face du patient présentant une tuberculose pulmonaire commune secondaire au traitement.

- Un cas de tuberculose osseuse a été noté chez une patiente suivie pour une MC avec résistance au traitement conventionnel, sous combothérapie, un an après sa 5eme perfusion d'Infliximab en double dose. La patiente revenait consulter pour l'installation de polyarthralgies inflammatoires évoluant dans un contexte fébrile. L'examen clinique trouvait une patiente fébrile avec éruption érythémateuse généralisée, une adénopathie cervicale ainsi qu'une masse dure fixe siégeant sur le 7eme espace intercostal gauche. Le bilan biologique objectivait une neutropénie (polynucléaire neutrophiles : 800/mm³), une lymphopénie (lymphocytes : 1000/mm³), protéine C réactive à 138 mg/L, une vitesse de sédimentation à 93/121 mm. Il existait une choléstase modérée (γ GT à 100 U/L, phosphatases alcalines à 180 U/L) associée à une discrète cytolysse. La tomodensitométrie à l'étage thoracique confirmait la tuberculose osseuse (voir figure 14). L'examen anatomopathologique de la biopsie

chirurgicale de cette masse révélait la présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires avec nécrose caséuse.

Une quadri-antibiothérapie antituberculeuse était instaurée afin de traiter la tuberculose osseuse pendant 12 mois. L'arrêt systématique du traitement par Infliximab et l'instauration du traitement anti tuberculeux était suivi d'une bonne évolution clinico-biologique avec résolution.

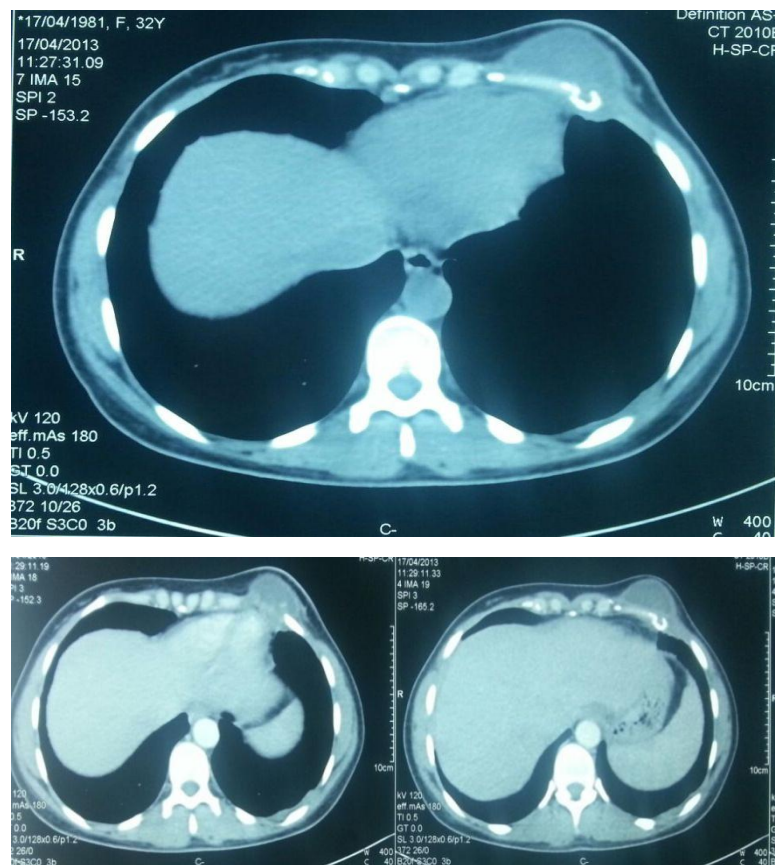


Figure 13: Tomodensitométrie réalisée chez la patiente présentant une tuberculose osseuse

- Un cas de méningo-encéphalite tuberculeuse est survenu chez une patiente qui a présenté, 1 an après sa 12^{ème} injection d'Adalimumab, des céphalées ainsi que des troubles de conscience le tout évoluant dans un contexte fébrile. L'examen physique trouvait une patiente en mauvais état général fébrile désorientée dans le temps et l'espace avec des signes neurologiques déficitaires. Une IRM cérébrale et une radiographie thoracique étaient normales. Le bilan biologique montrait un syndrome inflammatoire avec des globules blancs à 1060/mm³ (polynucléaires neutrophiles : 790/mm³, lymphocytes : 130/mm³), vitesse de sédimentation à 89/109 mm, protéine C réactive à 296 mg/L.

Enfin nous avons réalisé une ponction lombaire ramenant un liquide céphalorachidien (LCR) trouble contenant 180 éléments/mm³ dont 86 % de polynucléaires neutrophiles, une protéinorachie à 1,88 g/l, une glycorachie à 0,23 g/l avec isolement du bacille de koch dans le LCR à l'examen direct. Une quadri-antibiothérapie antituberculeuse était décidée, cependant la patiente est décédée avant de pouvoir instaurer le traitement anti tuberculeux dans le cadre d'un choc septique.

d.Facteurs de risque

Certains facteurs de risque associés à un plus grand risque de développer une TB sous anti-TNF α ont pu être identifiés d'après différents travaux, telle qu'une dose élevée d'IFX > 3 mg/kg [62].

En revanche, d'après une méta-analyse colligeant 5 études et totalisant 1026 cas de maladie de Crohn[42], outre l'association aux immunosupresseurs les autres facteurs de risque étaient : l'âge, le diabète, l'insuffisance rénale [41] et surtout l'appartenance à une zone d'endémie et le type d'anti-TNF α utilisé. En effet, au Brésil par exemple, où l'incidence de TB dans la population générale est

élevée (58/100 000h), Nobre et al. [43] ont colligé entre 2005 et 2008, 21 cas de TBL parmi 157 patients traités pour rhumatismes inflammatoires, soit une fréquence de 13,4 %. Trois cas de TB étaient déclarés (1,9 %) soit un risque multiplié par 34 par rapport à la population générale. D'autre part, les anticorps monoclonaux comportent un risque de TB nettement plus élevé qu'avec le récepteur soluble.

Une étude cas-témoins étalée sur 3 ans (2004-2007) comparant l'incidence de TB et le ratio d'incidence standardisée (RIS) selon le type d'anti-TNF α [44]. L'incidence globale de la TB était de 116/100 000 PA et le RIS de 12,2. Elle était nettement plus élevée pour l'ADA (215/100 000) et l'IFX (187,5/100 000) que pour l'ETA (9,3/100 000). De même pour le RIS qui était de 29,3- 18,6 et 1,8 respectivement. L'Etarnecept est une combinaison de protéines qui se lie au TNF- α circulant et exprimé à la surface des cellules. Ce dernier a prouvé son efficacité dans le traitement des pathologies rhumatismales inflammatoires.

Ces données sont confirmées par une étude prospective anglaise avec une incidence de TB respectivement de 144, 136 et 39/100 000/PA pour l'ADA, l'IFX et l'ETA en plus d'un délai moyen de survenue nettement plus court pour l'IFX (5,5 mois) que pour l'ADA (18,5 mois) et l'ETA (13,5 mois) [45]. La revue systématique de Baronnet [61] notait, outre le délai plus court pour l'INF (4 mois) contre 11 mois pour l'ADA et 10 mois pour l'ETA, moins de formes extra pulmonaires pour l'ETA (49 % vs 65 % pour les anticorps monoclonaux) et moins de formes disséminées (3 % vs 25 %).

Dans notre contexte et principalement chez nos patients ayant contracté une tuberculose secondaire aux biothérapies, le Maroc étant considéré comme un pays d'endémie de la tuberculose, ce risque s'ajoute aux risques de fortes doses d'Infliximab 10 mg/kg administrées, le jeune âge des patients . Enfin, l'association aux immunosuppresseurs était noté chez un patient ayant présenté une tuberculose miliaire et chez une patiente ayant présenté une tuberculose osseuse.

L'Adalimumab était administré chez une seule patiente chez qui l'évolution était fatale.

3. Prévention et gestion de la tuberculose :

a. Prévention des infections tuberculeuses :

i. Dépistage de la tuberculose :Le bilan pré-thérapeutique

À la suite des déclarations de tuberculoses sous Infliximab, un groupe multidisciplinaire a été créé en 2001 en France sous le nom de RATIO (Recherche sur anti-TNF α et infections opportunistes) et sous l'égide de plusieurs sociétés savantes (rhumatologie, gastro-entérologie, maladies infectieuses et médecine interne).

Ce groupe a élaboré, en février 2002, les recommandations, validées par l'AFSSAPS, concernant le dépistage systématique de la tuberculose avant l'instauration de tout anti-TNF α dans le but de diminuer le risque de TB sous anti-TNF α . Elles visent à rechercher et traiter une TB active et à dépister une TBL pour proposer un traitement prophylactique avant anti-TNF α . Les recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) ont été révisées en 2005 proposant comme bilan pré-thérapeutique :

- Un interrogatoire détaillé à la recherche : d'une vaccination par le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) et le résultat des IDR (intra-dermo réaction) anciennes à la tuberculine, la notion de contag (antécédents familiaux, y compris dans l'enfance), la notion d'exposition (origine ou séjours prolongés dans des pays de forte endémie), antécédents personnels et familiaux de TB ou de traitements anti-tuberculeux (médicaments, dose et durée) ;

- Examen physique à la recherche de signes de TB maladie : signes généraux, pulmonaires et extra-pulmonaires ;
- Radiographie pulmonaire : en cas d'images évocatrices de séquelles de TB, un avis pneumologique avec discussion d'un scanner thoracique complémentaire, parfois fibroscopie bronchique ;
- Une IDR à la tuberculine de 0,1 ml de tuberculine PPD (dérivé protéinique dérivé), soit 5 unités de tuberculine liquide (nouvelle spécialité Tubertest®), avec lecture de la zone d'induration en millimètre entre la 48ème et la 72ème heure. Le seuil de positivité est de 5 mm, en dessous de 5 mm elle est considérée négative ;
- Si IDR phlycténulaire : recherche de BK par crachats ou tubage 3 jours de suite[46].

Dans les recommandations anglaises de la BTS (British Thoracic Society)[47], le dépistage se base et se discute essentiellement sur la radio de thorax. Si celle-ci est normale, et si le malade n'est pas sous immunosuppresseur, on pratique une IDR dont le résultat doit être interprété en fonction de la présence ou non et de l'ancienneté d'un vaccin par le BCG. Si la radio de thorax est normale et le malade sous immunosuppresseur, la décision doit être faite après estimation du risque individuel de TB et du risque de toxicité hépatique (selon un tableau préétabli). Si le risque de TB est supérieur au risque d'hépatotoxicité, une chimioprophylaxie est indiquée. Si le risque de toxicité hépatique est supérieur au risque de TB : surveillance sans chimioprophylaxie.

Dans notre série, nous avons suivis les recommandations validées par l'AFSSAPS, concernant le dépistage systématique de la tuberculose avant l'instauration de tout anti-TNF α et il n'y avait aucune contre indication au démarrage du traitement par anti-TNF α .

ii. Limites des recommandations

➤ *Problèmes d'interprétation de l'IDR*

Ces recommandations présentent certaines limites liées essentiellement aux problèmes d'interprétation de l'IDR. On rappelle que l'injection de tuberculine PPD (0,1 ml) se fait par voie intradermique sur la face antérieure de l'avant-bras avec une lecture après 48-72 heures mesurant l'induration avec présence ou non de phlyctène. Elle étudie l'hypersensibilité retardée (lymphocytes CD4+). Il existe donc une certaine variabilité inter-observateur (subjectivité).

La sensibilité dépend du seuil d'induration et sa spécificité est médiocre avec possibilité de faux positifs en cas de vaccination par le BCG inférieure à 10 ans et en cas d'infection par un *Mycobacterium* non tuberculeux. Des faux négatifs sont fréquents en cas d'immunodépression avec nécessité pour certains de recours à un second test (après 7-10 j, dose double) pour obtenir un effet booster (amplification de la réponse) [48]. Cette méthode est recommandée en Espagne ; elle permettrait de gagner 8-14 % de diagnostic de TBL [42] . Enfin, des cas de TB sous anti- α ont été notés avec IDR négative.

Dans notre série, chez tous les patients nous avons réalisé une IDR qui était revenue négative

➤ *Les tests de relargage de l'interféron- γ (IGRA)*

Le manque de spécificité de l'IDR a donc posé la question des tests de relargage de l'interféron γ : IGRA (Interferon-Gamma Release Assays). Comme l'IDR, ce sont des tests d'immunisation et non d'infection, mais ils explorent des

antigènes différents de l'IDR [71]. Ils testent la réactivité des lymphocytes T du sang périphérique (ex vivo) à 3 antigènes spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT6, CFP10, TB7.7) après 16 à 24 heures d'incubation. La validation du test se fait par un test témoin négatif (tube sans antigène) et un test témoin positif (tube avec mitogène stimulant spécifique l'INF γ) ; si ce témoin est négatif, le résultat est rendu indéterminé. Deux tests IGRA sont actuellement disponibles. Le Quantiferon-TB Gold IT® (Cellestis, Australia) mesure, grâce à une technique ELISA, l'INF γ relargué dans le plasma par les cellules mononuclées d'un échantillon de sang total. Le taux d'INF γ est exprimé en ng/ml, le seuil de positivité est de 0,35.

Le T-Spot.TB® (Oxford Immunotec, Royaume-Uni) nécessite un laboratoire d'immunologie et quantifie l'INF γ par la technique ELISpot dans le surnageant de culture des cellules mononuclées isolées. Le taux d'INF γ est exprimé en « spots », avec un seuil de positivité de 6 spots/106 cellules.

Dans notre série, un Quantiferon TB GOLD IT était réalisé chez tous les patients, qui était revenu négatif. A l'exception d'une seule patiente, qui a présenté une méningo-encéphalite tuberculeuse.

➤ *Comparaison des performances de l'IDR et des IGRA*

La sensibilité et la spécificité de l'IDR et des tests IGRA ont été largement étudiées [49]. Deux méta-analyses et une revue systématique ont été récemment publiées [50, 51]. La sensibilité était déterminée chez des patients avec une TB confirmée bactériologiquement. Globalement, la sensibilité des IGRA variaient de 70 % à 90 % en fonction du test utilisé. La sensibilité de l'IDR était de 77 %. Cependant, le diamètre d'induration de l'IDR considéré était de 5 mm, 10 mm ou 15 mm. Si on

considère seulement les études évaluant un diamètre de 5 mm, la sensibilité de l'IDR n'est que de 69 % et celle des IGRA de 79 % à 84 % [49]. Ainsi, les tests IGRA sont plus sensibles que l'IDR pour le diagnostic de TB (Tableau 8). Ils sont également plus spécifiques et ne présentent pas de réaction croisée avec le BCG ou une infection par un M. non tuberculeux.

En effet, la spécificité des tests IGRA était de 96 % et 99% en présence et en absence de BCG respectivement, et celle de l'IDR de 59% seulement en cas de vaccination antérieure par le BCG *versus* 97 % en son absence (Tableau 9). Il faut noter, cependant, que la spécificité était déterminée dans des régions de faible endémicité pour la TB et qu'il n'existe pas de « *gold standard* » pour le diagnostic de TBL. La majorité des études se basaient sur la notion de facteurs de risque de TBL d'après l'anamnèse ainsi que les données de la radiographie pulmonaire [52].

Tableau 8: Comparaison de la sensibilité de l'IDR et des IGRA au cours de la tuberculose.

	IGRA	IDR	
		5 mm	10 mm
Sensibilité	79-84	69	90

IGRA: Interferon-Gamma Release Assays, IDR : intradermoréaction.

Tableau 9: Comparaison de la spécificité de l'IDR et des IGRA au cours de la tuberculose.

	IGRA		IDR	
	BCG (+)	BCG (-)	BCG (+)	BCG (-)
Spécificité (%)	96	99	59	97

IGRA : Interferon-Gamma Release Assays, IDR : intradermoréaction, BCG : Bacille de Calmette et Guérin.

➤ *Evaluation des IGRA versus IDR*

Dans une étude rétrospective observationnelle américaine, la performance du Quantiferon-TB Gold a été testée chez 340 cas de maladies inflammatoires du colon [53]. Au total, 518 tests IGRA (soit avant soit en cours de traitement par anti-TNF α) ont été pratiqués et 85 IDR. Les résultats des tests IGRA (positifs, négatifs ou indéterminés) n'étaient pas statistiquement différents chez les malades sous immunosuppresseurs (n=136) et les malades sans immunosuppresseurs (n=204) ; de même pour les patients sous anti-TNF α (n=198) ou non (n=142). Les auteurs concluent que les tests IGRA n'étaient pas affectés par l'immunodépression. Ils présentaient par ailleurs une faible concordance avec l'IDR.

Dans la mise au point de Lioté et al. [75], la valeur ajoutée des IGRA par rapport à l'IDR pour détecter une TBL a été étudiée par une quinzaine d'études transversales colligeant près de 2 000 patients. Elles montraient que les IGRA étaient 2 fois plus souvent positifs en moyenne que l'IDR. Cette revue rapporte également l'impact de la décision de prophylaxie basée uniquement sur le résultat des IGRA selon deux études longitudinales totalisant 150 patients. Chez les 17 patients parmi eux, ayant une IDR positive et des tests IGRA négatifs, aucune TB n'a été notée après un recul de 1 à 2 ans et sans aucune prophylaxie. Ces données sont retrouvées par Mariette et al.[54]qui démontrent également que les tests IGRA permettaient de diviser par deux les malades candidats à un traitement prophylactique. Dans cette étude française, 369 patients ont été dépistés pour une TBL avant mise sous anti-TNF α à la fois par l'IDR et les 2 tests sanguins spécifiques. Cent trente-huit patients (34,9 %) avaient une IDR positive et seulement 66 (16,7 %) un test sanguin spécifique positif ($p < 0,0001$). Cent-vingt-deux patients (30,8 %) avaient des résultats discordants entre l'IDR et les tests sanguins. Seuls les patients ayant un test IGRA positif, avaient reçu une antibioprophylaxie sans développer de TB après un suivi d'un an.

➤ **Limites des tests IGRA**

Les tests sanguins semblent performants pour le dépistage de TBL, mais présentent quand même quelques limites ; notamment parce qu'ils ne peuvent pas faire la différence entre TB active et TBL, d'autant plus qu'il n'existe pas de gold standard pour évaluer la TBL [71]. Ils posent également le problème d'interprétation des résultats indéterminés. D'autre part, un test sanguin pratiqué après une IDR risque d'être faussement amplifié par la tuberculine injectée (effet booster) ; et certains auteurs recommandent de ne pas pratiquer les tests sanguins à partir du 3ème jour et jusqu'au 3ème mois après une IDR [55].

iii. Nouvelles recommandations

La question de la place des IGRA dans le bilan d'une TBL ne semble pas encore résolue même si plusieurs pays ont opté pour 3 types d'approches, parfois multiples en fonction des groupes à risque, parfois spécifiques à la mise sous anti-TNF α . Il s'agit soit de remplacer l'IDR par l'IGRA (Allemagne, Suède...), soit d'utiliser l'IDR ou l'IGRA au même titre (Etats-Unis, France...) soit de pratiquer d'abord l'IDR, puis de compléter par l'IGRA si l'IDR est douteuse (Canada, Espagne...) [56]. Il est à noter par ailleurs, que la Société Européenne des Maladies Respiratoires suggère de ne pas pratiquer l'IDR en cas de vaccination par le BCG mais plutôt l'IGRA [57]. Le consensus ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) de 2009 recommande en plus, de compléter l'IDR par un test IGRA et mentionne que l'intérêt d'une seconde IDR (1-8 sem) peut être envisagé en cas d'immunosuppression [58].

iv. Définition des sujets à risque de réactivation

Selon les recommandations françaises l'Afssaps[46] ,sont considérés à risque, les :

- Sujets ayant eu une primo-infection non traitée ;
- Sujets ayant fait une TB dans le passé ou ayant des séquelles radiologiques sans certitude d'un traitement correct (traités avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins 6 mois comprenant au moins 2 mois de l'association rifampicine + pyrazinamide) ;
- Sujets ayant été en contact proche avec un patient ayant développé une TB pulmonaire ;
- Sujets ayant une IDR à la tuberculine > 5 mm à distance du BCG (> 10 ans) ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de TB active et n'ayant jamais reçu de traitement ;
- Sujets provenant de zones de forte endémie (soumis à une vigilance particulière).

Les recommandations américaines diffèrent par la définition des sujets à risque [59]. Elles incluent le personnel d'établissement de santé, les prisonniers et les personnels des prisons, les sujets sans domicile fixe, les toxicomanes et les sujets travaillant au contact de migrants.

Dans notre série, parmi les patients présentant des complications infectieuses sévères au traitement aucun cas de tuberculose latente n'a été relevé.

v. Prophylaxie des sujets à risque (Tuberculose Latente)

L'Afssaps en 2005[46] avait proposé 3 schémas de prophylaxie des sujets à risque de TBL :

- Isoniazide (4 mg/kg/j) + rifampicine (10 mg/kg/j), pendant 3 mois ;
- Isoniazide seul (5 mg/kg/j), pendant 9 mois en cas de toxicité hépatique ou sujet âgé ou cirrhotique ;

- Rifampicine (10 mg/kg/j) + pyrazinamide (20 mg/kg/j) en une prise pendant 2 mois, en cas de contre-indication à l'isoniazide ou de souches résistantes à l'isoniazide. Cette association nécessite une surveillance stricte des transaminases et doit être évitée en cas d'hépatopathie ou d'alcoolisme à cause de sa toxicité hépatique majeure.

Cette prévention doit être mise en route au moins 3 semaines avant la première cure d'anti-TNF α . En fait, dans une mise au point très récente du groupe tuberculose de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)[60], de nouvelles recommandations sont proposées pour le traitement des infections tuberculeuses latentes :

- La monothérapie : isoniazide seul (5 mg/kg/j), pendant 6 ou 9 mois. Le schéma de 9 mois étant le mieux validé. Il permet de diminuer de 60 à 90 % le passage d'une TBL à une TB maladie, avec une hépatotoxicité faible : 0,1 à 1,8 % chez le sujet sain, un peu plus élevée avant anti-TNF α : 4 à 13 %. Cette monothérapie ne semble pas induire l'émergence de BK résistants sous réserve d'éliminer auparavant une TB active. Cependant, c'est un traitement long qui risque de conduire à une mauvaise adhésion (observance = 60 à 70 %) ;
- La bithérapie : isoniazide-rifampicine. Elle semble moins bien validée que la monothérapie par l'isoniazide (efficacité semble similaire à l'isoniazide, mais avec un moindre niveau de preuve) et expose aux effets secondaires de la rifampicine. Cependant, l'observance semble meilleure (traitement plus court), et la résistance potentiellement moindre ;
- La monothérapie par la rifampicine pendant 4 mois, semble efficace, mais peu de travaux sont dédiés à cette association. Le risque d'émergence de BK résistants à la rifampicine la fait réserver aux sujets au contact de patients

résistants à l'isoniazide ou en cas de maladie hépatique sévère. En France, on lui préfère l'association rifampicine-éthambutol pendant 3 mois.

- La bithérapie : isoniazide-pyrazinamide est abandonnée à cause de sa toxicité hépatique potentiellement grave.

Les stratégies de dépistage et de prévention de la tuberculose au cours d'un traitement par anti-TNF α n'offrent pas encore la sécurité totale. Deux cas de TB sont survenus malgré la bonne observance du traitement dans l'étude de Gomez *et al.* [84]. Par ailleurs, Miehsler et al.[42], dans leur revue générale, notaient que la chimioprophylaxie par isoniaside pendant 6 mois n'était efficace que dans 60 % des cas, et celle de la bithérapie (isoniaside + rifampicine pendant 3 mois) dans 50 % seulement.

Dans notre étude, 4 cas de TB sont survenues malgré l'application des stratégies de dépistage et de prévention de la tuberculose.

b.Gestion et traitement de la tuberculose sous anti-TNF α

Selon les recommandations de l'Afssaps de 2005[46] ,les sujets suspects de TB active doivent bénéficier d'un bilan diagnostique complet, ainsi que d'un traitement anti-tuberculeux complet. Il comporte une quadrithérapie : rifampicine (10 mg/kg/j), isoniazide (4 mg/kg/j), pyrazinamide (20 mg/kg/j), éthambutol (15 à 20 mg/kg) en une seule prise pendant les deux premiers mois. Ce traitement est poursuivi par une bithérapie : rifampicine + isoniazide pendant 4 à 10 mois selon la localisation. En l'absence de données prospectives, il n'est pas recommandé de reprendre l'anti-TNF α avant la fin du traitement antituberculeux. Cependant, si l'intérêt clinique de l'anti- TNF α est considéré comme majeur, le traitement pourra être repris après un délai supérieur ou égal à deux mois de traitement antituberculeux, après s'être assuré

de la normalisation complète des signes cliniques, radiologiques et/ou biologiques (négativité des recherches de BK).

Les dernières recommandations de l'OMS[58] préconisent des traitements combinés avec une codification normalisée des schémas thérapeutiques antituberculeux. • chaque médicament antituberculeux correspond une abréviation : (H) Isoniazide, (R) Rifampicine, (Z) Pyrazinamide, (E) Ethambutol, (S) Streptomycine. Un schéma thérapeutique courant s'écrit de la manière suivante : 2(HRZE)/4(HR) : le chiffre précédant les lettres désigne la durée de la phase en mois. Dans ce cas, la phase initiale a une durée de deux mois et la phase d'entretien, ou de continuation, dure quatre mois. Ces associations comportent des doses fixes de médicaments dont la posologie dépend du poids du patient.

Dans notre série, les patients ont été traités par un traitement antituberculeux associant (H) Isoniazide, (R) Rifampicine, (Z) Pyrazinamide, (E) Ethambutol selon les schémas thérapeutiques suivants : 2 RHZE/4RH pour le traitement des tuberculoses pulmonaire commune et miliaire ; 2 RHZE/10 RH pour la tuberculose osseuse.

B. Cutanés :

L'utilisation de plus en plus fréquente des biothérapies a pu identifier de nouveaux effets secondaires, dont certains sont qualifiés de « paradoxaux ». On désigne en effet sous le terme d'effet secondaire paradoxal induit par cette classe thérapeutique, l'apparition d'une pathologie habituellement guérie ou améliorée par les anti-TNF α . L'exemple le plus caractéristique est l'apparition sous anti-TNF α d'éruptions psoriasiformes, alors que plusieurs molécules ciblant cette cytokine sont actuellement approuvées et commercialisées dans le traitement du psoriasis en plaque modéré à sévère[61, 62]. D'autres exemples sont l'apparition de vascularites cutanées

ou de dermatoses granulomateuses, comme la sarcoïdose, quand plusieurs données suggèrent l'importance du TNF-alpha dans la physiopathologie de ces affections et une certaine efficacité thérapeutique des molécules bloquant cette molécule dans ces maladies.

1. Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité ont été décrites ainsi que des allergies[63] ; On observe des réactions allergiques immédiates avec l'Infliximab chez 15 à 20% des patients. Ces réactions surviennent au début du traitement, pendant ou dans les deux heures qui suivent la perfusion. Elles se traduisent par de la fièvre, des frissons, des nausées, des céphalées, un prurit, des plaques d'urticaire, une douleur thoracique, une dyspnée, une poussée tensionnelle. Les réactions plus graves à type d'hypotension, de bronchospasme ou d'état de choc sont plus rares celles-ci peuvent engager le pronostic vital. [64-67]. Un patient qui a fait un choc anaphylactique ne doit plus recevoir d'Infliximab [68].

On peut également observer des réactions d'hypersensibilité retardée qui surviennent 3 à 12 jours après la perfusion. Elles se manifestent par des arthralgies, myalgies, de la fièvre, un prurit, une éruption cutanée, un œdème de la face ou des mains, des céphalées, une gêne douloureuse à la déglutition[67].

Ces réactions d'hypersensibilité sont corrélées à la présence d'anticorps anti-Infliximab. En effet, des anticorps sont dirigés contre la partie murine de l'Infliximab ce qui a pour conséquences une diminution importante des concentrations sériques de l'Infliximab en raison de la formation des complexes Infliximab-anticorps induits et la survenue des réactions d'intolérance lors de l'injection d'Infliximab[69].

Des réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître avec l'Adalimumab, mais restent exceptionnelles. Des anticorps anti-Adalimumab peuvent également apparaître. En effet, même s'il s'agit d'un anticorps entièrement humanisé, l'Adalimumab possède un idiotype, séquence d'acides aminés totalement originale pour l'organisme et donc potentiellement immunogène. Il se développe alors des anticorps anti-idiotype neutralisants (Human Anti Human Antibodies = HAAA) lors de l'administration.

Dans notre série, aucun cas d'hypersensibilité n'est survenu chez nos patients.

2. Réaction locale au point d'injection :

Cet effet indésirable est un des plus fréquents[70]. Ces réactions apparaissent avec les traitements administrés par voie sous cutanée : l'Adalimumab. Ce sont des réactions modérées, transitoires, fréquentes et bénignes qui surviennent en début de traitement et ne durent que quelques jours. Elles s'épuisent après quelques injections. [91, 93] . Cela se traduit par un érythème local, des plaques d'urticaires, un prurit, une douleur, une tuméfaction et un saignement au site d'injection. [71-74]



Figure 14: Réaction locale au point d'injection chez un patient sous Adalimumab[75]

Dans notre série, les patients sous Adalimumab n'ont pas présenté de réactions au point d'injection.

3. Psoriasis et éruptions psoriasiformes

Les psoriasis paradoxaux induits par les anti-TNF α , le plus souvent chez des patients sans antécédents cutanés, sont maintenant bien décrits [76-78]. Il peut s'agir de véritables psoriasis ou d'éruptions « psoriasis-like » d'où le terme souvent utilisé d'éruptions psoriasiformes et concerner le développement de lésions *de novo* ou l'exacerbation d'un psoriasis ancien [79, 80]. Selon les études, les délais d'apparition sont très variables, de quelques jours à 7 ans (délais moyens de 4,1 à 33mois) [78, 81-83]. Des cas ont été rapportés après l'arrêt de l'anti-TNF α [83].

Deux revues de la littérature montrent qu'il s'agit le plus souvent de femmes (70 %) atteintes de RI (PR dans 50 % des cas) et les 3 anti-TNF α sont impliqués [77, 78]. Chez les patients atteints de PR, le risque de développer des lésions de psoriasis

serait quatre fois plus important sous Adalimumab que sous Etanercept (IRR 4,6 ; IC95% : 1,7-12,1) et trois fois plus important sous Adalimumab que sous Infliximab (IRR 3,5 ; IC95% : 1,3-9,3) [84]. Le risque de développer un psoriasis *de novo* serait plus important avec les anticorps bloquant le TNF α (Infliximab, Adalimumab), tandis que le risque d'exacerber un psoriasis ancien serait plus important avec les récepteurs solubles(Etanercept) [85].

La présentation clinique est variable : psoriasis pustuleux avec une prédominance des atteintes pustuleuses palmoplantaires dans 52 % des cas / psoriasis vulgaire en plaque, particulier par l'atteinte de zones inhabituelles comme le périnée et les plis inguinaux dans 49 % des cas / et psoriasis en gouttes plus rarement (environ 10%) [80]. Des atteintes unguéales sont également possibles et les patients ayant des antécédents de psoriasis développent souvent un psoriasis de morphologie et de localisation différentes [78]. Alors que dans la population générale le psoriasis en plaque est la forme la plus fréquente de la maladie (>80% cas), les psoriasis survenant sous anti-TNF α sont de type pustuleux et les localisations les plus fréquentes sont une atteinte palmoplantaire[82]. Une survenue *de novo* des manifestations cutanées, en l'absence d'antécédent de psoriasis, est observée dans la majorité des cas [78].

L'absence d'amélioration et la récurrence sont possibles en cas de relais par un autre anti-TNF α : il s'agit d'un effet de classe. En effet, l'apparition de ces dermatoses psoriasiformes semble être un effet dépendant d'une classe médicamenteuse, plutôt que lié à une molécule donnée. Dans plusieurs cas, les malades ont présenté des lésions psoriasiformes sous au moins deux anti-TNF α différents[86]. Une des hypothèses physiopathologiques serait la modification de la balance INF α /TNF α chez les patients génétiquement prédisposés traités par anti-TNF α , responsable d'une expression augmentée d'INF α au niveau cutané [87].



Figure 15: Aspects cliniques des éruptions psoriasiformes sous anti-TNF α . A) Pustulose palmo-plantaire. B) Kératodermie palmo-plantaire. C) Atteinte érythémateuse-croûteuse et alopeciante du cuir chevelu. D) Atteinte psoriasiforme inversée touchant les plis. E) Atteinte érythémateuse squameuse en plaques sur le tronc et les bras.[88]

Durant la période étudiée, aucun cas de psoriasis ou éruptions psoriasiformes n'a été rapporté chez nos patients.

4. Les éruptions eczématiformes

Des réactions eczématiformes ont été fréquemment rapportées sous anti-TNF α . Les lésions sont plus fréquentes chez la femme et les patients fumeurs, avec

une médiane d'apparition après l'initiation du traitement anti-TNF-alpha de six mois (Adalimumab) à 11 mois (Infliximab)[89]. On retrouve un terrain atopique ou un antécédent d'atopie chez plus de 44 % des patients pouvant faire évoquer chez certains une réactivation de dermatite atopique. Les localisations sont variables et indépendantes du type de maladie inflammatoire digestif, de l'activité de cette maladie ou du traitement anti-TNF α utilisé

Les lésions peuvent prendre divers aspects cliniques : dyshidrose, eczéma nummulaire, dermatite atopique. Un des mécanismes évoqués serait ici encore une dermatite atopique médiée par un profil cytokinique Th2. En effet, le traitement anti-TNF entraîne une diminution du profil Th1 (IL-1, TNF α , IFN γ) à la faveur d'une surexpression de Th2 (IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13) [114].

Dans certains cas, l'eczéma était qualifié de microbien en rapport avec une colonisation bactérienne associée[76]. Un foyer staphylococcique peut être recherché au niveau nasal, périnéal ou du cuir chevelu lors de la réactivation d'eczéma.

Dans cette situation, un traitement antibiotique spécifique peut permettre d'améliorer les lésions. Dans 70 % des cas, les corticoïdes locaux et un émollient permettent une amélioration des lésions. Il est souvent nécessaire d'arrêter ou de changer d'anti-TNF α chez les non- répondeurs aux traitements locaux[76, 89]



Figure 16:Eruption eczématiforme chez une patiente suivie pour MC survenue sous Infliximab[90]



Figure 17:Lésion eczématiforme apparue sous Adalimumab[91]

Un seul cas d'eczéma généralisé sans autres signes associés était rapporté lors de notre étude soit 3%,survenu chez une patiente suivie pour MC résistante au traitement conventionnel sans antécédents particuliers 2 an après la 9eme cure d'Infliximab. Une érythrodermie érythémato-vésiculeuse prurigineuse sur toute la surface du corps était retrouvée à l'examen clinique. Un traitement à base de dermocorticoïdes était démarré sans arrêt du traitement par Infliximab avec une bonne évolution clinique. Cependant la patiente a présenté quelques semaines après une nouvelle poussée d'eczéma ce qui a mené à l'arrêt définitif de l'Infliximab avec bonne évolution clinique.

5. Les réactions granulomateuses :

Elles surviennent dans moins de 5 % des cas. Des observations de sarcoïdose cutanée, des granulomes Sarcoidosiques cutanés (baptisés « dermatite granulomateuse interstitielle » ou « rosacée granulomateuse faciale »),des granulomes annulaires disséminés ont été rapportés. Leur diagnostic repose sur l'histologie.



Figure 18:Dermatite granulomateuse observée au cours d'un traitement par anti- $\text{TNF}\alpha$ [92]

Dans notre série, aucun cas de réactions granulomateuses n'a été rapporté.

6. Gestion des effets indésirables cutanés :

Devant l'apparition de lésions cutanées, il est recommandé de :[93]

- Préciser les antécédents dermatologiques
- Rechercher des signes associés : fièvre, arthralgies, prurit
- Rechercher une prise médicamenteuse intercurrente
- Chronologie des signes cutanés
- Avis dermatologique pour :
 - évaluer la sévérité de l'atteinte cutanée
 - réaliser une biopsie cutanée (+/-étude en immunofluorescence)
 - traiter l'affection
- Disposer de tests immunologiques selon les lésions : ANCA, anti DNA...
- Rechercher un syndrome inflammatoire, une hyperéosinophilie
- L'étendue et la sévérité des lésions nécessitent parfois l'arrêt du traitement anti- ou le changement de la molécule
- La reprise de l'anti-TNF α selon les lésions observées est souvent possible, elle se discutera en fonction du diagnostic retenu et du rapport bénéfice/risque mais la récurrence est possible.

C. Hématologiques

Il s'agit d'un des effets secondaires le plus sévère du traitement par biothérapie, il peut amener à une neutropénie, qui est la plus fréquemment rencontrée, une thrombopénie, une anémie voire même une pancytopenie. Cette complication peut être redoutable et mettre en jeu le pronostic vital du patient notamment en cas de sepsis ou d'hémorragie. Dans notre étude, 3 désordres hématologiques sont survenus chez nos patients soit une incidence de 7%.

Le TNF α fait partie d'un réseau complexe de cytokines qui contrôle l'hématopoïèse ;il stimule les G-CSF, CSF-1,EPO, SCF et possède une action inhibitrice sur GM-CSF et IL 3[94] ;c'est ainsi que l'anti-TNF α pourrait bloquer la différenciation cellulaire [95].

Dans une étude cohorte post marketing menée par Feltelius[79],3,2%(n=19) des patients recevant Etanercept dans le cadre d' une pathologie rhumatoïde ont présenté des désordres hématologiques différents dont 9 avec de sévères complications. Cependant dans une étude plus récente menée par Miehsler[40],l'incidence des effets hématologiques était diminuée par rapport a ceux traités par Infliximab chez des patients suivis pour maladie inflammatoire chronique intestinale.

Dans notre série, 3 désordres hématologiques sont apparus chez nos patients.

1. Thrombopenie :

Une étude a pu rassembler 19 cas de thrombopénie, dont la majorité des patients n'était pas sous combothérapie (16/19 soit 84%) : 10 était sous Infliximab(10/19), 2 était sous Adalimumab et 8/19 sous Etanercept[96].

Une étude menée par Brunasso[97]rapporte une incidence de 5,97 % de thrombopenie (Taux de plaquettes <50 000/mm³). Miehsler[40] a aussi constaté lors de son étude chez des patients sous IFX que l'incidence de thrombopénie était 0,5% chez les patients sous IFX vs 0,2 % pour le groupe placebo. Par ailleurs ,un cas de Purpura Thrombopenique Idiopathique a été rapporté par Selby chez un patient suivi pour MC et qui recevait de l'IFX[98].La pathogenèse de cet effet reste inconnue à ce jour.

Dans notre série aucun cas de thrombopénie n'a été rapporté.

2. Neutropénie :

La neutropénie est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles $< 1500/\text{mm}^3$ [99], quand ce dernier est $< 1000/\text{mm}^3$ le risque de développer des infections augmente significativement.

La pathogenèse est inconnue, plusieurs hypothèses ont été émises : la première est que les lymphocytes T pourraient entraîner une neutropénie en supprimant les précurseurs des neutrophiles [100, 101]. La deuxième hypothèse est, comme citée précédemment, l'anti-TNF α peut inhiber la différenciation cellulaire et bloquer l'hématopoïèse entraînant ainsi une neutropénie. La dernière hypothèse est qu'au cours d'un traitement par anti TNF α , se développeraient des anticorps anti neutrophiles et anti granulocytes [102] qui détruiraient les polynucléaires neutrophiles circulants .

Lors d'une étude de Rajakulendran[103], une neutropénie transitoire est apparue chez 14,3% des patients sans prendre en considération l'anti-TNF α utilisé (IFX ADA OU ETA). Ces données ont été confirmées par Hastings [104], qui a rapporté un taux de 18,8% des patients traités par anti-TNF α et qui ont eu au moins un épisode de neutropénie au cours du traitement dont 3 étaient des neutropénies sévères.

Dans notre étude, on a noté la survenue de neutropénie sans notion de fièvre chez deux de nos patients :

Le premier cas de neutropénie est survenu chez une patiente suivie pour RCH résistante au traitement sous combothérapie comprenant l'Infliximab et un

immunosuppresseur (Imurel). Un taux de polynucléaires neutrophiles de 800/mm³ était retrouvé lors du bilan biologique systématique réalisé après la 1^{ère} cure d'Infliximab. Il n'y avait pas de signes d'infection.

L'arrêt transitoire du traitement par combothérapie et la mise sous facteurs de croissance à raison d'une injection sous cutanée par jour pendant 5 jours était suivi d'une bonne évolution clinico-biologique.

Le deuxième cas de neutropénie est apparu chez une patiente suivie pour MC fistulante, sous combothérapie (Infliximab associé à un azathioprine). Un mois après la 3^{ème} cure d'Infliximab, la patiente consultait pour l'apparition d'une asthénie accompagnée de douleurs lombaires le tout évoluant dans un contexte apyrétique, le bilan biologique montrait un taux de polynucléaires neutrophiles à 1256/mm³. Après l'arrêt transitoire du traitement, le taux de polynucléaires neutrophiles a augmenté progressivement pour atteindre en deux semaines une valeur normale de 3600/mm³. La réintroduction de l'Infliximab s'est faite sans complications par la suite.

3. Hypercoagulabilité :

Une revue incluant 20 articles a rapporté, 91 cas de thromboses veineuses et artérielles chez des patients suivis pour maladie inflammatoire chronique intestinale et mis sous anti TNF α dont la majorité était sous combothérapie : 77,5% était des thromboses veineuses et 22,5% artérielles[96]

Leur pathogenèse est inconnue due à la multitude d'éventuelles causes notamment : le risque bien connu de la survenue des thromboses chez des patients suivis pour MICI [105], la notion de tabagisme, la prise de contraceptifs oraux, la durée d'hospitalisation, l'immobilisation et la chirurgie.

D'autres désordres ont été notés mais rares : l'anémie aplasique et la pancytopenie dans des études publiées, Infliximab en était la principale cause (3cas de pancytopenie et 1 cas d'anémie aplasique)[106-109]

Dans notre étude, un cas de pancytopenie était rapporté chez un patient suivi pour une MC fistulante résistante au traitement conventionnel sous combothérapie qui a présenté après la 5eme cure d'Infliximab des douleurs au niveau de la fosse iliaque droite avec à l'examen clinique un patient en mauvais état général ainsi qu'une masse au niveau de la fosse iliaque droite. Le bilan biologique montrait : Hb : 7,5g/dl ;des globules blancs : 2400/mm³ ;polynucléaires neutrophiles :800/mm³ ; lymphocytes :1300/mm³.Une tomodensitométrie abdomino-pelvienne était réalisé et montrait un abcès de la région inguinale droite. Le traitement par Infliximab était arrêté provisoirement, le patient a bénéficié d'une mise à plat chirurgicale de l'abcès. La réintroduction de la biothérapie était sans complications par la suite avec une bonne rémission clinico-biologique.

D. Autres effets indésirables rares :

1. Autoanticorps et lupus induit :

Dans l'ensemble des essais thérapeutiques avec l'Infliximab, 44 % des malades ont développé de novo des anticorps anti-nucléaires et 22 % des anticorps anti-DNA double brin[25]. Trois malades ont développé des signes cliniques de lupus induit. La prise concomitante d'un immunosuppresseur était associée aune fréquence moindre d'anticorps. Dans une étude ouverte, 7 % de 116 malades avec MC avaient des anticorps antinucléaires avant de débiter un traitement par Infliximab[110]. Ce pourcentage s'élevait à 50 % sous traitement, le plus souvent après 1 ou 2 perfusions. Le taux d'anticorps montait au cours du temps chez 60 % des malades ; parmi 39 malades ANA positifs,44 % avaient des anticorps anti-DNA double brin et 20 % des

anticorps anti-histone. Seuls 2 malades ont développé des signes cliniques de lupus régressant à l'arrêt du traitement. En pratique, la présence d'anticorps anti-nucléaires n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement chez un malade ne présentant pas de signes cliniques de lupus[111].

Un cas de démyélinisation a été observé chez une femme de 19 ans traitée par Infliximab pour une MC, les signes cliniques à type d'engourdissement des extrémités ayant débuté 2 semaines après une troisième perfusion[112]. Un autre cas a été rapporté dans l'essai Accent II[113]. En pratique, l'administration d'Infliximab est déconseillée chez des malades aux antécédents personnels ou familiaux de sclérose en plaque et la survenue de signes neurologiques évoquant une démyélinisation doit faire suspendre le traitement et demander des explorations complémentaires(IRM).

2. Vascularites

Les anti-TNF α ont parfois été utilisés avec succès pour traiter des vascularites systémiques réfractaires aux corticoïdes et/ou aux immunosuppresseurs, comme la granulomatose de Wegener, la maladie de Churg et Strauss, la maladie de Takayasu, les vascularites associées à la PR, le syndrome de Kawasaki ou la maladie de Behçet [114].

Cent dix-huit cas de vascularite cutanée survenant sous anti-TNF α ont été publiés dans une grande série en 2008 ; le purpura cutané était la présentation clinique la plus fréquente [114]. Il s'agissait principalement de femmes (81%) âgées en moyenne de 51 ans. Le délai moyen d'apparition de la vascularite après initiation de l'anti-TNF α était de 38 semaines (9,5 mois $\pm$ 2,3). L'atteinte cutanée était une caractéristique dominante retrouvée chez 87 % des patients, décrite comme un purpura (57 % des patients), des lésions ulcérées (9 %), des nodules localisés ou diffus (9 %), une vascularite digitale (6%) ou un exanthème maculopapuleux (5 %)

[115]. La pathologie initialement traitée par anti-TNF α était de façon prédominante une PR (84 %). Cependant, la PR est connue pour être associée ou évoluer vers une vascularite (manifestation extra-articulaire connue de la PR), ce qui affecte ces données [87, 114]. Parmi ces 118 cas de vascularite, 10 cas étaient déjà survenus antérieurement au traitement, mais presque tous les cas se sont résolus à l'arrêt de l'anti-TNF α et les trois quarts présentaient un test de réadministration positif avec une rechute de la vascularite, ce qui suggère une responsabilité de ces biothérapies dans le développement de vascularites cutanées. L'atteinte cutanée représente la plupart des cas de vascularite décrits après traitement par anti-TNF α [68]. Les délais de survenue sont variables, pouvant aller jusqu'à plusieurs années (>5ans) [116].



Figure 19: Vascularite observée chez un patient sous Adalimumab [117]

3. Néoplasies :

Plusieurs cas de cancers et de lymphomes ont été rapportés chez des malades atteints de MC traités par infliximab[118-122]. La plupart était également sous immunosuppresseurs et l'imputabilité de l'infliximab n'a pas été établie. La fréquence

des néoplasies dans les essais cliniques et dans l'expérience « postmarketing » n'est pas supérieure à celle attendue[119].

La survenue des carcinomes baso-cellulaire et spino-cellulaire au cours du traitement par anti-TNF α est sujette à de nombreuses controverses. Des cas ont certes été rapportés, en général dans les premiers mois de traitement, mais il n'existe pas d'étude épidémiologique bien conduite avec un recul suffisant permettant d'apprécier ce risque [123]. Par contre, il faut insister sur la nécessité d'un suivi de ces patients et sur la nécessité d'un examen cutané préalable à la mise sous anti-TNF, afin de procéder à l'éventuelle exérèse d'une lésion suspecte.

4. Insuffisance cardiaque :

Un essai clinique a été mené aux Etats-Unis afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'infliximab chez des malades souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. Les résultats de cet essai ont montré une aggravation chez les malades ayant reçu l'infliximab. L'infliximab est à présent contre-indiqué chez les malades présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère (classes III-IV de la classification de la New York Heart Association)[124].

5. Manifestations articulaires paradoxales :

Comme les lésions dermatologiques induites, des cas de rhumatismes paradoxaux ont été récemment décrits sous anti-TNF. A l'inverse des rhumatismes inflammatoires associés aux MICI qui répondent favorablement aux anti-TNF, il s'agit ici de manifestations qui apparaissent sous traitement. Dans la série de Louvain, (1 300 patients traités par Infliximab et Adalimumab pour une MICI), 21 (1,6 %) patients (17 avec une MC et 4 avec une RCH) ont développé une symptomatologie rhumatismale, généralement à type de polyarthralgies périphériques. Il existait une légère prépondérance féminine (62 %)[125]. Cette série est la première à décrire ces manifestations articulaires paradoxales à l'instar des effets dermatologiques observés.

La prise en charge thérapeutique de ces rhumatismes induits n'est pas codifiée à ce jour.

Dans notre étude, aucun de ces effets indésirables rares n'est apparu chez nos patients.

IV. Association aux immunosuppresseurs: la combothérapie

A. Efficacité de la combothérapie :

Les études ont démontré que l'association d'un immunosuppresseur type azathioprine à l'Infliximab réduisait significativement la formation d'anticorps anti-infliximab et augmentait significativement le taux sanguin d'Infliximab.

L'apparition d'anticorps anti-infliximab est associée à un risque accru de réactions à la perfusion et à une réponse clinique de plus courte durée [126]. L'Adalimumab étant un anticorps totalement humain et le Certolizumab étant humanisé, ces molécules sont théoriquement moins immunogènes. Cependant, les essais cliniques ont toutefois démontré que des anticorps anti-Adalimumab et anti-Certolizumab pouvaient apparaître chez les patients traités (9%environ).

Dans la pratique clinique, l'Adalimumab et le Certolizumab sont généralement prescrits en monothérapie[127].

Pour l'Infliximab, les résultats de l'étude internationale SONIC plaident en faveur de l'association anti-TNF α -azathioprine dans le traitement de la MC. En effet, chez les patients atteints d'une MC modérée à sévère, naïfs de tout traitement immunosuppresseur, l'étude a montré que l'association Infliximab-Azathioprine, était plus efficace que l'Infliximab seul pour induire une rémission sans corticoïdes (aux semaines 26 et 50)[128].

A l'inverse, l'analyse des principaux essais randomisés contre placebo sur l'Infliximab dans la MC (essais ACCENT 1 et 2) et la RCH (essais ACT 1 et 2) a montré que les taux de réponse et de rémission clinique, de fermeture de fistules et d'hospitalisations étaient similaires à un an chez les patients recevant ou non un immunosuppresseur en association avec l'Infliximab[129, 130].

Traitement combiné AZA – IFX *versus* AZA ou IFX

•MC active ($220 < \text{CDAI} < 450$), naïfs d'IS et d'IFX

Rémission sans corticoïdes (%)

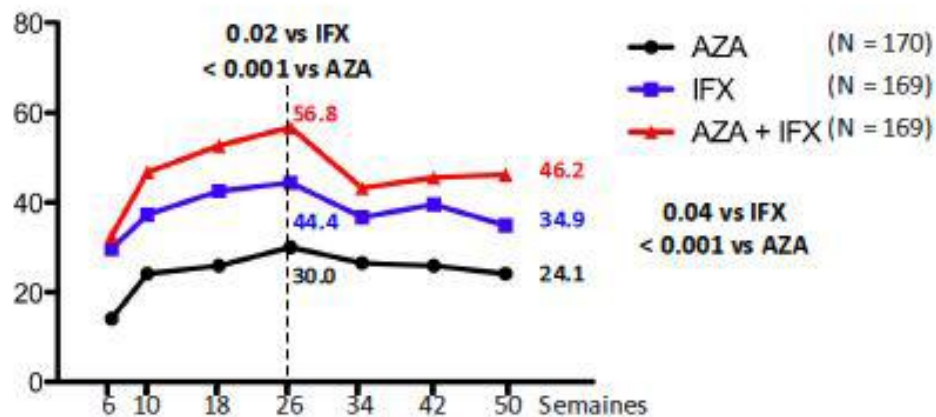


Figure 20: Traitement combiné azathioprine-Infliximab versus azathioprine ou Infliximab[131]

Dans notre série une association anti-TNF α et immunosuppresseurs type azathioprine était constatée dans 90% des cas (34 patients) au moment de la mise en route du traitement.

B. Risques de la combothérapie :

Indépendamment des risques spécifiques liés à chaque molécule, deux effets indésirables sont craints en cas de combothérapie : l'infection sévère et le lymphome.

1. Infections

En cas de combothérapie, une première étude rétrospective monocentrique de la Mayo Clinic avait attiré l'attention sur une augmentation de 14 fois du risque d'infection opportuniste en cas de bithérapie[132]. Mais, cette étude trop souvent citée a de nombreuses limites méthodologiques: son effectif est limité, le nombre d'événement restreint, mélangeant des infections sévères et bénignes, et seuls 11 des 200 malades inclus recevaient une combothérapie.

Plus récemment, le registre prospectif américain TREAT qui a évalué la sécurité de l'emploi à long terme de l'Infliximab chez des patients atteints de MICI, observait une légère augmentation du risque d'infection sévère sous Infliximab[133]. Le risque n'était pas plus important en cas d'association à un immunosuppresseur. Il faut souligner que la mortalité et le risque d'infection sévère était principalement associés à la corticothérapie ainsi que la prise de narcotiques. Une analyse combinée des essais randomisés ayant évalué un traitement par Infliximab dans la MC et la RCH aboutit aux mêmes conclusions[134]. Le risque infectieux, en particulier d'infection opportuniste, est ainsi augmenté en cas de combothérapie par rapport à l'absence de traitement mais n'est pas augmenté par rapport à l'utilisation d'une monothérapie par immunosuppresseur ou anti-TNF α .

Dans notre étude, 11 patients sous combothérapie ont présenté des complications infectieuses à germe banal, une tuberculose miliaire ainsi qu'une tuberculose osseuse ont été notés chez des patients sous combothérapie.

2. Cancer et lymphome :

Une augmentation du risque de développer un lymphome sous anti-TNF α a été rapporté dans une méta-analyse récente (SIR = 3,23 ; IC 95 % [1,5-6,9]) bien que le risque absolu reste faible (6,1/10 000 patient-années)[135]. En outre, la plupart des patients inclus dans cette méta-analyse étaient ou avaient été exposés aux thiopurines

dont le risque accru de lymphome est clairement établi par la cohorte française CESAME[136]. Il est important de noter que dans la cohorte CESAME cette augmentation du risque était âge-dépendante.

Un rapport récent de la Food & Drug Administration (FDA) confirme l'augmentation du risque de lymphome en cas de combothérapie en lien principalement avec la prise d'une thiopurine[137]. Par ailleurs, une étude sur le registre national américain des vétérans observait que le sur-risque de lymphome sous azathioprine était temps-dépendant, augmentant en particulier après 2-3 ans de traitement au cours de la RCH[138]. Chez le sujet jeune de sexe masculin, en dépit d'un risque absolu faible, le risque de développer un lymphome T hépatosplénique est plus important [137]. Ce type de lymphome peut cependant survenir à tout âge, les cas recensés allant de 12 à 74 ans. La survenue de cette entité mortelle a été principalement décrite après un minimum de 1 an, mais le plus souvent après 4 ans de combothérapie.

Dans notre série, aucun cas de cancer ou lymphome sous combothérapie n'a été noté chez nos malades. En revanche, les désordres hématologiques (3 patients) ont été rapportés chez des malades sous combothérapie.

V. Surveillance et prévention :

Le suivi des patients sous anti-TNF α repose sur l'évaluation de l'efficacité du traitement à savoir l'obtention d'une « cicatrisation endoscopique » ainsi que l'évaluation de la sévérité de l'atteinte intestinale par la réalisation d'examens endoscopiques et radiologiques.

La prévention de la survenue d'effets indésirables au cours du traitement par anti-TNF α est basée essentiellement sur un examen clinique minutieux ainsi qu'une surveillance biologique régulière afin de rechercher des éventuelles complications.

A. Surveillance clinique

Il n'existe pas de rythme consensuel de surveillance clinique des patients sous anti-TNF α . Il est conseillé de revoir le patient 2 semaines et 6 semaines après l'initiation du traitement puis tous les six mois pendant toute la durée du traitement. Le rythme de surveillance dépend de l'activité de la maladie.

Un suivi dermatologique est requis chez les malades recevant un traitement anti-TNF α pour deux raisons : un risque accru de cancer cutané, qu'il soit mélanocytaire avec les anti-TNF α [139] ou bien non mélanocytaire en cas d'association avec les thiopurines et, un risque de manifestations cutanées paradoxales à type d'eczéma et/ou de psoriasis. 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.

Au cours du traitement, tout événement infectieux nécessitera une interruption temporaire de l'utilisation des anti-TNF α jusqu'à guérison. Une des difficultés est de différencier une reprise de la maladie d'une surinfection microbienne digestive. Il est indispensable de s'assurer de la négativité des coprocultures et de la recherche systématique d'une infection à *Clostridium Difficile* avant d'envisager une optimisation thérapeutique.

L'existence de douleurs articulaires est un événement fréquent au cours des traitements par anti-TNF α . Il est difficile de différencier les douleurs articulaires satellites de la maladie, d'arthralgies liées à une éventuelle spondylarthropathie périphérique ou d'arthralgies secondaires à une intolérance aux anti-TNF α . Le rythme de survenue des symptômes et l'amélioration temporaire par les anti-TNF α écartent l'intolérance médicamenteuse. Des examens rhumatologiques (typage HLA B27, échographie articulaire, radiographies) peuvent être nécessaires pour diagnostiquer une spondylarthropathie associée.

B. Surveillance biologique :

La surveillance biologique des patients concerne la tolérance, l'efficacité et les recherches de complications des anti-TNF α .

Il est recommandé au cours du traitement par anti-TNF α de réaliser régulièrement un examen clinique à la recherche de signes pouvant évoquer une hémopathie (signes d'anémie, saignements, adénopathies...) ainsi qu'un hémogramme. Une vigilance particulière est recommandée chez les patients recevant un traitement associé par immunosuppresseur, notamment l'azathioprine ou la mercaptopurine, à la recherche d'hépto-splénomégalie (risque de lymphome) et de cytopénie précoce et/ou sévère. Une électrophorèse des protéines plasmatiques sera contrôlée régulièrement chez les patients porteurs d'une gammapathie monoclonale.

La protéine C-réactive (PCR) est un marqueur systémique et non spécifique d'inflammation. Chez un patient ayant une PCR élevée avant le début des anti-TNF α , sa normalisation est un marqueur d'efficacité et son augmentation un signe de récurrence ou de contrôle insuffisant de l'inflammation intestinale. La persistance d'une PCR élevée sous anti-TNF α 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[140]. La PCR peut être également considérée comme un marqueur prédictif de rechute. Sa performance est moindre que celle de la calprotectine fécale, mais cette dernière étant hors nomenclature, il est difficile de l'utiliser en routine.

Le rythme de surveillance de la PCR chez les patients traités par anti-TNF α n'est pas validé. Compte tenu de sa capacité à prédire une rechute clinique environ 2 à 4 mois avant, il est raisonnable de la doser de façon trimestrielle.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune indication à doser les concentrations sériques d'Infliximab ou d'Adalimumab ou les anticorps anti-anti-TNF. Il n'existe

aucune indication à surveiller les anticorps anti-nucléaires fréquemment positifs en cours de traitement sans conséquence connue. La survenue inexpliquée d'une symptomatologie articulaire et/ou cutanée peut nécessiter leur dosage compte tenu du risque de lupus induit.

La calprotectine fécale est corrélée avec l'atteinte endoscopique et pourrait devenir un outil de surveillance des patients traités par anti-TNF. Comme pour la PCR, son élévation précède la récurrence symptomatique de quelques mois.

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, 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.

Dans notre série, la surveillance de la tolérance a été évaluée par un examen clinique et une numération formule sanguine tous les 3 mois pour les patients traités par l'Infliximab et tous les 2 mois pour ceux traités par l'Adalimumab.

CONCLUSION



Les MICI sont des pathologies digestives chroniques, fréquentes, graves et invalidantes. Des progrès importants ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des MICI. Ils ont permis le développement de nouvelles molécules et une avancée considérable dans la prise en charge des patients.

Ces molécules ne sont pas dénuées de risques, notamment infectieux, et leur utilisation nécessite une surveillance rigoureuse et répétée des patients. Ces molécules, qui ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients tant sur le plan physique que psychologique, possèdent de nombreux effets indésirables dont certains sont paradoxaux

Dans notre série, les indications des biothérapies étaient dominées par l'échec ou la résistance au traitement conventionnel dans la MC ainsi que la RCH.

L'incidence des effets secondaires dans notre population était proche de celle rencontrée dans la littérature.

Les incidents infectieux notamment la tuberculose, cutanés et hématologiques sont les plus fréquemment rencontrés. La conduite à tenir varie en fonction du type d'effets secondaires et l'évolution est le plus souvent favorable après l'arrêt du traitement.

La survenue de ces incidents ne semble pas être affectée par le type de la molécule. Malgré l'évocation de plusieurs hypothèses, le mécanisme d'action reste encore inconnu à ce jour.

Les études faites récemment insistent sur le dépistage systématique d'une infection conformément aux recommandations en vigueur lors du bilan pré-thérapeutique afin de réduire voire d'annuler la fréquence des événements infectieux qui sont sévères dans la majorité des cas. Ainsi que de réaliser un contrôle clinique et biologique bien codifié et rapproché afin de contrôler l'efficacité du traitement et

l'absence d'effet secondaire. Une fois encore porter un intérêt particulier sur l'éducation thérapeutique du patient .En effet, le patient doit être informé des risques liés au traitement, en particulier infectieux, et avoir la possibilité de contacter rapidement l'équipe médicale.

RESUMES



RESUME

Thèse : Les effets indésirables des biothérapies au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et leur gestion : Expérience du Service gastroentérologie I de l'HMIMV.

Auteur : DAGHRI Sanae

Mots clés : biothérapie-anti TNF α -MICI-maladie de Crohn-rectocolite hémorragique-effets secondaires.

Introduction : Les Anti tnf alpha ont une efficacité variable qui s'expliquerait par une proportion non négligeable (12,6%) d'arrêt du traitement suite à la survenue d'effets secondaires. Le but de notre travail est d'étudier l'incidence des différents effets secondaires survenus chez les patients ayant une MICI sous biothérapie, leur gestion et insister sur leur prévention.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive portant sur une série de 38 sur 187 patients atteints de MICI recensés sur une période allant de janvier 2011 et janvier 2016 au service d'Hépto-Gastro-Entérologie I de l'HMIMV

Résultats : Durant la période entre janvier 2011 et janvier 2016, 38 patients ont pu être traités par biothérapies, représentant 20,3% de l'ensemble des patients MICI. Nous avons observés 19 effets secondaires soit une incidence de 50% dont 8 effets sévères soit 21%, survenus au-delà d'un mois de traitement. Les effets indésirables sévères infectieux spécifiquement la tuberculose étaient les plus fréquents apparus chez 4 patients soit une incidence de 11 % (2 tuberculoses pulmonaires, une tuberculose osseuse et une méningo-encéphalite tuberculeuse), hématologiques survenus chez 3 patients soit 7 % (dont 2 neutropénies et une pancytopenie) et cutané apparu sous forme d'eczéma chez une patiente. La survenue de l'effet indésirable sévère a abouti à l'arrêt du traitement dans 42% de cas.

Conclusion : Les études publiées insistent particulièrement sur les recommandations relatives au bilan avant tout traitement par biothérapie et sur l'intérêt d'un suivi clinique régulier au cours du traitement par un examen clinique minutieux ainsi qu'un suivi biologique afin de prévenir la survenue de complications.

Abstract

Thesis: Side effects of biological therapy in chronic inflammatory bowel diseases (IBD) and their management: Experience of Service Gastroenterology I of HMIMV.

Author: DAGHRI Sanae.

Keywords: biological therapy, anti TNF, IBD, ulcerative colitis, Crohn's disease, secondary effects.

Introduction: Anti TNF α have variable efficacy which can be explained by a significant proportion (12.6%) of discontinuation due to adverse events.

This work aims to study the impact of different side effects occurred in patients with IBD under biotherapy, their management and stress prevention.

Materials and Methods: This is a descriptive study of one serie of 38 patients among 187 with IBD listed from January 2011 to January 2016 period in the service of Hepatogastroenterology I of HMIMV.

Results: During the period between January 2011 and January 2016, 38 patients were treated with biological therapies, representing 20.3% of all IBD patients. We observed 19 side effects representing 50%, including 8 severe effects (21%) occurred more than a month of treatment. Infectious severe side effects specifically tuberculosis were the most frequent occurred in 4 patients an incidence of 11% (2 pulmonary tuberculosis, one bone tuberculosis and one tuberculous meningoencephalitis), hematological disorders appeared in 3 patients (7%) of which 2 neutropenia and one pancytopenia, and cutaneous effects has been noted as eczema in a patient. The occurrence of severe adverse reactions has led to treatment discontinuation in 42% of cases.

Conclusion: Published studies particularly insist on the recommendations regarding to the assessment before biotherapy treatment and the interest of a regular clinical monitoring during treatment by a clinical examination and a biological monitoring to prevent the occurrence of complications.

ملخص

العنوان: الآثار الجانبية للعلاج البيولوجي أثناء معالجة الالتهابات المعوية المزمنة، وتدبيرها: تجربة مصلحة الجهاز الهضمي HMIMV 1

كلمات البحث: العلاج البيولوجي، عامل التنخر الورمي α ، MICI ، الآثار الجانبية، داء الكروهن، التهاب القولون التقرحي

مقدمة: تتميز مضادات عامل التنخر الورمي α بفعالية متغيرة والتي قد يمكن تفسيرها، بنية كبيرة، بحدوث توقف عن العلاج الناتج عن ظهور آثار جانبية.

يهدف هذا العمل إلى دراسة مختلف التأثيرات الجانبية للعلاج البيولوجي عند المصابين بأمراض التهاب الأمعاء المزمنة، وطريقة تدبيرها مع التركيز على الوقاية.

الوسائل والأدوات: يتعلق الأمر بدراسة وضعية لمجموعة تتكون من 38 مريض من بين 187 مصابين بأمراض التهاب الأمعاء المزمنة، تم إحصائهم في الفترة ما بين يناير 2011 ويناير 2016 بمصلحة أمراض الجهاز الهضمي بالمستشفى العسكري محمد الخامس.

نتائج: خلال الفترة الممتدة ما بين يناير 2011 ويناير 2016 تم خضوع 38 شخص للعلاج البيولوجي من أصل 187 مصابين بأمراض التهاب الأمعاء المزمنة أي ما يمثل 20,3 % من مجموع المرضى.

لاحظنا ظهور 19 تأثير جانبي أي ما يمثل نسبة 50%، من بينهم 08 آثار حادة (21%)، ناتجة عن تجاوز شهر من العلاج. الأعراض الغير مرغوب فيها الحادة والمعدية، تحديدا السل هي الأكثر شيوعا سجلت عند 04 مرضى (11%) (2 السل رئوي وحالة سل العظام ثم حالة التهاب السحايا والدماغ السلي)، وكذا تأثيرات دموية حدثت عند 03 مرضى (07 %) (حالتين من المدلات وحالة قلة الكريات الشاملة) وأعراض جلدية ظهرت على شكل إكزيما عند حالة واحدة. حدوث أعراض حادة استدعى توقيف العلاج عند 42 % من الحالات.

خلاصة: الدراسات المنشورة تلح على التوصيات المتعلقة بالكشف الطبي الشامل قبل بدء العلاج البيولوجي والتتبع السريري المنتظم خلال فترة العلاج عن طريق الفحص السريري الدقيق والرقابة البيولوجية لتفادي حدوث أي مضاعفات.

ANNEXES



Annexe I : Fiche d'exploitation

FICHE D'EXPLOITATION

1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

- NOM :
- Age :
- SEXE: M ☐ F ☐
- AGE : ans
- Poids : kg Taille : m
- IMC : Kg/m²

2. ANTECEDENTS :

- **Tabac :** Jamais ☐ Toujours ☐ Sevré ☐
- Quantité consommée : P /an
- **Alcool :** Jamais ☐ Parfois ☐
- **Diabète :** Type1 ☐ Type2 ☐
- **Autre :**
- **Antécédents gyneco-obstétricaux :** Age des ménarches : ans
- Nombre de grossesses :
- Ménopause : Non ☐ Oui ☐ (depuis ans)

3. LA MALADIE INTESTINALE :

MC ☐ RCH ☐ CI ☐

➤ **Diagnostic de la maladie :**

Début des symptômes :

Date du diagnostic :

➤ **Topographie des lésions :** Colique Segmentaire ☐

Segmentaire ☐Distale ☐Pancolite ☐Ileocolique ☐Iléale ou Iléocæcale ☐

Anopérinéale ☐

➤ **Activité de la maladie :**

Poussée : Sévère ☐ Modérée ☐ Légère ☐

Nombre de poussées par an :

Colite aiguë grave : Oui ☐ Non ☐

Complications : Oui ☐ Non ☐

Lesquelles :.....

➤ **Manifestations extra-intestinales :**

Arthralgias ☐ Arthritis ☐

Sacro-iléite ☐ Uvéite ☐

Erythème noueux □ Autres :

➤ **Biologie :**

Hb : g/dl

VS : mm

Albumine : g/l

CRP : mg/l

GB : /mm3

4. INDICATION DE LA BIOTHERAPIE :

➤ **Maladie de crohn :**

-Maladie active intolérante aux traitements conventionnels ☐

- Maladie fistulissante ☐
- Maladie avec manifestations articulaires sévères ☐
- **RCH :**
- Maladie résistante aux traitements habituels ☐
- **Colite aigue grave :** ☐

5. BILAN PRE THERAPEUTIQUE :

Sérologies Virales :HVB

HVC

HIV

- ECBU :
- Radio des Sinus :
- Bilan phtisiologique : IDR à la tuberculine
Recherche de BK dans les crachats
Radio des Poumons
- Prélèvement Vaginal :

6. MODALITES DU TRAITEMENT :

✓ **Traitement d'attaque :**

Infliximab (Remicade *)

Adalimumab (Humira *)

Sem 0 ☐

Jour 1 ☐

Sem 2 ☐

Jour 15 ☐

Sem 6 ☐

✓ **Traitement d'entretien : (nombre de cures)**

Infliximab

Adalimumab

✓ **Réponse au traitement**

Absente ☐ Partielle ☐ Satisfaisante ☐

7. EFFETS INDESIRABLES :

✓ **Moment de survenue de l'effet indésirable :**

- Précocité (0-4 semaines) ☐
- Intermédiaire (2-6 mois) ☐
- Tardif (au-delà de 6 mois) ☐

✓ **Nombre de cures reçues au moment de survenue de l'effet indésirable :**

✓ **Nature de l'effet :**

- Infectieux :

- Origine : Bactérienne ☐ Virale ☐ Parasitaire ☐ Mycosique ☐

- Siège : Pulmonaire ☐ Urinaire ☐ Collection profonde ☐ Sepsis ☐

-Autres : _____

- Germe responsable : _____

- Hématologiques :

-Leucopénie : GB : _____ E/mm³ ;

-Neutropénie : PNN: _____ E/mm³

-Lymph : _____ E/mm³

-Anémie : Hb : _____ g/dl

-Thrombopénie : _____ E/mm³

-Pancytopénie : Hypoplasie médullaire ☐ Aplasie médullaire ☐

- Cutanés : Eruption ☐ Eczéma ☐ Pyoderma gangrenosum ☐

Autres :

- Syndrome pseudo-grippal : Asthénie ☐ Myalgies ☐ Arthralgies ☐

- Décès :
- Néoplasiques : Lymphome ☐ Autres : _____
- Céphalées Alopécie ☐ Autres : _____

8. CONDUITE A TENIR :

- Arrêt du traitement ☐
- Diminuer à dose maximale tolérable ☐
- Arrêt puis réintroduction ☐
- Switcher par une autre molécule: _____
- Transfusion ☐

9. EVOLUTION APRES ARRET DU TRAITEMENT

- Durée de la résolution de l'effet indésirable après arrêt du traitement : _____ jours
- Traitement préconisé après arrêt définitif de la biothérapie :

Annexe II: indice de best ou CDAI (crohn's disease activity index)

Femme Homme		
1-	Nombre de selles liquides ou très molles : 1234567 Jours :	x 2 =
2-	Douleurs abdominales : 0 = aucune ; 1 = légères ; 2 = moyennes ; 3 = intenses Jours :	x 6 =
3-	Bien-être général : 0 = bon ; 1 = moyen ; 2 = médiocre ; 3 = intense. Jours :	x 6 =
4-	Autres éléments liés à la maladie : Cocher chaque catégorie d'éléments présents 1- arthrite, arthralgie 2- iritis, uvéite 3- érythème noueux, Pyoderma gangroneosum, aphtes buccaux 4- fissures, fistule, abcès anal ou périrectal 5- autre fistule 6- fièvre > 38 °C durant la semaine	x 20 =
5-	Prise d'antidiarrhéique : (0 = non ; 1 = oui) (Diarsed®, Imodium®, Codéine, Elixir parégorique)	x 30 =
6-	Masse abdominale : 0 = absente ; 2 = douteuse ; 5 = présente.	x 10 =
7-	Hématocrite : % H = 47 - hématocrite F = 42 - hématocrite	x 6 =
8-	Poids : actuel = Kg ; normal = Kg	x 1 = $(1 - Pa/Pn) \times 100$
	Indice de Best ou CDAI : Pour info, indice de Harvey-Bradshaw :	(sur la semaine)
<i>Notes : ce tableau n'est fiable que si les données sont collectées au fur et à mesure, chaque jour !</i> 1- CDAI < 150 : MC inactive 2- 150 > CDAI > 300 : poussées minimales ou modérées 3- 300 > CDAI > 450 : poussées plus sévères 4- 450 > CDAI : poussées très sévères		

Annexe III :classification de True love et Witt

Paramètre	Poussée légère	Poussée moyenne	Poussée sévère
Diarrhée	<4	4-5	≥6
Sang/mucus	+	++	+++
Température	Normale	<38° c	≥38°c
Fréquence cardiaque	Normale	≤90/min	>90/min
Hémoglobine	Normale	>7.5g/dl	≤7.5g/dl
VS	≤30mm à la première heure	>30mm à la première heure	>30mm à la première heure

Annexe IV: Les mesures indispensables avant de débuter un traitement anti TNF au cours des MICI

Check list

avant de débuter un traitement anti-TNF α au cours d'une MICI



Nom du patient :

Date :

LES MESURES INDISPENSABLES

Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite à tenir concernant l'anti-TNF	OK
INFECTION EVOLUTIVE	Fièvre, signes d'appel.	NFS, CRP et selon contexte.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'infection.	☐
ABCES ABDOMINAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	☐
ABCES PERINEAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	☐
TUBERCULOSE	Rechercher un antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou son entourage proche, et un séjour en zone d'endémie. Préciser si vaccination BCG réalisée. Si oui, date :	IDR à la tuberculine (Tubertest) Un test de production d'interféron (Quantiféron ou Elispot) peut être réalisé si disponible. Il peut : 1) détecter une tuberculose latente à IDR négative et 2) éviter un traitement chez un sujet vacciné par le BCG ayant une IDR positive Radiographie pulmonaire de face ; si besoin : TDM thoracique et avis pneumologique .	Contre-indication temporaire - si tuberculose latente, le traitement est possible après au moins 3 semaines de traitement antituberculeux - si tuberculose active, après guérison et au moins 2 mois de traitement antituberculeux.	☐
VIH	Rechercher infection VIH ou facteurs de risque.	Sérologie VIH avec accord du patient, à renouveler si facteurs de risque. Avis de l'infectiologue si nécessaire.	Contre-indication relative. A discuter au cas par cas avec l'infectiologue.	☐
HEPATITE B	Rechercher une infection VHB, des facteurs de risque et préciser si vaccination déjà réalisée. Si oui, date :	Sérologie B incluant Ag Hbs, Ac Hbs, Ac Hbc. ADN viral si Ag Hbs+.	Si Ag Hbs+ : traitement anti-TNF possible, si indispensable. Un traitement pré-emptif antiviral doit être instauré. Proposer vaccination si sérologie négative.	☐
CANCER	Rechercher un antécédent de cancer ou lymphome. Si oui, date :	Avis du cancérologue si nécessaire.	Contre-indication si cancer évolutif ou récent (moins de 5 ans pour la plupart des cancers) sauf cancer cutané spino- ou baso cellulaire et cancer <i>in situ</i> du col utérin traité.	☐
MALADIE DEMYELINISANTE	Rechercher un antécédent personnel de névrite optique ou de sclérose en plaque.	Avis d'un neurologue si nécessaire.	Utilisation non recommandée.	☐
INSUFFISANCE CARDIAQUE	Rechercher une insuffisance cardiaque.	Avis d'un cardiologue si nécessaire.	Contre-indication si insuffisance cardiaque modérée à sévère (grade III ou IV de la NYHA).	☐
GROSSESSE	Interroger sur les désirs de grossesse.	Test de grossesse si suspicion de grossesse.	Utilisation actuellement non recommandée, à discuter au cas par cas.	☐

LES MESURES RECOMMANDÉES

Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Action à proposer	OK
PNEUMOCOQUE	Préciser si vaccination anti-pneumococcique. Si oui, date :		Vaccination polysaccharidique, possible en cours de traitement anti-TNF. Rappel tous les 3-5 ans.	☐
HERPES SIMPLEX	Rechercher un antécédent d'herpès oral ou génital.		Pas de contre-indication sauf infection sévère. Antiviral oral si herpès récidivant.	☐
VARICELLE/ZONA	Rechercher un antécédent de varicelle et/ou zona ; préciser si vaccination réalisée. Si oui, date :	Sérologie varicelle/zona en l'absence d'antécédent connu.	Pas de contre-indication sauf si infection VZV évolutive. Vaccination éventuelle, au moins 3 semaines avant anti-TNF.	☐
HEPATITE C	Rechercher infection VHC ou facteurs de risque.	Sérologie C	Pas de contre-indication. Surveillance conseillée.	☐
CYTOMEGALOVIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à CMV.	Pas de test de détection, sauf si colite sévère. Dans ce contexte, rechercher une colite à CMV par des biopsies coliques si sérologie ou PCR sanguine positive.	Contre-indication temporaire si infection tissulaire à CMV.	☐
EPSTEIN-BARR VIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à EBV.		Contre-indication temporaire si infection EBV cliniquement évolutive.	☐
GRIPPE SAISONNIERE	Préciser si vaccination annuelle contre la grippe saisonnière.		Proposer la vaccination anti-grippale (possible en cours de traitement anti-TNF).	☐
GRIPPE H1N1	Préciser si vaccination contre la grippe H1N1.		Proposer la vaccination anti-H1N1 (possible en cours de traitement anti-TNF).	☐
PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)	Rechercher antécédent dysplasie du col utérin, condylomes.	Examen gynécologique avec frottis cervical.	Pas de contre-indication. Proposer la vaccination chez la jeune femme.	☐
FIÈVRE JAUNE	Préciser si vaccination fièvre jaune au cours des 10 dernières années ou si voyage en zone d'endémie envisagé.		Contre-indication si vaccination contre la fièvre jaune réalisée il y a moins de 3 semaines.	☐
STRONGYLOÏDOSE	Préciser si voyage en zone d'endémie (passé ou futur).	Eosinophiles ; sérologie de la strongyloïdose ou traitement par ivermectine.	Traitement par ivermectine avant anti-TNF.	☐
PNEUMOCYTOSE	Préciser les associations d'immunosuppresseurs.		Traitement par co-trimoxazole si utilisation de 3 immunosuppresseurs incluant l'anti-TNF.	☐
LUPUS	Rechercher un antécédent de lupus.	Si orientation clinique.	Utilisation non recommandée.	☐

BIBLIOGRAPHIE



- [1] M. Allez, "Utilisation pratique des anticorps monoclonaux anti-TNF au cours des maladies inflammatoires de l'intestin," *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, vol. 32, pp. 467-477, 2008.
- [2] C. Melchior, "Étude rétrospective de l'efficacité des traitements anti-TNF α et des stratégies d'optimisation dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin," 2013.
- [3] X. Roblin and P. Potier, "Place de l'infliximab dans les MICI," *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, vol. 14, pp. 33-41, 2008.
- [4] J. Pedersen, M. Coskun, C. Soendergaard, M. Salem, and O. H. Nielsen, "Inflammatory pathways of importance for management of inflammatory bowel disease," *World J Gastroenterol*, vol. 20, pp. 64-77, 2014.
- [5] E. Faure, "Pharmacothérapeutique pratique: Anti-TNF α ," *Actualités Pharmaceutiques*, pp. 51-54, 2010.
- [6] M. Flamant and A. Bourreille, "Biothérapies et MICI: anti-TNF et nouvelles cibles thérapeutiques," *La Revue de médecine interne*, vol. 28, pp. 852-861, 2007.
- [7] C. Goujon and H. Bachelez, "Infliximab," in *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2011, pp. 839-841.
- [8] A.-f. Martin and A. TROILLARD, "Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI: étude rétrospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par infliximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008," 2009.
- [9] S. Faure, " Fiche pratique pharmaco thérapeutique pratique : anti-TNF α ," *Actualité pharmaceutiques n°500*, , pp. P14-25 novembre 2010.
- [10] AFSSAPS, "MONOGRAPHIE HUMIRA ADALIMUMAB."
- [11] D. J. Shealy, A. Cai, K. Staquet, A. Baker, E. R. Lacy, L. Johns, *et al.*, "Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α ," in *MAbs*, 2010, pp. 428-439.
- [12] p. i. Simponi. Horsham, "[package insert] Accessed August 31, 2010," <http://www.simponi.com/shared/product/simponi/prescribing-information.pdf>, vol. , April 2009.

- [13] W. J. Sandborn, B. G. Feagan, C. Marano, H. Zhang, R. Strauss, J. Johanns, *et al.*, "Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis," *Gastroenterology*, vol. 146, pp. 96-109. e1, 2014.
- [14] M. Jani, A. Barton, R. B. Warren, C. E. Griffiths, and H. Chinoy, "The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases," *Rheumatology*, vol. 53, pp. 213-222, 2014.
- [15] A. Dignass, G. Van Assche, J. Lindsay, M. Lémann, J. Söderholm, J. Colombel, *et al.*, "The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management," *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 4, pp. 28-62, 2010.
- [16] F. Carbonnel, "Mise à jour 2014 des recommandations ECCO sur la maladie de Crohn," *Quoi de neuf*.
- [17] A. Dignass, J. O. Lindsay, A. Sturm, A. Windsor, J.-F. Colombel, M. Allez, *et al.*, "Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management," *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 6, pp. 991-1030, 2012.
- [18] L. Peyrin-Biroulet, M. Ferrante, F. Magro, S. Campbell, D. Franchimont, H. Fidder, *et al.*, "Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO (I): impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease," *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 5, pp. 477-483, 2011.
- [19] S. Danese, J. F. Colombel, L. Peyrin-Biroulet, P. Rutgeerts, and W. Reinisch, "Review article: the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis—past, present and future," *Alimentary pharmacology & therapeutics*, vol. 37, pp. 855-866, 2013.
- [20] T. N. Brooklyn, M. Dunnill, A. Shetty, J. J. Bowden, J. D. Williams, C. E. Griffiths, *et al.*, "Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial," *Gut*, vol. 55, pp. 505-509, 2006.
- [21] A. I. Agarwal and J. Andrews, "Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy," *Alimentary pharmacology & therapeutics*, vol. 38, pp. 563-572, 2013.
- [22] R. Löfberg, E. V. Louis, W. Reinisch, A. M. Robinson, M. Kron, A. Camez, *et al.*, "Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE," *Inflammatory bowel diseases*, vol. 18, pp. 1-9, 2012.

- [23] F. Schnitzler, H. Fidder, M. Ferrante, M. Noman, I. Arijs, G. Van Assche, *et al.*, "Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort," *Gut*, vol. 58, pp. 492-500, 2009.
- [24] K. Lanfant-Weybel, T. Lequerré, and O. Vittecoq, "Anti-TNF alpha dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante," *La Presse Médicale*, vol. 38, pp. 774-787, 2009.
- [25] "TUBERCULIN SKIN TEST'TREATMENT OF LATENT TUBERCULOSIS REMICADE@(infliximab) for IV Injection ", ed.
- [26] J.-F. Colombel, E. V. Loftus, W. J. Tremaine, L. J. Egan, W. S. Harmsen, C. D. Schleck, *et al.*, "The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients," *Gastroenterology*, vol. 126, pp. 19-31, 2004.
- [27] T. Ljung, P. Karlen, D. Schmidt, P. Hellström, A. Lapidus, I. Janczewska, *et al.*, "Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County," *Gut*, vol. 53, pp. 849-853, 2004.
- [28] D. Salmon-Céron, F. Tubach, O. Lortholary, O. Chosidow, S. Bretagne, N. Nicolas, *et al.*, "Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 70, pp. 616-623, 2011.
- [29] C. Garcia-Vidal, S. Rodriguez-Fernandez, S. Teijon, M. Esteve, M. Rodríguez-Carballeira, J. Lacasa, *et al.*, "Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: the importance of screening in prevention," *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, vol. 28, pp. 331-337, 2009.
- [30] V. S. Leung, M. T. Nguyen, and T. M. Bush, "Disseminated primary varicella after initiation of infliximab for Crohn's disease," *The American journal of gastroenterology*, vol. 99, pp. 2503-2504, 2004.
- [31] I. Marie and E. Guglielmino, "Infections opportunistes non tuberculeuses au cours des traitements par les anti-TNF α ," *La Revue de médecine interne*, vol. 31, pp. 353-360, 2010.
- [32] S. Tsiodras, G. Samonis, D. T. Boumpas, and D. P. Kontoyiannis, "Fungal infections complicating tumor necrosis factor α blockade therapy," in *Mayo Clinic Proceedings*, 2008, pp. 181-194.
- [33] M. A. Gardam, E. C. Keystone, R. Menzies, S. Manners, E. Skamene, R. Long, *et al.*, "Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management," *The Lancet infectious diseases*, vol. 3, pp. 148-155, 2003.

- [34] S. Ehlers, "Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept?," *Clinical infectious diseases*, vol. 41, pp. S199-S203, 2005.
- [35] R. S. Wallis, M. Broder, J. Wong, A. Lee, and L. Hoq, "Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab," *Clinical infectious diseases*, vol. 41, pp. S194-S198, 2005.
- [36] C. Strady, P. Brochot, K. Ainine, J. Jegou, G. Remy, J.-P. Eschard, *et al.*, "Tuberculose lors d'un traitement par agents inhibiteurs du TNF alpha," *La Presse Médicale*, vol. 35, pp. 1757-1764, 2006.
- [37] F. Bdioui, "Anti-TNF α et tuberculose," *HEGEL [ISSN 2115-452X]*, 2013, 2, 2013.
- [38] J. Keane, S. Gershon, R. P. Wise, E. Mirabile-Levens, J. Kasznica, W. D. Schwieterman, *et al.*, "Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent," *New England Journal of Medicine*, vol. 345, pp. 1098-1104, 2001.
- [39] L. Baronnet, T. Barnetche, V. Kahn, C. Lacoïn, C. Richez, and T. Schaefferbeke, "Incidence de la tuberculose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Revue systématique de la littérature," *Revue du rhumatisme*, vol. 78, pp. 140-146, 2011.
- [40] W. Miehsler, G. Novacek, H. Wenzl, H. Vogelsang, P. Knoflach, A. Kaser, *et al.*, "A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease," *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 4, pp. 221-256, 2010.
- [41] K. Winthrop, R. Baxter, L. Liu, C. Varley, J. Curtis, J. Baddley, *et al.*, "Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 72, pp. 37-42, 2013.
- [42] Z. Lin, Y. Bai, and P. Zheng, "Meta-analysis: efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease," *European journal of gastroenterology & hepatology*, vol. 23, pp. 1100-1110, 2011.
- [43] C. A. Nobre, M. R. M. Callado, J. R. C. Lima, K. W. P. Gomes, G. V. M. Martiniano, and W. P. Vieira, "Tuberculosis infection in rheumatic patients with infliximab therapy: experience with 157 patients," *Rheumatology international*, vol. 32, pp. 2769-2775, 2012.
- [44] F. Tubach, D. Salmon, P. Ravaud, Y. Allanore, P. Goupille, M. Bréban, *et al.*, "Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective

- french research axed on tolerance of biotherapies registry," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 60, pp. 1884-1894, 2009.
- [45] W. Dixon, K. Hyrich, K. Watson, M. Lunt, J. Galloway, A. Ustianowski, *et al.*, "Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR)," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 69, pp. 522-528, 2010.
 - [46] Afssaps, "Prévention et prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF α ," Juillet 2005.
 - [47] L. Ormerod, H. Milburn, S. Gillespie, J. Ledingham, and D. Rampton, "BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment," *Thorax*, vol. 60, pp. 800-805, 2005.
 - [48] P. Fraisse, "Diagnostic des infections tuberculeuses latentes (sujets sains, sujets immunodéprimés ou amenés à l'être)," *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 29, pp. 277-318, 2012.
 - [49] N. Mrozek, B. Pereira, M. Soubrier, F. Gourdon, and H. Laurichesse, "Screening of tuberculosis before biologics," *Médecine et maladies infectieuses*, vol. 42, pp. 1-4, 2012.
 - [50] M. Pai, A. Zwerling, and D. Menzies, "Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update," *Annals of internal medicine*, vol. 149, pp. 177-184, 2008.
 - [51] K. C. Chang and C. C. Leung, "Systematic review of interferon-gamma release assays in tuberculosis: focus on likelihood ratios," *Thorax*, vol. 65, pp. 271-276, 2010.
 - [52] H. Lioté and F. Lioté, "Place des tests à l'interféron (IGRAs) dans le dépistage de la tuberculose latente (TBL) avant prescription d'agents anti-TNF: le point," *Revue du rhumatisme*, vol. 78, pp. 116-121, 2011.
 - [53] B. J. Qumseya, A. N. Ananthakrishnan, S. Skaros, M. Bonner, M. Issa, Y. Zadornova, *et al.*, "QuantiFERON TB gold testing for tuberculosis screening in an inflammatory bowel disease cohort in the United States," *Inflammatory bowel diseases*, vol. 17, pp. 77-83, 2011.
 - [54] X. Mariette, F. Lioté, P. Goupille, R. Flipo, B. Combe, and F. Tubach, "Le remplacement de l'intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine par les tests sanguins spécifiques permet de diviser par deux la fréquence de la tuberculose (TB) latente: résultats de l'étude ETAT chez 396 patients avant mise sous anti-TNF," *Rev Rhum*, vol. 77, p. A37, 2010.

- [55] R. N. van Zyl-Smit, A. Zwerling, K. Dheda, and M. Pai, "Within-subject variability of interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review," *PloS one*, vol. 4, p. e8517, 2009.
- [56] M. Pai, J. Minion, H. Sohn, A. Zwerling, and M. D. Perkins, "Novel and improved technologies for tuberculosis diagnosis: progress and challenges," *Clinics in chest medicine*, vol. 30, pp. 701-716, 2009.
- [57] I. Solovic, M. Sester, J. Gomez-Reino, H. Rieder, S. Ehlers, H. Milburn, *et al.*, "The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement," *European Respiratory Journal*, vol. 36, pp. 1185-1206, 2010.
- [58] J.-F. Rahier, S. Ben-Horin, Y. Chowers, C. Conlon, P. De Munter, G. D'Haens, *et al.*, "European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease," *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 3, pp. 47-91, 2009.
- [59] D. Furst, J. Cush, S. Kaufmann, J. Siegel, and R. Kurth, "Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 61, p. ii62, 2002.
- [60] P. Fraisse, "Traitement des infections tuberculeuses latentes," *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 29, pp. 579-600, 2012.
- [61] C. L. Leonardi, J. L. Powers, R. T. Matheson, B. S. Goffe, R. Zitnik, A. Wang, *et al.*, "Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis," *New England journal of medicine*, vol. 349, pp. 2014-2022, 2003.
- [62] A. B. Gottlieb, R. Evans, S. Li, L. T. Dooley, C. A. Guzzo, D. Baker, *et al.*, "Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 51, pp. 534-542, 2004.
- [63] "European Medicines Agency; <http://www.emea.europa.eu>."
- [64] J. M. Jackson, "TNF- α inhibitors," *Dermatologic therapy*, vol. 20, pp. 251-264, 2007.
- [65] J. Levang and F. Aubin, "Gestion des traitements lourds. Adalimumab: Humira®," in *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2008, pp. 710-713.
- [66] X. Mariette, "Inhibiteurs du TNF-alpha en 2002: effets indésirables, surveillance, nouvelles indications en dehors de la polyarthrite rhumatoïde et des spondylarthropathies," *Revue du rhumatisme*, vol. 69, pp. 982-991, 2002.

- [67] R. Panaccione, R. N. Fedorak, G. Aumais, E.-J. Bernard, C. N. Bernstein, A. Bitton, *et al.*, "Review and clinical perspectives for the use of infliximab in ulcerative colitis," *Canadian journal of gastroenterology*, vol. 22, p. 261, 2008.
- [68] J. Lin, D. Ziring, S. Desai, S. Kim, M. Wong, Y. Korin, *et al.*, "TNF α blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety," *Clinical Immunology*, vol. 126, pp. 13-30, 2008.
- [69] G. Paintaud, F. Lejarre, D. Ternant, P. Goupille, and H. Watier, "Les anticorps monoclonaux: une avancée thérapeutique récente et majeure," *Thérapie*, vol. 64, pp. 1-7, 2009.
- [70] "Haute Autorité de Santé, France, www.has-sante.fr."
- [71] M. E. Weinblatt, E. C. Keystone, D. E. Furst, L. W. Moreland, M. H. Weisman, C. A. Birbara, *et al.*, "Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 48, pp. 35-45, 2003.
- [72] C. Brousse, "Les inhibiteurs du TNF α ," *La Revue de médecine interne*, vol. 24, pp. 123-126, 2003.
- [73] L. Van de Putte, C. Atkins, M. Malaise, J. Sany, A. Russell, P. Van Riel, *et al.*, "Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 63, pp. 508-516, 2004.
- [74] "HUMIRA, http://www.ciminfo.org/bulletin/2007-Vol%207-bul_%202_%20Humira.html."
- [75] G. Mocci, M. Marzo, A. Papa, A. Armuzzi, and L. Guidi, "Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease," *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 7, pp. 769-779, 2013.
- [76] H. H. Lee, I. H. Song, M. Friedrich, A. Gauliard, J. Detert, J. Röwert, *et al.*, "Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor- α antagonists," *British Journal of Dermatology*, vol. 156, pp. 486-491, 2007.
- [77] A. N. Collamer, K. T. Guerrero, J. S. Henning, and D. F. Battafarano, "Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action," *Arthritis Care & Research*, vol. 59, pp. 996-1001, 2008.

- [78] U. Wollina, G. Hansel, A. Koch, J. Schönlebe, E. Köstler, and G. Haroske, "Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata," *American journal of clinical dermatology*, vol. 9, pp. 1-14, 2008.
- [79] N. Feltelius, C. Fored, P. Blomqvist, L. Bertilsson, P. Geborek, L. Jacobsson, *et al.*, "Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 64, pp. 246-252, 2005.
- [80] M. Viguier, P. Richette, H. Bachelez, D. Wendling, and F. Aubin, "Manifestations cutanées paradoxales des anti-TNF-alpha," in *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2010, pp. 64-71.
- [81] N. Bonnet, S. Guis, M.-C. Koeppel, J. Roudier, J.-C. Grimaud, M.-J. Jean-Pastor, *et al.*, "Événements cutanéomuqueux au cours des traitements par anti-TNF alpha: étude observationnelle prospective de 41 cas," in *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 2010, pp. 12-20.
- [82] J. M. Ko, A. B. Gottlieb, and J. F. Kerbleski, "Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases," *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 20, pp. 100-108, 2009.
- [83] D. Wendling, J.-C. Balblanc, D. Briançon, A. Brousse, A. Lohse, P. Deprez, *et al.*, "Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNF α antagonist therapy," *Joint Bone Spine*, vol. 75, pp. 315-318, 2008.
- [84] M. J. Harrison, W. G. Dixon, K. D. Watson, Y. King, R. Groves, K. L. Hyrich, *et al.*, "Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 68, pp. 209-215, 2009.
- [85] I. Sari, S. Akar, M. Birlik, B. Sis, F. Onen, and N. Akkoc, "Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis," *The Journal of rheumatology*, vol. 33, pp. 1411-1414, 2006.
- [86] P. Richette, M. Viguier, H. Bachelez, and T. Bardin, "Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a class effect?," *The Journal of rheumatology*, vol. 34, pp. 438-439, 2007.
- [87] J. F. Kerbleski and A. B. Gottlieb, "Dermatological complications and safety of anti-TNF treatments," *Gut*, vol. 58, pp. 1033-1039, 2009.
- [88] A.-S. Darrigade and J. Seneschal, "Les manifestations cutanées des anti-TNF-alpha," *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, vol. 22, pp. 638-647, 2015.
- [89] J. F. Rahier, S. Buche, L. Peyrin-Biroulet, Y. Bouhnik, B. Duclos, E. Louis, *et al.*, "Severe Skin Lesions Cause Patients With Inflammatory Bowel Disease to

Discontinue Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 8, pp. 1048-1055, 2010.

- [90] M. Rodríguez-Martín, M. Saez, A. Carnerero, M. García-Bustínduy, A. Guimera, F. Rodríguez García, *et al.*, "Infliximab-induced eczematoid eruption," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 20, pp. 1157-1159, 2006.
- [91] P. Faure, J.-F. Rahier, and S. Buche, "Skin lesions induced by anti-TNF-alpha agents," *Acta Endoscopica*, vol. 41, pp. 292-295, 2011.
- [92] A. Deng, V. Harvey, B. Sina, D. Strobel, A. Badros, J. M. Junkins-Hopkins, *et al.*, "Interstitial granulomatous dermatitis associated with the use of tumor necrosis factor α inhibitors," *Archives of dermatology*, vol. 142, pp. 198-202, 2006.
- [93] P. Faure, J.-F. Rahier, and S. Buche, "Lésions cutanées induites par les anti-TNF-alpha," *Acta endoscopica*, vol. 41, pp. 292-295, 2011.
- [94] S. Jacobsen, F. Jacobsen, C. Fahlman, and L. Rusten, "TNF-alpha, the great imitator: role of p55 and p75 TNF receptors in hematopoiesis," *Stem cells (Dayton, Ohio)*, vol. 12, pp. 111-26; discussion 126-8, 1993.
- [95] E. C. Keystone, "Tumor necrosis factor- α blockade in the treatment of rheumatoid arthritis," *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 27, pp. 427-443, 2001.
- [96] T. Bessissow, M. Renard, I. Hoffman, S. Vermeire, P. Rutgeerts, and G. Assche, "Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy," *Alimentary pharmacology & therapeutics*, vol. 36, pp. 312-323, 2012.
- [97] A. M. G. Brunasso and C. Massone, "Thrombocytopenia associated with the use of anti-tumor necrosis factor- α agents for psoriasis," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 60, pp. 781-785, 2009.
- [98] L. A. Selby, D. Hess, H. Shashidar, and W. J. de Villiers, "Crohn's disease, infliximab and idiopathic thrombocytopenic purpura," *Inflammatory bowel diseases*, vol. 10, pp. 698-700, 2004.
- [99] F. Capsoni, P. Sarzi-Puttini, and A. Zanella, "Primary and secondary autoimmune neutropenia," *Arthritis research & therapy*, vol. 7, p. 208, 2005.
- [100] J. H. Liu, S. Wei, T. Lamy, P. Epling-Burnette, G. Starkebaum, J. Y. Djeu, *et al.*, "Chronic neutropenia mediated by fas ligand," *Blood*, vol. 95, pp. 3219-3222, 2000.
- [101] G. Coakley, M. Iqbal, D. Brooks, G. Panayi, and J. Lanchbury, "CD8+, CD57+ T cells from healthy elderly subjects suppress neutrophil development in vitro:

- implications for the neutropenia of Felty's and large granular lymphocyte syndromes," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 43, pp. 834-843, 2000.
- [102] E. Favalli, M. Varenna, and L. Sinigaglia, "Drug-induced agranulocytosis during treatment with infliximab in enteropathic spondyloarthritis," *Clinical and experimental rheumatology*, vol. 23, pp. 247-250, 2004.
 - [103] S. Rajakulendran, K. Gadsby, D. Allen, S. O'Reilly, and C. Deighton, "Neutropenia while receiving anti-tumour necrosis factor treatment for rheumatoid arthritis," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 65, pp. 1678-1679, 2006.
 - [104] R. Hastings, T. Ding, S. Butt, K. Gadsby, W. Zhang, R. J. Moots, *et al.*, "Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy," *Arthritis care & research*, vol. 62, pp. 764-769, 2010.
 - [105] C. A. Solem, E. V. Loftus, W. J. Tremaine, and W. J. Sandborn, "Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease," *The American journal of gastroenterology*, vol. 99, pp. 97-101, 2004.
 - [106] J. Seiderer, B. Göke, and T. Ochsenkühn, "Safety aspects of infliximab in inflammatory bowel disease patients," *Digestion*, vol. 70, pp. 3-9, 2004.
 - [107] Y. Menon, E. Cucurull, and L. Espinoza, "Pancytopenia in a patient with scleroderma treated with infliximab," *Rheumatology*, vol. 42, pp. 1273-1274, 2003.
 - [108] A. Marchesoni, M. Arreghini, B. Panni, N. Battafarano, and L. Uziel, "Life-threatening reversible bone marrow toxicity in a rheumatoid arthritis patient switched from leflunomide to infliximab," *Rheumatology*, vol. 42, pp. 193-194, 2003.
 - [109] C. Ben Salem, C. Jeddi, N. Fathallah, R. Slim, B. Elouni, M. Boussarsar, *et al.*, "Infliximab-induced bone marrow aplasia and vasculitis," in *DRUG SAFETY*, 2009, pp. 881-882.
 - [110] S. Vermeire, M. Noman, G. Van Assche, N. Esters, S. Joossens, F. Baert, *et al.*, "Infliximab (Remicade) treatment in Crohn's disease and antinuclear antibody (ANA) formation," *Gastroenterology*, vol. 120, p. A69, 2001.
 - [111] W. J. Sandborn and S. B. Hanauer, "Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians," *The American journal of gastroenterology*, vol. 97, pp. 2962-2972, 2002.
 - [112] C. W. Thomas, B. G. Weinshenker, and W. J. Sandborn, "Demyelination during anti-tumor necrosis factor α therapy with infliximab for Crohn's disease," *Inflammatory bowel diseases*, vol. 10, pp. 28-31, 2004.

- [113] B. E. Sands, F. H. Anderson, C. N. Bernstein, W. Y. Chey, B. G. Feagan, R. N. Fedorak, *et al.*, "Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease," *New England Journal of Medicine*, vol. 350, pp. 876-885, 2004.
- [114] M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, M.-J. Soto, M.-J. Cuadrado, and M. A. Khamashta, "Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies," *Best practice & research Clinical rheumatology*, vol. 22, pp. 847-861, 2008.
- [115] M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, S. Munoz, N. Soria, D. Galiana, L. Bertolaccini, *et al.*, "Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases," *Medicine*, vol. 86, pp. 242-251, 2007.
- [116] M. Flendrie, W. Vissers, M. Creemers, E. De Jong, P. Van de Kerkhof, and P. Van Riel, "Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study," *Arthritis Res Ther*, vol. 7, pp. R666-76, 2005.
- [117] S. Orpin, V. Majmudar, C. Soon, N. Azam, and A. Salim, "Adalimumab causing vasculitis," *British Journal of Dermatology*, vol. 154, pp. 998-999, 2006.
- [118] S. B. Hanauer, B. G. Feagan, G. R. Lichtenstein, L. F. Mayer, S. Schreiber, J. F. Colombel, *et al.*, "Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial," *The Lancet*, vol. 359, pp. 1541-1549, 2002.
- [119] J. F. Colombel, E. V. Loftus, W. J. Tremaine, L. J. Egan, W. S. Harmsen, C. D. Schleck, *et al.*, "The safety profile of infliximab for Crohn's disease in clinical practice: the Mayo Clinic experience in 500 patients," *Gastroenterology*, vol. 124, p. A7, 2003.
- [120] T. F. Schaible, "Long term safety of infliximab," *Canadian journal of gastroenterology= Journal canadien de gastroenterologie*, vol. 14, pp. 29C-32C, 2000.
- [121] S. J. Bickston, G. R. Lichtenstein, K. O. Arseneau, R. B. Cohen, and F. Cominelli, "The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease," *Gastroenterology*, vol. 117, pp. 1433-1437, 1999.
- [122] S. L. Brown, M. H. Greene, S. K. Gershon, E. T. Edwards, and M. M. Braun, "Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 46, pp. 3151-3158, 2002.
- [123] A.-E. Moustou, A. Matekovits, C. Dessinioti, C. Antoniou, P. P. Sfikakis, and A. J. Stratigos, "Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: A clinical review," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 61, pp. 486-504, 2009.

- [124] P. Cocq, Y. Yazdanpanah, B. Mesnard, and J.-F. Colombel, "Indications, effets indésirables des anti-TNF et mesures préventives," *Gastroentérologie clinique et biologique*, vol. 28, pp. 61-69, 2004.
- [125] W. Van Moerkercke, C. Ackaert, A. Kasran, and V. Ballet, "Severe auto-immune driven Arthralgia as a new side effect in anti-TNF α treated IBD patients," *Gastroenterol*, vol. 5, p. 61, 2010.
- [126] L. Peyrin-Biroulet, "Comment optimiser un traitement par anti-TNF?," *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, vol. 15, pp. 26-31, 2008.
- [127] X. Treton and Y. Bouhnik, "Immunosuppresseurs et anti-TNF: faut-il les associer?," *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, vol. 16, pp. 20-26, 2009.
- [128] W. Sandborn, P. Rutgeerts, W. Reinisch, G. Mantzaris, A. Kornbluth, D. Rachmilewitz, *et al.*, "SONIC: A randomized, double-blind, controlled trial comparing Infliximab and In-fliximab plus Azathioprineto Azathioprine in patients with Crohn's Disease naïve to immunomodulators and biologic therapy: O-0001," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 14, p. S1, 2008.
- [129] G. Lichtenstein, R. Diamond, C. Wagner, A. Olson, R. Hegedus, M. Bala, *et al.*, "Infliximab administered as 3-dose induction followed by scheduled maintenance therapy in IBD: comparable clinical outcomes with or without concomitant immunomodulators: P-027," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 14, p. S18, 2008.
- [130] G. Van Assche, G. Paintaud, C. Magdelaine, G. D'haens, F. Baert, S. Vermeire, *et al.*, "Concomitant immunosuppression does not impact on the outcome of maintenance infliximab therapy in crohn's disease: Final results of the imid trial," in *Gastroenterology*, 2007, pp. A103-A103.
- [131] D. C. A.Boureille, "Quand et comment demarrer un traitement anti-tnf alpha," www.fmcgastro.org, Mars 2012.
- [132] M. Toruner, E. V. Loftus, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, R. Orenstein, W. J. Sandborn, *et al.*, "Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease," *Gastroenterology*, vol. 134, pp. 929-936, 2008.
- [133] G. R. Lichtenstein, B. G. Feagan, R. D. Cohen, B. A. Salzberg, R. H. Diamond, S. Price, *et al.*, "Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry," *The American journal of gastroenterology*, vol. 107, pp. 1409-1422, 2012.
- [134] A. C. Ford, W. J. Sandborn, K. J. Khan, S. B. Hanauer, N. J. Talley, and P. Moayyedi, "Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis," *The American journal of gastroenterology*, vol. 106, pp. 644-659, 2011.

- [135] C. A. Siegel, S. M. Marden, S. M. Persing, R. J. Larson, and B. E. Sands, "Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 7, pp. 874-881, 2009.
- [136] L. Beaugerie, N. Brousse, A. M. Bouvier, J. F. Colombel, M. Lémann, J. Cosnes, *et al.*, "Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study," *The Lancet*, vol. 374, pp. 1617-1625, 2009.
- [137] P. Deepak, H. Sifuentes, M. Sherid, D. Stobaugh, Y. Sadozai, and E. D. Ehrenpreis, "T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: results of the REFURBISH study," *The American journal of gastroenterology*, vol. 108, pp. 99-105, 2013.
- [138] N. Khan, A. M. Abbas, G. R. Lichtenstein, E. V. Loftus, and L. A. Bazzano, "Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study," *Gastroenterology*, vol. 145, pp. 1007-1015. e3, 2013.
- [139] P. Le Blay, G. Mouterde, T. Barnetche, J. Morel, and B. Combe, "Risk of malignancy including non-melanoma skin cancers with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies," *Clinical and experimental rheumatology*, vol. 30, pp. 756-764, 2011.
- [140] M. Jürgens, J. M. M. John, I. Cleynen, F. Schnitzler, H. Fidder, W. Van Moerkercke, *et al.*, "Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 9, pp. 421-427. e1, 2011.

Serment d'Hippocrate

***Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.
Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.
La santé de mes malades sera mon premier but.
Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.
Les médecins seront mes frères.
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une
façon contraire aux lois de l'humanité.
Je m'y engage librement et sur mon honneur.***

قسم أبقرراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- « بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- « وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- « وأن أمارس مهنتي بواجب و شرف من ضميري و شرفي في جلاء صحة مريض هدي في الأول .
- « وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- « وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- « وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- « وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- « وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- « وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- « بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة : رقم 159

سنة : 2016

الآثار الجانبية للعلاج البيولوجي
أثناء معالجة الالتهابات المعوية المزمنة،
تجربة مصلحة الجهاز الهضمي ١ HMIMV

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : الداغري سناء
المزدادة في : 07 غشت 1990 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب
الكلمات الأساسية : عامل التنخر الورمي α -MCI - الآثار الجانبية

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد عزيز أوراغ
أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

مشرف

السيدة فدوى رويبة
أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

أعضاء

السيدة إكرام الرابع
أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي
السيدة حنان الوزاني
أستاذة في أمراض الجهاز التنفسي
السيد حسن الصديق
أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي