

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 310

LES ANTI TNF ALPHA ET LES MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN
A PROPOS D'UNE SERIE UNIVERSITAIRE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 16 Juillet 2018

PAR

Mr. Mohammed DRIOUECH

Né le 06 Décembre 1990 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Anti-Tnfa – Infliximab – Maladie de Crohn – Rectocolite hémorragique –
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

JURY

Mme. F. Z. AJANA

Professeur d'Hépto-gastro-entérologie

Mme. I. BEN EL BARHDADI

Professeur d'Hépto-gastro-entérologie

Mme. M. AÏT EL CADI

Professeur de Pharmacie

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENTE &
RAPPORTEUR

JUGES



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 ADNAOUI
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. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	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. BENSOU DA 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 V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

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

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
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. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

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

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 ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

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



Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie



Pr. KHATOURI ALI*

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. 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. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE 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

Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

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 Directeur. Hop.d'Enfants
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique



Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
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

Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
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



Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Saïd
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leïla
Pr. HESSISSEN Leïla
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 Saïd*
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. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
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

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
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
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie



Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
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. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousaine*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaïb*
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*

Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation ***Directeur ERSM***
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
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

Mars 2009

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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
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. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHD Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



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
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie biologique
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*

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

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*
0.
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
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBABJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

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
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie



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*

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**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

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'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
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 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines



Dédicaces



**À mes merveilleux parents,
AICHA OUKDIM
&
AHMED DRIOUECH**

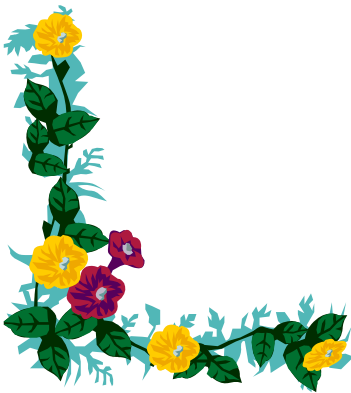
*Ma fierté et ma source de vie ...
Aucun mot ne saurait exprimer
l'amour
incommensurable que je vous porte, ni
la reconnaissance que
je vous dois, pour vos sacrifices, votre
dévouement et votre
soutien sans failles durant ces 27
années de bonheur
à vos côtés.
Vous êtes une source d'inspiration
intarissable. Je vous
dédie ce travail comme témoignage
de ma reconnaissance.
Je vous dois ce que je suis aujourd'hui
et je ne vous en
remercierai jamais assez.
Je vous aime.*





**À mes sœurs,
IHSANE
&
CHAIMAA**

*Mes meilleures amies et confidentes.
Mon amour et ma reconnaissance
envers vous sont
inépuisables.
Je vous dédie ce travail comme
témoignage de mon estime,
de mon affection et de ma gratitude.*





*À Mes amis, mes camarades de promotion et collègues,
Tout particulièrement à J.B, Othmane El Harmouchi,
M.Reda Fekhaoui.Z, Ali Kada, Houssine Oukili, Chakib
Touih, Nawfal Caidi, Ahmed Zidane, Yassine et
Abdelhamid Zahdi.*

*En souvenir de tous les moments de bonheur passés en
votre compagnie, de tous les obstacles surmontés
ensembles,
Je vous remercie pour votre soutien, vos encouragements
et vos conseils avisés tout au long de ces longues années,
Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié, de
mon affection et de mon estime.*

**UN GRAND MERCI POUR
DR. NAWAL EL KHABIZ
ET
DR. F.Z MOUMAYEZ
POUR LEUR AIDE ET LEUR SOUTIEN**



R emerciements

*À notre maître, Directeur et Président de thèse,
Madame AJANA Fatima Zahra,
Professeur d'hépatogastro-entérologie,*

Qui nous a fait l'honneur d'être le directeur et le président de cette thèse. Vous avez bien voulu nous proposer ce sujet, d'un grand intérêt, très judicieux et riche d'enseignements.

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.



*À notre maître et juge de thèse,
Madame BEN EL BARHDADI Imane,
Professeur d'hépatogastro-entérologie,*

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi
les membres de notre honorable jury. Veuillez accepter, cher
maître, nos profonds remerciements et croire à notre très
haute considération.*



*À notre maître et juge de thèse,
Madame Mina AÏT EL CADI,
Professeur en pharmacie,*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous
faites en acceptant de siéger parmi notre honorable jury.
Veuillez accepter, cher maître, l'expression de notre profond
respect et de notre éternelle reconnaissance*



*À notre maître et juge de thèse,
Madame BENKIRANE Souad,
Professeur d'hématologie,*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous
faites en acceptant de siéger parmi notre honorable jury.
Veuillez accepter, cher maître, l'expression de notre profond
respect et de notre éternelle reconnaissance*



Liste des abréviations

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MC : Maladie de Crohn

RCH : Rectocolite hémorragique

TNF: Tumor necrosis factor

IL: Interleukine

TGF: Transforming growth factor

IFN: Interferon

NFκB : Nuclear factor kappa B

MZ: Monozygote

DZ: Dizygote

GN: Groupe Nominal

AFSSAPS : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

IDR : Intra dermo-réaction

AZA: Azathioprine

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

ECCO : European crohn's and colitis organisation

AAT : Anticorps anti-tnf

IFX : Infliximab

ADA: Adalimumab

AC: Anticorps

Tables des matières

INTRODUCTION	4
MATERIELS ET METHODES	5
RESULTATS	8
DISCUSSION	21
Chapitre 1 : Rappels	
A. Historique	22
B. Physiopathologie des MICI	23
C. Anticorps anti-TNF : Rappel physiopathologique	31
Chapitre 2 : Traitement des MICI par Anti TNF α	
A. Les Anti-TNF α dans les MICI	34
1/ Infliximab (Remicade)	34
2/ Adalimumab (Humira)	41
3/ Certolizumab pegol (Cimzia)	47
4/ Le golimumab (Simponi®)	48
5/ Les anti TNF α biosimilaires	52
B. Effets secondaires	57
C. Interaction médicamenteuse	61

D. Bilan pré-thérapeutique	61
E. Contre indication	66
F. Critères de choix thérapeutique	67
G. Indications	70
H. Combothérapie	96
I. Perte de réponse aux anti-tnf	103
J. Optimisation du traitement anti-tnf	107
CONCLUSION	110
RESUME	111
BIBLIOGRAPHIE	115

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales restent encore peu connues du grand public malgré une augmentation rapide de leur incidence au cours des cinquante dernières années.

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif. Cependant la biothérapie a considérablement modifié la prise en charge de ces pathologies. C'est un des meilleurs traitements suspensifs qui a fait l'objet de nombreuses études cliniques de par le monde, afin de préciser leur tolérance et leur efficacité ainsi que leur place dans la stratégie thérapeutique.

Néanmoins, au Maroc, le coût élevé du produit, ainsi que la haute prévalence de la tuberculose sont des difficultés à surmonter.

Les objectifs de notre travail sont de démontrer :

- Intérêt des anti-TNF alpha dans les MICI;
- Particularités des anti-TNF alpha et leur effets secondaires au Maroc.

MATERIELS ET METHODES

I – Présentation du lieu de l'étude

Cette étude est effectuée au sein du service d'hépatogastro-entérologie C du CHU Ibn Sina de Rabat.

II - Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive incluant tous les patients traités par anti-TNF alpha colligés au service d'hépatogastro-entérologie C du CHU Ibn Sina de Rabat durant une période de 13 ans s'étalant entre 2004 et 2017.

III - Le recueil des données

L'ensemble des informations, ont été recueillis grâce à une fiche d'exploitation des éléments suivants :

- 1-Age
- 2- Sexe ratio
- 3-Type de la maladie
- 4- L'indication à l'Anti-tnf alpha
- 5- Délai moyen de l'introduction de l'Anti-tnf alpha
- 6- Type d'Anti-tnf alpha
- 7- Type de prise en charge
- 8- Bilan pré-thérapeutique chez les patients traités
- 9- Complications : Majeures et mineures

10- Evolution : rémission, rechutes, échecs

11- Dosage pharmacocinétique des anti-TNF alpha

Pour atteindre les objectifs fixés, à savoir l'intérêt et les particularités des anti-TNF alpha, nous avons utilisé le tableur Excel pour le traitement des éléments cités ci-dessus.

RESULTAS

Dans ce travail, nous présentons les résultats de l'étude, et ce depuis 2004 jusqu'en 2017. Nous avons colligés dans notre étude tous les patients sous biothérapie suivis au service de Médecine C à Rabat, Parmi 472 patients suivis dans notre service pour RCH et 778 suivis pour MC, l'indication d'anti-TNF alpha a été retenu chez 198 patients mais seulement 101 malades ont pu en bénéficier à cause du coût élevé du médicament et de l'absence de couverture sociale généralisée.

1) Age

Sur nos 101 patients. Nous retrouvons des extrêmes oscillant entre 13 ans et 72 ans, pour une moyenne d'âge de 32.9 ans.

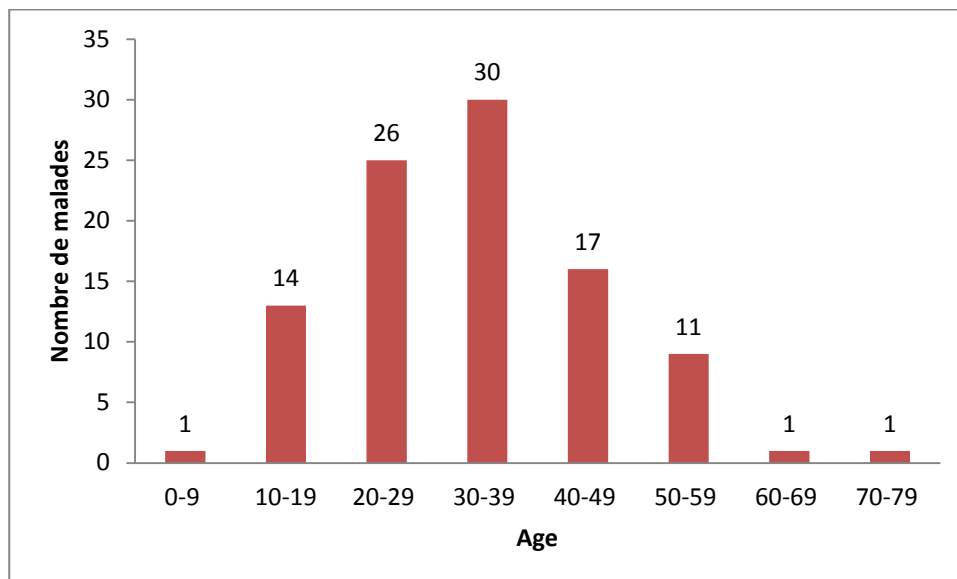


Figure 1: Repartition des malades par tranches d'âge.

2) Sexe ratio

On note une prédominance féminine, avec 57 femmes (57%) et 44 hommes (43%). Le sexe ratio femme/homme était de 1,30.

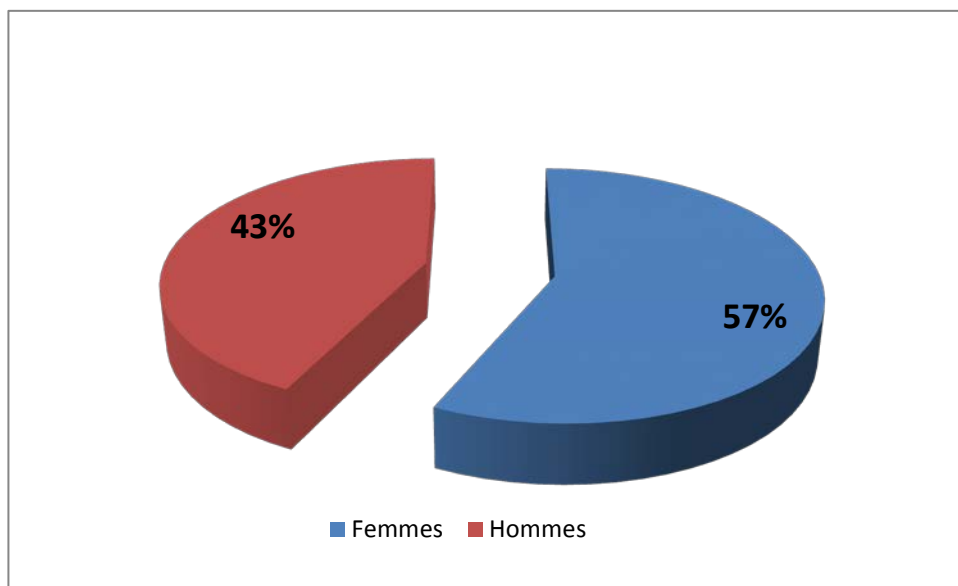


Figure 2 :Repartition des malades par sexe.

3) Le type de la maladie

90 cas de maladie de Crohn et 11 cas de RCH

4) L'indication à l'anti-tnf alpha

L'Anti-TNF alpha a été indiqué chez 198 malades (mais seulement 101 malades ont pu en bénéficier).

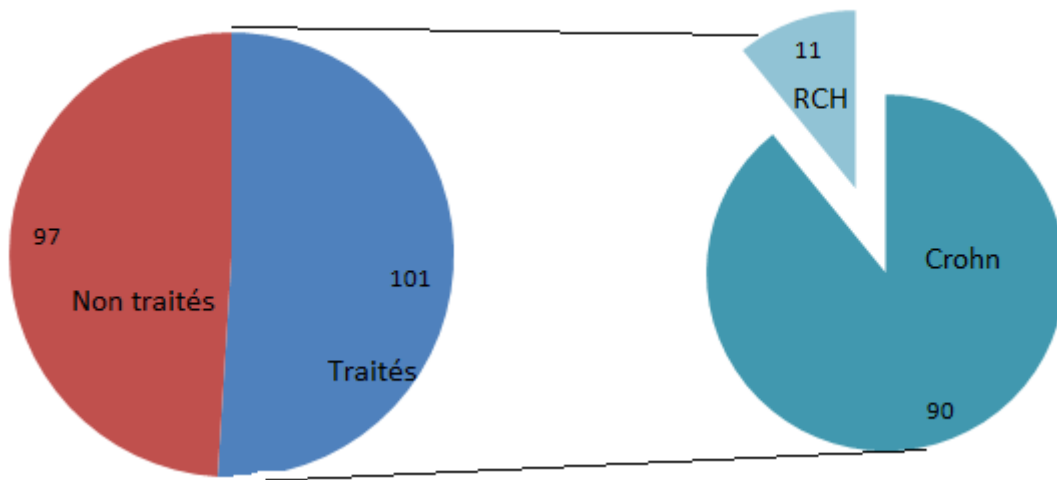


Figure 3 : Nombre de malades traités.

5) Délai moyen de l'introduction de l'anti-tnf alpha

Le délai moyen de l'introduction de l'anti-tnf alpha est de 2.8 ans.

6) Type d'Anti-tnf alpha

La figure ci-dessous représente le nombre de patient traité par combothérapie ou monothérapie d'emblée.

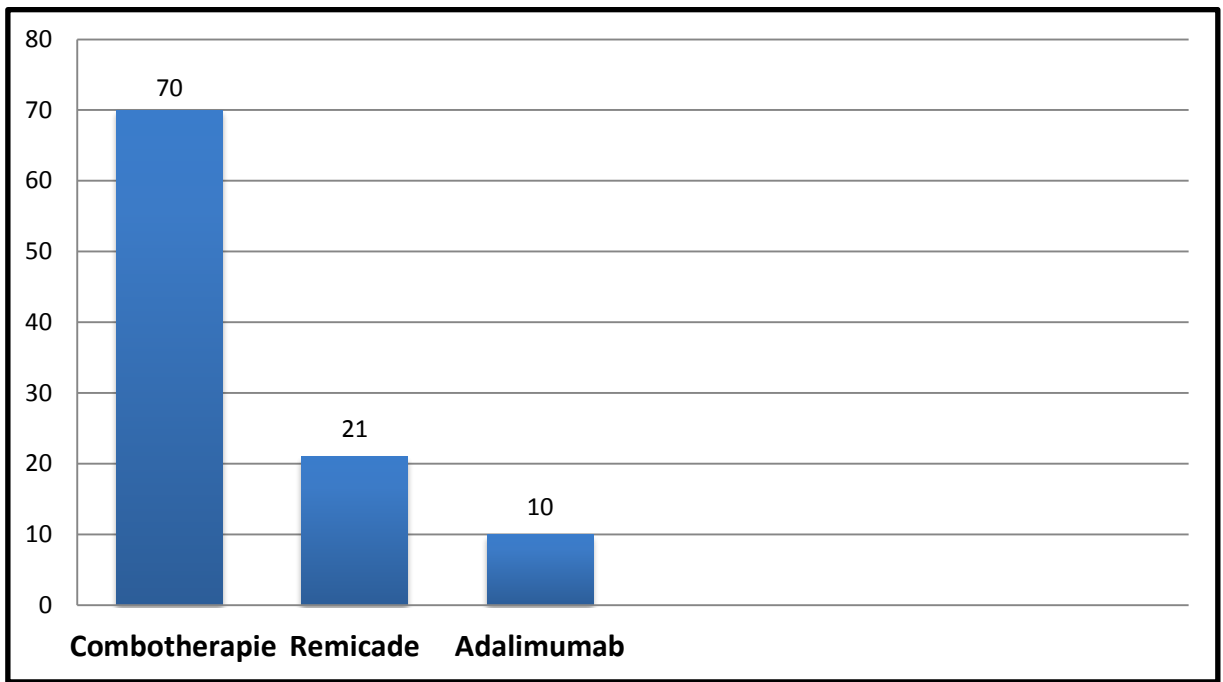


Figure 4 : le type d'anti-tnf alpha

7) Type de prise en charge

La figure ci-dessous représente le type de prise en charge des patients sous biothérapie.

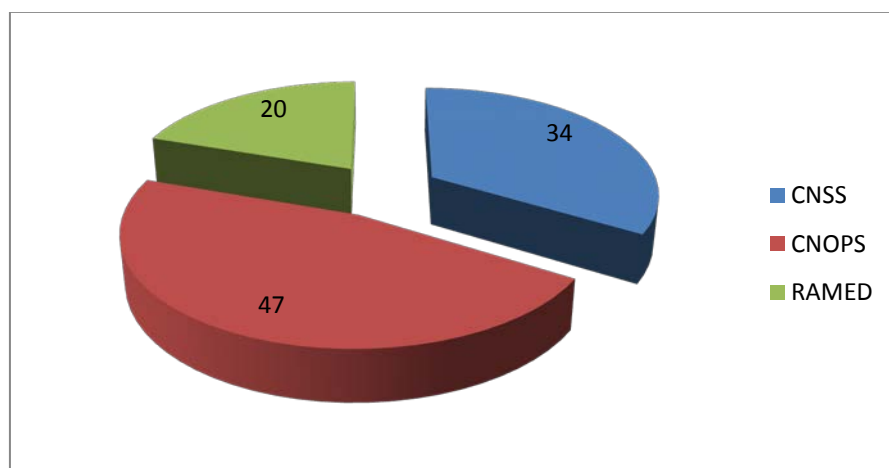


Figure 5 : Type de prise en charge

8) Bilan pré-thérapeutiques chez les patients traités

a) Bilan BK

Neuf malades avaient un antécédent de tuberculose pulmonaire ; sept d'entre eux avaient un Quantiféron positif ayant nécessité une chimioprophylaxie à base d'isoniazide/Rifampicine pendant 6 mois.

b) Autres bilans

Les autres bilans ont décelé 2 cas d'hépatites virales B sous Entecavir et 1 cas d'hépatite virale C sous bithérapie (Ribavirine + Péginterféron) pendant 6 mois car génotype 2, sérologie HIV négative et EBV fait à partir de 2015, négatifs.

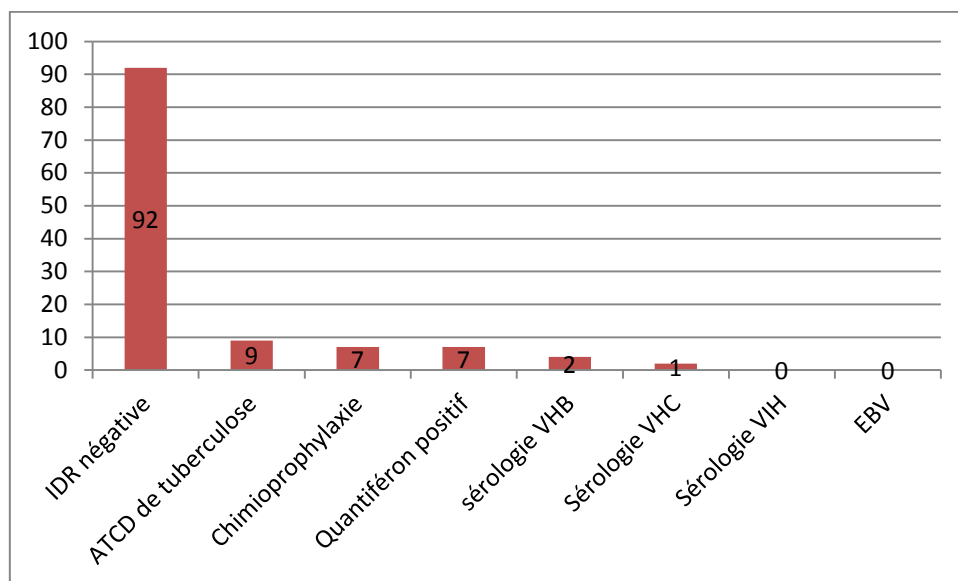


Figure 6:

Bilan pré-thérapeutique chez les patients traités.

9) Complications

Les principales complications décrites dans la figure 5 (ci-dessous) rapportées sous traitement sont:

a) Complications majeures

- Une réaction anaphylactique dans deux cas lors de la réintroduction de l'infliximab dont une a S2 et la deuxième après plus d'un an d'arrêt;

b) complications mineures

- Une éruption cutanée dans 5 cas naïfs ;
- Un cas de bradycardie sinusale bénigne ;
- Un cas d'embolie pulmonaire chez un malade ;
- Un cas de névrite optique ;
- Deux cas de psoriasis.

c) Complications tardives

- Deux cas de tuberculose pulmonaire
- Un cas de tuberculose ganglionnaire
- Un cas de tuberculose péritonéale
- Un cas d'arthralgies paradoxales
- Une malade sous combothérapie (Imurel + Remicade) a développé cancer du sein.

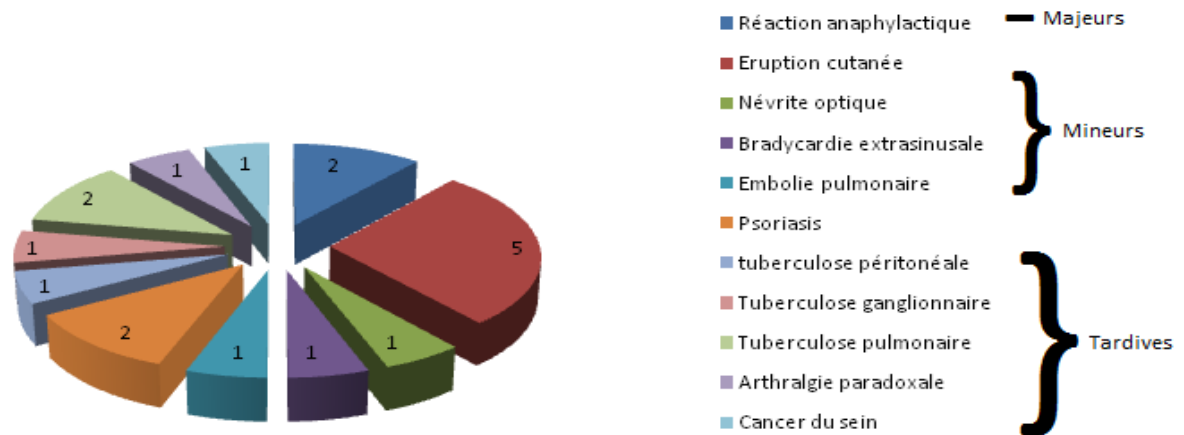


Figure 7 :
Complications sous traitement par anti-TNF alpha.

10) Evolution

- Bonne réponse : Décision de désescalade thérapeutique chez 03 patients.
- Rechutes : Dans 02cas de maladie de crohn.
 - Chez un malade, l'arrêt de Remicade a duré 1an, puis après une poussée clinico-biologique, reprise avec Humira en 2015 après avoir développé des AC anti-Infliximab.
 - Et chez une malade, l'arret de Remicade a duré 06mois puis reprise en 2015 avec Humira vu que la patiente a developper des AC anti-infliximab.
- Perte de réponse dans 29 cas.

11) Dosage pharmacologique des anti-TNF

Le dosage pharmacocinétique des taux sériques des anti-Tnf et leur Anticorps a montré son intérêt par l'introduction de nouveaux algorithmes thérapeutiques dans la prise en charge des MICI.

Le dosage a été effectué chez 32 patients, est faits sur des échantillons de sérum et réalisés juste avant la prochaine perfusion d'IFX ou injection d'ADA. Les dosages étaient techniques selon une méthode ELISA.

Il a été indiqué chez 29 malades pour une perte de réponse et chez 03 malades pour décision de désescalade thérapeutique.

a- Maladie de crohn

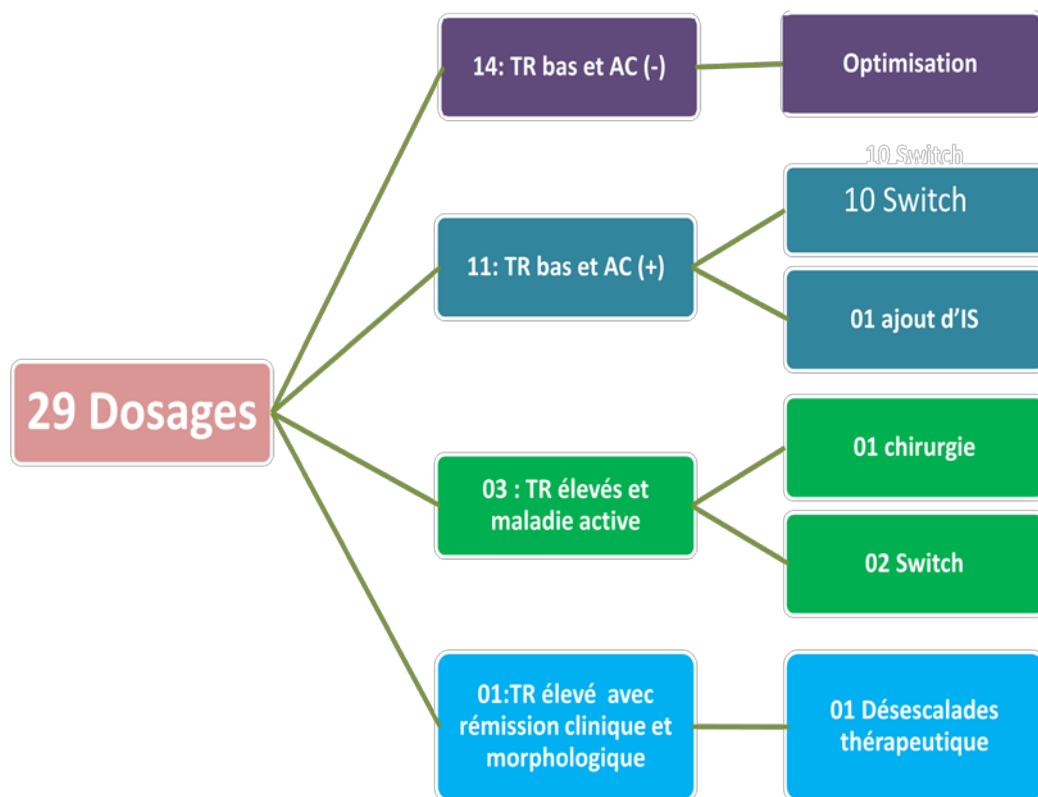


Figure 8 : Dosage pharmacologique chez les malades crohniens

Parmi les 29 dosages réalisés et analysés :

- 14 malades avaient des taux résiduels (TR) infra-thérapeutiques avec des Anticorps (Ac) indétectables ce qui a conduit à une optimisation thérapeutique.
- Chez 11 malades le dosage a objectivé des TR infra-thérapeutique avec des Ac élevés, conduisant à un switch chez 10 malades et l'ajout d'un IS chez un seul malade.
- Pour les TR supra-thérapeutiques comme c'est le cas chez 3 malades ont conduit à un switch vers autre molécule anti TNF chez 2 malades et une chirurgie chez une autre malade.
- En cas de TR supra-thérapeutique et de rémission clinique et morphologique comme c'est le cas chez un seul malade et qui a conduit à une désescalade thérapeutique.

b- RCH

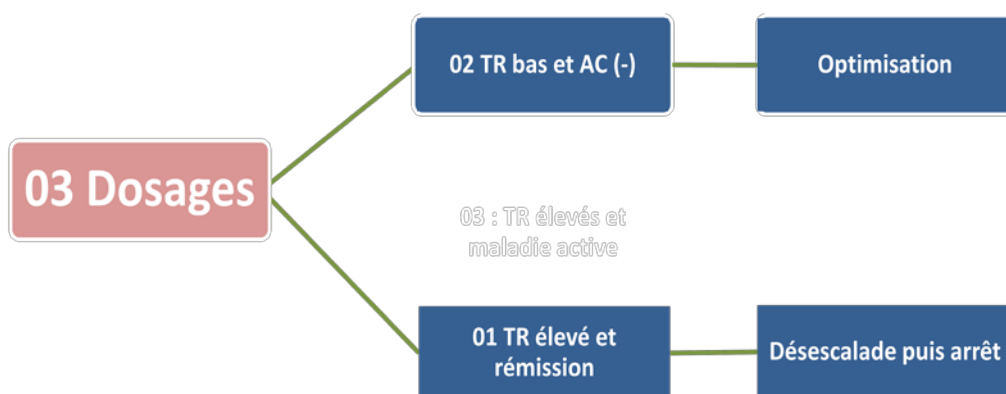
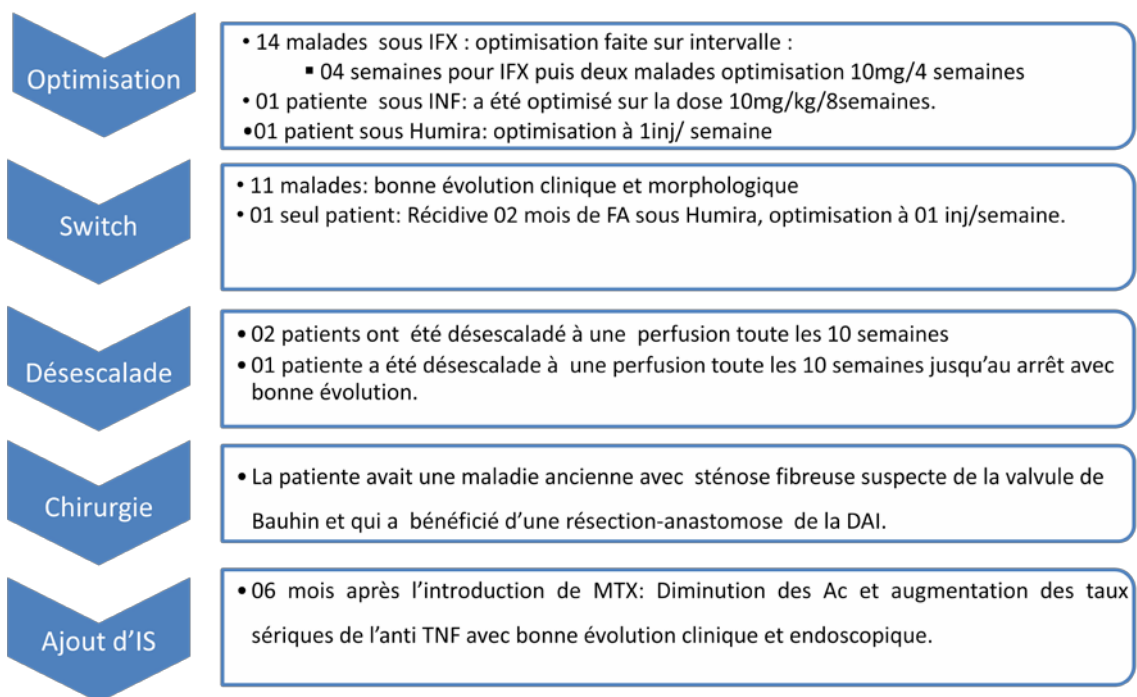


Figure 9 : Dosage chez les malades RCH

- les deux dosages réalisés ont objectivé un TR infra-thérapeutique sans Ac, conduisant à une optimisation thérapeutique chez les deux malades
- Et un dosage a objectivé une infliximabémie thérapeutique avec une rémission profonde clinique, endoscopique et histologique nécessitant une désescalade à une perfusion toute les 10 semaines puis arrêt avec bonne évolution clinique et endoscopique tout en gardant l'azathioprine.

c- Evolution



- Parmi les 16 patients optimisés, 14 malades sous infliximab ont bénéficié d'une optimisation d'intervalle en rapprochant les cures à une perfusion toute les 04 semaines et 02 patients d'entre eux ont nécessité en plus une autre optimisation sur la dose avec bonne évolution clinique et morphologique .Une seule patiente sous IFX a été optimisé directement sur la dose de 10mg/kg/8semaines avec bonne évolution clinique. Un seul patient sous Humira a été optimisé à une injection par semaine avec bonne évolution clinique et morphologique
- Parmi les 12 patients switchés, un seul patient a présenté une récurrence de Fistule anale 2 mois après le switch vers l'humira ce qui a nécessité l'optimisation à une injection par semaine, mais vu la non réponse à ce protocole les dosages pharmacocinétiques ont été demandé objectivant une Adalimumabémie thérapeutique sans Ac détectable avec symptomatologie clinique conduisant à garder le même protocole d'optimisation. Les autres patients ont bien évolués après le switch 1 an après le début d'anti TNF, et vu la bonne réponse sous anti TNF, 03 malades ont bénéficié d'une désescalade à une perfusion d'IFX toute les 10 semaines et l'arrêt chez une patiente avec bonne évolution clinique et morphologique.

- Pour la patiente qui avait des TR élevés avec une maladie active, elle avait une sténose de la valvule de Bauhin d'allure fibreuse suspecte pour laquelle elle a bénéficié d'une résection-anastomose de la DAI avec bonne évolution.
- En dernier, et concernant le patient qui avait des TR bas avec des AC élevés, l'ajout de l'azathioprine à permis au bout de 6mois la baisse des AC et l'augmentation des taux sériques d'anti TNF avec bonne évolution clinique et morphologique.

Discussion

Chapitre 1 : Rappels

A. Historique :

En effet, dès le deuxième siècle après Jésus-Christ, des descriptions cliniques semblables à celle des MICI furent énoncées par les médecins grecs Sonarus et Aretaeus de Cappadocia [1].

Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) fut l'un des premiers en 1761, à apporter une description de ce qu'on appellera plus tard « Maladie de Crohn », chez un patient de 20 ans qu'une perforation de l'iléon terminal emporta [2].

Il faudra attendre Sir Samuel Wilks qui en 1859 décrivit le premier cas de RCH dans le « London Médical Times and Gazette », suite à l'autopsie d'une jeune femme de 42 ans, Isabella, dont le décès avait été attribué à un empoisonnement. L'étude anatomo-pathologique sur autopsie montrait plus des lésions en faveur d'une MC [1,3].

Thomas Kennedy Dalziel en 1913 publia, dans le « British Médical Journal », les résultats d'autopsie de 13 patients souffrant d'obstruction intestinale. Tous les patients présentaient une inflammation intestinale transmurale, caractéristique de la maladie de Crohn [4].

Mosschowitz et Wilensky, en 1923 et 1927, furent les premiers à parler de « granulome non spécifique de l'intestin grêle » [4].

Et en 1932, les docteurs Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg et Gordon. D. Oppenheimer décrivent dans le «Journal of the American Medical Association» le terme d'iléite terminale. Ce n'est qu'après la description d'autres atteintes du tube digestif de même type que le nom de maladie de Crohn fut attribué à cette dernière [1,3].

B. Physiopathologie des MICI

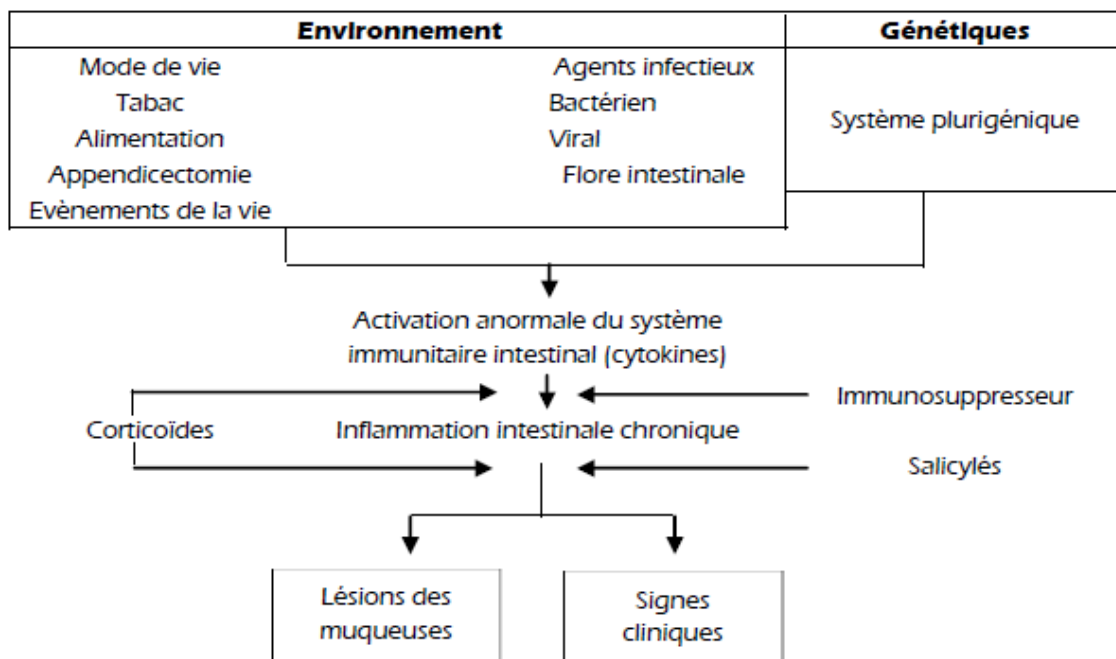


Figure 1 :

Schéma général de la physiopathologie des MICI [5].

1) FACTEURS IMMUNOLOGIQUES

Leur intervention dans les MICI comme décrit dans la figure 1 est argumentée par l'histopathologie des lésions, la réponse thérapeutique aux

agents immunosuppresseurs, l'existence de manifestations extradigestives et les perturbations immunobiologiques [5].

1.1- Une augmentation de production des cytokines

Celles-ci régulent localement la réponse immunitaire, réactivent et recrutent de nouvelles cellules intestinales dans le processus inflammatoire. L'origine de cette activation pourrait être en rapport avec une anomalie du système immunitaire muqueux. Deux grands groupes de cytokines ont été individualisés :

-Les cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF alpha) et les cytokines anti inflammatoires (antagonistes du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra), IL-10, TGF) (tableau 1).

Cette balance peut être à l'origine de certains effets systémiques tels que l'augmentation de synthèse des protéines inflammatoires et la diminution de la synthèse de l'albumine.

-Les cytokines immuno-régulatrices jouent un rôle primordiale dans la balance susceptibilité/résistance aux agents infectieux, les mécanismes allergiques et la régulation des cytokines inflammatoires. Elles sont classées en deux profils : I et II [5].

Cytokines inflammatoires	Cytokines anti-inflammatoires
IL-1, IL-6 TNFalpha	IL-1RA, TNF binding protein
IL-8, gro, MCAF	TGF-β
IL-2, IFN-α (T _{H1})	IL-4, IL-10 (T _{H2})
Tx A2, LTB ₄	PGE2, PGI ₂
Sub P, TSH	VIP, cortisol

Tableau1 :

Balance entre médiateurs inflammatoires et anti-inflammatoires.

1.2- Immunorégulation et inflammation

L'augmentation des cytokines inflammatoires joue un rôle primordial dans le déclenchement et le maintien de la réaction inflammatoire intestinale (figure 2).

L'équilibre entre cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires serait perturbé au cours des MICI.

Les cytokines agissent sur les cellules cibles et se fixent sur les récepteurs spécifiques qui vont activer une cascade d'événement intracellulaires à l'origine de la transduction d'un signal du cytoplasme vers le noyau, capable d'activer la cellule [5] (figures 2).

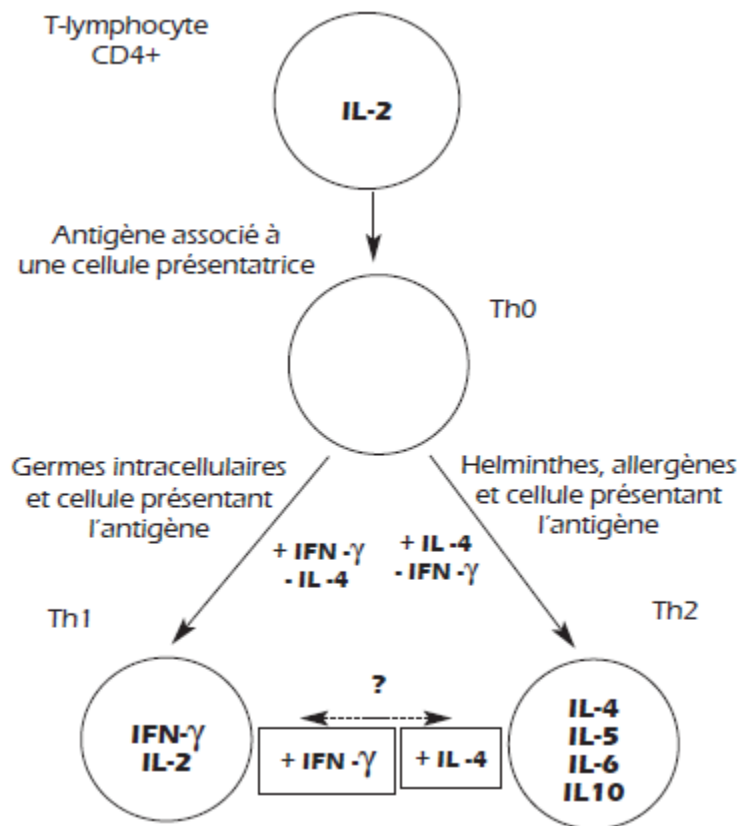


Figure 2 :

Immunité à médiation cellulaire et humorale au cours des MICI.

1.3- Rôle des lymphocytes

Les principales études immunologiques dans les MICI ont mis en évidence le rôle essentiel des lymphocytes T dans la physiopathologie de ces maladies. Ces lymphocytes sont activés et impliqués dans la régulation de la production de l'IgA par les lymphocytes B.

Après activation des lymphocytes T, libération muqueuse de récepteur soluble de l'IL-2 à partir de la lamina propria. Ceci suggère que l'activation des cellules du sang circulant est secondaire aux mécanismes inflammatoires

intestinaux. Il a été démontré que l'activation des lymphocytes T dans la muqueuse intestinale et le sang pourrait avoir un effet néfaste important sur la muqueuse intestinale. Il a été démontré sur plusieurs travaux que les lymphocytes T sont activés dans les MICI et leur répertoire est spécifique d'un antigène [5].

1.4- Présentation de l'antigène

Une modification de certaines chaînes V beta du récepteur du lymphocyte T est capable de se lier à des super antigènes chez certains malades atteints de MC. Mais on ne sait pas si ceci est à l'origine des lésions inflammatoires ou si cela est secondaire à l'inflammation, mais il semble, selon certaines études que la majorité des réponses immunitaires dans les MICI sont incités par des antigènes non spécifiques tels que les bactéries de la flore intestinale. Ces études suggèrent l'existence d'une rupture de la tolérance, pour les cellules immunitaires dans les MICI. Les cellules épithéliales intestinales dans les MICI peuvent présenter les antigènes et contribuent à l'activation des lymphocytes T par un mécanisme inconnu. L'implication de ces notions immunologiques dans la physiopathologie des MICI n'est pas encore clairement établie [5].

1.5- Au total

Le déséquilibre entre cytokines inflammatoires et cytokines anti-inflammatoires participe à la chronicité des mécanismes inflammatoires dans les MICI.

L'expression de ces cytokines est régulée par des facteurs de transcription tels que NFkB ou le système JAKSTAT. La cause de

dysrégulation du système immunitaire dans les MICI est inconnue. Les interactions entre les bactéries lumineales et les lymphocytes T ou les autres cellules de la réponse immunitaire jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie de la maladie. Les études génétiques par la caractérisation de gènes candidats devraient permettre une meilleure compréhension de la physiopathologie [5].

1.6- Intérêts thérapeutiques

Ces études ont permis le développement de nouvelles molécules plus ciblées intervenant soit directement sur les cytokines soit sur les protéines intervenant dans la transduction du signal (NFkB).

2) FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

La composante génétique des MICI est avérée, la concordance observée entre les jumeaux MZ et entre les jumeaux DZ montre que ces pathologies ne sont pas purement génétiques et que d'autres facteurs sont également impliqués dans le développement des MICI. Les arguments en faveur de l'implication de facteurs environnementaux dans leur apparition sont basés sur des études épidémiologiques qui analysent les incidences et les prévalences de ces pathologies dans l'espace et dans le temps [6].

Comme indiqué précédemment, les MICI sont plus fréquentes dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement. L'étude de population migrant vers ces pays industrialisés a permis de montrer une forte augmentation des cas de MICI chez les nouveaux arrivants par rapport à la population résidente. Cette corrélation entre l'apparition des pathologies et les

changements de mode de vie et d'environnement est un premier argument en faveur d'une composante environnementale [7]. De nombreuses études ont été menées pour rechercher les facteurs d'exposition environnementale associés avec le déclenchement et l'évolution des MICI, mais à ce jour, seuls le tabagisme et l'appendicectomie ont été clairement identifiés.

Le tabagisme a des effets contradictoires pour chacune des entités pathologiques. Ainsi, il paraît protecteur pour la RCH et délétère pour la MC. Dans le cas de la RCH, l'effet protecteur du tabac paraît être en lien avec une augmentation de l'épaisseur de la couche du mucus au niveau du côlon, une diminution du flux vasculaire et une diminution de la perméabilité membranaire [8]. En revanche, le tabagisme aggrave l'évolutivité de la MC en augmentant le risque de récurrence et le recours aux interventions chirurgicales [9].

Par ailleurs, chez les malades souffrant de la MC, le tabagisme augmente le risque de micro-infarctus [10]. Bien que la relation entre le tabac et les MICI soit clairement établie, plusieurs éléments montrent que le tabac serait avant tout un facteur modulant l'inflammation intestinale mais ne peut en aucun cas être un facteur déclenchant [11].

Le deuxième facteur environnemental dont le rôle a été clairement établi dans les MICI est l'appendicectomie. Des études ont démontré qu'une intervention chirurgicale pour une appendicite aiguë avant l'âge de 20 ans avait un effet protecteur vis-à-vis de la RCH en réduisant d'environ 70 % le risque d'apparition de cette pathologie [12]. En revanche dans le cas de la MC, la

mise en évidence de son effet direct reste difficile à prouver mais il pourrait augmenter le risque de survenue de la maladie [6].

De nombreux autres facteurs environnementaux, tels que les antibiotiques, les contraceptifs oraux, la sédentarité, la vaccination, l'alimentation, ont été envisagés pour expliquer l'émergence des MICI dans les pays développés. Toutefois, leur réelle implication reste controversée actuellement [13].

Cependant, il apparaît de plus en plus clairement que les bonnes conditions sanitaires dans le pays développés pourraient expliquer l'association de la proportion de patient souffrant de MICI avec le niveau d'industrialisation des pays [6]. Le rôle de la qualité de l'alimentation est également considéré avec beaucoup d'intérêt [14].

Par ailleurs, il a été montré que les bactéries « protectrices » possèdent des propriétés anti-inflammatoires, d'une part en inhibant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules du système immunitaire et d'autre part en favorisant la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires [15].

L'origine de la dysbiose des MICI est mal connue et il est difficile de conclure son rôle comme inducteur ou amplificateur de l'inflammation (figure 3) [16].

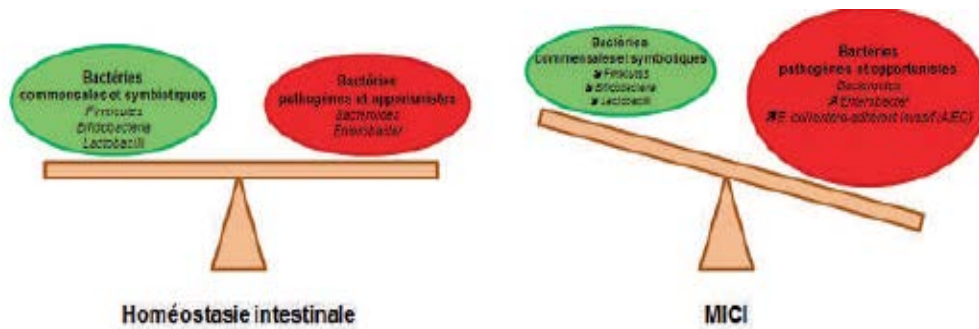


Figure 3 :

Représentation schématique de la dysbiose intestinale [17].

C. Anticorps anti-TNF : Rappel physiopathologique

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 pro-peptide inséré dans la membrane cellulaire dont le clivage par une métallo-protéinase libère un peptide TNF α qui s'agrège en complexes trimoléculaires. Ce complexe quitte ensuite la cellule vers les sites effecteurs où il se fixe grâce à deux récepteurs transmembranaires (p55 et p75) [18]. 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 pro-inflammatoires locales et systémiques (figure 4). 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.

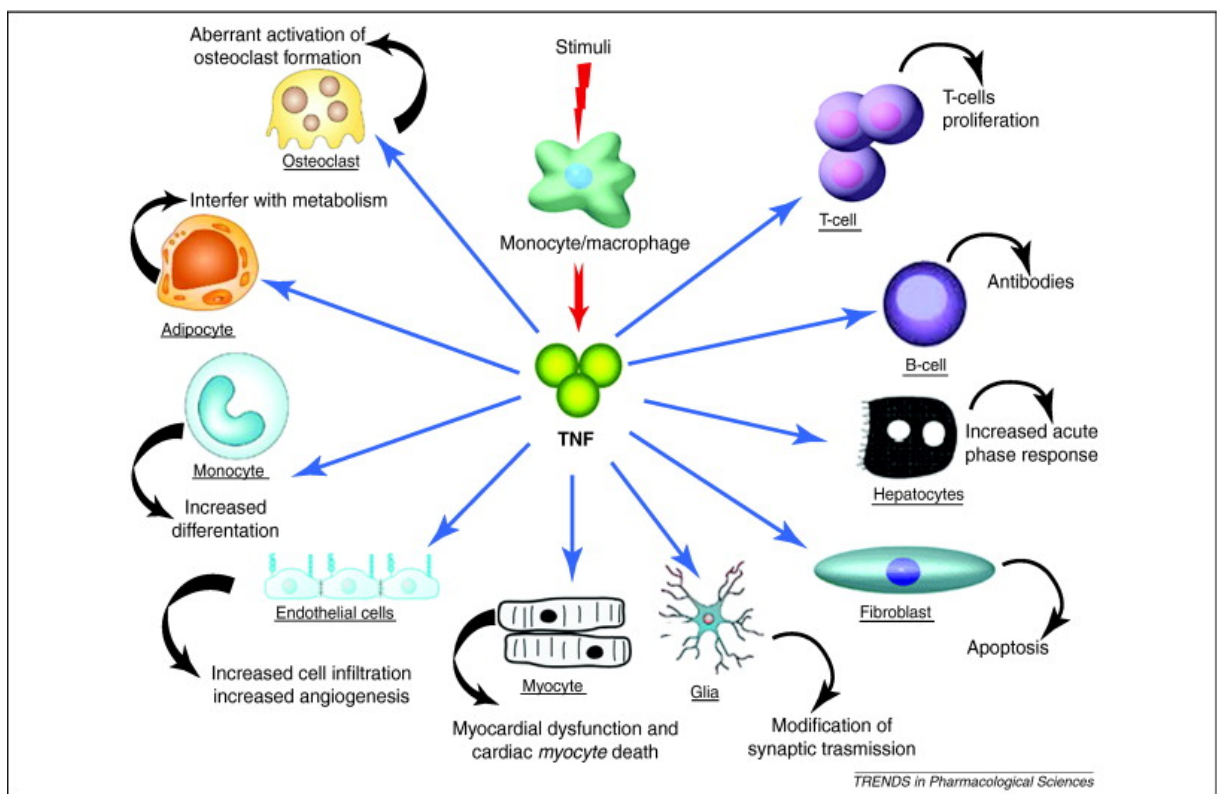


Figure 4 : Rôles du TNF α [19].

Les anti- TNF α sont des médicaments sous forme des anticorps monoclonaux capables de reconnaître spécifiquement les formes solubles et transmembranaires du TNF α , de s'y lier en formant des complexes stables, et ainsi d'inhiber son action (figure 5) [18].

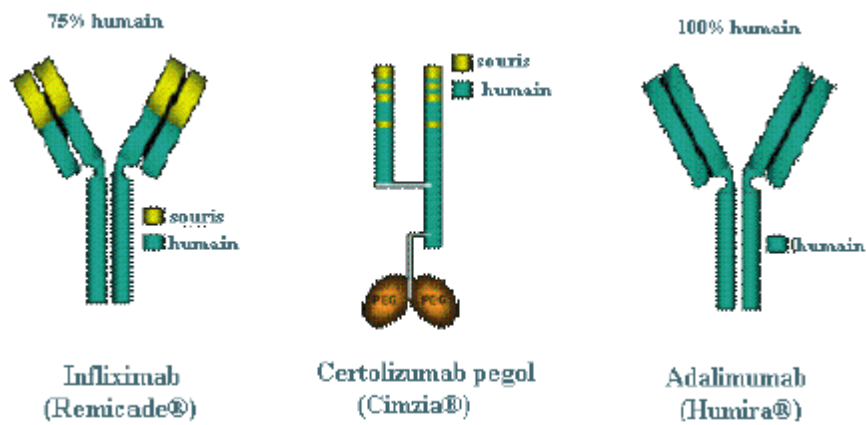


Figure 5 : Les anti-TNF α .

Chapitre 2 :

Traitement des MICI par Anti TNF α

A. Les Anti-TNF α dans les MICI

1/ Infliximab (Remicade®)

Chronologiquement, l'infliximab a été le premier anticorps anti-TNF ayant été utilisé dans le traitement des MICI. L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique recombinant. Il est constitué d'une fraction constante (Fc) d'une IgG1 humaine (75%) associé à une fraction variable (Fab) d'un anticorps anti-TNF murin (25%). L'infliximab neutralise l'activité biologique du TNF α 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-TNF α , 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. La restriction à la MC réfractaire implique que l'utilisation de la molécule doit être réservée aux patients n'étant pas répondeurs à un traitement bien conduit par corticoïdes et/ou immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. [20]

La dose recommandée était alors de 5 mg/kg d'infliximab en perfusion intra-veineuse unique dans le traitement de la MC modérée à sévère avec une indication de re-traitement dans les quatorze semaines si les signes et symptômes réapparaissaient. Cette indication a donné lieu à un traitement par anti-TNF α appelé « traitement à la demande », avec des perfusions isolées et plus ou moins fréquentes en fonction de l'évolution de la pathologie.

Pour valider cette indication, la commission de transparence s'est appuyée sur les résultats publiés par Targan et coll., en 1997, portant sur des patients atteints de MC active. Dans cet essai d'induction, un total de cent-huit patients atteints de MC modérée à sévère, réfractaire au traitement médical standard, avaient été inclus. Les résultats montraient que 33% des patients étaient en rémission clinique (définie par un score Crohn's Disease Activity Index (CDAI) inférieur à 150) à la semaine 4 après une perfusion d'infliximab 5 mg/kg contre seulement 4% dans le groupe placebo. [21]

En Août 1999, l'infliximab a également obtenu une AMM dans la MC fistulisée réfractaire chez l'adulte n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage, immunosuppresseurs). Pour accorder cette AMM, les experts se sont tout d'abord basés sur les résultats de l'essai d'induction de Present et al. de 1999. Cet essai a inclus 94 patients atteints d'une forme fistulisante de MC (fistules péri-anales ou entérales). L'infliximab a été administré aux semaines 0, 2 et 6 à la posologie de 5 mg/kg et a entraîné une fermeture de toutes les fistules chez 55% des patients contre 13% dans le groupe placebo. Le délai moyen de survenue de la réponse a été de deux semaines dans le groupe traité par infliximab et la durée moyenne de la réponse a été de douze semaines. [22]

Il n'y a pas eu de différence significative entre les patients traités par des perfusions de 5 ou de 10 mg/kg, dans l'étude. La posologie préconisée était donc de 5 mg/kg, suivie de doses additionnelles de 5 mg/kg à la deuxième et à la sixième semaine suivant la première perfusion.

En Octobre 2003, l'extension de l'indication a concerné le maintien de la rémission dans les formes lumineales ou fistulisées de la MC, par un traitement d'entretien par infliximab et une réadministration si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, suite à un traitement d'induction par infliximab : une perfusion unique dans la MC lumineale et 3 perfusions selon le schéma S0, S2 et S6 dans la MC fistulisante. Puis un schéma d'entretien était ensuite initié, composé de perfusions d'infliximab de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Ce délai de 8 semaines se base sur la pharmacocinétique de la molécule. En effet, après une perfusion à 5 mg/kg, la molécule d'infliximab reste présente dans l'organisme pendant deux à trois mois. [22]

La demi-vie de l'infliximab est de 8 à 10 jours. L'extension de l'AMM fait suite aux résultats de deux études prospectives intitulées ACCENT I et ACCENT II publiées respectivement en 2002 et 2004. [23,24]

L'étude ACCENT I a comparé l'efficacité d'une dose unique d'infliximab par rapport à des doses répétées chez les patients atteints de MC active ayant répondu à une dose initiale. Les résultats ont démontré que les patients recevant un traitement d'infliximab toutes les huit semaines étaient plus susceptibles d'être en rémission aux semaines 30 et 54, de cesser les corticostéroïdes et de maintenir une réponse pour une plus longue période de temps. La prolongation par un traitement d'entretien d'une perfusion

d'infliximab toutes les 8 semaines a entraîné une différence de 18 % en termes de patients en rémission clinique à la 30ème semaine en faveur du traitement d'entretien, et un allongement du délai médian de rechute à 19 semaines. [23]

Suite à ces résultats, l'AMM de l'infliximab dans la prise en charge de la MC active, sévère à été modifiée. Le protocole d'administration est le suivant : une perfusion initiale de 5 mg/kg d'une durée de 2 heures, suivie de perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion.

Le but de l'étude ACCENT II était d'évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien par infliximab, toutes les 8 semaines, dans les formes fistulisantes de MC à localisation ano-périnéales ou entéro-cutanées. Les patients présentant au moins une réponse partielle (69%) étaient randomisés en deux groupes recevant soit des injections de 5 mg/kg d'infliximab soit du placebo toutes les 8 semaines.

Après 54 semaines, 46% des malades étaient toujours répondeurs (diminution d'au moins 50% du nombre de fistules productives) dans le groupe infliximab *vs* 23 % pour le placebo. Les chiffres de réponse complète (fermeture des fistules) étaient respectivement de 36% et 19%. Le délai médian de rechutes chez les patients atteints de MC active fistulisée, répondeurs au traitement initial (3 perfusions de 5 mg/kg d'infliximab), et traités par des perfusions de 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines, a été supérieur (40 semaines) au délai médian de rechute des patients traités par le traitement initial seul (14 semaines). [24]

Comme l'étude ACCENT I pour la MC luminale, l'étude ACCENT II a montré que le traitement d'entretien par infliximab toutes les huit semaines permet un meilleur contrôle de la MC fistulisante sur une période de un an. Cette étude a également confirmé la bonne tolérance des injections répétées d'infliximab. [30]

En Février 2006, l'infliximab a obtenu une indication dans le traitement de la RCH active, modérée à sévère chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel comprenant des corticoïdes et un immunosuppresseur (azathioprine ou 6-mercaptopurine), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

L'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la RCH a été démontrée dans deux études contrôlées versus placebo : ACT 1 et ACT 2. [25]

Ces études ont inclus d'une part des patients atteints de RCH sévère active naïfs de traitement, et d'autre part des patients atteints de RCH ayant une réponse inadéquate aux traitements conventionnels (corticoïdes et/ou azathioprine et/ou 6-mercaptopurine). L'infliximab a été supérieur au placebo avec respectivement, un nombre de patients ayant une réponse clinique à la semaine 8, de 66,9 % avec 5 mg/kg, 65,3 % avec 10 mg/kg *vs* 33,2 % avec placebo. [31] Une différence significative en faveur de l'infliximab (5 mg/kg et 10 mg/kg) par rapport au placebo a été mise en évidence sur l'ensemble des critères secondaires (réponse clinique à la semaine 30, rémission clinique, cicatrisation des muqueuses, sevrage en corticoïdes, nombre d'hospitalisation et qualité de vie).

Le schéma d'administration de l'infliximab, au cours de MICI, comprend un traitement d'induction, suivi d'un traitement d'entretien, reprenant les modalités d'administration des études cliniques. Le traitement d'induction consiste en une dose initiale de 5 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures, avec surveillance (pouls, tension artérielle, température corporelle, et fréquence respiratoire) toutes les 30 minutes pendant la durée de la perfusion (2 heures) puis pendant les 2 heures suivant la perfusion. Cette dose initiale est suivie par des perfusions de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion. En cas de réponse thérapeutique suite aux trois perfusions, la poursuite d'un traitement d'entretien est justifiée avec des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines, calquée sur le schéma des études cliniques. Une augmentation de la posologie administrée à 10 mg/kg et/ou diminution de l'intervalle entre 2 perfusions successives permet de « rattraper » presque deux tiers des patients non répondeurs à la posologie de 5 mg/kg. [26-28]

a.1- Utilisation et modalités d'administration de l'infliximab :

L'infliximab n'est disponible qu'en milieu hospitalier. Sa reconstitution et son administration sont réalisées selon un protocole strict. Les flacons de poudre lyophilisée sont conservés au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Chaque flacon contient 100 mg d'infliximab et sera reconstitué avec 10 ml d'eau pour préparation injectable afin d'obtenir une concentration de 10 mg/ml. Il est recommandé éviter d'agiter le flacon du fait d'une tendance à mousser du produit. La solution doit être incolore ou légèrement jaunâtre et opalescente. Quelques particules translucides peuvent apparaître du fait que l'infliximab est

une protéine. Ces particules n'altèrent aucunement l'efficacité et la tolérance du médicament. [29]

L'infliximab reconstitué sera ensuite dilué avec du chlorure de sodium 0,9 % jusqu'à un volume total de 250 ml. La concentration finale de la solution se situe entre 0,4 mg/ml et 4 mg/ml. L'infliximab est un médicament ne contenant pas d'agent de conservation. Il est recommandé de l'administrer dans les trois heures suivant sa reconstitution et sa dilution. L'infliximab (reconstitué ou dilué) conserve toutefois ses propriétés chimiques et physiques pendant vingt-quatre heures au réfrigérateur ou à température ambiante. Des techniques et des conditions d'asepsie rigoureuses devront être appliquées pour s'appuyer sur ces données. Une tubulure apyrogène, munie d'un filtre liant peu les protéines est recommandée et la grandeur des pores du filtre ne doit pas excéder 1,2 μm . Ces modalités de manipulation permettent d'éviter la contamination microbienne de la solution à perfuser. [30,31]

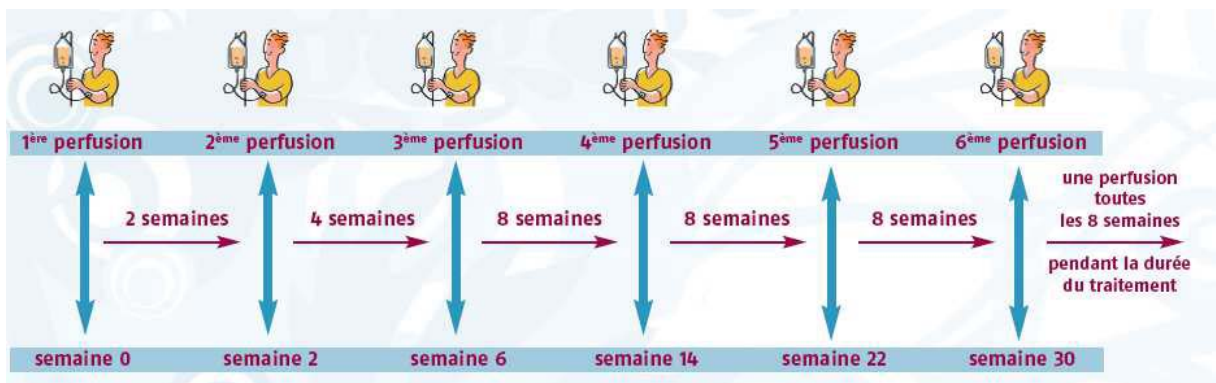


Figure 6: Rythme des perfusions REMICADE®

2/ Adalimumab (Humira®)

a. INDICATIONS ET EFFICACITÉ

L'adalimumab (Humira®) agit en inhibant une protéine produite en excès au cours de la maladie de Crohn, le TNF α . Le TNF α est produit par les cellules de l'organisme et favorise l'inflammation, en participant à la lutte contre certaines infections. L'adalimumab est un anticorps monoclonal, c'est-à-dire une molécule très ciblée, produite grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF α . On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine et cet anticorps est humanisé à 100%. Lorsque l'on effectue une injection d'adalimumab, celui-ci reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois avant d'être détruit.

Au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'adalimumab a démontré son efficacité par plusieurs études le comparant au placebo (médicament inerte). Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la maladie de Crohn en France en 2007 et dans la RCH en 2012. [32]

Il a ainsi été établi que l'adalimumab était efficace :

Chez les patients adultes :

- en cas de poussée modérée à sévère de maladie de Crohn, en dépit de l'utilisation des corticoïdes et d'un immunosuppresseur (ou en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires),

- en cas de poussée de maladie de Crohn survenant chez un malade antérieurement traité avec succès par infliximab, lorsque ce traitement est devenu inefficace ou mal supporté,
- en traitement de fond de la maladie de Crohn, pour éviter la rechute, après que le traitement initial (induction) par adalimumab ait été efficace.
- en cas de poussée modérée ou sévère de rectocolite hémorragique, en dépit d'un traitement par corticoïdes et par immunosuppresseurs, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. [33]

Chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans :

- en cas de poussée sévère de maladie de Crohn, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes, d'un immunosuppresseur et d'un traitement nutritionnel, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

L'adalimumab a obtenu d'autres AMM, pour des maladies rhumatologiques inflammatoires chroniques (la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et l'arthrite juvénile idiopathique) et pour le psoriasis cutané. [33]

b. MODALITÉS D'UTILISATION CHEZ L'ADULTE

L'adalimumab est administré selon un schéma initial, dit d'induction, comprenant des injections aux semaines 0 et 2. Deux schémas d'administration sont possibles : soit une dose de 160 mg au début (S0) suivie

de 80 mg après 2 semaines (S2) (dose recommandée dans la plupart des cas), soit une dose initiale de 80 mg (S0) suivie de 40 mg (S2). En cas de réponse au traitement d'induction, un traitement d'entretien par des injections régulières d'adalimumab toutes les deux semaines est ensuite généralement proposé. Ces injections pourront être rapprochées toutes les semaines si votre médecin le juge nécessaire. [34]

L'adalimumab s'administre en injection sous-cutanée. Il existe deux présentations pré-remplies : la seringue et le stylo, chacune dosées à 40 mg. Le médicament doit être conservé dans le bas du réfrigérateur (4°C) et sorti 1/2 à 1 heure avant l'injection (pour éviter la douleur lors de l'injection).

Le traitement peut être administré à domicile par une infirmière, ou par le malade lui-même ou son entourage après une formation à la technique des injections.

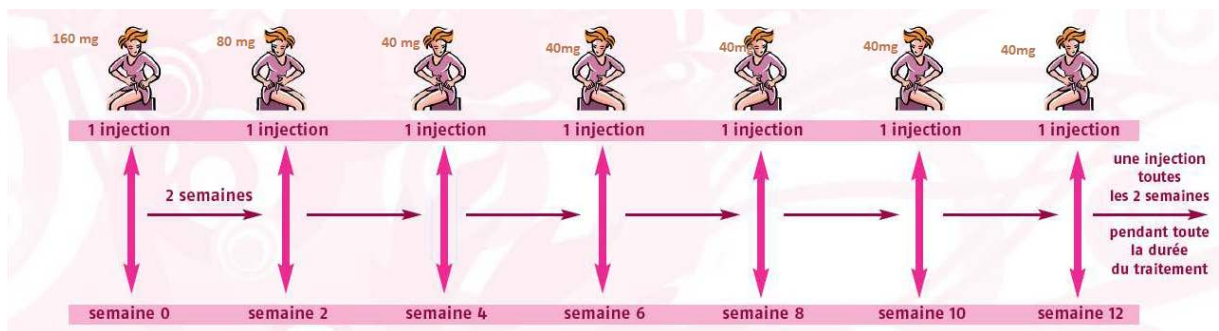


Figure 7: Rythme d'administration d'Humira.

c. Essais cliniques

La tolérance et l'efficacité d'Humira ont été évaluées chez plus de 1400 patients ayant une maladie de Crohn modérément à sévèrement active (indice d'activité de la maladie de Crohn [Crohn's Disease Activity Index (CDAI)] ≥ 220 et ≤ 450) dans des études randomisées, en double-aveugle, *versus* placebo. 478 des patients inclus (32 %) ont été définis comme ayant une maladie sévère (indice CDAI > 300 et traitement concomitant par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs) correspondant à la population définie dans l'indication. Des doses stables concomitantes d'aminosalicylés, de corticoïdes et/ou d'immunomodulateurs étaient autorisées et 79 % des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments. L'induction d'une rémission clinique (définie comme un indice CDAI < 150) a été évaluée dans deux études, CLASSIC I et GAIN. Dans l'étude CLASSIC I, 299 patients non précédemment traités par un antagoniste du TNF (naïfs d'anti-TNF) ont été randomisés vers l'un des quatre groupes de traitement de l'étude ; placebo aux semaines 0 et 2, 160 mg d'Humira à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2, 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2, et 40 mg à la semaine 0 et 20 mg à la semaine 2. Dans l'étude GAIN, 325 patients ne répondant plus ou étant intolérants à l'infliximab ont été randomisés pour recevoir soit 160 mg d'Humira à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 soit un placebo aux semaines 0 et 2. Les non-répondeurs primaires ont été exclus des études et ces patients n'ont par conséquent pas fait l'objet d'autres évaluations.

Le maintien de la rémission clinique a été évalué dans l'étude CHARM. Dans l'étude CHARM, 854 patients ont reçu en ouvert 80 mg à la semaine 0 et 40 mg à la semaine 2. A la semaine 4, les patients ont été randomisés vers

l'administration d'une dose de 40 mg toutes les deux semaines, de 40 mg toutes les semaines ou du placebo pour une durée totale d'étude de 56 semaines. Les patients présentant une réponse clinique (diminution de l'indice CDAI ≥ 70) à la semaine 4 ont été stratifiés et analysés séparément de ceux n'ayant pas présenté de réponse clinique à la semaine 4. La diminution progressive des corticoïdes était autorisée après la semaine 8. Les taux d'induction d'une rémission et de réponse enregistrés dans les études CLASSIC I et GAIN sont présentés dans le tableau 2.

	CLASSIC I : patients naïfs d'infliximab			GAIN : patients précédemment traités par l'infliximab	
	Placebo N = 74	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Humira 160/80 mg N = 159
Semaine 4					
Rémission clinique	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Réponse clinique (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Toutes les valeurs de *p* correspondent à des comparaisons appariées des pourcentages pour Humira *versus* placebo

* *p* < 0,001

** *p* < 0,01

Tableau 2: Induction d'une rémission clinique et d'une réponse biologique (Pourcentage de patients)

Des taux de rémission similaires ont été observés pour les schémas d'induction 160/80 mg et 80/40 mg à la semaine 8 et les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe 160/80 mg.

Dans l'étude CHARM, à la semaine 4, 58 % (499/854) des patients présentaient une réponse clinique et ont été évalués dans l'analyse principale. Parmi les patients présentant une réponse clinique à la semaine 4,

48 % avaient été préalablement exposés à un autre traitement anti-TNF. Les taux de maintien de la rémission et de réponse sont présentés dans le tableau 3. Les résultats de rémission clinique sont restés relativement constants, indépendamment de l'exposition antérieure éventuelle à un antagoniste du TNF.

	Placebo	40 mg d'Humira toutes les deux semaines	40 mg d'Humira toutes les semaines
Semaine 26	N = 170	N = 172	N = 157
Rémission clinique	17 %	40 %*	47 %*
Réponse clinique (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patients en rémission sans corticoïdes depuis \geq 90 jours ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Semaine 56	N = 170	N = 172	N = 157
Rémission clinique	12 %	36 %*	41 %*
Réponse clinique (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patients en rémission sans corticoïdes depuis \geq 90 jours ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ pour Humira *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

** $p < 0,02$ pour Humira *versus* placebo, comparaisons appariées des pourcentages

^a Parmi ceux initialement traités par corticoïdes

Tableau 3 : Maintien de la rémission clinique et de la réponse biologique
(Pourcentage de patients)

Parmi les patients non répondeurs à la semaine 4, 43 % des patients recevant un traitement d'entretien par Humira ont présenté une réponse à la semaine 12 contre 30 % des patients recevant le placebo en traitement d'entretien. Ces résultats suggèrent que certains patients n'ayant pas répondu à la semaine 4 bénéficient de la poursuite du traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement au-delà de 12 semaines n'a pas généré significativement plus de réponses.

3/ Certolizumab pegol (Cimzia®)

a. Indications et efficacité

Le certolizumab pegol (Cimzia®) agit en inhibant une protéine produite en excès au cours de la maladie de Crohn, le TNF α . Le TNF α est produit par les cellules de l'organisme et favorise l'inflammation, en participant à la lutte contre certaines infections. L'adalimumab est un anticorps monoclonal, c'est-à-dire une molécule très ciblée, produite grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF α . On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine et une petite proportion (5%) provenant de souris. Lorsque l'on effectue une injection de certolizumab pegol, il reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois, avant d'être détruit.

Au cours de la maladie de Crohn de l'adulte, le certolizumab pegol a fait l'objet de plusieurs études le comparant au placebo (médicament inerte). Bien que la plupart de ces travaux ait démontré qu'il était plus efficace qu'un placebo, le certolizumab pegol n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (A.M.M.) dans la maladie de Crohn au Maroc. Il est en revanche autorisé et commercialisé dans cette indication dans d'autres pays tels que les Etats-Unis, le Canada et la Suisse.

A ce jour, il n'existe pas de donnée scientifique concernant le certolizumab pegol dans la maladie de Crohn de l'enfant et dans la Rectocolite hémorragique.

b. Modalités d'utilisation

Le certolizumab pegol est administré selon un schéma initial, dit d'induction, comprenant des injections aux semaines 0, 2 et 4. Les doses administrées sont à chaque fois de 400 mg. En cas de réponse au traitement d'induction, le certolizumab pegol peut être poursuivi en traitement d'entretien par des injections régulières, toutes les quatre semaines. Ces injections pourront être rapprochées toutes les deux semaines si le médecin le juge nécessaire. [35]

Le certolizumab pegol s'administre en injection sous-cutanée (SC). Chaque flacon est dosé à 200 mg. Le traitement se présente sous la forme d'une poudre qui doit être reconstituée avec son solvant juste avant l'injection. Cette reconstitution est réalisée à la pharmacie et est d'environ une heure. [36]

4/Le golimumab (Simponi®)

a. Indications et efficacité

Le golimumab (Simponi®) agit en inhibant une protéine produite en excès au cours des maladies inflammatoires intestinales, le TNF α . Le TNF α est produit par les cellules de l'organisme et favorise l'inflammation, en participant à la lutte contre certaines infections. Le golimumab est un anticorps monoclonal, c'est-à-dire une molécule très ciblée, produite grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF α . On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine et cet anticorps est humanisé à 100%. Lorsque l'on effectue une injection de golimumab, celui-ci reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois avant d'être détruit. Le

golimumab fait partie de la famille des traitements anti-TNF, comme l'infliximab (Rémicade®) ou l'adalimumab (Humira®). Au cours de la rectocolite hémorragique de l'adulte, l'efficacité du golimumab a été démontrée en comparaison au placebo (médicament inerte). Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) au Maroc en 2017, dans la rectocolite hémorragique modérée à sévère, après échec des traitements conventionnels (corticoïdes, azathioprine, 6-mercaptopurine). Le golimumab n'a pas fait l'objet d'études dans la maladie de Crohn justifiant l'absence d'AMM dans cette indication. Aucune donnée n'est actuellement disponible chez l'enfant. Le golimumab a obtenu d'autres AMM pour des maladies rhumatologiques inflammatoires chroniques : la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique.

b. Modalités d'utilisations

Le golimumab est administré par voie sous-cutanée selon un schéma initial, dit d'induction, comprenant une injection initiale de 200 mg (2 injections de 100 mg) puis de 100 mg après 2 semaines. Par la suite le rythme d'administration est d'une injection toutes les 4 semaines. La dose d'entretien est variable en fonction du poids : 50 mg toutes les 4 semaines pour les sujets pesant moins de 80 kgs, 100 mg toutes les 4 semaines en cas de poids supérieur ou égal à 80 kgs. Il existe deux formulations dosées à 50 mg et à 100 mg avec pour chacune une présentation sous forme de seringue et de stylo autoinjectable. Le médicament doit être conservé dans le bas du réfrigérateur (4°C) et sorti 1 heure avant l'injection (pour éviter la douleur lors de l'injection). Le traitement peut être administré à domicile par une infirmière,

ou par le malade lui-même ou son entourage après une formation à la technique des injections. [37]

c. Essais cliniques

Le golimumab (SIMPONI) en injection sous-cutanée a été évalué dans le traitement d'induction et d'entretien de la RCH dans deux études contrôlées versus placebo, randomisées, en double aveugle.

Les patients inclus avaient une forme d'activité modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 et un sous-score endoscopique ≥ 2 points) malgré un traitement par corticoïdes, 5 ASA et/ou immuno-modulateurs, et n'avaient jamais été traités par des biothérapies.

La première étude a évalué l'effet du golimumab en traitement d'induction. Elle avait une méthodologie complexe, comportant une phase II de recherche de dose (n= 169 patients) au cours de laquelle 3 schémas posologiques du golimumab (100 mg à S0 et 50 mg à S2 ou 200 mg à S0 et 100 mg à S2 ou 400 mg à S0 et 200 mg à S2) ont été comparés au placebo. En parallèle de cette phase de recherche de dose (dès l'inclusion du 170ème patient), une phase de confirmation des doses sélectionnées a été conduite (phase III). Au cours de celle-ci, 774 patients ont été randomisés pour recevoir soit 400 mg de golimumab SC à la semaine 0 et 200 mg à la semaine 2, soit 200 mg de golimumab SC à la semaine 0 et 100 mg à la semaine 2, ou un placebo SC aux semaines 0 et 2.

L'analyse principale d'efficacité a porté sur les 771 patients randomisés dans la 2ème partie de l'étude. La supériorité du golimumab au placebo a été démontrée en termes de proportion de patients ayant obtenu une réponse

clinique à S6 (critère principal) : 51,8% dans le groupe golimumab 200/100 mg (seule posologie retenue par l'AMM) versus 29,7% dans le groupe placebo, $p < 0,001$, soit un bénéfice absolu de 22,1%. La proportion de répondeurs a été de 55% dans le groupe golimumab 400/200 mg et de 29,7% dans le groupe placebo ($p < 0,001$, soit un bénéfice absolu de 25.3%)

La deuxième étude a évalué le golimumab en tant que traitement d'entretien. Elle a inclus 464 patients ayant obtenu une réponse clinique après le traitement d'induction. Ces patients ont été randomisés pour recevoir le golimumab 50 mg, 100 mg ou un placebo, administrés par voie SC toutes les 4 semaines. La proportion de patients ayant une réponse clinique maintenue jusqu'à la semaine 54 a été de 50,6% dans le groupe golimumab 100 mg ($p < 0,001$ versus placebo, différence absolue de 19,2%), de 47,1% dans le groupe golimumab 50 mg ($p = 0,010$ versus placebo, différence absolue de 15,7%) et de 31,4% dans le groupe placebo.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans la RCH, les événements indésirables les plus fréquemment associés au golimumab ont été les infections et des troubles gastro-intestinaux. Cependant, les données de tolérance à long terme sont limitées. Aussi, l'EMA a souhaité la mise en place de deux registres de suivi des patients traités dans cette nouvelle indication.

5/ Les anti TNF α biosimilaires

a. Définition

Selon la définition de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), c'est un médicament similaire à un médicament biologique (substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant, ou dérivée de ceux-ci) de référence qui a déjà été autorisée en Europe. Les médicaments biosimilaires sont évalués par l'agence européenne des médicaments (EMA). Ils doivent avoir des propriétés physicochimiques et biologiques similaires, la même substance et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence. Enfin, l'efficacité et la sécurité d'emploi doivent être équivalentes au médicament de référence. La production des médicaments biologiques est complexe. Elle repose sur des organismes vivants qui ont une variabilité intrinsèque pouvant entraîner des différences de fabrication (parfois entre des lots de produits de la même marque) et par conséquent, de propriétés cliniques. Si bien que le principe de substitution, valable pour les génériques, ne s'applique pas aux biosimilaires. C'est pourquoi l'EMA a délivré une autorisation de mise sur le marché (AMM) sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques, pas seulement sur la bioéquivalence, comme c'est le cas pour les génériques. Le biosimilaire de l'infliximab a une structure moléculaire très proche de celle du Remicade. Des différences de fucosylation entre les deux molécules ont été mises en évidence, pouvant diminuer l'affinité du biosimilaire pour le récepteur au Fc. Cependant, les propriétés physico-chimiques, l'activité biologique, la pharmacocinétique, la toxicité chez l'animal et chez le volontaire sain sont similaires entre le Remicade et le biosimilaire de l'infliximab. [38]

b. Les anti-tnf biosimilaires

-INFLECTRA (Infliximab)

INFLECTRA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion est le premier biosimilaire de REMICADE (non disponible au Maroc). [39]

-Remsima (Infliximab)

Remsima 100 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion (disponible au Maroc). [40]

Les deux médicaments sont identiques à REMICADE du point de vue du dosage, de la forme pharmaceutique, de la voie d'administration, de la composition en excipients et des indications thérapeutiques.

c. A venir

Le prochain à venir est le biosimilaire de l'Adalimumab car le brevet d'invention est tombé en 2016.

d. Essais cliniques

Pour Inflectra, l'étude de bioéquivalence PLANETAS (Tableau 4) de phase I a été réalisée chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Cette population a été choisie du fait de son caractère homogène et sensible. L'étude d'équivalence clinique PLANETRA a été réalisée chez 606 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde : il n'existait aucune différence significative concernant le taux de réponse à la semaine 30 entre le groupe de patients traités par Inflectra® et le groupe de patients traités par Remicade®

que ce soit en analyse *per-protocole* ou en intention de traiter. La tolérance clinique a également été évaluée dans ces deux études : les effets indésirables fréquents et décrits dans le résumé des caractéristiques du Remicade® ont été retrouvés de façon similaire dans les deux groupes. Du fait des résultats positifs de ces deux études principales, la CHMP a remis l'AMM à l'Inflextra® en septembre 2013 ; devenant ainsi le premier biosimilaire d'un anticorps monoclonal mis sur le marché. L'AMM a été étendue à toutes les indications du Remicade® y compris dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Efficacité chez les patients avec spondylarthrite aiguë (étude PLANETAS)			
Critère de jugement principal	CT-P13 (n = 125)	RMP (n = 125)	Valeur p
Réponse ASAS20 (% de patients)			
Semaine 30	70,5	72,4	NS
Semaine 54	67,0	69,4	NS
Réponse ASAS40 (% de patients)			
Semaine 30	51,8	47,4	NS
Semaine 54	54,7	49,1	NS
Efficacité chez les patients avec polyarthrite rhumatoïde (étude PLANETRA)			
Critère de jugement principal	CT-P13 (n = 248)	RMP (n = 251)	Valeur p
Réponse ACR20 (% de patients)			
Semaine 30	60,9	58,6	NS
Semaine 54	57,0	52,0	NS
Réponse ACR50 (% de patients)			
Semaine 30	35,1	34,2	NS
Semaine 54	33,1	31,6	NS
Réponse ACR70 (% de patients)			
Semaine 30	16,6	15,5	NS
Semaine 54	16,2	15,1	NS

ASAS20 : 20 % réponse sur les Critères de Réponses de la Spondylarthrite Ankylosante
 ACR20 : 20 % réponse sur le score du Collège Américain de Rhumatologie
 NS : non significatif

Tableau 4 : Etude de bioéquivalence PLANETAS de phase I

L'étude de pharmacocinétique en double-aveugle de phase I réalisée chez 213 volontaires sains randomisés dans un bras « CT-P13 », un bras Remicade Europe ou un bras Remicade USA ne retrouvait aucune différence

significative sur les valeurs que sont l'aire sous la courbe entre le temps-zéro et l'infini, l'aire sous la courbe entre zéro et la concentration maximale détectable et la concentration maximale.

L'équivalence sur les paramètres pharmacocinétiques a été démontrée dans l'étude randomisée en double-aveugle sur 213 volontaires sains entre le CT-P13 et le médicament de référence.

Le Remsima® est le deuxième biosimilaire à avoir obtenu l'AMM en septembre 2013 se basant sur un dossier préclinique et clinique identique à celui de l'Inflixtra® basé sur les deux principales études. Une étude récente s'intéresse à l'immunogénicité du Remsima® : les anticorps anti-Remicade® reconnaissent et inhibent le Remsima® au même degré suggérant une immunogénicité similaire de ces deux médicaments. A l'inverse les anticorps anti-Humira® ne réagissent ni avec le Remicade® ni avec le Remsima®.

Une notion perturbant actuellement le monde de la gastro-entérologie est la population choisie par les études PLANETAS et PLANETRA qui ne comportent pas de patients atteints de MICI. Comment peut-on prescrire un médicament qui n'a pas été testé sur nos propres patients ?

L'équivalence prouvée en termes de propriétés physico-chimiques et d'efficacité clinique entre Remicade® et ses deux biosimilaires justifie l'extension de l'AMM. L'année 2015 a vu fleurir un florilège d'études visant à démontrer l'efficacité et la tolérance des biosimilaires chez des patients atteints de MICI. Une première série de cas sur 17 patients coréens naïfs d'anti TNF alpha, une étude de cohorte rétrospective coréenne publiaient déjà au cours du

premier semestre des résultats en faveur d'une équivalence entre biosimilaire et médicament de référence. En juillet 2015, les premières données prospectives d'une équipe hongroise confirmaient la similarité, suivies par une étude norvégienne sur 46 patients atteints d'une maladie de Crohn et 32 patients atteints d'une rectocolite hémorragique et enfin, une large étude norvégienne, observationnelle et multicentrique comprenant 210 patients consécutifs naïfs ou non naïfs vis-à-vis du Remicade®. Dans cette dernière étude, la réponse clinique, la rémission clinique, la réponse biologique à la semaine 2 puis la rémission sans corticoïdes à la semaine 30 étaient évaluées, confirmant l'efficacité du CT-P13 et les évènements indésirables étaient dépistés jusqu'à la semaine 30 sans que d'éléments discordants sur la tolérance ne soient mis en évidence. Une étude de cohorte en population pédiatrique en induction ou en réalisant un switch du médicament de référence vers le CT-P13 retrouvait des résultats similaires.

D. Effet secondaire et Réactions au traitement

1/ Réactions à l'infliximab

On différencie deux types de réactions à l'infliximab selon leur délai de survenue par rapport à la perfusion :

- Les réactions d'hypersensibilité immédiate surviennent pendant ou au décours proche de la perfusion habituellement dès les premières minutes de début de la perfusion. [29]
- Les réactions d'hypersensibilité retardée arbitrairement apparaissent au moins 24-48 heures après. Elles surviennent en pratique dans un délai de 1 à 14 jours après la perfusion. [41] Les symptômes sont ceux d'une maladie sérique et associent de la fièvre, des arthralgies, des myalgies et parfois un rash.

2/ Réactions à l'adalimumab

Des réactions locales au point d'injection sont observées chez 15 % des malades traités par adalimumab. Il s'agit le plus souvent d'une douleur et/ou prurit au site de l'injection, parfois d'une rougeur. Ces manifestations sont de courte durée, le plus souvent légères et ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

3/ Risque infectieux

Les MICI constituent en soi une situation d'immunodépression

-Infection banale chez un malade immunodéprimé

Dans l'ensemble donc, les malades recevant un anti-TNF ne font pas plus d'infection banale que les autres, mais des infections qui sont plus graves, et ce d'autant qu'ils sont âgés (> 65 ans).

-Infections opportunistes (IO)

Il s'agit d'une infection occasionnée par un micro-organisme qui n'a pas ou peu d'effet pathogène en situation normale, mais qui est responsable d'une infection grave à la faveur d'une autre affection ou de son traitement. [42]

Le risque d'IO n'est pas l'apanage des anti-TNF. Il existe quel que soit l'immuno-modulateur : corticoïde, immunosuppresseur ou anti-TNF.

La tuberculose représentait de très loin la première cause d'IO.

Parmi les autres IO recensées, il faut souligner la fréquence des infections virales par les virus du groupe herpès (HSV, VZV, EBV et CMV), qui sont heureusement plus souvent des réactivations que des primo-infections qui peuvent alors être très sévères.

Plusieurs micro-organismes occasionnant des pneumopathies parfois graves ont été détectés chez des malades sous anti-TNF, au premier rang desquels figure *Legionella pneumophila*. *Listéria monocytogenes*, est cause d'infections graves sous anti-TNF et à l'instar des femmes enceintes, les patients doivent éviter la viande insuffisamment cuite, la charcuterie et les produits laitiers non pasteurisés. [43]

4/ Risque de maladies inflammatoires induites par les anti-TNF

* Manifestations dermatologiques paradoxales :

-20 % des malades développent des lésions dermatologiques sous anti-TNF.

- des infections cutanées opportunistes (candidose, réactivation HSV ou VZV, etc.) et des vascularites, des éruptions eczématiformes et/ou psoriasiformes ont été observées. [44,45]

* Manifestations auto-immunes :

Plusieurs études ont déjà montré par le passé que les malades traités par anti-TNF développaient des auto-anticorps, en particulier des anticorps antinucléaires (AAN) et des anti-DNA. La survenue de ces anticorps est habituellement asymptomatique et n'est pas chez ces patients, une raison d'arrêt du traitement anti-TNF. La survenue de manifestations articulaires isolées voire d'un véritable lupus induit est en revanche rare et pose par contre le problème du maintien du traitement par anti-TNF.

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.

Cas particulier des Lupus induits et lupus like syndrome : TAILS (TNF alpha antagonist induced lupus like syndrome) :

La survenue d'un lupus induit est rare chez moins de 1 % des patients. Il peut s'agir de lupus cutané chronique, de lupus subaigu, de lupus érythémateux aigu disséminé. Les anti-TNF les plus souvent impliqués sont l'infliximab et l'etanercept. Les symptômes peuvent apparaître de 1 à 48 mois après le début du traitement. Les manifestations cutanées sont classiquement une urticaire, un érythème facial « en ailes de papillon », un rash maculopapulaire, une photosensibilité, une alopécie. L'atteinte viscérale grave, neurologique et rénale est extrêmement rare et non décrite à ce jour avec l'adalimumab. Les AAN et anti-DNA sont fréquemment positifs ; à l'inverse du lupus induit classique, les anti-histones sont souvent absentes. Une atteinte rénale devra être recherchée systématiquement (créatinémie, protéinurie, culot urinaire...).

6/ Manifestations neurologiques

Plusieurs cas d'aggravation ou d'apparition de maladies démyélinisantes, au premier rang desquelles la sclérose en plaques, ont été signalés chez des malades recevant des anti-TNF.

7/ Risque carcinologique

Des cas de lymphomes et de myélomes sont survenus chez des patients atteints de MC traités par infliximab. Les incidences d'apparition correspondent aux valeurs d'incidence attendues selon la littérature pour ce type de pathologie. Ce risque semble accru lors de l'association de molécules

immunosuppressives, en particulier lors de l'association d'une thiopurine à un anti-TNF α . [46]

Récemment, une méta-analyse a repris les données de 21 essais randomisés contrôlés contre placebo, ayant inclus plus de 5 000 patients atteints de MC. [47] Il n'est pas apparu de sur-risque de cancers solides, de lymphomes, d'infections sévères ni de décès chez les patients sous anti-TNF par rapport à ceux ayant reçu un placebo. Ces résultats doivent être confirmés chez des patients traités en pratique clinique pendant plusieurs années.

C. Interaction médicamenteuse

Aucune étude n'a porté spécifiquement sur les interactions médicamenteuses. Il est cependant déconseillé d'administrer de l'ABATACEPT avec un anti-TNF car il risque de majorer l'immunodépression, ainsi que le risque accru d'infections graves et de neutropénie avec l'ANAKINRA et le CANAKINUMAB. [48]

D. Bilan pré-thérapeutique

Récemment, en partenariat avec le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif (GETAID), la SNFGE a publié une Check List des mesures à respecter avant de débuter un traitement anti-TNF au cours d'une MICI. [49]

1/ Interrogatoire : vérifier l'absence de :

- Antécédent de cancer solide, hémopathie, lymphome

- Antécédent ou contact avec un cas de tuberculose

- Antécédent de sclérose en plaque, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante
- Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (Bactériennes, virales)
- Antécédent d'affection pré néoplasique (broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), oesophagite)
- Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite)
- Pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère
- Dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque
- Vaccination récente avec vaccin vivant (fièvre jaune, BCG)
- Grossesse, désir de grossesse. [50]

2/ Examen physique :

- Température
- Recherche d'un foyer infectieux
- État bucco-dentaire
- Candidose: oro-pharyngée, des plis, inter orteils

Ne pas ignorer des signes cliniques mineurs qui peuvent avoir des conséquences chez des patients immunodéprimés.

3/ Bilan pré-anti TNF:

- Hémogramme : à la recherche de leucopénie ou neutropénie.
- Electrophorèse des protéines (risque de pathologie lympho-proliférative)
- Bilan hépatique :
 - * Bilan d'insuffisance hépato-cellulaire : albuminémie, TP.
 - * Bilan de cytolysse : ALAT, ASAT.
 - * Bilan de cholestase ; phosphatases alcalines, 5' nucléotidases et gamma-glutamyltranspeptidases (GT), bilirubine conjuguée, bilirubine totale.
- Bilan inflammatoire : CRP, Vs.
- Bilan infectieux :
 - * Sérologie virales B (Ag HBs, Ac HBs et HBc, ADN viral si AgHBs+), VHC (risque de réactivation virale)
 - * Sérologie VIH, HSV, VZV, CMV (infection opportuniste)
- Bilan immunologique : Anticorps anti –DNA natif (Si Ac. Anti-nucléaire ↑) (risque de maladie auto-immune, lupus)
- Beta HCG (chez les femmes en période d'activité génitale)
- Radiographie de thorax
- Réalisation d'une intradermoréaction à la tuberculine à 5UI et d'un test Quantiferons®.

4/ Demande d'avis médicaux :

-cardiologue : Insuffisance cardiaque

-neurologue : Maladie démyélinisante sclérose en plaques

-pneumologue : pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère, IDR à tuberculine et radio pulmonaire. [51]

5/ Contrôle et mise à jour des vaccins :

Il faut penser à vérifier régulièrement que le patient ou la patiente est à jour avec ses vaccinations obligatoires (en particulier tétanos, poliomyélite) et conseillées selon le contexte.

Il est toujours possible de vacciner un patient traité par biothérapie avec un vaccin inactivé ou composé d'un antigène. Si un vaccin inactivé doit être fait chez un patient sous anti-TNF α , il pourra donc être fait à tout moment et ne nécessite pas de report de l'injection/ de la perfusion de l'anti-TNF α .

Cas particuliers :

- Vaccination contre la grippe : Elle doit être conseillée en automne.

- Vaccination contre le pneumocoque : il n'existe pas actuellement de données permettant de recommander la pratique de revaccinations dès lors que le patient a bénéficié de la séquence de vaccination suivante : une vaccination par le vaccin conjugué Prevenar13® puis une dose de vaccin polysidique non conjugué Pneumo23® au moins 2 mois après.

- Vaccins vivants atténués : ils sont contre-indiqués sous anti-TNF α , comme pour tous les traitements immunosuppresseurs, à cause d'un risque de réversion de l'atténuation du virus ou de la bactérie liée au traitement, ce qui impose une plus grande prudence.

En cas de vaccination avec un vaccin vivant atténué (Tableau 5), il faudra attendre au moins 3 semaines et idéalement 4 semaines après la vaccination avant de débiter le traitement par anti-TNF α . En pratique, la question se pose surtout pour la fièvre jaune. La notion de voyages en pays d'endémie de fièvre jaune doit donc être systématiquement évoquée avec le patient ou la patiente avant puis sous traitement. Si le patient ou la patiente est susceptible de se rendre à court ou moyen terme dans un pays où la vaccination anti-amarile est obligatoire, cette vaccination, efficace 10 ans devra être effectuée avant l'initiation du traitement par anti-TNF α . [52]

Vaccins vivants atténués	Vaccins inactivés et sous-unités
<ul style="list-style-type: none"> - Grippe saisonnière (vaccin nasal) - BCG - Rougeole-Oreillons-Rubéole - Varicelle - Rotavirus - Fièvre jaune 	<ul style="list-style-type: none"> - Grippe saisonnière (vaccin injectable) - Diphtérie-Tétanos-Polio-Coqueluche acellulaire (DTCaP) - <i>Haemophilus Influenzae</i> de type b - Hépatite B - Méningocoque C conjugué - Pneumocoque - Papillomavirus - Hépatite A

Tableau 5 : Types de vaccins vivant atténués et inactivés.

E. Contre indication

Contre-indications absolues aux anti-TNF α

Hypersensibilité au principe actif
Infection sévère, abcès
Tuberculose évolutive
Insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe NYHA III/IV)
Pathologie démyélinisante (sclérose en plaque)

Contre-indications relatives aux anti-TNF α

Sténoses symptomatiques
Patients âgés avec comorbidités
Néoplasie récente (< 5 ans)
Insuffisance cardiaque modérée
Désir de grossesse

[53]

F. Critères de choix thérapeutique

Les MICI représentent des pathologies chroniques sans, actuellement, aucun traitement médical en mesure d'obtenir une guérison complète. Le traitement reste donc actuellement purement suspensif.

Le traitement a pour objectifs : la prise en charge des symptômes digestifs et extra-digestifs lors des poussées ; le traitement des pathologies induites et le maintien de la rémission sur la période la plus longue possible. Le traitement est utilisé soit pour enrayer un épisode aigu afin d'obtenir une rémission de la pathologie (traitement d'attaque), soit pour maintenir une période de rémission la plus longue possible (traitement d'entretien).

Deux alternatives thérapeutiques sont employées au cours des MICI : le traitement médical, privilégié dans la mesure du possible et le traitement chirurgical, réservé lorsque le traitement médical seul s'avère insatisfaisant ou en cas de complications spécifiques de la pathologie (perforation, mégacôlon toxique, fistules, sténoses) nécessitant une prise en charge chirurgicale en première ligne qui sera ensuite relayée et confortée par un traitement médical d'entretien.

Les traitements utilisés pour la prise en charge des MICI dépendent de la pathologie à traiter, de la localisation des lésions, de l'évolution de la maladie, ainsi que de la sévérité et de l'étendue des lésions. D'une manière générale, les stratégies thérapeutiques sont similaires dans la MC et dans la RCH, et font appel aux mêmes médicaments. Cependant, la réponse au traitement médical est plus faible pour la MC comparativement à la RCH, induisant un recours plus fréquent à la chirurgie pour les patients porteurs de

MC. De même, la chirurgie peut être curative dans la RCH, alors qu'elle ne sera que palliative pour la MC.

Suite au diagnostic de MC ou de RCH, un traitement médical est proposé d'emblée. En fonction de la sévérité des lésions, deux types de stratégies médicales peuvent être proposés :

- La stratégie *step-up*, conventionnelle, qui représente une stratégie de prescription ascendante des traitements. Les médicaments les moins « agressifs » sont utilisés en première intention (recul important, gestion des effets indésirables ...).

En cas d'échec, un recours aux traitements de plus en plus « forts » (récents, marge thérapeutique plus étroite, rapport bénéfice/risque ...) sera envisagé. Ainsi, dans la stratégie *step-up*, les dérivés salicylés sont utilisés en première ligne de traitement. S'ils s'avèrent inefficaces ou partiellement efficaces, la prescription concomitante de glucocorticoïdes sera justifiée. Toujours selon la même approche thérapeutique, les immunosuppresseurs tels que l'azathioprine seront réservés aux patients corticorésistants ou corticodépendants. Enfin, les cas de MC résistants à un traitement par immunosuppresseur aux posologies recommandées, peuvent être pris en charge par un médicament anti-TNF α .

La « sanction » chirurgicale sera le dernier recours aux situations graves résistantes à tout traitement médical. Actuellement, la stratégie thérapeutique *step-up*, reste la prise en charge recommandée dans les MICI, par l'ensemble des collègues et consensus thérapeutiques internationaux.

- A l'inverse, la stratégie *top-down* consiste à prescrire d'emblée, lors du diagnostic, un traitement « agressif », dans le but d'obtenir une cicatrisation rapide de la muqueuse digestive.

Dans cette stratégie, les immunosuppresseurs et les anti-Tnf interviennent en première ligne de traitement de la pathologie. Cette prise en charge est actuellement étudiée lors d'essais thérapeutiques pour le traitement de la MC uniquement. Plusieurs études ont démontré un taux de rémission supérieur associé à un recours moins fréquent aux glucocorticoïdes et à la chirurgie en cas d'utilisation des médicaments anti-TNF α lors de la première poussée de MC [54]. Une meilleure cicatrisation endoscopique de la muqueuse à distance de la poussée, chez cette même population de patients, permet d'avancer l'hypothèse qu'un recours rapide aux anti-TNF α , pourrait influencer l'histoire naturelle de la pathologie. [55]

Cependant, la stratégie *top-down*, le rapport bénéfice/risque de cette stratégie reste encore à renforcer en termes d'expériences de suivi, d'apparition d'effets indésirables notamment.

Actuellement, certains facteurs prédictifs comme la nécessité d'un traitement d'emblée par corticothérapie associée à un âge jeune du patient (inférieur à 40 ans) et la présence de lésions ano-périnéales ont été identifiés comme facteur d'évolution sévère de la pathologie et permettent en conséquence de proposer de façon ciblée un traitement *top-down*. [56]

D'autres critères prédictifs sont en cours de détermination afin d'optimiser la proposition thérapeutique faite aux patients.

G. Indications

On a opté pour les recommandations d'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) Crohn 2016 et RCH 2017 ainsi que celles du groupe nationale (GN) français 2015/2016.

1/ Maladie de Crohn

1.1-Maladie de Crohn active non compliquée, de forme modérée avec facteur de mauvais pronostic

Les facteurs de mauvais pronostic ont été définis comme suit [57] : atteinte digestive haute, atteinte étendue du grêle, atteinte iléale sévère, atteinte rectale sévère, atteinte ano-périnéale, lésions endoscopiques sévères (ulcère large et/ou profond), jeune âge au diagnostic.

Le traitement de première intention proposé dans cette situation a été la corticothérapie. Pour les patients répondeurs, un traitement d'entretien par azathioprine a été préconisé. En cas d'intolérance à la corticothérapie, le GN (Groupe Nominal) a opté pour un traitement par anti-TNF alpha ou le vedolizumab pouvant constituer une alternative en cas d'intolérance ou de contre-indication. Un traitement d'entretien était préconisé en cas de réponse au traitement. En cas d'échec primaire de l'anti-TNF alpha optimisé comme pour l'échec secondaire, un dosage pharmacocinétique est préconisé.

En cas de cortico-dépendance, il n'y a pas eu consensus : 58 % du GN optant pour l'azathioprine et 41 % pour un anti-TNF alpha.

En cas de cortico-résistance, le GN a préconisé un traitement par anti-TNF alpha (vedolizumab en alternative si intolérance ou contre-indication). Le consensus n'a pas été obtenu quant à l'utilisation de l'anti-TNF alpha en monothérapie ou en combothérapie avec l'azathioprine. Un traitement d'entretien a été préconisé en cas de réponse au traitement par anti-TNF alpha. La même conduite à tenir en cas d'échec et de perte de réponse à l'anti-TNF alpha décrite plus haut a été retenue dans cette situation (dosage pharmacocinétique) (figure 8).

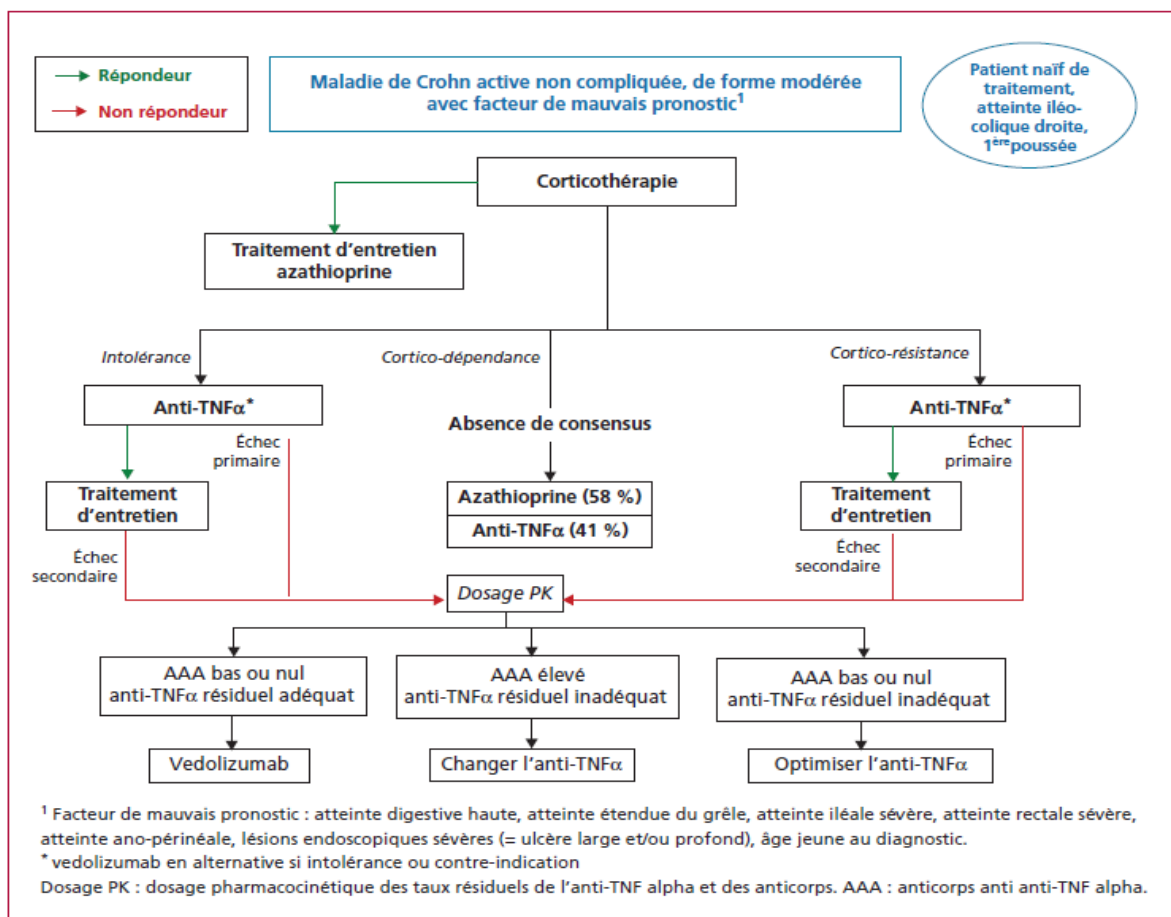


Figure 8 : Algorithme approuvé pour le traitement de la maladie de Crohn active non compliquée, de forme modérée avec facteur de mauvais pronostic.[57]

Selon l'ECCO, Une MC modérément active située dans la partie terminale de l'intestin grêle et la première partie du côlon, doit être traitée par du budésone ou des corticostéroïdes systémiques tels que la prednisolone ou la méthylprednisolone. Un traitement par anti-TNF sera prescrit aux patients qui n'ont pas répondu aux stéroïdes antérieurement ou ne les tolèrent pas. La réinstauration de stéroïdes en association avec un immunosuppresseur peut être indiquée chez les patients présentant de rares rechutes. Et chez ceux qui ne répondent pas aux stéroïdes et/ou aux anti-TNF, le védolizumab est indiqué.

1.2-Maladie de Crohn active non compliquée, de forme sévère

Dans cette situation, la corticothérapie a été proposée en première intention. En cas de succès, le GN a proposé d'introduire un traitement d'entretien par azathioprine. Le GN a décidé d'instaurer un traitement par anti-TNF en cas d'intolérance aux corticoïdes, de cortico-dépendance ou de cortico-résistance. Le consensus n'a pas été obtenu quant à l'utilisation de l'anti TNF alpha en monothérapie ou en combothérapie avec l'azathioprine [58].

Un traitement d'entretien a été préconisé en cas de réponse au traitement par anti-TNF alpha. En cas d'échec primaire de l'anti-TNF alpha optimisé ou d'un échec secondaire, le GN a préconisé de réaliser un dosage pharmacocinétique pour décider de la conduite à tenir ouvrant comme précédemment sur trois options : traitement par vedolizumab, changement d'anti-TNF alpha ou optimisation de l'anti-TNF alpha (figure9).

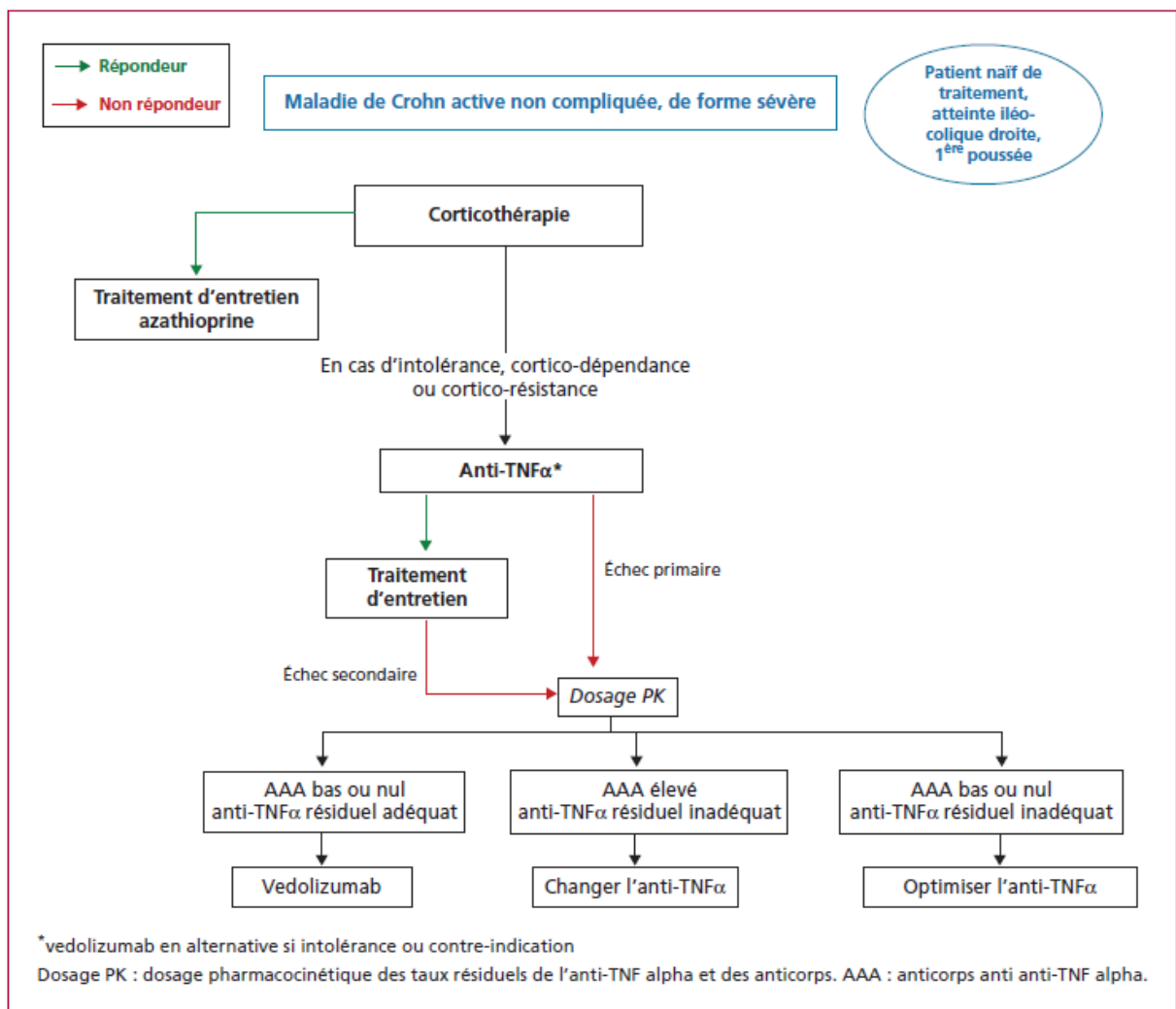


Figure 9:

Algorithme approuvé pour le traitement de la maladie de Crohn active non compliquée, de forme sévère.[57]

Selon l'ECCO Une MC active sévère, située dans la partie terminale de l'intestin grêle et la première partie du côlon, doit être traitée en premier lieu par des corticostéroïdes systémiques. Un traitement par anti-TNF est indiqué

en cas de rechute. Chez les patients qui ne répondent pas aux stéroïdes et/ou aux anti-TNF, le védolizumab est une option thérapeutique indiquée. Et chez certains patients présentant de rares rechutes, la réinstauration des corticoïdes en association avec un immunosuppresseur peut être indiquée. Enfin, une intervention chirurgicale doit être envisagée chez les patients qui ne répondent pas au traitement médical.

La MC active affectant le côlon doit être traitée par des corticostéroïdes systémiques. Pour les patients en rechute, les thiopurines, un traitement par anti-TNF ou le védolizumab sont des options indiquées ; pour ceux qui ne répondent pas au premier traitement par anti-TNF, le védolizumab peut convenir.

1.3-Maladie de Crohn ano-périnéale avec fistule basse, unique, superficielle, sans rectite ni abcès, active, en phase aiguë

Dans cette situation, le GN a considéré que le traitement était médico-chirurgical. Cependant, le consensus n'a pas été obtenu : 37 % de ses membres préconisant une antibiothérapie seule et 35 % une antibiothérapie associée à un drainage. En cas de traitement par antibiotiques seuls et de non-réponse, les experts ont proposé un drainage. En cas de réponse aux antibiotiques seuls, il n'y a pas eu de consensus : 52 % estimant que la situation ne nécessite pas de traitement et 34 % proposant l'introduction des thiopurines. Après drainage, la question du traitement de fond n'a pas obtenu de réponse consensuelle avec 42 % des participants en faveur des thiopurines et 40 % pour l'association anti- TNF alpha plus thiopurines. Lors de l'atelier, après drainage et traitement de fond, le groupe a eu à répondre à la question

du retrait ou non du séton. Il n'y a pas eu de vote sur la question, mais le groupe a estimé qu'il n'y avait pas de délai minimum pour le retrait (Figure 10).

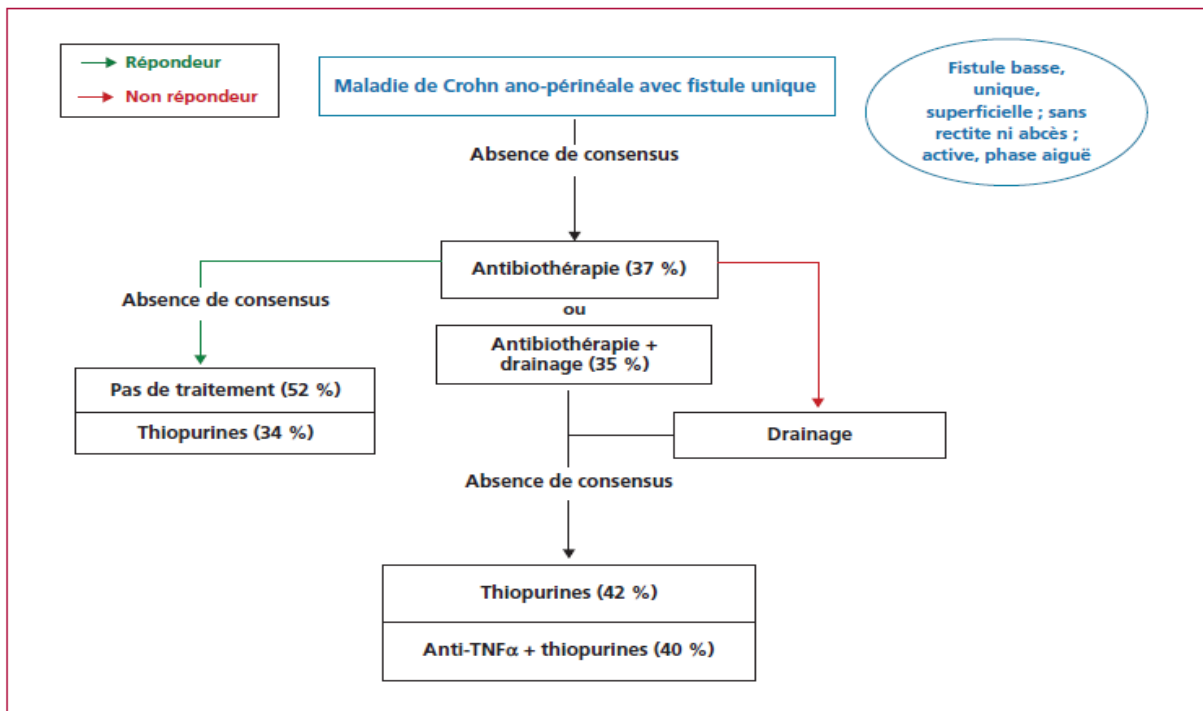


Figure 10 : Algorithme approuvé pour le traitement de la maladie de Crohn ano-périnéale avec fistule basse, unique, superficielle, sans rectite ni abcès, active, en phase aiguë. [57]

Selon l'ECCO, Les fistules simples (à un seul trajet) dans la région anale, provoquant des symptômes, doivent être traitées. La mise en place d'un séton (un drain en soie ou en latex) et d'un traitement par antibiotique (métronidazole et/ou ciprofloxacine) est l'option thérapeutique privilégiée. En cas de récurrence d'une maladie fistulisante provoquant des fistules simples et ne répondant pas aux antibiotiques, des thiopurines ou des anti-TNF peuvent

être utilisés en traitement de deuxième ligne. Pour le traitement chirurgical une simple fistulotomie peut être envisagée. La présence d'un abcès dans la région anale doit être exclue et, dans le cas contraire, celui-ci doit être drainé.

1.4-Maladie de Crohn ano-périnéale avec fistule complexe avec ou sans abcès

Initialement, la discussion s'est faite de façon distincte autour des fistules complexes sans abcès et des fistules complexes avec abcès. Le groupe de travail a décidé que la prise en charge serait la même dans les deux situations et que l'algorithme devra décrire le traitement médical et chirurgical instaurés en parallèle.

En première intention, la prise en charge proposée a comporté un drainage associé à une antibiothérapie d'une durée de deux semaines et un traitement par combothérapie (infiximab associé aux thiopurines). Il a été précisé que la chirurgie pouvait être discutée à différents niveaux de l'algorithme, ainsi qu'une stomie de dérivation en cas d'aggravation ou de syndrome septique non contrôlé par les antibiotiques.

En cas de réponse au traitement chirurgical, le GN, sans parvenir au consensus, tendait vers le retrait du séton (44 %) et un traitement d'épargne sphinctérienne (42 %).

En cas de réponse au traitement par combothérapie, le GN a préconisé une évaluation à 3 mois et la poursuite du traitement en cas de réponse. En cas d'absence de réponse au traitement, le GN a préconisé l'optimisation du traitement et, en cas d'échec persistant, de traiter le patient par adalimumab associé ou non aux thiopurines (figure 11).

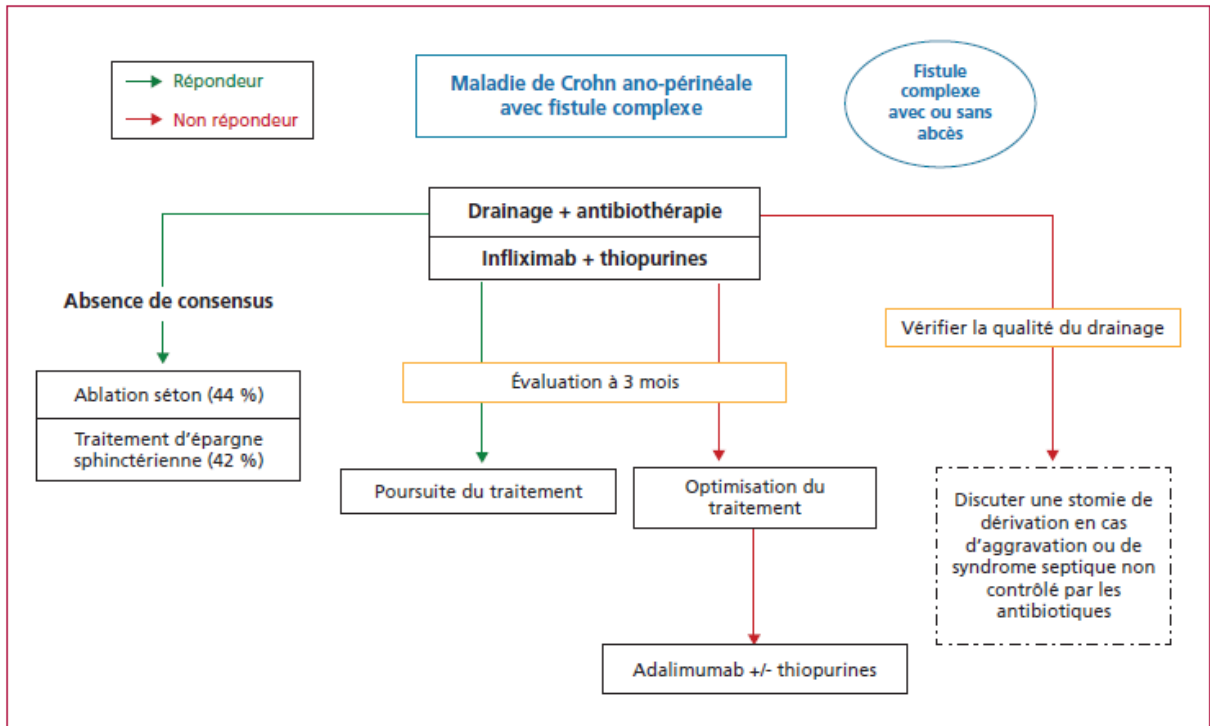


Figure 11 : Algorithme approuvé pour le traitement de la maladie de Crohn ano-périnéale avec fistule complexe avec ou sans abcès. [57]

Selon l'ECSCO, Si la MC fistulisante dans la région anale provoque des fistules complexes (c.-à-d. à plusieurs trajets), l'infliximab ou l'adalimumab peut être utilisé en traitement de première ligne après le drainage des fistules par voie chirurgicale, s'il est indiqué. Un traitement combinant de la ciprofloxacine et un anti-TNF améliore le résultat à court terme.

Pour améliorer l'effet d'un traitement par anti-TNF dans la MC fistulisante avec des fistules complexes une association d'anti-TNF et de thiopurines peut être envisagée.

1.5-Maladie de Crohn compliquée avec abcès intra-abdominal drainable, diagnostiquée par IRM ou TDM

En première intention, le GN a préconisé une antibiothérapie et le drainage, si possible par voie radiologique.

La réponse au traitement a été définie par la disparition de l'abcès et la réalimentation du patient ; la non réponse au traitement par la persistance de l'abcès. En cas de réponse à l'antibiothérapie associée au drainage, le schéma thérapeutique proposé distinguait deux cas de figure : une atteinte iléale courte (< 30 cm) d'une part et, une atteinte iléale longue (> 30 cm) associée ou non à une atteinte du côlon. Les votes du GN ont abouti à préconiser le traitement par anti-TNF alpha du patient dans ces deux situations.

En cas de persistance de l'abcès, il n'y a pas eu de consensus et 56 % des participants au vote ont proposé une deuxième tentative de drainage de l'abcès alors que 44 % ont proposé une résection chirurgicale sans nouvelle tentative de drainage (figure 12).

Selon l'ECCO, Une MC active de l'intestin grêle peut être accompagnée d'un abcès abdominal. Celui-ci doit d'abord être pris en charge par des antibiotiques, un drainage chirurgical ou une ponction. Si nécessaire, cette intervention peut être suivie d'une résection après cicatrisation de l'abcès.

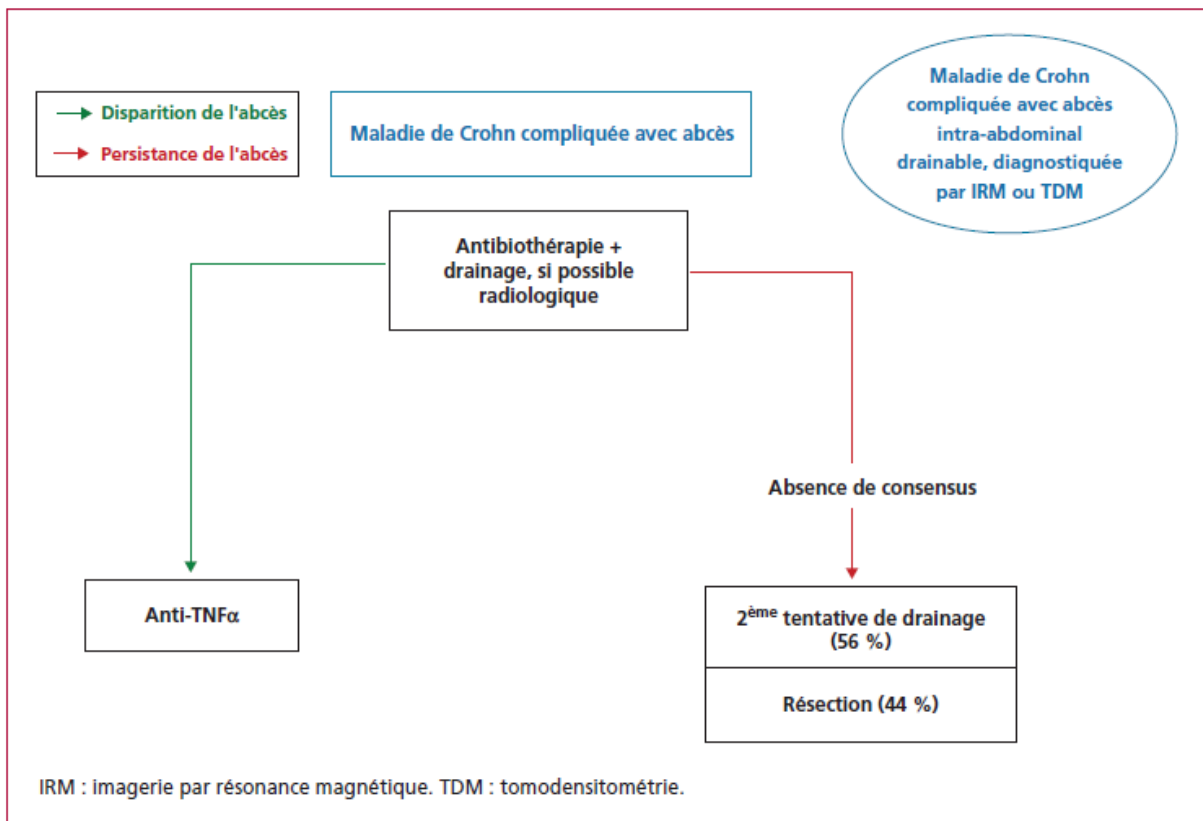


Figure 12 : Algorithme approuvé pour le traitement de la maladie de Crohn compliquée avec abcès intra-abdominal drainable, diagnostiquée par IRM ou TDM. [57]

1.6-Maladie de Crohn avec sténose intestinale

Les experts ont distingué deux situations : une sténose à prédominance inflammatoire et sténose à prédominance non inflammatoire. Ils ont cependant reconnu que cette distinction était théorique et qu'en pratique il était difficile de classer avec certitude les patients dans un cas ou dans l'autre. Dans le cas des sténoses inflammatoires, ils ont préconisé le traitement du patient par anti-TNF alpha. Dans le cas des sténoses non inflammatoires, les experts ont distingué les sténoses courtes (< 5 cm) et les sténoses longues (plus de 5 cm), symptomatiques et asymptomatiques.

Pour les sténoses courtes symptomatiques, le GN propose une dilatation endoscopique, alors que pour les sténoses courtes asymptomatiques, il préconise une simple surveillance.

Pour les sténoses longues symptomatiques, le GN propose la chirurgie, alors que pour les sténoses longues asymptomatiques, il n'y a pas eu consensus : 62 % du GN a opté pour une surveillance et 38 % pour un traitement médical par anti-TNF alpha.

La conduite à tenir en cas de réponse à l'anti-TNF alpha n'a pas été discutée. La prise en charge pourra être modulée selon les résultats de CREOLE (ClinicalTrials.gov No. NCT01183403), étude prospective observationnelle multicentrique initiée par le GETAID. Cette étude a permis la construction d'un score clinico-radiologique prédictif de la réponse à un traitement par adalimumab chez les patients atteints de MC avec sténose symptomatique de l'intestin grêle [60].

En cas de perte de réponse aux anti-TNF alpha, une optimisation du traitement a été préconisée. En cas de non-réponse, les experts ne sont pas parvenus à un consensus, 55 % préconisant le traitement par vedolizumab et 45 % la chirurgie (figure 13).

Selon l'ECCO, si un patient présente une MC limitée à la partie terminale de l'intestin grêle et la première partie du côlon, ne répond pas aux corticoïdes et manifeste des symptômes d'occlusion tenaces, il doit être opéré. Il en va de même pour les patients souffrant d'une occlusion sans inflammation. Cependant, si le patient a déjà subi une résection iléo-cæcale et

a développé une sténose anastomotique, une dilatation endoscopique peut être tentée avant de passer à la résection intestinale.

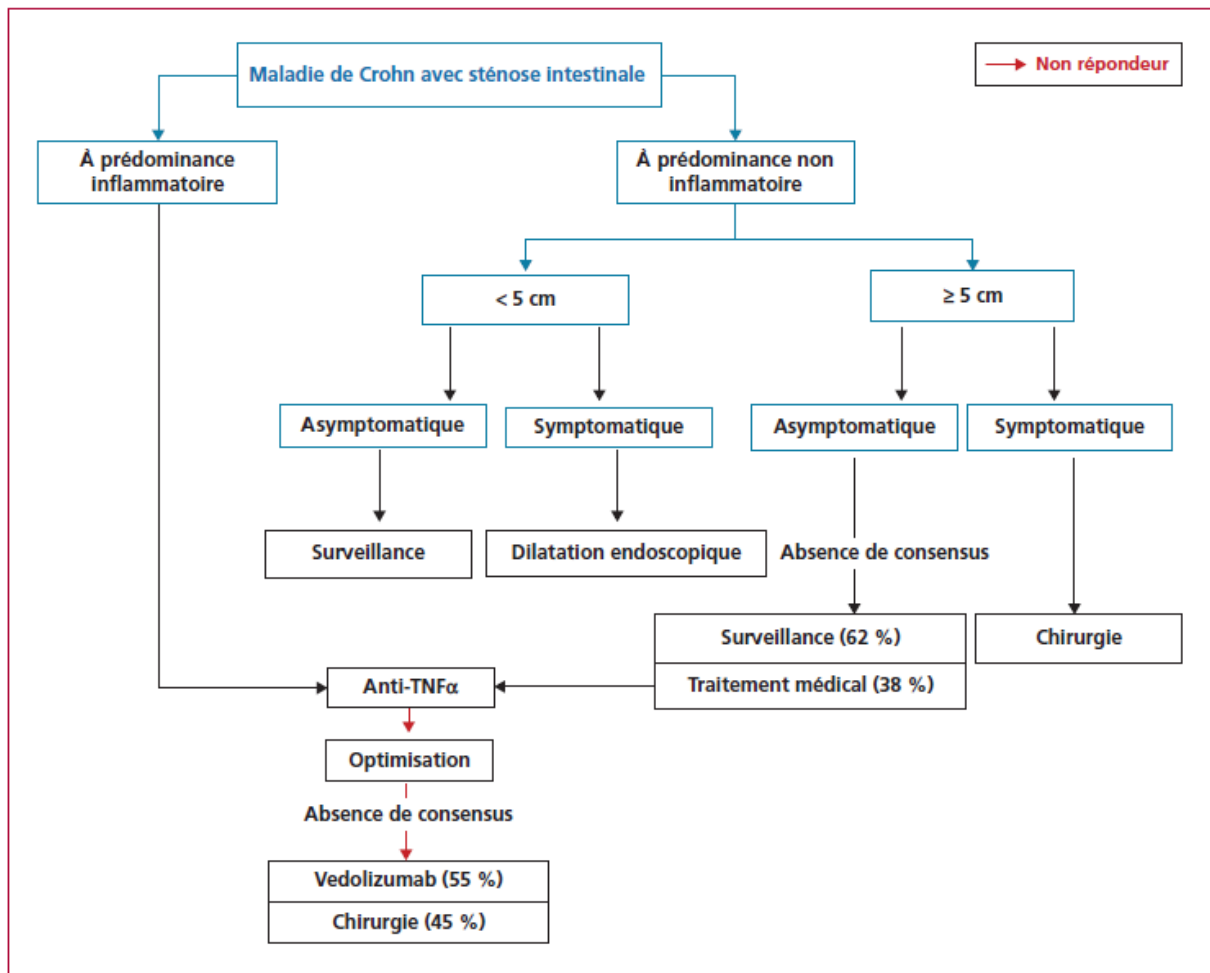


Figure 13 : Algorithme approuvé pour le traitement de la maladie de Crohn avec sténose intestinale. [57]

1.7-Maladie de Crohn en post-chirurgie

La prise en charge est décidée à 15 jours du geste chirurgical et dépend de la présence, ou non, de facteurs de risque de récurrence : tabagisme actif, antécédent de résection intestinale pour maladie de Crohn, phénotype fistulisant (B3 selon la classification de Montréal), longueur de résection intestinale (> 50 cm). Les trois situations suivantes ont été discutées : i) sans facteur de risque ; ii) un facteur de risque ; iii) au moins deux facteurs de risque. En l'absence de facteur de risque aucun traitement n'est préconisé. En présence d'un facteur de risque, les thiopurines ont été recommandées. En présence d'au moins deux facteurs de risque de récurrence, un anti-TNF alpha (vedolizumab en alternative si intolérance ou contre indication) a été proposé. Dans cette dernière situation, un anti-TNF alpha seul était préféré par 64 % des experts, une combothérapie par 11 % et les thiopurines seules par 24 %.

Au total il y a eu un consensus (75 %) pour mettre en place un traitement par anti-TNF alpha mais sans consensus pour la monothérapie ou la combothérapie. Après cette première prise en charge, l'état du patient est évalué à 6 mois. Le groupe a défini la récurrence endoscopique, par un score de Rutgeerts supérieur ou égal à 2 objectivée par iléo-coloscopie à 6 mois de l'intervention chirurgicale. En l'absence de récurrence, le GN a préconisé de poursuivre le traitement ou la simple surveillance en cours. En cas de récurrence, la décision thérapeutique dépendait du traitement initial prescrit après le geste chirurgical : en l'absence de traitement, le GN n'est pas parvenu à un consensus, 54 % optant pour les thiopurines et 45 % pour un anti TNF alpha (vedolizumab en alternative si intolérance ou contre-indication) ; en cas de

traitement postopératoire initial par les thiopurines optimisées, le GN a voté a 64 % pour une combothérapie et a 35 % pour un anti-TNF alpha seul, soit 99 % des votes en faveur d'un anti-TNF alpha (vedolizumab en alternative si intolérance ou contre-indication). Dans le cas où le patient était traité par un anti-TNF alpha en postopératoire, le consensus n'a pas été obtenu. Le GN tendait a maintenir l'anti-TNF alpha et a l'optimiser (52 %) plutôt que d'opter pour un changement d'anti-TNF alpha, une combothérapie anti-TNF alpha plus thiopurines étant préférée par 38 % des participants (figure 14).

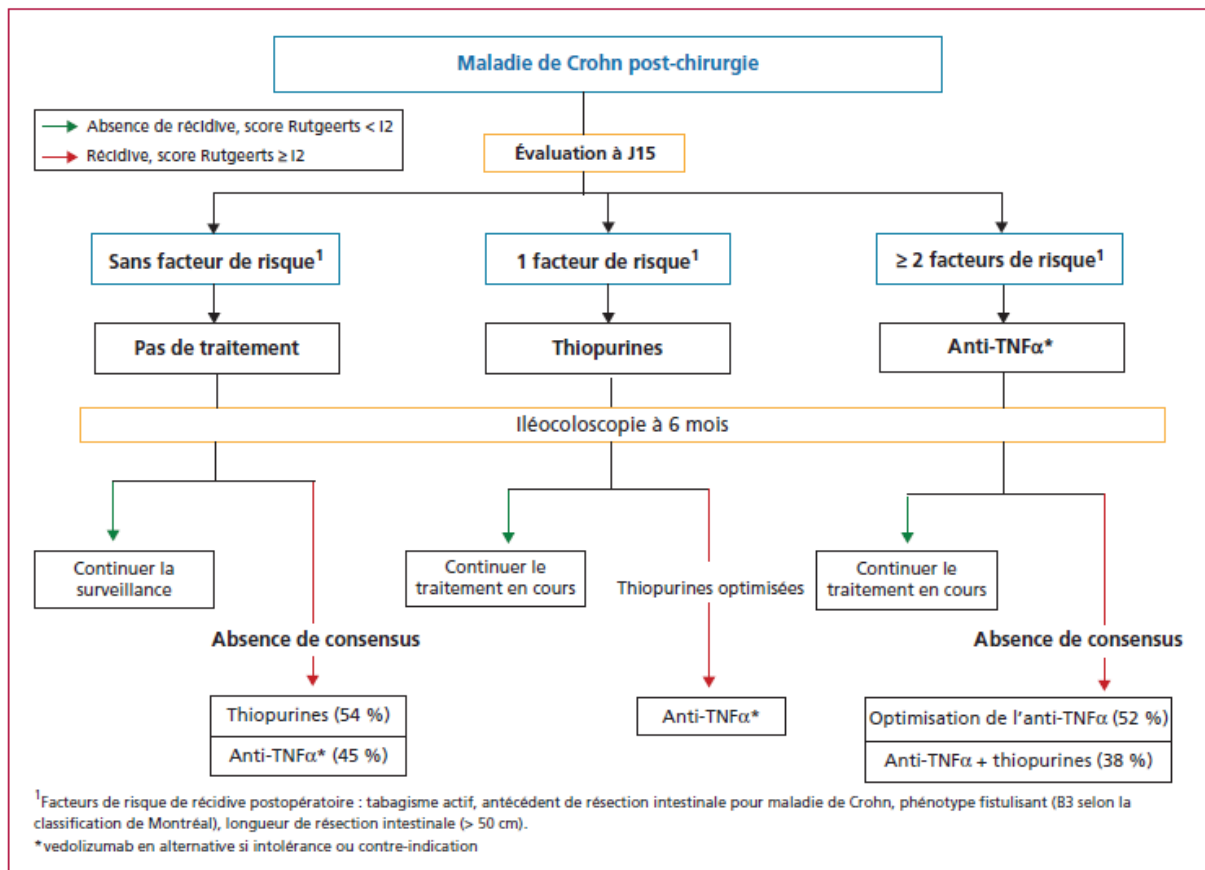


Figure 14 : Algorithme approuvé pour le traitement de la maladie de Crohn post-chirurgie. [57]

Selon l'ECCO, plusieurs études ont cherché à identifier les facteurs de risque de récurrence après une intervention chirurgicale dans la MC. Il a été observé, dans la plupart de ces études, que le tabagisme, une intervention chirurgicale antérieure (dont l'appendicectomie), les maladies perforantes, la localisation de la maladie dans la zone péri-anale et une résection importante de l'intestin grêle augmentent le risque de récurrence post-opératoire précoce. De nombreuses études ont démontré que le traitement d'entretien médical est efficace. On ne sait pas si l'âge au diagnostic de la maladie, le sexe, la durée de la maladie, les marges de résection ou le type d'intervention chirurgicale influencent le risque de récurrence. À ce jour, aucun système d'évaluation permettant de classer les personnes dans des catégories de risque élevé, moyen ou faible n'a été développé, alors que ceci serait fort utile. Les patients traités à un stade précoce avec des thiopurines ont peut-être moins de probabilités de subir une ré-intervention chirurgicale. Un traitement par anti-TNF réduit ce risque.

L'iléocoloscopie est la meilleure méthode de diagnostic de la récurrence de la maladie après une intervention chirurgicale. Elle aide à identifier si la maladie a récidivé, si elle est sévère et quelle sera son évolution clinique. Elle doit être effectuée dans les cinq années suivant l'intervention, car ses résultats peuvent influencer les décisions thérapeutiques.

Il y a de nouvelles méthodes de diagnostic, moins invasives, qui permettent d'identifier la récurrence après une intervention chirurgicale. Il s'agit de l'évaluation du taux de calprotectine fécale, de l'échographie abdominale, de l'entérographie par IRM avec un agent de contraste et de l'exploration endoscopique de l'intestin grêle par vidéo-capsule.

2/ Rectocolite hémorragique

2.1- RCH active modérée a sévère hors rectite

Le groupe de travail a discuté le cas d'un malade observant, recevant un traitement d'entretien par 5-ASA (1,6 a 2 g/j) pour une RCH et présentant une nouvelle poussée modérée définie par un score d'activité Mayo de grade inférieur ou égal à 9.

Le Groupe National (GN) a envisagé les options suivantes : Corticothérapie par voie orale seule ou optimisation du 5-ASA oral (doublement de la posologie : 4 g/j) associée à un traitement par 5-ASA topique. La seconde option a été choisie à l'unanimité. En cas de réponse a ce traitement, Le GN a opté à l'unanimité pour la poursuite du traitement à dose augmentée et, en cas d'absence de réponse après 8 semaines de traitement, pour une corticothérapie par voie orale seule.

En cas de réponse aux corticoïdes oraux, 94 % des participants ont choisi un traitement d'entretien par 5-ASA oral à la condition, toutefois, qu'il y ait moins d'une poussée tous les 2 ans. En cas d'intolérance aux corticoïdes, 91% du GN ont opté pour l'option anti-TNF alpha, le vedolizumab pouvant constituer une alternative en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'anti-TNF (en l'attente d'une plus grande expérience avec cette molécule). Le GN préconisait que le traitement soit maintenu en cas de réponse. Le vedolizumab était indiqué en cas d'échec primaire. En cas de cortico-dépendance (selon la définition de l'ECCO), il y a eu consensus du GN (95 % des votes) pour que le patient soit mis sous azathioprine à la dose de 2,5 mg/kg/j. En cas de réponse, le sevrage des corticoïdes et la poursuite de l'azathioprine ont été préconisés. En l'absence de réponse à l'azathioprine, il n'y a pas eu consensus pour le traitement à suivre, 53 % des votants ayant opté pour une

optimisation de l'azathioprine et 47 % pour une biothérapie. [61] En cas de cortico-résistance (selon la définition de l'ECCO [62]), le GN a opté à 95 % pour un anti-TNF. Le vedolizumab était indiqué en cas d'échec primaire et, en cas d'échec secondaire d'un anti-TNF, pour un dosage pharmacocinétique ouvrant sur trois options selon les résultats : passage au vedolizumab, changement d'anti-TNF ou optimisation de l'anti-TNF (figure 15).

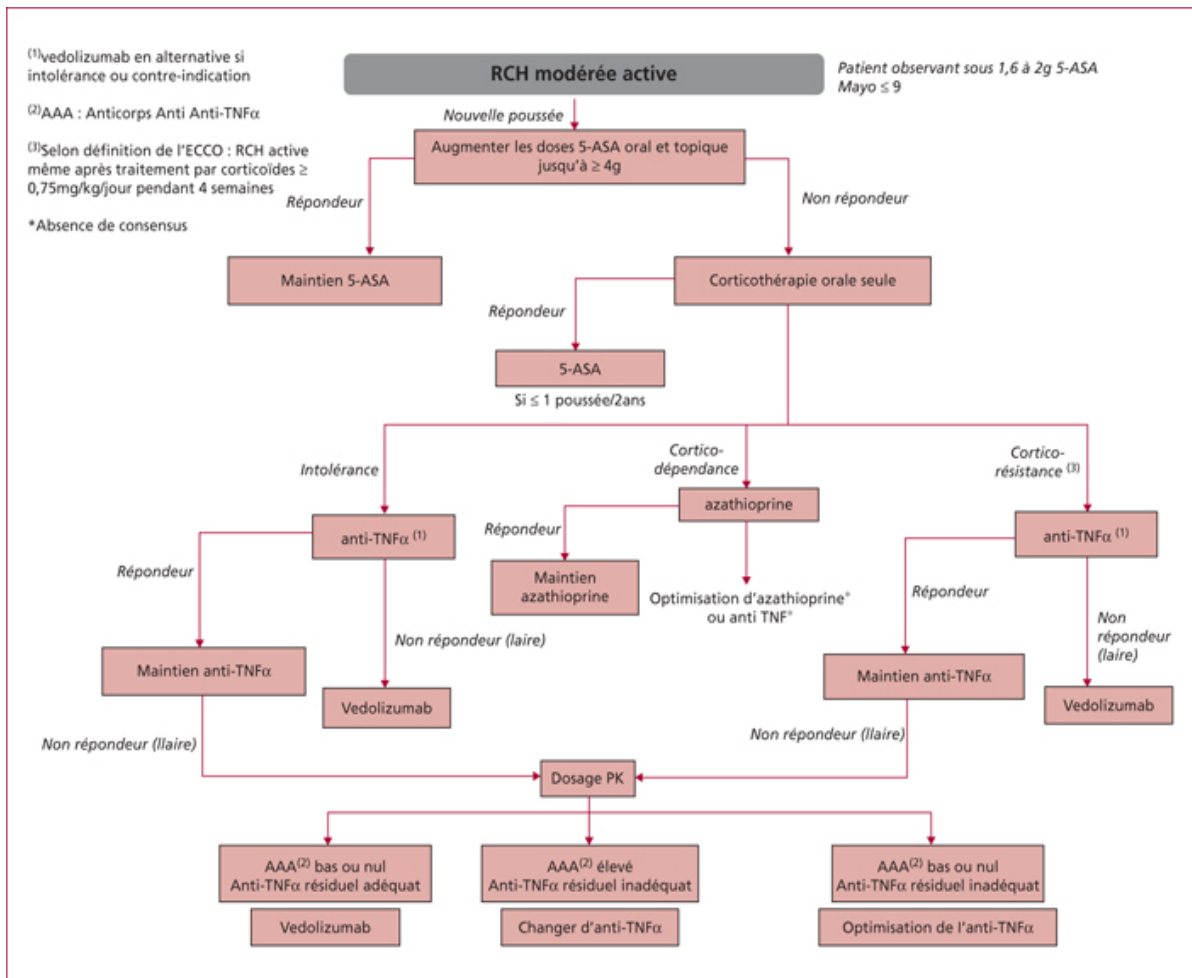


Figure 15 : Algorithme approuvé pour le traitement de la RCH modérée active. [61]

Selon l'ECCO, la RCH légère à modérément active devrait d'abord être traitée avec un lavement aminosalicylés 1g/jour combiné avec de la mésalamine orale $\geq 2,4$ g/jour. La prise quotidienne de mésalamine est aussi efficace en doses fractionnées. Les corticostéroïdes systémiques sont appropriés chez les patients ayant une activité modérée à sévère et chez ceux avec une activité légère qui ne répondent pas à la mésalamine. Une colite étendue sévère est une indication pour l'admission à l'hôpital pour un traitement intensif.

Le groupe de travail a ensuite envisagé le cas d'un malade observant, recevant un traitement d'entretien par 5-ASA(1,6 à 2 g/j) pour une rectocolite hémorragique et présentant une nouvelle poussée sévère définie par un score d'activité Mayo de grade supérieur à 9. L'algorithme de prise en charge établi pour la RCH sévère était similaire à celui de la RCH modérée avec quelques différences notamment par l'introduction de la corticothérapie pour traiter la nouvelle poussée sévère. En cas de réponse, le GN préconise un traitement d'entretien par azathioprine. En cas d'absence de réponse à l'azathioprine chez un patient cortico-dépendant, un anti-TNF est alors proposé (figure 16).

suivants : infliximab (71 %) ou ciclosporine (29 %) ou, selon le tableau clinique, chirurgie. Il a été souligné qu'une intervention chirurgicale pouvait à tout moment être nécessaire dès l'instant où apparaissent des complications telles que coelctasies, formes perforantes, etc. Il a également été précisé que les antécédents thérapeutiques interviennent dans le choix thérapeutique. En situation de traitement par ciclosporine et en cas de réponse, le GN a opté à l'unanimité pour un traitement d'entretien à l'azathioprine. En l'absence de réponse, le GN a voté à 93 % pour l'infliximab ou la chirurgie en fonction du contexte général. Une large majorité préconisait de tenter une troisième ligne par infliximab. Il a été souligné par le GN que la prise en charge de la RCH sévère aiguë doit être médico-chirurgicale au sein d'un centre de référence. Si le choix thérapeutique s'est porté sur l'infliximab, la réponse au traitement doit être vérifiée à J7.

En cas de réponse au traitement, le GN a voté à l'unanimité pour qu'une combothérapie infliximab-thiopurine soit instaurée pour une durée de 6 à 12 mois. L'arrêt éventuel d'un traitement sera alors discuté (soit infliximab, soit azathio-prine selon les résultats des dosages pharmacocinétiques). Le methotrexate peut être une alternative en cas d'intolérance aux thiopurines. En cas de non réponse au traitement par infliximab à J7, le GN a voté à l'unanimité pour une optimisation de l'infliximab, la chirurgie restant à tout moment une option si nécessaire (Figure 17).

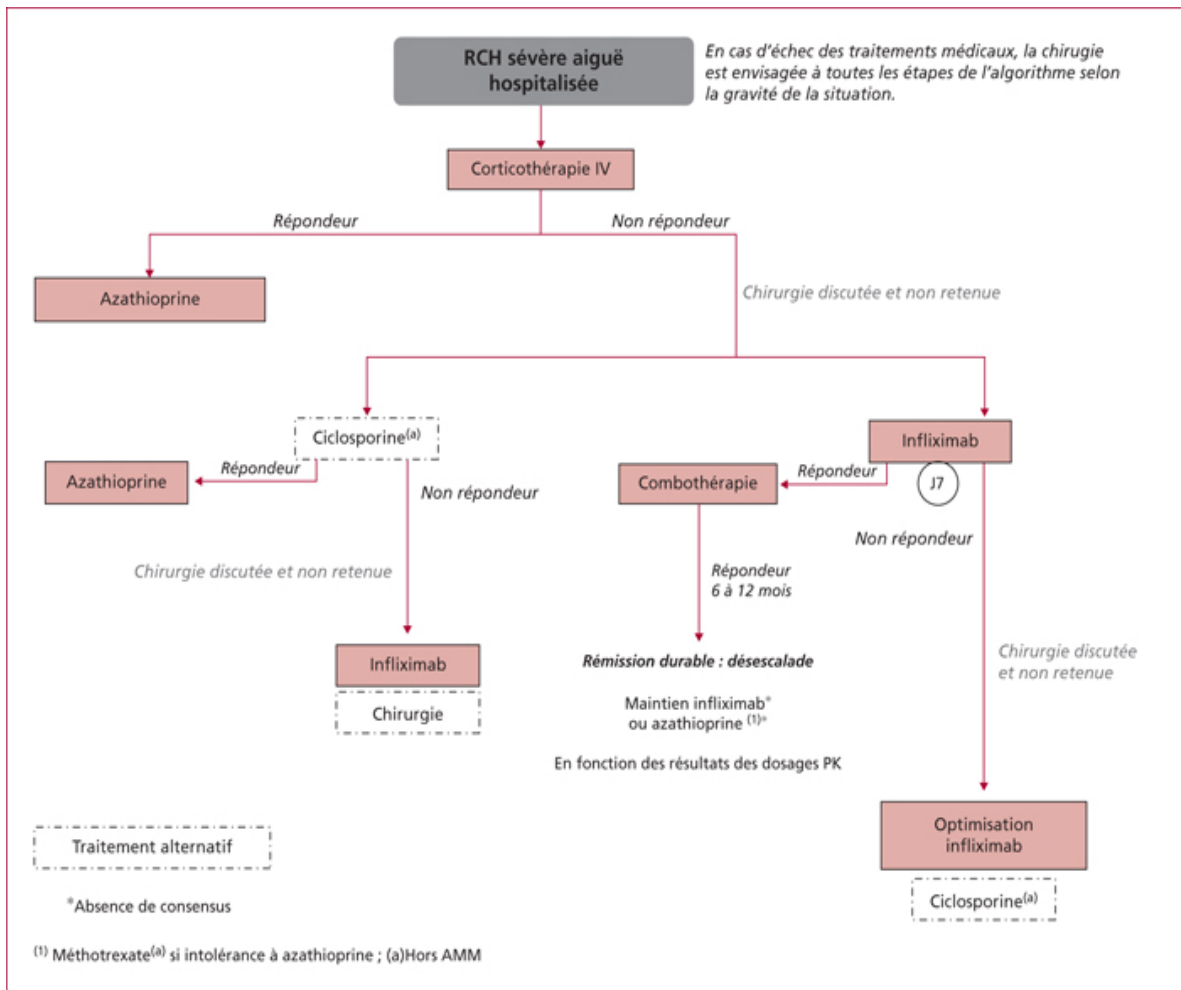


Figure 17 : Algorithme approuvé pour le traitement de la RCH sévère aiguë hospitalisée.

[61]

Selon l'ECCO, le traitement initial recommandé pour la RCH sévère est la corticothérapie en intraveineuse. La monothérapie avec ciclosporine intraveineuse est une alternative en particulier en cas d'événements indésirables graves dus aux stéroïdes. Les patients sont pris en charge conjointement par un gastroentérologue et un chirurgien colorectal.

La réponse aux stéroïdes par voie intraveineuse devrait être mieux évaluée au troisième jour. Chez les non-répondeurs, la ciclosporine, l'infliximab, ou la

chirurgie doivent être envisagés. La colectomie est recommandée s'il n'y a pas d'amélioration après 4-7 jours.

2.2-La pochite

Le GN a discuté le cas d'un patient présentant soit un premier épisode de pochite, soit une pochite récidivante. Devant un premier épisode de pochite, le GN (100 %) a opté pour une antibiothérapie de 15 jours par ciprofloxacine ou metronidazole. En cas de réponse à l'antibiothérapie, le GN (100 %) a estimé qu'il n'y avait pas d'indication à un traitement d'entretien. En cas de non-réponse à l'antibiothérapie à 7 jours, il y a eu consensus en faveur du changement d'antibiotique (70 %).

En cas de non-réponse à l'antibiothérapie et après élimination d'autres causes d'échecs, la corticothérapie est indiquée (72 %). Pour ce qui concerne la récurrence de pochite, deux cas de figure ont été distingués : moins de deux récurrences par an et plus de deux récurrences par an. Lorsqu'il y a moins de deux récurrences par an, le GN a opté à la majorité qualifiée des deux tiers pour une antibiothérapie par ciprofloxacine ou métronidazole. En revanche, lorsqu'il y a plus de deux récurrences par an, le vote en plénière n'a pas permis de décision de stratégie thérapeutique : anti-TNF (34 %), pro-biotiques (26 %), immunosuppresseur (20 %), changement de stratégie d'antibiothérapie (17 %). Les possibilités thérapeutiques sont donc à discuter au cas par cas.

En cas de pochite réfractaire aux anti-TNF optimisés, le choix thérapeutique décidé par le groupe de travail a été vedolizumab (75 %). Ce choix n'a pas été adopté en plénière par l'ensemble du groupe nominal (56 % d'accord vs. 38 % pas d'accord). Aucun nouveau vote n'a été réalisé considérant qu'il n'existe aucun rationnel scientifique pouvant étayer des

propositions thérapeutiques (études ou expérience). La transplantation fécale et le méthotrexate sont donc également des choix thérapeutiques possibles dans cette situation. L'ensemble du groupe nominal est d'accord sur le fait que tout doit être mis en œuvre afin d'éviter la chirurgie pour le patient (figure 18).

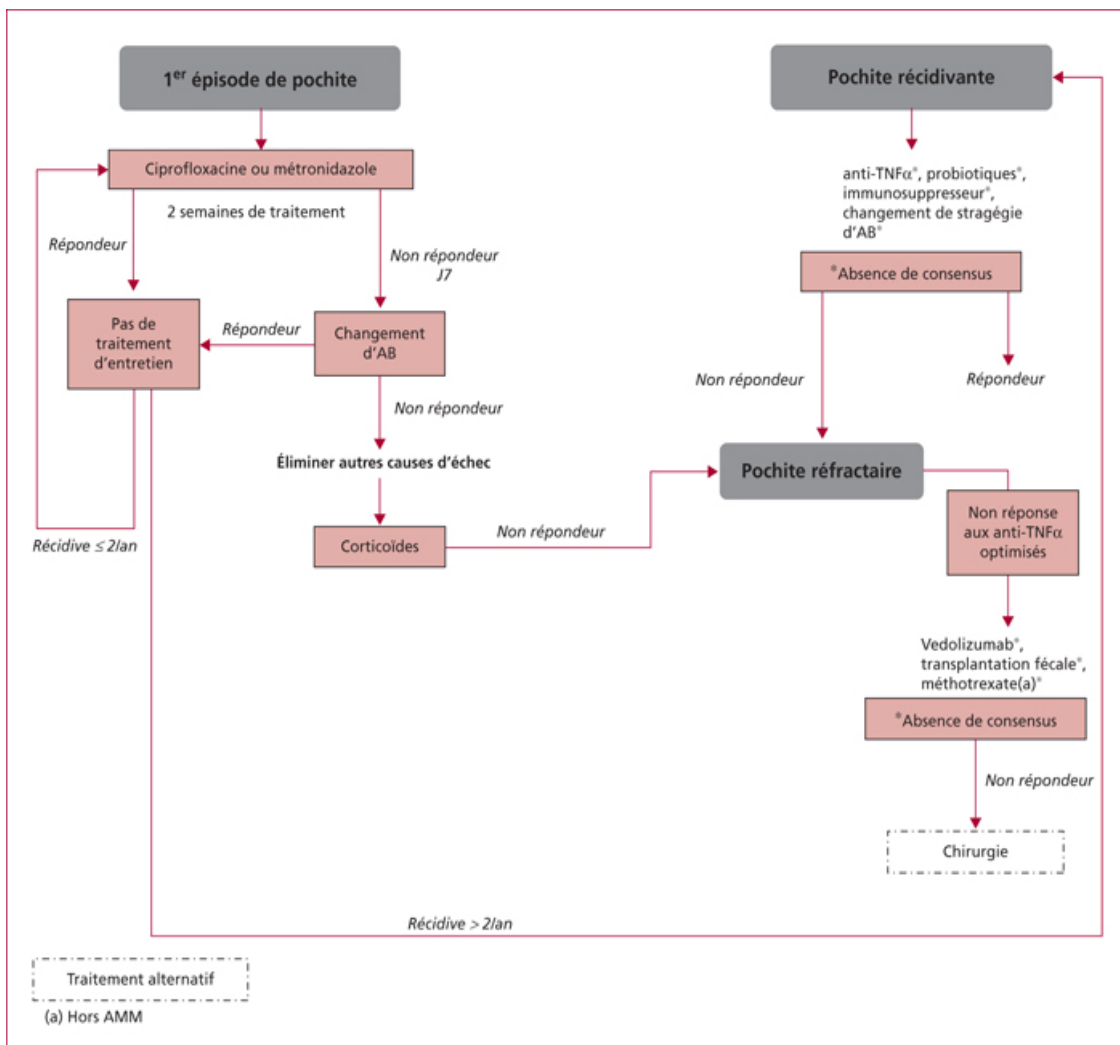


Figure 18 : Algorithme approuvé pour le traitement de la pochite. [61]

Selon l'ECSCO, Les antibiotiques sont le meilleur moyen de traiter la pouchite. Le métronidazole ou la ciclosporine sont les antibiotiques les plus couramment prescrits. Il semble que la ciclosporine soit plus efficace pour réduire les symptômes et améliorer les résultats visibles à l'endoscopie du réservoir et qu'elle provoque moins d'effets indésirables. Il faut également envisager les anti-diarrhéiques (lopéramide, par ex.) chez les patients ayant subi une anastomose iléoanale (AIA) avec réservoir iléal parce qu'ils peuvent réduire significativement le nombre de selles liquides, que ceux-ci présentent ou non une pouchite.

Une fois la rémission obtenue dans la pouchite, le traitement avec le mélange pro-biotique concentré VSL#3 contribue au maintien de la rémission. Il a été observé que l'utilisation de VSL#3 à titre préventif peut prévenir la première apparition de pouchite aiguë au cours de la première année suivant l'intervention chirurgicale : seulement 10 % des patients ayant pris du VSL#3 développent une pouchite contre 40 % sous placebo. La raison de l'efficacité du VSL#3 est en grande partie inconnue, mais on pense qu'elle est peut-être due au fait qu'il augmente la diversité bactérienne et diminue la diversité fongique dans l'AIA avec réservoir iléal.

2.3-La rectite réfractaire

La rectite réfractaire est définie comme l'absence de rémission ou d'amélioration après 2 mois de traitement par 5-ASA local, associé ou non à un traitement par salicylés oraux et un mois de traitement par stéroïde local. A ce stade, le GN a opté à 97 % pour l'azathioprine, qui sera poursuivie en cas de réponse au traitement. En cas d'échec du traitement, le GN préconise une

combothérapie anti TNF/azathioprine. En cas de réponse au traitement pendant 6 à 24 mois, l'arrêt de l'azathioprine a été voté à 97%.

En cas d'échec primaire de la combothérapie, 86 % du GN a voté pour le vedolizumab. En cas d'échec du traitement par vedolizumab, aucun consensus n'a été obtenu ; l'optimisation du vedolizumab, le traitement par methotrexate ou l'intervention chirurgicale étant des options thérapeutiques envisageables. En cas d'échec secondaire de la combothérapie, le GN a opté à l'unanimité pour un dosage pharmacocinétique, celui-ci ouvrant sur trois possibilités selon les résultats : changement d'anti-TNF, optimisation de l'anti-TNF ou vedolizumab. En l'absence de dosage, il était préconisé d'optimiser d'emblée l'anti-TNF (figure 19).

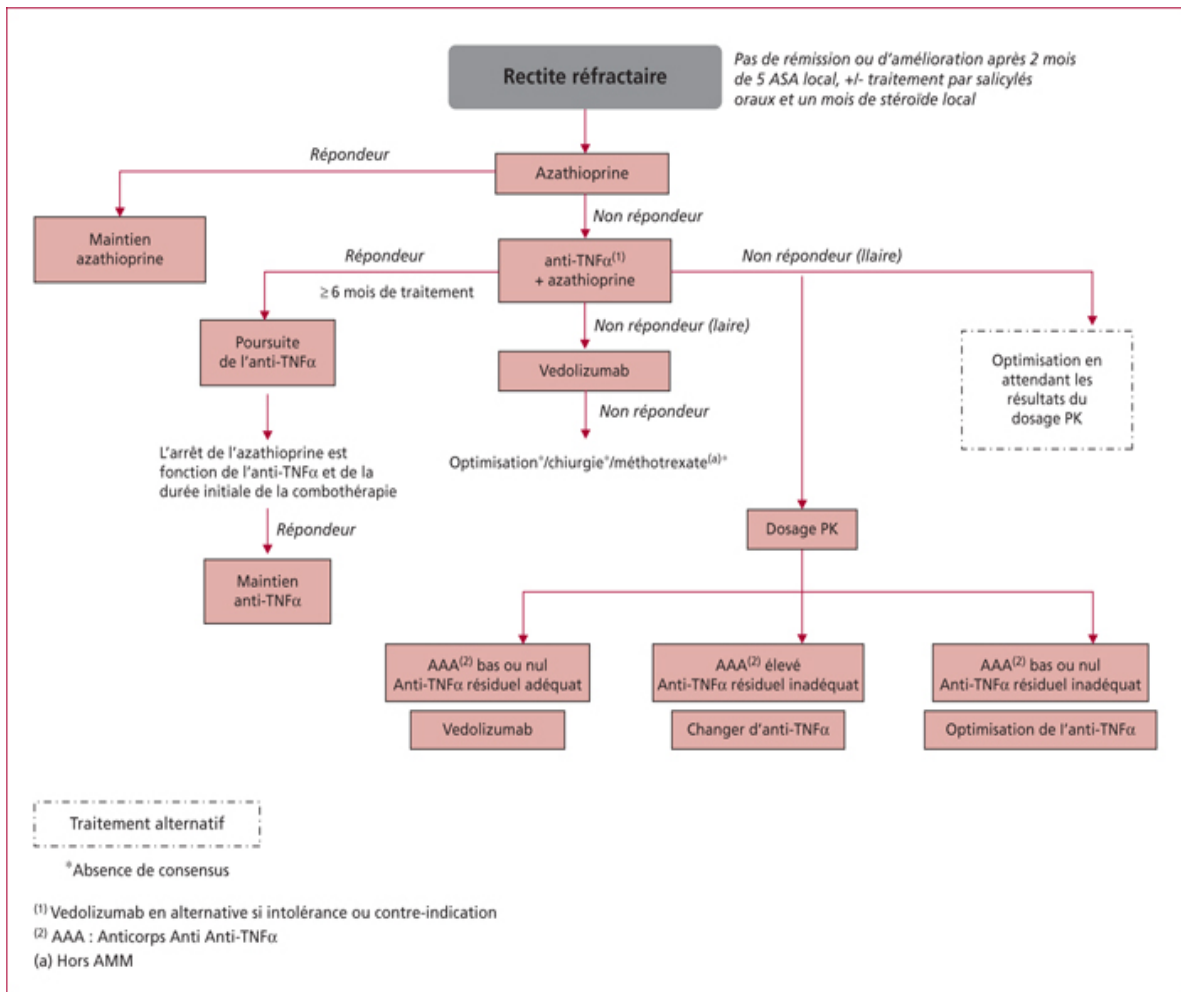


Figure 19 : Algorithme approuvé pour le traitement de la rectite réfractaire. [61]

H. Combothérapie

1/ Intérêt théorique d'une association thérapeutique :

Il est important de saisir les enjeux d'une telle association thérapeutique. De nouvelles perspectives dans la pharmacocinétique des biothérapies ont permis de mieux appréhender le potentiel d'une combothérapie. L'association médicamenteuse a en théorie pour objectif d'augmenter l'efficacité et la durée de la réponse thérapeutique aux anti-TNF α . Les raisons d'une synergie de l'association thérapeutique d'un immunosuppresseur à un anti-TNF α ne sont pas toutes complètement élucidées, mais pourraient à la fois impliquer l'effet additif de cibles thérapeutiques différentes et une interaction médicamenteuse conduisant à une amélioration des profils pharmacocinétiques.

Les deux classes thérapeutiques ont des modes d'action différents. Les immunosuppresseurs ont un effet essentiellement antiprolifératif par inhibition compétitive de la synthèse de l'ADN nécessaire à la division cellulaire avec un certain degré de cytotoxicité en particulier sur les cellules de l'immunité responsable de son effet immunosuppresseur [63]. Quant aux anti-TNF α , ils neutralisent l'action pro-inflammatoire d'une cytokine homotrimérique, le TNF α , et induisent l'apoptose des cellules activées par cette cytokine. Ainsi, en raison de modes d'action différents l'addition de leurs effets en cas de combothérapie pourrait faire espérer en théorie une efficacité accrue [64].

En pratique, le principal intérêt démontré d'une combothérapie réside dans l'interaction médicamenteuse entre les deux classes thérapeutiques, en

particulier sur la pharmacocinétique des anti-TNF α [65]. De plus en plus d'études ont observé l'existence d'une relation étroite entre les concentrations sériques des anti-TNF α (pharmacocinétique) et l'efficacité du traitement (pharmacodynamique). Dans la majorité des essais réalisés aussi bien chez les patients atteints de MICI que chez ceux atteints de polyarthrite rhumatoïde, les taux de réponses cliniques sont positivement corrélés aux taux sériques d'anti-TNF α . À l'inverse, l'absence de détection ou des faibles concentrations sériques d'anti-TNF α sont associées à des résultats cliniques médiocres. Ainsi, il existe une relation étroite entre la concentration sérique de l'anti-TNF α et les résultats cliniques (réponse clinique, rémission clinique et cicatrisation muqueuse). Plusieurs équipes se sont intéressées aux facteurs impliqués dans l'augmentation de la clairance des anti-TNF α , c'est-à-dire les mécanismes participant à l'augmentation de leur élimination et par conséquent à la diminution de leur concentration sérique. Si les facteurs individuels qui influencent la clairance des anti-TNF α sont bien connus et principalement représentés par le taux d'albumine, le poids, le sexe, le degré d'inflammation systémique, le schéma de prescription épisodique (arrêt prolongé et reprise du même anti-TNF), l'importance des concentrations sanguines en TNF α , et le type de MICI (RCH versus MC), le facteur majeur est la présence d'anticorps anti-TNF α (AAT). Ces AAT fixent les anti-TNF α et sont responsables d'une accélération de l'élimination des traitements anti-TNF α et par conséquent d'une diminution de leur concentration sanguine et de leur efficacité.

2/ Efficacité d'une combothérapie en cas de traitement par infliximab :

- Patient naïf d'immunosuppresseur

L'essai SONIC a récemment démontré l'intérêt d'une combothérapie dans la MC. Dans cet essai contrôlé en double aveugle, 508 patients naïfs d'immunosuppresseurs ou de biothérapie ont été randomisés en trois groupes pour recevoir de l'azathioprine en monothérapie, de l'infliximab en monothérapie, ou l'association des deux [66]. L'azathioprine était prescrit à la dose habituelle de 2-2,5 mg/kg et le traitement par infliximab administré selon le schéma habituel d'induction et d'entretien à la dose de 5 mg/kg/perfusion aux semaines 0-2-6 puis toutes les 8 semaines. À la semaine 26, 56,8 % des patients traités par combothérapie étaient en rémission sans corticoïde versus 44,4 % et 30 % des patients des groupes traités par infliximab et azathioprine en monothérapie ($p = 0,02$ pour la combothérapie versus IFX monothérapie, $p < 0,001$ pour la combothérapie versus azathioprine monothérapie) [66]. La différence entre les groupes persistait à 1 an. Dans l'essai SONIC, les taux de cicatrisation muqueuse définis par l'absence d'ulcération sur l'ensemble des segments digestifs à la semaine 26 parmi les patients ayant des ulcérations à l'inclusion, étaient plus élevés dans le groupe combothérapie (43,9 %) par rapport au groupe infliximab seul (30,1 %, $p = 0,06$) et au groupe azathioprine seul (16,5 %, $p < 0,001$) [66]. Mais le nombre de patients non évalués endoscopiquement à S26 et considérés comme des échecs de cicatrisation était plus important dans le groupe azathioprine (46 % versus 31 % pour l'infliximab et 29 % pour la combothérapie). Par ailleurs, il est important de préciser que les patients avaient été inclus dans l'essai en SONIC en fonction

du CDAI indépendamment de tout marqueur objectif d'inflammation. Les taux de réponses cliniques étaient similaires dans les trois groupes chez les patients sans ulcération endoscopique à l'inclusion soulignant l'importance des indications thérapeutiques. Il était confirmé dans cette étude que les patients traités par combothérapie développaient significativement moins d'anticorps anti-infliximab et présentaient une infliximabémie résiduelle plus élevée [66]. Le pendant de l'essai SONIC dans la RCH est l'étude SUCCESS. Au cours de cet essai, des patients atteints de RCH réfractaire naïfs d'anti-TNF α et majoritairement naïfs d'immunosuppresseurs (près de 10 % des patients avaient été exposés dans le passé à une thiopurine) ont été randomisés en 3 bras, azathioprine monothérapie, infliximab monothérapie ou combothérapie [67]. La proportion de malades ayant une RCH en rémission sans corticoïdes à la semaine 16 était significativement plus importante chez les patients traités par combothérapie (40 %) en comparaison aux deux autres groupes (22 % sous infliximab en monothérapie et 24 % sous azathioprine en monothérapie) [67]. Une cicatrisation muqueuse à la semaine 16, définie par un Mayo score endoscopique de 0 ou 1, était obtenue chez 63 % des patients dans le groupe combothérapie contre 55 % dans le groupe infliximab monothérapie ($p = 0,295$) et 37 % ($p < 0,0001$) dans le groupe azathioprine [67]. Il faut néanmoins souligner que le choix d'évaluer la cicatrisation endoscopique dès la semaine 16 et non à la semaine 26 dans l'essai SONIC – a pu pénaliser les résultats du groupe azathioprine. Dans l'ensemble, chez des malades jamais traités par anti-TNF ou immunosuppresseurs, que ce soit dans la MC comme dans la RCH, l'association infliximab et azathioprine est la stratégie la plus efficace.

- **Patient en échec des thérapies conventionnelles**

La situation clinique d'un patient nécessitant un traitement anti-TNF α après échec des immunosuppresseurs traditionnels est plus fréquente et pose la question de l'intérêt de la poursuite de l'immunosuppresseur après introduction de l'infliximab. Comme décrit précédemment, l'intérêt pharmacocinétique a été démontré en cas de traitement par infliximab. Dans l'étude belge, 125 patients consécutifs ont été inclus et suivis avec un monitoring sanguin de l'infliximabémie et des anticorps anti-infliximab. Il est important de souligner que le traitement par infliximab n'était pas systématiquement poursuivi dans les suites du schéma d'induction par une perfusion toutes les 8 semaines, mais selon un schéma dit « à la demande », où le retraitement était guidé par les symptômes. Ce type de traitement épisodique expose particulièrement le patient au développement d'AAT [65]. Dans cette étude, respectivement 43 % et 75 % ($p < 0,01$) des patients ont développé des AAT avec et sans immunosuppresseur [68]. Par ailleurs, la présence d'AAT ou l'association à un traitement immunosuppresseur étaient les facteurs indépendants associés à la survenue d'une réaction allergique, d'une perte de réponse définie par une rechute symptomatique et d'une augmentation des AAT. Au cours de l'essai ACCENT II évaluant l'efficacité à un an d'un traitement d'entretien par infliximab pour le traitement de la maladie de Crohn fistulante principalement ano-périnéale, 195 des 282 patients inclus et présentant une réponse clinique (diminution d'au moins 50 % du nombre de fistules actives) à la semaine 14 après un traitement d'induction par infliximab ont été assignés pour recevoir soit un placebo, soit de l'infliximab à la dose de 5 mg/kg toutes les 8 semaines [69]. La perte de réponse survenait plus précocement dans le groupe placebo (14 semaines) par

rapport au group infliximab (40 semaines), $p < 0,001$ [69]. La combothérapie n'offrait pas un bénéfice clinique supérieur à la monothérapie, en dépit d'un intérêt pharmacocinétique marqué par la diminution du taux anticorps anti-infliximab au cours du suivi. Dans une série bicentrique française rétrospective, la combothérapie augmentait de 2,6 fois la probabilité d'observer une fermeture des fistules ano-périnéales [70]. Dans la maladie luminale, plusieurs études de cohorte ou rétrospective ont observé cette augmentation de l'efficacité clinique en cas de combothérapie chez le patient en échec des immunosuppresseurs [71]. Une récente méta-analyse à partir des données individuelles des essais randomisés a évalué l'impact de la poursuite d'un traitement immunosuppresseur concomitant sur l'efficacité et la tolérance des anti-TNF dans la maladie de Crohn (MC). Les patients traités par infliximab en association à un immunosuppresseur étaient significativement plus souvent en rémission à 6 mois (OR = 1,79 ; IC 95 % [1,06-3,01]) [72]. Enfin, une série de 5 cas a soulevé l'intérêt de la réintroduction d'un traitement immunosuppresseur chez les patients ayant une perte de réponse à l'infliximab en monothérapie avec infliximabémie indétectable et présence d'AAT. Tous les patients ont restauré une réponse clinique corrélée à une diminution, voire une disparition des AAT et augmentation de l'infliximabémie après la reprise de l'immunosuppresseur [73]. Au total, concernant le traitement par infliximab, quelle que soit la situation clinique dans laquelle cet anti-TNFa est introduit, il semble exister un intérêt à l'associer à un immunosuppresseur pour en augmenter et en prolonger l'efficacité.

3/Efficacité d'une combothérapie en cas de traitement par adalimumab

Il n'existe pas d'essai randomisé de type SONIC ayant pour anti-TNFa l'adalimumab. Il n'existe pas non plus de données de cohortes sur la combothérapie avec adalimumab chez le patient naïf d'anti-TNF ou d'immunosuppresseur. Les données disponibles proviennent essentiellement des cohortes de patients en échec préalable des immunosuppresseurs et les patients naïfs dans ces études n'ont pas fait l'objet d'analyse de sous-groupe. En termes d'augmentation de l'efficacité clinique, il n'existe pas de preuve notable de l'intérêt à associer un immunosuppresseur à l'adalimumab au cours de la MC en dehors d'une étude rétrospective limitant principalement l'intérêt de la combothérapie au premier semestre de traitement par adalimumab [74]. Dans cette étude bicentrique sur 207 patients atteints d'une MC, une combothérapie pendant les 6 premiers mois de traitement par adalimumab était associée à une diminution du risque de perte de réponse à l'adalimumab et au-delà de 6 mois à une diminution du nombre de poussées de la MC [74]. Une analyse post-hoc de l'essai CHARM randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo évaluant l'efficacité d'un traitement d'entretien par adalimumab (40 mg toutes les deux semaines ou toutes les semaines) chez les patients répondeurs à un traitement d'induction par adalimumab n'a pas observé d'augmentation de la réponse ou de la rémission clinique chez les patients traités à l'inclusion par une combothérapie [75]. La méta-analyse ayant évalué à partir de données individuelles l'impact de la poursuite d'un traitement immunosuppresseur concomitant a inclus les patients des essais pivots CHARMet CLASSIC 2 (évaluation de l'efficacité d'un traitement

d'entretien par adalimumab) [10]. Il n'existait pas à 6 mois de bénéfice clinique à la combothérapie (OR = 0,93 ; IC 95 % [0,65-1,34]).

Il n'existe pas d'étude ayant comparé la combothérapie à l'adalimumab seul au cours de la rectocolite hémorragique.

En dépit d'une absence de preuve de l'augmentation de l'efficacité de la combothérapie avec l'adalimumab, deux facteurs sont à prendre en compte dans l'analyse de ces données : l'absence d'essai dédié de bonne qualité d'une part et l'effet pharmacocinétique d'autre part. En effet, les études réalisées sont soit rétrospectives, soit des analyses à posteriori et n'ont pas été conçues pour répondre à cette question. De plus, une des difficultés d'interprétation de la combothérapie en cas de traitement par adalimumab au cours des MICI réside dans les effectifs souvent réduits de patients sous combothérapie, responsable d'un poids faible de l'immunosuppresseur dans l'analyse statistique. Dans la polyarthrite rhumatoïde, une large étude prospective a observé une diminution de l'activité inflammatoire de l'arthrite en cas de bithérapie méthotrexate-adalimumab et retrouvait une augmentation plus fréquente et importante des anticorps anti-adalimumab en l'absence d'immunosuppresseur [76]. Au total, près de 28 % des patients avaient développé ces AAT [76]. Au cours des MICI, de la même manière qu'au cours d'un traitement par infliximab, des concentrations sériques élevées d'adalimumab (adalimumabémie) ont été associées à des taux plus élevés de rémission clinique et de cicatrisation muqueuse [77–79]. Ces résultats sont à mettre en parallèle du risque de perte de réponse de 20 % par patients-année observé au cours du traitement par adalimumab [80].

Ainsi dans deux études rétrospectives monocentrique et multicentrique belges, l'absence de traitement immunosuppresseur concomitant a été associée

à une perte de réponse précoce et la nécessité d'une optimisation thérapeutique plus fréquente du traitement par adalimumab [81, 82].

Au total et à la différence des données rhumatologiques, il n'existe pas de preuve formelle au cours des MICI d'un bénéfice clinique à associer l'adalimumab à un immunosuppresseur classique. Son intérêt ne serait alors que de limiter la perte de réponse à l'adalimumab au cours du temps.

I. Perte de réponse aux anti-TNF

Dans les essais contrôlés randomisés, environ 25 à 40% des patients sous traitement d'entretien par anti-TNF 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 indésirable, 21,6% ont eu une perte de réponse [83].

Les mécanismes de perte de réponse aux anti-TNF sont mal compris. Le facteur qui semble le plus impliqué dans cette perte de réponse est le rôle de l'immunogénicité. Plus de 60% des patients ayant un traitement séquentiel développeront des Ac anti-IFX. La présence de ces Ac peut prédisposer à des réactions à la perfusion, et à une réduction de la durée de réponse au traitement.

Dans une étude de 125 patients traités par IFX en traitement d'entretien, un taux d'Ac $> 8 \mu\text{g/mL}$ avant l'injection est associé à une durée de réponse plus courte de 35 versus 71 jours ($p < 0,001$) et à un risque de réaction plus important à la perfusion ($\text{RR} = 2,4$ et IC à 95% = [1,65-3,66]). La prise concomitante d'IS est associée à une infliximabémie plus élevée à S4 ($p < 0,001$) et à un taux d'Ac anti-IFX plus faible ($p < 0,001$) [84]. Cette perte de réponse concerne aussi les patients ayant un traitement d'entretien, hors, dans ce cas la survenue d'Ac est bien moins fréquente [85]. Donc la perte de réponse à l'IFX n'est pas seulement imputable à la survenue de ces Ac. Les Ac anti-IFX ne sont pas retrouvés chez 25% des patients chez lesquels l'infliximabémie est indétectable [86]. Toutefois les Ac anti-IFX sont associés à une diminution de l'effet biologique de l'IFX. Cette activité neutralisante des Ac semble liée à son taux, les titres élevés sont associés à la perte de réponse ou aux réactions aux perfusions. De même la clairance de l'IFX peut être augmentée de 75% en présence de ces Ac [87].

Une autre hypothèse a été soulevée d'un rôle possible des Ac anti-nucléaires dans la genèse de la perte de réponse, ainsi un taux d'Ac anti-nucléaire élevé a été retrouvé associé chez des patients psoriasiques ayant une perte de réponse aux anti-TNF. Une des explications possibles mais non démontrée serait que l'effet apoptotique du traitement pourrait augmenter l'exposition du matériel nucléaire aux cellules du système immunitaire [88]. D'autre part les patients ayant des Ac anti-nucléaires positifs développent plus souvent des Ac anti-infliximab [89]. Mais plus d'études sont nécessaires pour comprendre l'implication des Ac anti-nucléaires dans la survenue de la perte de réponse au traitement. Une concentration sérique

élevée du traitement anti-TNF semble liée à une efficacité du traitement. En effet la rémission clinique est obtenue chez 82% des patients ayant une MC lorsque l'infliximabémie est détectable versus 6% lorsqu'elle est indétectable ($p < 0,001$), ce résultat est indépendant de la présence d'Ac anti-IFX [90]. Toutefois ces résultats sont controversés et il a été possible d'observer une perte de réponse avec des infliximabémies hautes qui étaient réversibles avec l'intensification de l'IFX. [91] Ces résultats discordants s'expliquent peut être par des variabilités de dosages, mais également par une grande variabilité de clairance inter- et intra-individuelle. Il existe une grande variabilité du taux d'IFX sérique avant la perfusion suivante, témoignant d'une grande variabilité inter-individuelle de la clairance du traitement. Les doses standards peuvent être inadaptées pour certains patients.

Au cours de la RCH les données sont moins nombreuses il semble toutefois que lorsque l'infliximabémie est détectable on obtient 69% de rémission versus 15% lorsqu'elle est indétectable ($p < 0,001$), de même le recours à une colectomie est plus élevé en cas d'indétectabilité (OR=9,3, IC=[2,9-29,9]). [92]

J. Optimisation du traitement anti-TNF

L'intérêt d'optimiser le traitement anti-TNF réside sur le fait que seules deux biothérapies ont fait la preuve de leur efficacité dans les MICI. Ces traitements ont révolutionné la prise en charge de ces maladies complexes, en diminuant le recours à la chirurgie et en améliorant la qualité de vie des malades. Après un an de traitement, elles permettent un tiers de rémission clinique, un tiers de réponse clinique, et un tiers des patients sont d'emblée réfractaire. Il faut retenir que deux tiers des malades bénéficient à long terme de l'introduction du traitement par anti-TNF. [93]

En attendant l'arrivée des nouvelles biothérapies il est donc indispensable d'optimiser ce traitement surtout chez les patients initialement répondeurs qui présentent une perte d'efficacité. En cas de perte de réponse au traitement anti-TNF, trois options thérapeutiques sont admises: augmenter la posologie de l'anti-TNF, diminuer l'intervalle entre les injections, ou changer d'anti-TNF (switcher). Ce rationnel repose tout d'abord sur des données pharmacocinétiques réalisées en rhumatologie qui ont montré qu'une concentration sérique plus élevée pouvait être obtenue soit en augmentant la dose de perfusion, soit en réduisant l'intervalle entre les perfusions [94] ainsi que sur des données cliniques. Bien évidemment en cas d'intolérance, notamment secondaire à une réponse immune, la seule possibilité est de switcher d'anti-TNF, après avoir tenté une prémédication à base d'hydrocortisone et d'anti histaminique. La majoration de l'IFX de 5 à 10 mg/kg est efficace dans 90% des MC lumineales chez les patients répondeurs-rechuteurs et chez les non répondeurs⁷⁸ et dans 2/3 cas pour les MC fistulisantes [95]. Chez des patients avec MC en perte de réponse sous ADA,

un raccourcissement de l'intervalle des injections à toutes les semaines (S) permet un bénéfice clinique [96]. Une étude rétrospective comparant chez des MC ayant une perte de réponse, avec une réapparition des symptômes les semaines précédant la perfusion, la majoration des doses à 10 mg/kg ou le raccourcissement des injections à toutes les 6 S ne retrouve pas de différence entre les deux méthodes [97].

Une étude observationnelle de 614 MC traitées par IFX suivies à long terme, montre que 50% des patients nécessitent une optimisation (26% un type d'optimisation, 10% deux types, et 14% plus de deux types), dans 19,7% des cas elle correspond à une réduction de l'intervalle entre les injections, dans 26,3% à une majoration des doses ou à une réinduction et dans 3,8% à l'association des deux.

Pour ce qui est du changement d'anti-TNF ou switch, compte tenu du peu de molécules ayant l'AMM au Maroc cette option n'est à envisager qu'après optimisation avec les techniques précédentes. Lorsque l'on switch de l'IFX à l'ADA comme dans l'étude GAIN (pour perte d'efficacité ou effet indésirable), l'efficacité est, chez ces 325 patients randomisés ADA versus placebo, de 21% versus 7% dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Avec une rémission clinique qui se maintient dans le temps 29% à 1 an [98], soit une efficacité moindre que lorsque les patients sont naïfs (36%) [99]. Dans une étude prospective de 168 patients avec MC, un traitement par ADA après échec de l'IFX, permet d'obtenir 62% d'effet bénéfique, dont 65% au prix d'une injection par S, avec un arrêt dans 39% des cas pour inefficacité [100]. En revanche il est établi qu'un switch vers l'ADA chez des patients

contrôlés sous IFX entraîne une perte de tolérance et d'efficacité du traitement (47% vs 16% dans le groupe poursuite de l'IFX) [101]. Ces résultats ne sont pas en faveur d'un switch en première intention après perte de réponse car il risque d'épuiser les ressources thérapeutiques dont on dispose.

Certains auteurs ont suggéré que les modalités d'optimisation pouvaient être déduites de la nature de l'échec (allergie vs perte d'efficacité), des taux d'IFX (normaux ou bas), et de la présence ou non d'Ac. Ainsi Afif, [102] chez 155 patients avec perte de réponse ou survenue d'une allergie ont bénéficié d'un switch, qui était plus efficace en présence d'Ac (efficacité dans 92% des cas), tandis qu'une augmentation des doses était surtout efficace en cas d'infliximabémie sous thérapeutique (efficacité dans 88% des cas, alors que l'efficacité n'est que de 33% lorsque l'infliximabémie est déjà dans l'intervalle thérapeutique). A noter que l'efficacité de l'IFX en 2ème ligne après l'ADA n'a jamais été testé dans une étude même si le clinicien y a recourt dans sa pratique.

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

CONCLUSION

Les MICI sont des pathologies digestives chroniques, fréquentes, graves et invalidantes. Leurs différentes manifestations, digestives et extra-digestives, nécessitent une prise en charge pluri-professionnelle adaptée à chacun des patients.

L'essor des biothérapies a représenté une avancée thérapeutique majeure dans le traitement médicamenteux des formes sévères de MICI. L'infliximab (*Remicade*), chef de file des médicaments anti-TNF α , bénéficie aujourd'hui d'un recul de plus vingt ans dans le traitement de la MC et, plus récent, dans le traitement de la RCH. Si l'efficacité et la tolérance de cette molécule sont actuellement bien démontrées, de nombreuses questions restent toujours en suspend (durée du traitement, associations médicamenteuses, stratégies thérapeutiques...) et l'infliximab reste au cœur d'un grand nombre d'études cliniques de part le monde.

L'objectif de ce travail était de décrire intérêt des anti-TNF alpha dans les MICI, ses particularités ainsi que leurs effets secondaires au Maroc.

La recherche de nouvelles biothérapies se poursuit, notamment dans le but de pouvoir proposer une alternative pour les patients non répondeurs aux anti-TNF α et chez ceux pour qui ce traitement est contre-indiqué. Ces avancées thérapeutiques sont porteuses d'espoir pour les patients atteints de MICI.

RESUMES

Résumé

Titre de thèse : Les anti-tnf alpha et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : A propos d'une série universitaire

Mots clés : Anti-Tnfa; Infliximab; Maladie De Crohn; Rectocolite Hémorragique; Maladie Inflammatoire Chronique De L'intestin.

Objectifs : Intérêt des anti-TNF alpha dans les MICI, Particularités des anti-TNF alpha et leur effets secondaires au Maroc.

Matériels et méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive incluant tous les patients traités par anti-TNF alpha colligés au service d'hépatogastro-entérologie C du CHU Ibn Sina de Rabat durant une période de 13 ans s'étalant entre 2004 et 2017.

Résultats : Parmi 472 patients suivis dans notre service pour RCH et 778 suivis pour MC, seulement 101 malades ont pu en bénéficier à cause du coût élevé du médicament et de l'absence de couverture sociale généralisée.

Il s'agit de 57 femmes et 44 hommes dont l'âge moyen est de 32.9 ans (avec des extrêmes de 13 et 72 ans).

90 cas de maladie de Crohn et 11 cas de RCH.

Le délai moyen de l'introduction de l'anti-tnf alpha est de 2.8 ans.

70 malades sont sous combothérapie, 21 sous Remicade et 10 sous Humira.

Neuf malades avaient un antécédent de tuberculose pulmonaire, 2 cas d'hépatites virales B, 1 cas d'hépatite virale C, sérologie HIV négative et EBV négatifs.

Pour les complications, Une réaction anaphylactique chez 02 malades, une éruption cutanée chez 05 malades, une bradycardie sinusale bénigne chez 01 malade, un cas d'embolie pulmonaire chez un malade, un cas de névrite optique, deux cas de psoriasis, deux cas de tuberculose pulmonaire, un cas de tuberculose ganglionnaire, un cas d'arthralgie paradoxale.

Bonne réponse au traitement chez 03 patients, rechutes chez 02 malades crohniens, et perte de réponse chez 29 malades qu'on a switcher vers un autre anti-tnf.

Conclusion : Les MICI sont des pathologies digestives chroniques, fréquentes, graves et invalidantes. Leurs différentes manifestations, digestives et extra-digestives, nécessitent une prise en charge pluri-professionnelle adaptée à chacun des patients.

Abstract :

Title: Anti-tnf alpha and inflammatory bowel diseases: About a university series

Keywords: Chronic inflammatory bowel disease, Anti-TNF α ; infliximab; Crohn's disease; Rectocolitis Hemorrhagic.

Objectives: Interest of anti-TNF alpha in IBD, Particularities of anti-TNF alpha and their side effects in Morocco.

Materials and methods: This is a retrospective, descriptive study that includes all patients treated with anti-TNF alpha in the hepato-gastroenterology C department of Ibn Sina Hospital, Rabat, for a period of 13 years stretching from 2004 to 2017.

Results: Among 472 patients followed in our service for UC and 778 followed for MC, only 101 patients were able to benefit because of the high cost of the drug and the lack of generalized social coverage.

There are 57 women and 44 men whose average age is 32.9 years (with extremes of 13 and 72 years).

There are 90 cases of Crohn's disease and 11 cases of UC.

The average time of introduction of anti-tnf alpha is 2.8 years.

70 patients are on combotherapy, 21 under Remicade and 10 under Humira.

Nine patients had a history of pulmonary tuberculosis, 2 cases of viral hepatitis B, 1 case of viral hepatitis C, negative HIV serology and EBV are negative.

For complications, an anaphylactic reaction in 02 patients, a rash in 05 patients, a benign sinus bradycardia in 01 patients, a case of pulmonary embolism in one patient, a case of optic neuritis, two cases of psoriasis, two cases of pulmonary tuberculosis, a case of ganglionic tuberculosis, a case of paradoxical arthralgia.

Good response to treatment in 03 patients, relapses in 02 Crohn's patients, and loss of response in 29 who were switched to another anti-TNF.

Conclusion: IBD is a chronic, frequent, serious and debilitating digestive disease. Their different manifestations, digestive and extra-digestive, require a multi-professional care adapted to each patient.

ملخص

المضادات لنخر الورم ألفا وأمراض التهابات الأمعاء: نبذة عن سلسلة جامعية. عنوان الأطروحة:

إينفليكسيمب؛ مرض كرون؛ التهاب كيسية القولون النزفية؛ الأمراض الالتهابية الكلمات المفتاحية: المزمدة للأمعاء؛ المضادات لنخر الورم.

التعريف بمضادات عامل نخر الورم ألفا، وتحديد فعاليته وآثاره الجانبية في الأهداف: المغرب.

من بين 472 مريض تابعوا في خدمتنا لالتهاب القولون- التهاب القولون و 778 متبوعاً المواد والطرق: بمرض كرون ، كان 101 مريضاً فقط قادرين على الاستفادة بسبب ارتفاع تكلفة الدواء وعدم وجود تغطية صحية عامة.

هذه دراسة استعادية وصفية بما في ذلك جميع المرضى الذين عولجوا بمضادات لنخر الورم ألفا في قسم أمراض الكبد و الجهاز الهضمي "س" بالمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط خلال فترة 13 سنة بين 2004 و 2017.

هناك 57 امرأة و 44 رجل يبلغ متوسط أعمارهم 32.9 سنة. النتائج:

90 حالة من مرض كرون و 11 حالة التهاب القولون والمستقيم النزفي.

متوسط الوقت من إدخال المضادات لنخر الورم ألفا للتنفيذية هو 2.8 سنة.

كان تسعة مرضى لديهم تاريخ من مرض السل الرئوي ، 2 حالات من التهاب الكبد الفيروسي "ب" ، 1 حالة من التهاب الكبد الفيروسي "س"، سلبية الأمصال فيروس نقص المناعة البشرية و عدم تواجد أبشتين بار.

للمضاعفات ، رد فعل الحساسية لمريضان، طفح جلدي عند خمس مرضى، بطء القلب الجيبي الحميد لدى مريض، انسداد رئوي لدى مريض، التهاب العصب البصري لدى مريض، الصدفية و السل الرئوي عند مريضان، داء السل العقدي.

استجابة جيدة للعلاج لدى 03 مرضى ، والانتكاسات لدى مريضين كرون ، وفقدان الاستجابة عند 29 مريضاً الذين تحولوا إلى آخر المضادات لنخر الورم.

مرض التهاب الأمعاء هو مرض هضمي مزمن ومتكرر وخطير وموهن. تتطلب مظاهرهم الخاتمة: المختلفة رعاية متعددة المهنية تنكيف مع كل مريض.

BIBLIOGRAPHIE

- [1].Kirsner J. B. «The Historical Basis of the Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases». *Inflammatory Bowel Diseases*. [en ligne]. (1995), Vol. 1, N°1, p. 2-26.
- [2].Fabre A.J. « Les chirurgiens de Padoue ». *e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*. [en ligne]. (2014), Vol. 13, n°3, p. 050-060.
- [3]. DE DOMBAL F.T. « Ulcerative colitis: definition, historical background, etiology, diagnosis, natural history and local complications ». *Postgraduate Medical Journal*.
- [4]. Club de réflexion des cabinets et Groupes d'hépatogastroentérologie. « Maladies inflammatoires chroniques intestinales ». *Livret d'information destiné aux patients porteur de MICI* (2007).
- [5].EL KIHAL L., SEDDIK H., BENELBARHDADI I., AJANA F.Z., AFIFI R., BENAZZOUZ M., ESSAID A. Le concept général de la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Médecine du Maghreb* Novembre 2006.
- [6]. Tunay KÖKTEN, Franck HANSMANNEL F, Hasan MELHEM, Laurent PEYRIN-BIROULET. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (mici). *Hegel* Vol. 6 N° 2 - 2016
- [7].Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94.
- [8]. Odes HS, Fich A, Reif S, Halak A, Lavy A, Keter D, et al. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1717-21
- [9].Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-99.
- [10]. Vegh Z, Golovics PA, Lovasz BD, Kurti Z, Gecse KB, Szita I, et al. Low incidence of venous thromboembolism in inflammatory bowel diseases: prevalence and predictors from a population-based inception cohort. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:306-11.

- [11].Bastida G, Beltrán B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World J Gastroenterol* 2011;17: 2740-47.
- [12].Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344: 808-14
- [13].Carbonnel F, Jantchou P, Monnet E, Cosnes J. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update. *GastroenterologieClinBiol* 2009;33Suppl 3: S145–157.
- [14].Scaldaferri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis.* 2007;8: 171–178.
- [15].Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity* 2014;40:843-54.
- [16].Tannock GW. The bowel microbiota and inflammatory bowel diseases.*Int J Inflamm* 2010;2010: 954051.
- [17].Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux J-J, et al. Faecalibacteriumprausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *ProcNatlAcadSci U S A* 2008;105: 16731-36.
- [18]. PODOLSKY .DK: Inflammatory bowel disease.*NewEngland Journal of Medicine* 2002;347:417-29
- [19].Emanuela Espositoand Salvatore Cuzzocrea:Anti-TNF therapy in the injured spinal cord.*Trends in Pharmacological Sciences* February 2011, Vol. 32, No. 2.
- [20].Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S,Colombel JF, et al. Maintenance Infliximab for Crohn's disease: theACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002.
- [21].Targan SR, Hanauer SB, Sander JH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibodyCA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
- [22].Hanauer SB, Feagan BG, Lechtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's Disease:The ACCENT 1 randomised Trial. *Lancet* 2002; 359(9317):1541-9.

- [23]. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
- [24]. Rutgeerts et al. Infliximab for induction and Maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl J Med* 2005; 353 : 2462-76.
- [25]. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999.
- [26]. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, and Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009.
- [27]. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:542-53.
- [28]. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Iichtenstein GR, Bao W, Patel K, Wolf DC, Safdi M, Colombel JF, Lashner B, Hanauer SB. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:433-42; quiz 464.
- [29]. Résumé des Caractéristiques Principales de *Rémicade* .Septembre 2002
- [30]. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; **348**: 601-8.
- [31]. Parsi MA, Lashner BA, Achkar JP, Connor JT, Brzezinski A. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulous Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**:445-9.
- [32]. Résumé des caractéristiques principales de *Humira* .Août 2008
- [33]. Hanauer et al. Human anti-Tumor Necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-333.

[34]. Colombel et al. Adalimumab for maintenance of clinical Response and Remission in Patients with Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.

[35]. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honniball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Scriber S: PRECISE 1 study investigators. Certolizumabpegol for the treatment of Crohn's disease, *N Engl J Med* 2007; 357:228-38.

[36]. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance I, Ostergaard Thomsen O, Hanauer B, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ. PRECISE 2: Maintenance Therapy with CertolizumabPegol for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2007;357:1357.

[37]. <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/le-golimumab.html>

Consulté le: 31/12/2017.

[38]. Franck Carbonnel. Apport des biosimilaires et des nouvelles biothérapies dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. POST'U (2016).

[39]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13697_INFLECTRA_INS_PIS_Avis2_CT136978.pdf. Consulté le 06/12/2017.

[40]. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf. Consulté le 07/12/2017.

[41]. Bell SJ, Kamm MA. Review article: the clinical role of anti-TNF α antibody treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 501-14.

[42]. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006; 2:602-10.

[43]. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2011;60:780-7.

[44]. Cohen JD, Bournérias I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot M, et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor- α antagonist therapy : a case series. *J Rheumatol* 2007; 34:380-5.

[45]. Lee H, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Rowert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumor necrosis factor- α antagonist. *Br J Dermatol* 2007;156:486-91.

[46]. Reddy JG, Loftus Jr EV. Safety of infliximab and other biologic agents in the inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35:837-55.

[47]. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:265-7.

[48]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Thésaurus des interactions médicamenteuses Septembre 2016.

[49]. Docteur Laurent Peyrin-Biroulet. Indications, effets indésirables des anti-TNF α et mesures préventives. www.afssaps.sante.fr 2008, 9:12-14

[50]. Thao Pham, Hervé Bachelez, Jean-Marie Berthelot, Jacques Blacher, Yoram Bouhnik, Pascal Claudepierre, Arnaud Constantin, Bruno Fautrel, Philippe Gaudin, Vincent Goeb, Laure Gossec, Philippe Goupille, Séverine Guillaume, Eric Hachulla, Isabelle Huet, Denis Jullien, Odile Launay, Marc Lemann, Jean-François Maillefert, Jean-Pierre Marolleau, Valérie Martinez, Charles Masson, Jacques Morel, Luc Mouthon, Stanislas Pol, Xavier Puéchal, Pascal Richette, Alain Saraux, Thierry Schaeffer, Martin Soubrier, Anne Sudre, Tu Tran, Olivier Vittecoq, Daniel Wendling, Xavier Mariette, Jean Sibilia. Bilan pré-thérapeutique. *Fiches pratiques* 2010, 13 :4-16 ; 160-161 :10-28

[51]. Pierre-Etienne BORD, Marc BRUN, Michel BOUGNOL, Denis CONSTANTINI, Denis CORCOS, Philippe DUBOIS, Philippe FALLOURD, Michel GOMPEL, Hani HOBALLAH, Franck IGLICKI, Patrick LEVY, Bernard LJUNGGREN, Marie-Pierre PINGANNAUD, Jean ROGER,

Gilbert TUCAT , Luc VANDROMME. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin www.afa.asso.fr 2007;96 :11-18

[52]. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Avis du 25 Avril 2013.

[53]. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : Référentiels de bon usage ANTI-TNFs Infiximab Etanercept Adalimumab 2012;15 :26-29;17 :7-13

[54]. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W et al. SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. UEGW 2008.

[55]. Hommes D, Baert F, van Assche G, Caenepeel F, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos D, van Deventer S, Stitt L, Rutgeerts P. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial, *Lancet* 2008; 371:660-667.

[56]. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-6.

[57]. Laurent Peyrin-Biroulet*, Yoram Bouhnikb, Xavier Roblinc, Guillaume Bonnaud, Hervé Hagègee, Xavier Hébuternef, on behalf of the gastroenterologist nominal group. French national consensus clinical guidelines for the management of Crohn's disease. *Digestive and Liver Disease* 49 (2017) 368–377.

[58]. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2010 ; 4 : 7-27.

[59]. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Clinical risk factors for complicated disease: how reliable are they. *Digestive Diseases* 2012;30(Suppl. 3):67–72.

[60]. Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, et al. Critères d'efficacité d'un traitement par adalimumab chez les patients atteints de maladie de Crohn

avec sténose symptomatique de l'intestin grêle : cohorte multicentrique, prospective observationnelle (CREOLE). *JFHOD* 2015.

[61]. Laurent Peyrin-Birouleta*, Yoram Bouhnikb, Xavier Roblinc, Guillaume Bonnaudd, Hervé Hageège, Xavier Hébuternef, on behalf of the gastroenterologist nominal group. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. *Digestive and Liver Disease* 48 (2016) 726–733.

[62]. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & Colitis* 2012;6:965–90.

[63]. Roblin X, et al. Use of thiopurine testing in the management of inflammatory bowel diseases in clinical practice: a worldwide survey of experts. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(12):2480-7.

[64]. Bouguen G, Chevaux J-B, Peyrin-Biroulet L. Recent advances in cytokines: therapeutic implications for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2011;17(5):547-56.

[65]. Ordás I, et al. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(4):635-46.

[66]. Colombel JF, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1383-95.

[67]. Pancione R, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2014; in press.

[68]. Baert F, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348(7):601-8.

[69]. Sands BE, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350(9):876-85.

[70].Bouguen G, et al. Long-term Outcome of Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated With Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(7):975-81.

[71].Sokol H, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010;59(10):1363-8.

[72].Jones J, et al. Impact of Concomitant Immunomodulator Treatment on Efficacy and Safety of Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Placebo Controlled Trials With Individual Patient- Level Data. *Gastroenterology* 2013;144(5):S-179.

[73]. Ben-Horin S, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(4):444-7.

[74].Reenaers C, et al. Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(11-12):1040-8.

[75].Colombel J-F, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52-65.

[76].Bartelds GM, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA J Am Med Assoc* 2011;305(14):1460-8.

[77].Chiu YL, et al. Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;19:1112-22.

[78].Karmiris K, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137(5):1628-40.

[79].Roblin X, et al. Association BetweenPharmacokinetics of Adalimumab andMucosal Healing in Patients WithInflammatory Bowel Diseases.ClinGastroenterolHepatol 2013;in press.

[80].Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L.Loss of response and need for adalimumabdose intensification in Crohn's disease: asystematic review. Am J Gastroenterol 2011;106(4):674-84.

[81].Baert F, et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort ofCrohn's patients. J Crohns Colitis 2013;7:154-60.

[82]. Karmiris K, et al. Influence of trough serumlevels and immunogenicity on long-termoutcome of adalimumab therapy in Crohn'sdisease. Gastroenterology 2009;137(5):1628-40.

[83]. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. Gut 2009;58(4):492-500.

[84]. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. The New England journal of medicine 2003;348(7):601-8.

[85]. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology 2004;126(2):402-13.

[86]. Yamada A, Sono K, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y. Monitoring functional serum antitumor necrosis factor antibody level in Crohn's disease patients who maintained and thosewho lost response to anti-TNF. Inflammatory bowel diseases 2010;16(11):1898-904.

[87]. Xu Z, Seitz K, Fasanmade A, Ford J, Williamson P, Xu W, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of clinical pharmacology* 2008;48(6):681-95.

[88]. Pink AE, Fonia A, Allen MH, Smith CH, Barker JN. Antinuclear antibodies associate with loss of response to antitumour necrosis factor-alpha therapy in psoriasis: a retrospective, observational study. *The British journal of dermatology* 2010;162(4):780-5.

[89]. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N, Joossens S, Bossuyt X, Rutgeerts P. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;125(1):32-9.

[90]. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *ClinGastroenterolHepatol* 2006;4(10):1248-54.

[91]. Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, Baudry C, Gornet JM, Desreumaux P, Emilie D, Colombel JF, Allez M. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2012;18(7):1199-206.

[92]. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010;59(1):49-54.

[93]. Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn WJ, Colombel JF. Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor. *Lancet* 2008;372(9632):67-81.

[94]. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, Keystone EC. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2002;46(6):1451-9.

[95]. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, KammMA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2004;350(9):876-85.7

[96]. Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S, Plevy SE, Pollack PF, Robinson AM, Chao J, Mulani P. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. *Inflammatory bowel diseases* 2011;17(1):141-51.

[97]. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier JF, Israeli E, Lakatos PL, Fiorino G, Cesarini M, Tsianos EV, Louis E, Ben-Horin S. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33(3):349-57.

[98]. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, D'HaensG, Li J, Rosenfeld MR, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2007;146(12):829-38.

[99]. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130(2):323-33; quiz 591.

[100]. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, Claes K, Coopman T, Van Schuerbeek N, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137(5):1628-40.

[101]. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G, Claessens C, Humblet E, VandeCastele N, Gils A, Rutgeerts P. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut* 2012;61(2):229-34.

[102]. Afif W, Loftus EV, Jr., Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, Sandborn WJ. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 2010;105(5):1133-9.

المضادات لنخر الورم ألفا وأعراض التهابات الأمعاء المزمنة

نبذة عن سلسلة جامعية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 16 يوليوز 2018

من طرف

السيد: محمد ادريوش

المزاداد في: 06 دجنبر 1990 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: إينفليكسيمب - مرض كرون - التهاب كيسة القولون النزفية -
الأمراض الالتهابية المزمنة للأمعاء - المضادات لنخر الورم.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة ومشرفة

أعضاء

السيدة: فاطمة الزهراء أجانا

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: إيمان ابن البغدادي

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: مينة آيت القاضي

أستاذة في علم الصيدلة

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي