



Année : 2023

ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Thèse N° :146

# INTÉRÊT DES DOSAGES PHARMACOLOGIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN SOUS ANTI-TNF

*Thèse*

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

**Madame WAGDI DJAMA Zouhra.**

*Née le 16 octobre 1989 à Djibouti*

*De l'École Royale du service de Santé Militaire-Rabat*

Pour l'Obtention du Diplôme de

**Docteur en Médecine**

**Mots Clés** : MICI (Maladie de crohn / Rectocolite hémorragique), Anti-TNF, Dosages pharmacologiques.

## **Membres du Jury** :

**Madame ERRABIH IKRAM**

Professeur d'hépatogastrologie

**Monsieur AZIZ AOURARH**

Professeur d'hépatogastrologie

**Madame MOUNA TAMZAOURTE**

Professeur d'hépatogastrologie

**Monsieur EL BACHA HICHAM**

Professeur d'hépatogastrologie

**Madame MOUNA SALIHOUN**

Professeur d'hépatogastrologie

**Président du jury**

**Directeur de thèse**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ  
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ  
وَالشَّهَادَةِ فَيُنبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**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  
2013 \_ 2022 : Professeur Mohamed ADNAOUI

**ORGANISATION DECANALE :**

- *Doyen*

*Professeur Brahim LEKEHAL*

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines*

*Professeur Amal THIMOU*

- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

*Professeur Taoufiq DAKKA*

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

*Professeur Younes RAHALI*

- *Secrétaire Général*

*Mr. Mohamed KARRA*

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

- *Chef du Service des Affaires Administratives*

*Mr. Abdellah KHALED*

- *Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

*Mr. Azzeddine BOULAAJOU*

- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

*Mr. Najib MOUNIR*

- *Chef du service des Finances*

*Mr. Rachid BENNIS*

- *Chef su Service Informatique*

*Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI*

---

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

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

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
---------------------	------------------

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
--------------------	--------------------------

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat</i>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie <i>Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat</i>
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance</i>

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i>Doyen de FMPT</i>
Pr. BENSOUADA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <i>Doyen de la FMPA</i>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale - <i>Directeur du CHIS Rabat</i>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

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

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

#### 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. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

#### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. 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. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat*  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique - *Doyen de la FMPR*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

### Décembre 2002

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. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale *Directeur de l'ERPPLM*

### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
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. HACHI Hafid  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. ZERAIDI Najja

Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
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. 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. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Hématologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.*  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

#### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine

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

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Biochimie-chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

### Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 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. 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 Lamy  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités Rabat*  
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*  
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

#### Mars 2010

Pr. FILALI Karim \*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

Anesthésie-Réanimation  
Médecine Aéronautique

*Directeur ERSSM*

#### Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
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. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

#### Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

#### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

#### Février 2013

Pr.AHID Samir  
Pr.AIT EL CADI Mina  
Pr.AMRANI HANCHI Laila  
Pr.AMOR Mourad  
Pr.AWAB Almahdi  
Pr.BELAYACHI Jihane  
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr.BENCHEKROUN Laila  
Pr.BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

Pr.BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr.BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr.BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr.BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr.CHAIB Ali *	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr.DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr.ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr.EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr.EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr.EL JAOUDI Rachid	Toxicologie
Pr.EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr.EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr.EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr.EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr.EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr.ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr.FIKRI Meryem	Radiologie
Pr.GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr.IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr.IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr.KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr.KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr.LATIB Rachida	Radiologie
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr.MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr.MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr.MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr.NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr.OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr.OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr.RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr.RATBI Ilham	Génétique
Pr.RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr.REDA Karim *	Ophthalmologie
Pr.REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr.RKAIN Hanan	Physiologie
Pr.ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr.ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr.ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr.SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr.SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr.SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr.ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr.ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

**JUIN 2013**

Pr. BENALI Bennaceur Médecine du Travail

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss \*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale \*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass \*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad\*

Génécologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef\*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham \*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane\*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed\*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed\*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair\*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Oto-Rhino-Laryngologie

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

## NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR Rida Allah	Anatomie
Pr. BOUATTAR Tarik	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HJIRA Naouafal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

## NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM *	Radiothérapie
-------------------	---------------

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

**SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFIA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham *	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane *	Pharmacognosie

---

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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 .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique ( <i>mis en disponibilité</i> )
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

---

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

*Le Doyen*

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires



***DEDICACES***

À

*DIEU, le très miséricordieux, le tout miséricordieux*

*Au Royaume du MAROC, ma deuxième patrie*

*Je dis merci pour l'accueil, pour la formation et pour tous les beaux souvenirs que je  
garderai. DIEU bénisse le MAROC !*



*À  
FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II*

*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde*



*À*

*SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI Chef Suprême et Chef  
d'État-Major Général des Forces Armées Royales.*

*Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale*

*Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume*



*À  
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIÈR MOULAY EL  
HASSAN*

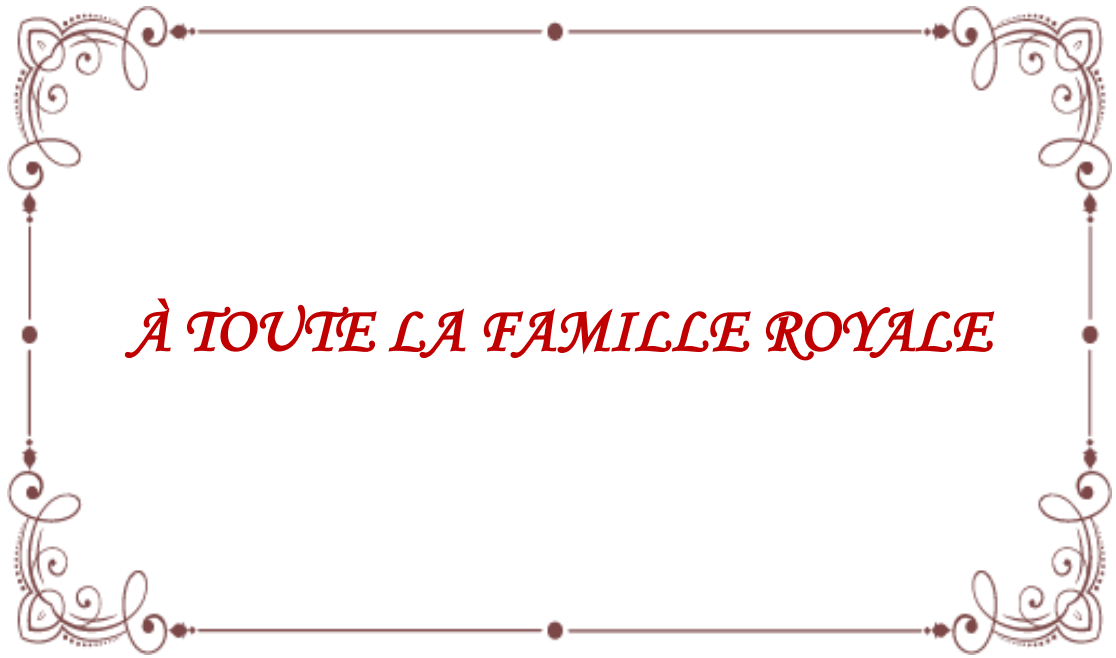


*Que Dieu le garde*

*À*  
*SON ALTESSE ROYALE*  
*LE PRINCE MOULAY RACHID*



*Que Dieu le protège*



*À TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A*

*Monsieur le Général de Corps d'Armée Belkhir EL FAROUK  
Inspecteur Général des Forces Armées Royales En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération*



*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade Mohammed ABBAR, Inspecteur du Service de  
Santé Militaire En témoignage de notre grand respect Et notre profonde considération*



*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade  
El Mehdi ZBIR,  
Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V – Rabat  
En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération et sincère admiration*



*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade Abdellatif BOULAHYA*  
*Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne – Marrakech* En témoignage de notre grand  
respect  
Et notre profonde considération



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*  
*AZIZ AOURARH*  
*Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail – Meknès* En témoignage de notre grand  
respect  
Et notre profonde considération



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Karim FILALI*

*Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*



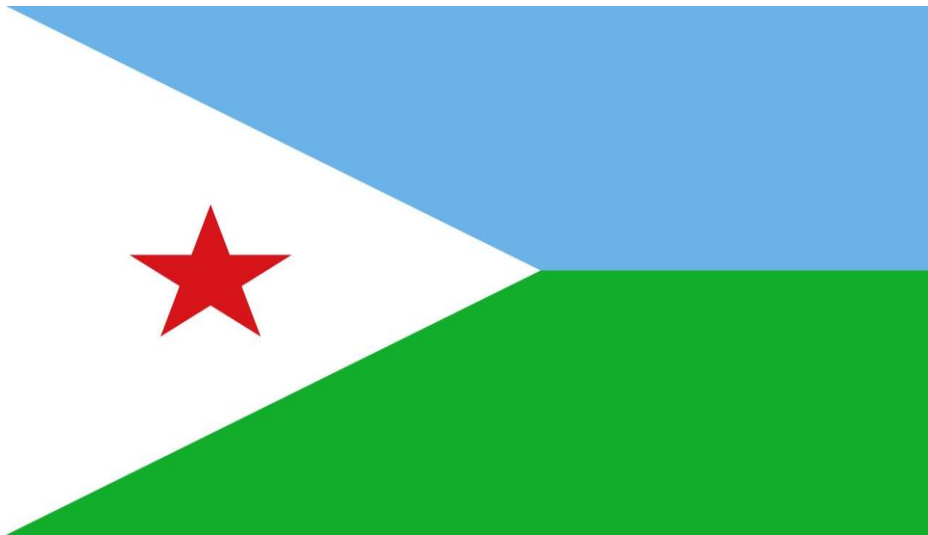
*A*

*Monsieur le Colonel Major RACHID SEDDIKI*

*Médecin Chef du 3ème Hôpital de Laayoune En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

*A ma chère patrie, la REPUBLIQUE DE DJIBOUTI,*



Unité - Egalité - Paix



*A Son Excellence*

*ELHAJ ISMAEL OMAR GUELLEH,*



*Président de la république de Djibouti, Chef Suprême des Forces Armées Nationales.*

*Que DIEU l'assiste*

***A Son Excellence***

***MOHAMED DOUHOURHERSI**, Ambassadeur Extraordinaire et  
Plénipotentiaire de la république de Djibouti au Maroc  
Vous nous avez ouvert les portes de vos bureaux et de votre domicile afin que chaque  
étudiant au Maroc se sente comme chez-soi.  
Nous vous témoignons notre reconnaissance et de notre grand respect.*

***A Monsieur le général de corps d'armée, ZAKARIJA CHEIKH IBRAHIM**,  
permettez-moi de vous dédier ce travail pour le soutien physique et moral que vous m'avez  
apporté comme un père, que Dieu puisse vous le rendre en centuple.*

*Merci papa*

***A Monsieur le Colonel-major MEDYANE MOHAMED SAID***

***Médecin-chef de l'hôpital militaire de Djibouti,***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect  
et de ma profonde admiration. Merci cher oncle.*

***A Monsieur le Colonel-major MOHAMED IBRAHIM MOUSSA,***

*Attaché de Défense près l'Ambassade de la république de Djibouti au Maroc  
En témoignage de notre grand respect*

***A Monsieur le Colonel CHAKER AZIZ et a toute sa famille***

*Merci d'avoir été une deuxième famille pour moi dans les bons et les mauvais moments  
tout au long de mon séjour au Maroc et de ce travail, vous avez été d'un grand soutien  
moral et physique pour moi et jamais je ne pourrais l'oublier.*

*je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour profond et de mon immense gratitude*

## *A Mes parents*

*En témoignage de mon amour et de mon affection*

*Mon père le colonel WAGDI DJAMA MOUSSA, chef de corps du  
régiment quartier général et chef de protocole des FAD*

*Pour qui je témoigne un profond respect et un amour incommensurable, vous qui m'avez  
tout donné corps et âme. Père tant que je vivrais je ne cesserais de vous rendre fière de moi.*

*Puisse Dieu me permettre de toujours vous honorer*

*Ma mère FATOUMA ABDOU OSMAN*

*« Le visage d'une mère est pour l'enfant son premier livre d'images... comme l'a si bien dit  
Christian Bobin »*

*Je vous dédie ce travail pour l'éducation digne que vous avez su me donner, le sacrifice que  
vous avez fait pour qu'aujourd'hui je puisse réaliser mon rêve et les prières dont vous ne  
cessez de faire pour que DIEU puisse m'accompagner tout au long de ma vie, MERCI  
MAMAN MON ANGE GARDIEN je vous aime.*

## *A mes sœurs et petits frères*

*LEILA WAGDI, AMINA WAGDI, AYAN WAGDI MOHAMED  
WAGDI, AHMED WAGDI, MOUSTAPHA WAGDI, MOKTAR  
WAGDI*

*Je ne saurais vous témoigner ma profonde gratitude pour tout l'amour que vous me portez, je suis  
chanceuse de vous avoir dans ma vie.*

*JE VOUS AIMES*

***A ma famille maternelle et paternelle, mes cousins, cousines, neveux,  
nièces***

*je vous dédie ce travail, pour la bienveillance, l'appui et la solidarité dont vous avez su  
me donner, vous occuperez toujours une place dans mon cœur.*

***A mes sœurs et amies du cœur que j'aime tant***

*Merci pour l'hospitalité et le soutien dont vous avez fait preuve je vous aime les filles.  
Dr Rania Alaalmaoui, Dr Meryeme el Mekroum, Dr Amina Abdelhamid, Dr Imane  
Khaled*

***A tous mes amis***

*Qui occupent une place dans mon cœur, pour leur bienveillance et leur solidarité.  
Vous êtes ma seconde famille, je remercie Dieu de vous avoir mis sur mon chemin. Ces  
quelques mots sont insuffisants pour vous exprimer ma reconnaissance et l'amour que je  
vous porte. Vous avez toujours été à mes côtés et je ne vous en remercierai jamais assez.*

***A Mon grand et cher ami le médecin capitaine, Mahmoud Moussa  
Mahmoud***

*Merci d'avoir été là pour moi quand j'en avais le plus besoin puisse notre amitié  
perdurer dans le temps.*

***A ma très chère amie, Dr thania lahadji***

*Pour ta générosité et ton soutien, je te remercie d'avoir été une petite sœur bienveillante  
à mon égard, je suis reconnaissante pour tous ces beaux moments qu'on a eu à partager  
et l'amour sincère dont tu me témoigne, je te souhaite tout ce qu'il y'a de beau sur cette  
terre que Dieu t'élève dans toute sa grâce et à travers toi j'aimerais remercier ta  
généreuse famille qui m'a accueilli comme un membre de la famille surtout mama Sitti.*

***A la promotion 2009 de l'ERSSM***

*Sandy, Justina, Stevens, Willy, Jaurès, Glenn, Farida, Mariama, Gloria, Soilha,  
Hafizou, Caddy, Issami, Isaac, Maxwell, Edou, Cissé, Madi, Caleb, Sissoko, Cédric,*

*A tous mes anciens de l'École Royale du service de Santé Militaire,*

*Merci pour tout ; avec tout mon respect et ma considération.*

*A Monsieur le Médecin Commandant  
TARJKAADIOUI, Professeur d'hépatogastrologie 1 à l'HMIMV de  
Rabat*

*Votre bonté et votre justice se sont laissées transparaître par votre accueil. C'est un grand honneur d'avoir travaillé à vos côtés. Recevez mes sincères considérations.*

*A Mon amie Docteur Imane Radouane*

*Merci d'avoir contribué à l'aboutissement de ce travail, ton assiduité, tes efforts et ton ardeur afin que ce travail puisse porter ses fruits seront toujours gravés dans mon cœur je te souhaite une vie professionnelle et privée pleine de bonheur et de réussite dans l'avenir.*

*J'aimerais aussi rendre hommage à tous ceux qui ont donné de leur temps, de leur cœur et de leur ressource pour m'apporter leur soutien,*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer, pardonnez-moi !*

*Pour finir, sans aucune prétention de ma part j'aimerais dédier ce travail à moi-même, pour toutes ces années d'acharnement continu afin de me prouver à moi, mes parents et tous ceux qui m'aiment que j'en étais capable.*

*Je suis fière de la personne que j'étais car sans elle je ne serais pas aujourd'hui celle que je suis, alors ma chère ZOUHRA WAGDI ne cesse jamais de croire en toi, car Dieu n'impose à aucune âme une charge supérieure à sa capacité. BON VENT POUR LA SUITE.*



*REMERCIEMENTS*

***À notre maître, président de thèse***

*Madame ERRABIH IKRAM*

*Professeur d'hépatogastrologie à l'hôpital Ibn Sina de Rabat*

*Vous nous faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en  
siégeant dans notre honorable jury.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous témoigner de notre respect et notre plus grande  
reconnaissance.*

***À notre maître, rapporteur de thèse***

*Le Médecin Colonel Major Professeur AZIZ AOULARH*

*Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknès*

*Nous vous remercions Professeur de nous avoir fait l'honneur de nous accorder ce travail.*

***À notre maître, corapporteur de thèse***

*Le Médecin Lt-Colonel Professeur MOUNA TAMZAOURTE*

*Chef de service d'hépatogastrologie 1 de l'HMIMV de Rabat*

*Nous vous remercions Professeur pour tout votre temps et vos efforts. Ce fut un honneur  
de vous avoir comme corapporteur. Vous avez toujours su répondre à nos interrogations.  
Nous avons énormément appris durant ces derniers mois passés sous votre tutelle. Et pour  
ce, veuillez accepter nos remerciements les plus sincères et trouver dans ce travail  
l'expression de notre profonde gratitude.*

***À notre maitre et juge de thèse***

*Monsieur EL BACHA HICHAM*

*Professeur d'hépatogastrologie, Chef de service de Médecine B à l'hôpital Ibn Sina de  
Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre  
travail. Votre présence au sein de notre jury constitue un atout très important. Nous  
vous remercions pour votre enseignement et gentillesse.*

***À notre maitre et juge de thèse***

*Madame MOUNA SALIHOUN*

*Professeur d'hépatogastrologie au service d'exploration fonctionnelle digestive à  
l'hôpital Ibn Sina de Rabat*

*C'est un très grand honneur que vous ayez accepté de siéger parmi notre jury. Qu'il me  
soit permis de vous présenter à travers ce travail mon grand respect et ma profonde  
reconnaissance.*

## **ABRÉVIATIONS**

MICI :	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MC :	Maladie de Crohn
RCH :	Rectocolite hémorragique
IFX :	Infliximab
ADA :	Adalimumab
TRI :	Taux résiduel d'infliximab
TRA :	Taux résiduel d'adalimumab
ATI :	Anticorps anti infliximab
AAA:	Anticorps anti-adalimumab
IS:	Immunosuppresseur
TDM:	Therapeutic Drug Monitoring
AC:	Anticorps



**LA LISTE DES ILLUSTRATIONS**

## **LISTE DES DIAGRAMMES**

Diagramme 1 : Répartition selon l'âge des patients.....	9
Diagramme 2 :Répartition des patients selon le sexe.....	10
Diagramme 3 :Répartition des patients selon le type de MICI .....	10
Diagramme 4 :Répartition des patients selon l'âge de début de la maladie.....	11
Diagramme 5 :Répartition selon la classification de Montréal chez les patients porteurs d'une maladie de crohn. ....	12
Diagramme 6 :Répartition selon la classification de Montréal chez les patients porteurs d'une rectocolite hémorragique.....	12
Diagramme 7 :Répartition des patients selon les ATCD chirurgicaux .....	13
Diagramme 8 :Répartition des patients selon le type anti-TNF.....	13
Diagramme 9 :Graphique des patients sous combo-thérapie .....	14
Diagramme 10 :Graphique montrant l'indication du TDM .....	15
Diagramme 11 :Graphique montrant les résultats du TDM.....	15
Diagramme 12 :Graphique montrant la réponse clinique .....	17

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Représentation des adaptations thérapeutiques réalisées dans les différents groupes. .....	16
Figure 2 : Représentation schématique des pathologies regroupées, sous le terme de MICI ..	20
Figure 3 : Représentation schématique de la physiopathologie des MICI.....	21
Figure 4 : Représentation schématique de la dysbiose intestinale. ....	25
Figure 5 : Modifications des objectifs de traitement dans les MICI. ....	26
Figure 6 : Représentation du concept du treat-to-target. ....	26
Figure 7 : Technique ELISA pour doser les taux d’anti-TNF et leurs anticorps. ....	31
Figure 8 : Technique HMSA permettant de doser séparément les taux sériques d’anti-TNF et leurs anticorps. ....	32
Figure 9 : Comparaison des taux d’ATI isolés en fonction des techniques. ....	33
Figure 10 : Réponse thérapeutique à l’optimisation de l’IFX chez les patients en perte de réponse en fonction de l’ATI avant l’optimisation .....	36
Figure 11 : Algorithme thérapeutique en fonction de la pharmacocinétique de l’ADA chez les patients en perte de réponse à l’ADA.....	39
Figure 12 : Approche basée sur le suivi thérapeutique des échecs thérapeutiques. ....	43

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients.....	14
Tableau 2 : Résultats du TDM selon l'indication : .....	16
Tableau 3 : Taux de rémission clinique à 6 mois selon l'attitude thérapeutique adaptée .....	18
Tableau 4 : Existence de facteurs génétiques impliqués dans la pathogénie des MICI.....	21
Tableau 5 : Principales fonctions biologiques impactées par les mutations géniques dans les MICI.....	22
Tableau 6 : Algorithme thérapeutique en cas de perte de réponse sous IFX en fonction de la pharmacocinétique de la molécule. ....	37
Tableau 7 : Mécanismes de perte de réponse à un anti-TNF. ....	38

# SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
MATERIELS ET METHODES.....	5
1. Présentation de l'étude : .....	6
2. Données démographiques : .....	6
❖ Age .....	6
❖ Sexe .....	6
3. Données cliniques : .....	6
❖ Type de MICI.....	6
❖ L'âge de début de la maladie.....	6
❖ La description de la MICI selon la classification de Montréal .....	6
❖ L'âge au moment de l'introduction de l'anti TNF .....	6
❖ L'antécédent de chirurgie pour MICI.....	6
❖ Le type d'anti TNF utilisé. ....	6
❖ L'association ou non à un immunosuppresseur. ....	6
4. Indication des dosages pharmacologiques. ....	7
5. Résultats et les adaptations thérapeutiques. ....	7
RESULTATS .....	8
A. Description de la population étudiée :.....	9
1. Données démographiques : .....	9
a- L'âge des patients : .....	9
b- Le sexe des patients : .....	10
2. Données Cliniques : .....	10
a- Type de MICI .....	10
b- L'âge de début de la maladie.....	11
c- La description de la MICI selon la classification de Montréal.....	11
d- L'âge au moment de l'introduction de l'anti-TNF .....	13
e- L'antécédent de chirurgie pour MICI.....	13
f- Le type d'anti TNF utilisé. ....	13
g- L'association ou non à un immunosuppresseur.....	14
B. Indication du TDM :.....	15
C. Résultats et adaptations thérapeutiques.....	15

D. Devenir des patients après ajustement thérapeutique basé sur le TDM.....	17
DISCUSSION .....	19
1. Rappels sur la physiopathologie des MICI. ....	20
2. Stratégie thérapeutique dans les MICI. ....	25
3. Traitement par les anti-TNF $\alpha$ :.....	27
❖ Les Anti-TNF $\alpha$ dans les MICI : .....	27
❖ Les indications des anti-TNF $\alpha$ (AMM) : .....	28
❖ Bilan pré-thérapeutique :.....	30
4. Dosages des anti-TNF sériques et de leurs anticorps :.....	31
5. Interet des dosages et comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature. ....	34
6. Types de therapeutique drug monitoring (TDM): Reactif versus Proactif .....	39
7. Reactifs.....	42
8. Proactif .....	43
CONCLUSION .....	46
RESUMÉ.....	48
BIBLIOGRAPHIE .....	52



# **INTRODUCTION**

## ➤ **Rappel des MICI.**

Les maladies chroniques inflammatoire de l'intestin (MICI) sont des maladies caractérisées par une inflammation chronique ou récurrente de la paroi intestinale. Il s'agit d'affections multifactorielles et polygéniques dites "complexes" (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique).

La maladie de Crohn (MC) est caractérisée par une inflammation transpariétale discontinue du tractus gastro-intestinal, affectant préférentiellement l'iléon, le côlon et la région anale, mais pouvant affecter n'importe quel autre segment.

L'apparition de la lésion et sa progression peuvent entraîner le développement de sténoses et/ou de complications fistuleuses.

La rectocolite hémorragique (RCH) est caractérisée par des lésions essentiellement muqueuses commençant au rectum et s'étendant sur une longueur variable, pouvant donner un éventail de présentations topographiques allant de la rectite simple à la pancolite.

Les principales complications sont la colite sévère, qui est généralement étendue et peut entraîner des saignements abondants, la colectasie et la perforation colique, en plus de la cancérisation colique (1) (2).

Ces complications sont les principaux motifs de recours à la chirurgie et des séquelles associées à cette affection.

Elles peuvent être présentes au moment du diagnostic, mais se développent généralement avec le temps, et la proportion de patients présentant ces complications augmente au fil du temps (3) (4).

Ces formes dites sévères ou invalidantes de la maladie touchent près de deux tiers des patients (5) (6).

Cependant, les thérapies biologiques ont radicalement changé la prise en charge de ces maladies.

C'est l'une des meilleures options thérapeutiques et a fait l'objet de nombreuses études cliniques à travers le monde pour élucider leur tolérance, leur efficacité et leur place dans les stratégies thérapeutiques.

Jusqu'au début des années 2000, l'objectif principal du traitement des MICI était le contrôle des symptômes pour maintenir la rémission clinique, et lorsque le traitement médical était inefficace ou mal toléré, la résection était utilisée comme l'une des options de traitement.

Une meilleure compréhension de l'histoire naturelle des MICI et l'émergence des anti-TNF (facteur de nécrose tumoral) au cours des dernières années ont considérablement modifié les objectifs thérapeutiques et la prise en charge de ces troubles.

Le but du traitement actuel est l'absence totale d'activité et d'évolution de ces maladies, et sans résection chirurgicale, la possibilité de vivre une vie tout à fait normale tout en minimisant les risques liés au traitement.

Dans la MC, les nouvelles stratégies visent à éviter le développement de complications et de séquelles chirurgicales.

Dans la RCH, les nouvelles stratégies visent à optimiser le contrôle de l'inflammation à long terme pour réduire le risque de cancérisation du côlon et en même temps repousser l'option chirurgicale de colo-protectomie totale autant dans la maladie chronique active et la colite sévère grâce à l'utilisation d'immunosuppresseurs(IS) et des anti-TNF (7).

Ces stratégies comprennent l'identification des patients à risque de développer ces complications, la prise en charge précoce chez ces patients, de médicaments susceptibles d'empêcher ce développement (immunosuppresseurs et anti-TNF) et des discussions sur l'arrêt de ces traitements lorsque la maladie semble être suffisamment contrôlée.

Certains patients ne répondent pas d'emblée aux anti-TNF (non-répondeurs primaires), d'autres auront une perte de réponse secondaire, et certains patients vont présenter une intolérance au traitement. Face à ces situations, l'attitude était de s'engager dans des modifications thérapeutiques empiriques ou symptomatiques, qui n'étaient pas toujours efficaces. C'est pourquoi le TDM (Therapeutic Drug Monitoring) a été développé, un outil de médecine de

précision qui permet de savoir si le patient reçoit le bon médicament à la bonne dose et de se fixer des objectifs thérapeutiques en conséquence.

L'idée du TDM est de mesurer la concentration sérique du médicament, de maintenir une dose suffisante pour assurer l'efficacité du médicament et d'éviter la toxicité du médicament (8). Son utilisation dans la pratique clinique existe depuis de nombreuses années, même avant le développement des produits biologiques. Dans le passé, le TDM a été utilisé dans une variété de médicaments, tels que les antibiotiques et les immunosuppresseurs. Plus récemment, il a été appliqué aux produits biologiques, principalement pour surveiller l'efficacité des médicaments et guider la prise en charge des échecs thérapeutiques présumés chez les patients atteints de MICI traités avec des produits biologiques. (9) (10).

Le but de notre travail est de démontrer :

**- L'intérêt des dosages pharmacologiques des taux résiduels de l'anti-TNF alpha et des anticorps anti biologiques dans la prise en charge des MICI.**



**MATERIELS ET METHODES**

## **1. Présentation de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive étalée sur une durée de 8 ans entre le mois Septembre 2014 et le mois Décembre 2022 au service d'hépatogastroentérologie I, Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V.

Ont été inclus dans l'étude 53 patients suivis pour MICI (Maladie de Crohn /Rectocolite hémorragique) mis sous anti TNF alpha (Infliximab (IFX) et/ou Adalimumab (ADA)) en monothérapie ou en association à un traitement immunosuppresseur, et qui ont eu besoin, au cours de leur suivi, de réaliser des dosages des taux résiduels de l'anti-TNF et des anticorps anti-drogue.

A partir des dossiers cliniques des patients, nous avons colligé les paramètres suivants :

## **2. Données démographiques :**

- ❖ Age
- ❖ Sexe

## **3. Données cliniques :**

- ❖ Type de MICI
- ❖ L'âge de début de la maladie
- ❖ La description de la MICI selon la classification de Montréal
- ❖ L'âge au moment de l'introduction de l'anti TNF
- ❖ L'antécédent de chirurgie pour MICI.
- ❖ Le type d'anti TNF utilisé.
- ❖ L'association ou non à un immunosuppresseur (Combo-thérapie).

#### **4. Indication des dosages pharmacologiques.**

Dans notre étude l'indication des dosages pharmacologiques était soit la non réponse primaire, soit la perte de réponse secondaire.

#### **5. Résultats et les adaptations thérapeutiques.**

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel JAMOV. Les variables quantitatives ont été décrites en moyenne, écart type et les variables qualitatives ont été décrites en effectifs, pourcentage.



**RESULTATS**

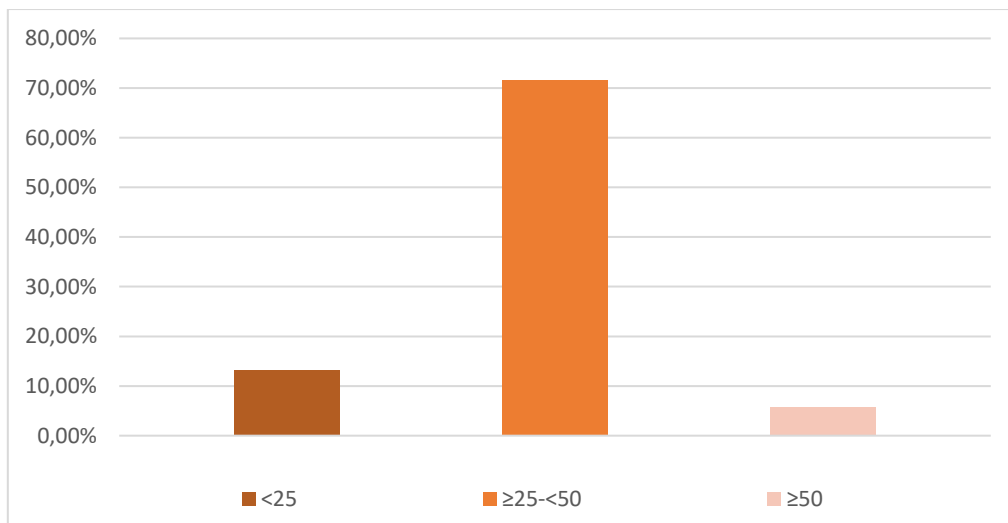
## A. Description de la population étudiée :

Sur une durée totale de 08 ans, 53 de nos patients sous anti-TNF, on eut recours à des dosages pharmacologiques.

### 1. Données démographiques :

#### a- L'âge des patients :

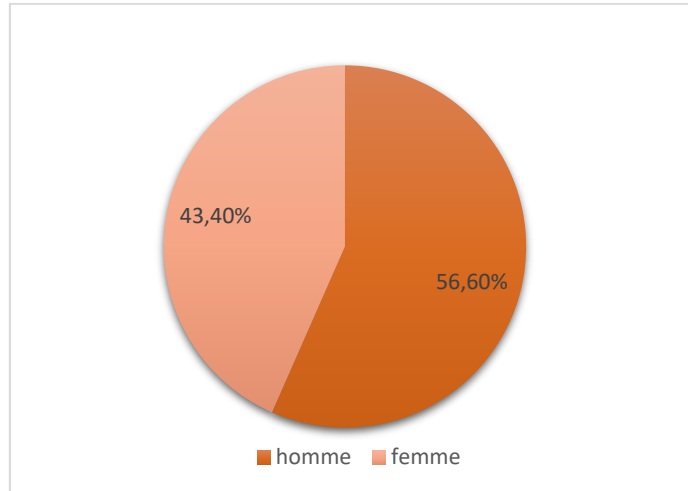
L'âge moyen de nos patients était de **37±11 ans** avec des extrêmes allant de **18-61ans**.



**Diagramme 1 : Répartition selon l'âge des patients**

### **b- Le sexe des patients :**

Le sexe ratio était de 1,3 avec une prédominance masculine (23F, 30H).

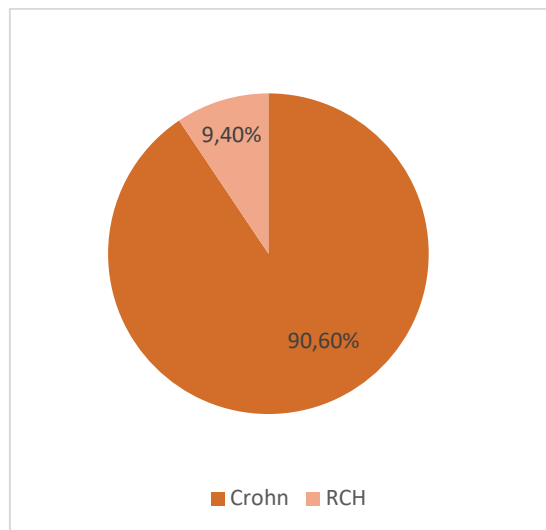


**Diagramme 2 : Répartition des patients selon le sexe**

## **2. Données Cliniques :**

### **a- Type de MICI**

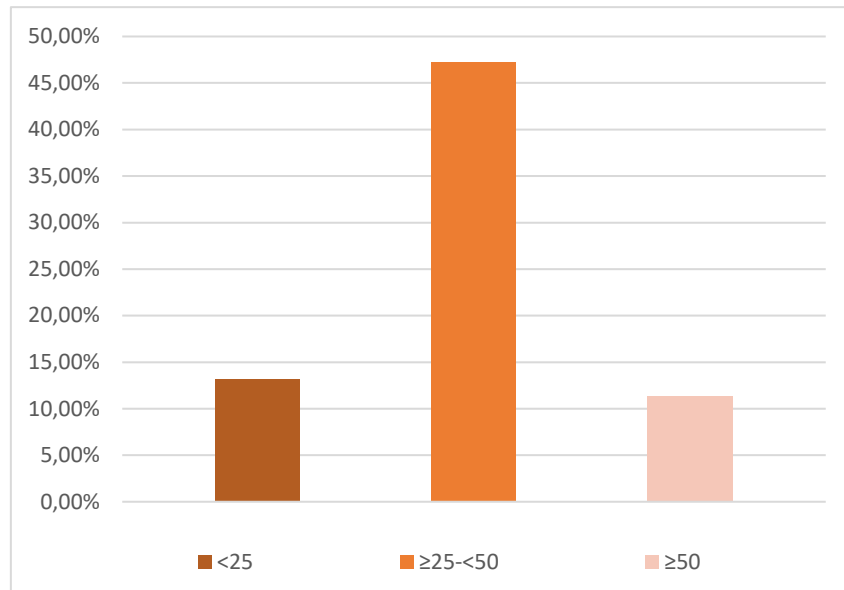
48 de nos patients avaient une maladie de Crohn (90,60%) et 05 de nos patients chez qui les dosages ont été réalisés étaient porteurs d'une rectocolite hémorragique (9,40%).



**Diagramme 3 : Répartition des patients selon le type de MICI**

### **b- L'âge de début de la maladie**

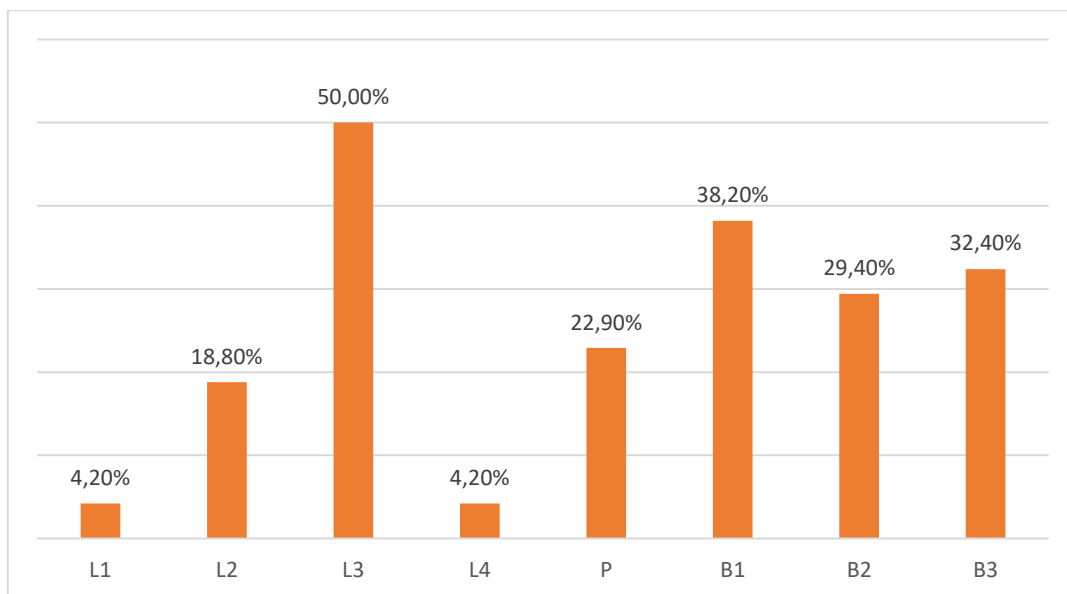
L'âge de diagnostic de la maladie était de **27±13ans** avec des extrêmes allant de **8-59ans**.



**Diagramme 4 : Répartition des patients selon l'âge de début de la maladie**

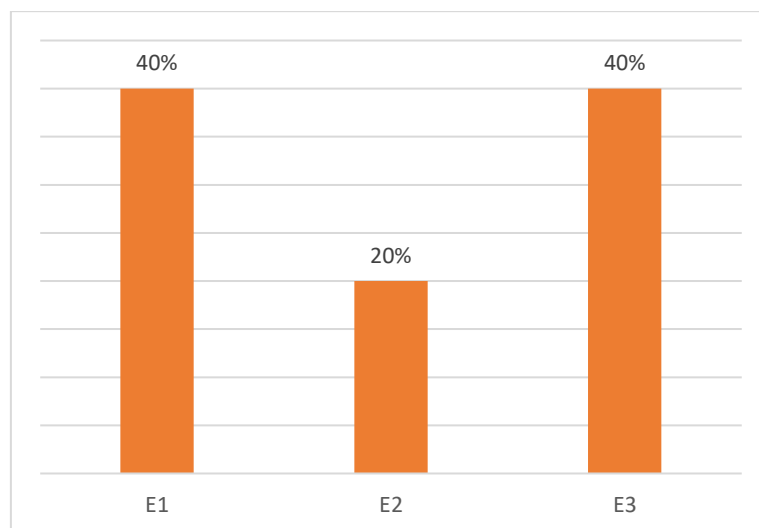
### **c- La description de la MICI selon la classification de Montréal**

Parmi nos patients porteur d'une maladie de crohn, la localisation était iléale dans 4,2% des cas (n=2), colique dans 18,8% des cas (n=9), iléocolique dans 50,0% des cas (n=24), du tractus gastro-intestinal supérieur isolé dans 4,2% des cas (n=2) et périnéale associée dans 22,9% des cas (n=11) avec un phénotype fistulisant dans 32,4% des cas (n=11), sténosant dans 29,4% des cas (n=10) et non sténosant/non fistulisant dans 38,2% des cas (n=13) et à la fois sténosant et fistulisant dans 16.8%.



**Diagramme 5 : Répartition selon la classification de Montréal chez les patients porteurs d'une maladie de crohn.**

Pour les patients suivis pour rectocolite hémorragique 40% des cas (n=2) avaient une localisation rectale (rectite), 20% des cas (n=1) en dessous de l'angle gauche (colite gauche) et 40% des cas (n=2) dont l'atteinte dépasse l'angle gauche (pancolite).



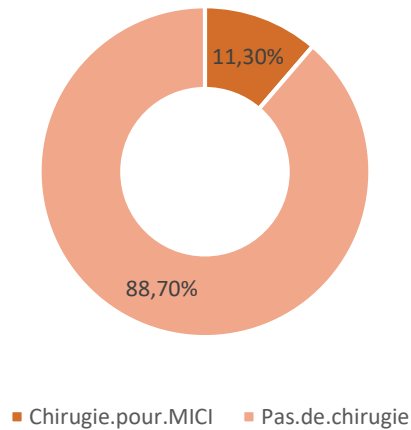
**Diagramme 6 : Répartition selon la classification de Montréal chez les patients porteurs d'une rectocolite hémorragique.**

#### d- L'âge au moment de l'introduction de l'anti-TNF

L'âge des patients au moment de l'introduction de l'anti-TNF variait entre **8-57ans** avec une moyenne de **32 ans** et un écart type de **12 ans**

#### e- L'antécédent de chirurgie pour MICI.

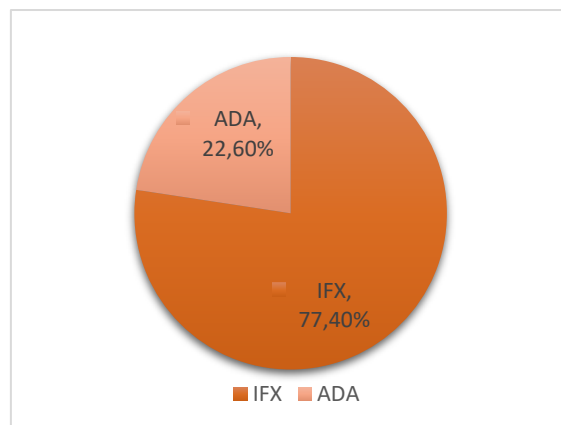
06 de nos patients (11,3%) avaient déjà été opérés pour leurs MICI.



**Diagramme 7 :Répartition des patients selon les ATCD chirurgicaux**

#### f- Le type d'anti TNF utilisé.

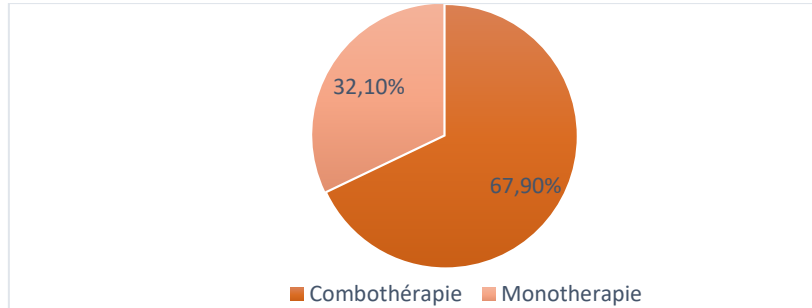
77,4% de nos dosages (n=41) ont portés sur des patients sous Infliximab et 22,6% (n=12) sur des patients sous Adalimumab.



**Diagramme 8 :Répartition des patients selon le type anti-TNF**

**g- L'association ou non à un immunosuppresseur (Combo-thérapie).**

36 de nos malades (67,9%) étaient sous combo-thérapie (biothérapie associée à un immunosuppresseur à base d'Azathioprine ).



**Diagramme 9 :Graphique des patients sous combo-thérapie**

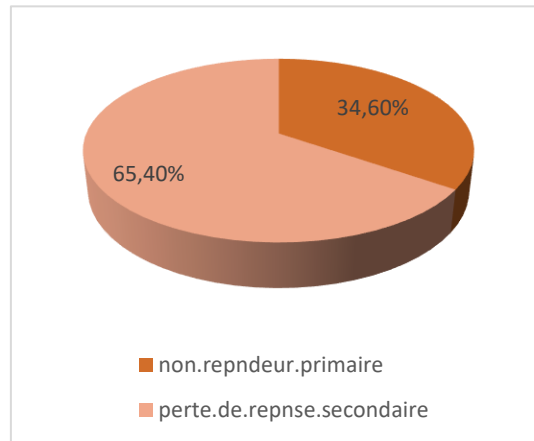
**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients**

<b>Caractéristiques démographiques et cliniques des patients</b>	
<b>Age du diagnostic</b>	<b>37±11ans</b>
<b>Homme / Femme</b>	<b>30 / 23</b>
<b>Type de MICI</b>	
Maladie de crohn	90,6%
Rectocolite hémorragique	9,4%
<b>Age de début de la maladie</b>	<b>27±13ans</b>
<b>Localisation de la maladie de crohn</b>	
(L1)	4,2%
(L2)	18,8%
(L3)	50%
(L4)	4,2%
(p)	22,9%
<b>Phénotype de la maladie de crohn</b>	
(B1)	38,2%
(B2)	29,4%
(B3)	32,4%
(B2+B3)	16,8%
<b>Localisation de la rectocolite hémorragique</b>	
(E1)	40%
(E2)	20%
(E3)	40%
<b>Age de début de l'IFX</b>	<b>32±12ans</b>
<b>Antécédant de chirurgie pour MICI</b>	<b>11,3%</b>
<b>Type d'anti-TNF</b>	
IFX	77,4%
ADA	22,6%
<b>Combo thérapie</b>	<b>67,9%</b>

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, IFX: infliximab;  
ADA: adalimumab; TNF : tumor necrosis factor

## B. Indication du TDM :

Les dosages sériques d'anti-TNF et la recherche d'anticorps anti-biothérapie ont été indiqués dans 34,6% des cas (n=18) devant une absence de réponse primaire et dans 65,4% des cas (n=34) devant une perte de réponse secondaire.

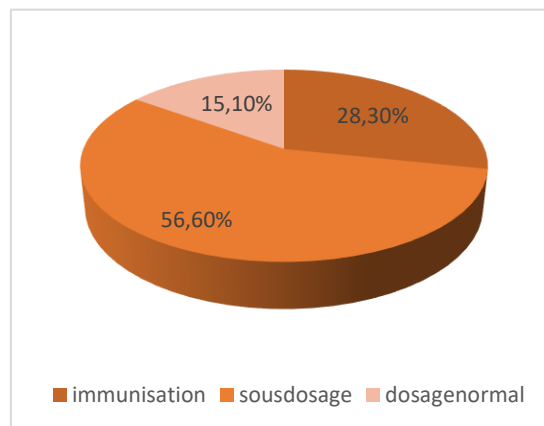


**Diagramme 10 :Graphique montrant l'indication du TDM**

## C. Résultats et adaptations thérapeutiques

### ▪ Résultat global :

Indépendamment de l'indication du dosage, nos résultats étaient comme suit :



**Diagramme 11 :Graphique montrant les résultats du TDM**

▪ **Résultat du TDM selon l'indication :**

**Tableau 2 : Résultats du TDM selon l'indication :**

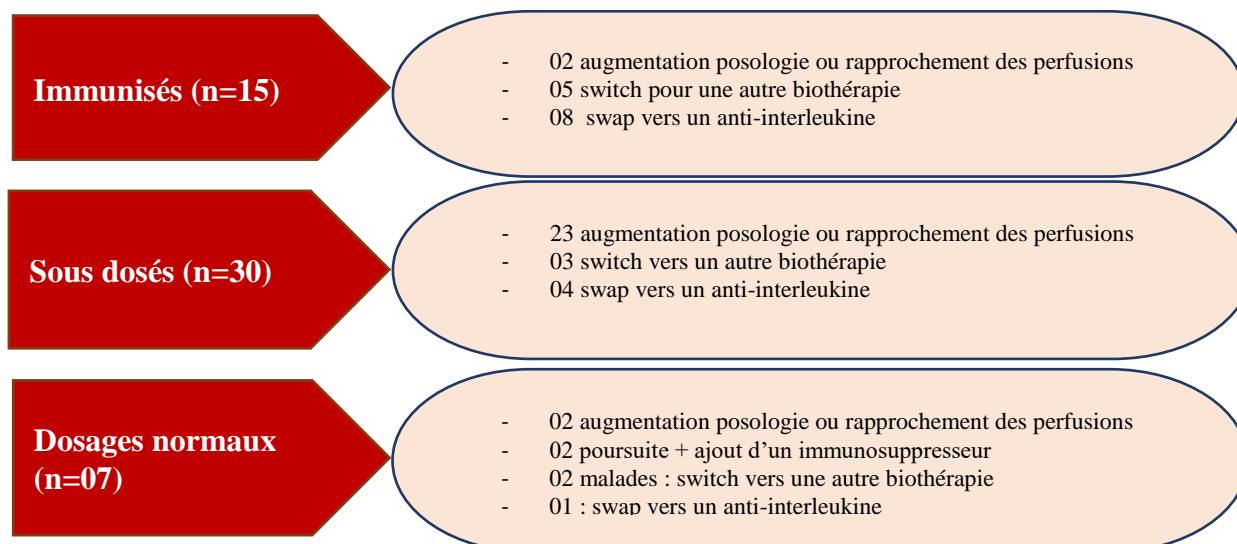
<b>Indication de test</b>	<b>sous dosage</b>	<b>dosage normal</b>	<b>immunisation</b>
Non répondeur primaire	44%	6%	50%
Perte de réponse secondaire	61.7%	20.6%	17.6%

- Parmi les non répondeurs primaires 44% de nos patients présentaient un sous dosage, 6% avaient un dosage normal alors que 50% avaient une immunisation avec des anticorps anti-TNF positifs.
- Nos malades avec une perte de réponse secondaire avaient un sous dosage lors des résultats du TDM dans 61,7% des cas, 20% avaient un dosage normal alors que seulement 17,6% avaient une immunisation avec des anticorps anti-TNF positifs.

▪ **Adaptations thérapeutiques :**

Globalement, dans 19,2% des cas (n=10), les résultats de ces dosages ont conduit à un switch de l'anti-TNF. 25% (n=13) de nos patients ont été mis sous Ustekinumab. Dans 51,9% des cas (n=27), nous avons procédé à une optimisation. Et chez 6,5% des patients (n=2) nous avons poursuivi le même traitement en le renforçant avec un immunosuppresseur.

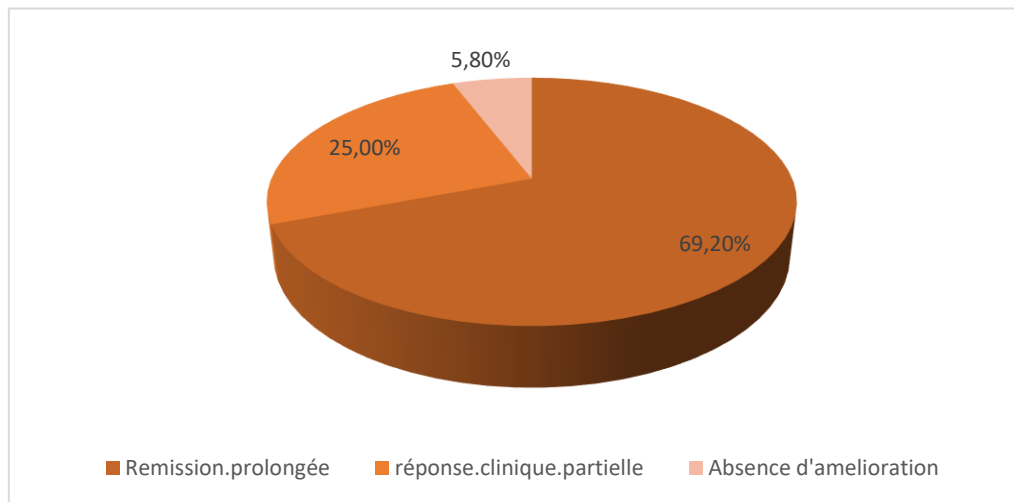
En fonction des résultats du TDM, les adaptations thérapeutiques étaient comme suit :



**Figure 1 : Représentation des adaptations thérapeutiques réalisées dans les différents groupes.**

#### D. Devenir des patients après ajustement thérapeutique basé sur le TDM

De manière générale, 52 patients avaient bénéficié d'adaptations thérapeutiques basées sur le TDM : 69,2% (n=36) étaient en rémission prolongée, 25% (n=13) montraient une réponse clinique partielle, tandis que 5,8% (n=3) présentaient une absence d'amélioration pour laquelle une nouvelle attitude thérapeutique était prise.



**Diagramme 12 : Graphique montrant la réponse clinique**

Selon les résultats du TDM obtenus, et en fonction des adaptations thérapeutiques réalisées, le taux de rémission à 6 mois étaient comme suit :

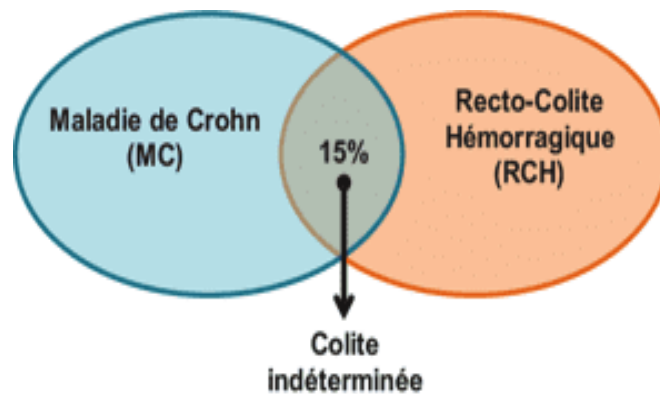
**Tableau 3 : Taux de rémission clinique à 6 mois selon l'attitude thérapeutique adaptée**

	<b>Attitude thérapeutique adaptée</b>	<b>Taux de rémission Clinique à 6 mois (%)</b>
<b>Immunisés (n=15)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OPTIMISATION (n=2)</li> <li>- SWITCH (n=5)</li> <li>- SWAP (n=8)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 50% (1/2 malades)</li> <li>- 40% (2/5 malades)</li> <li>- 37,5% (3/5 malades)</li> </ul>
<b>Sous dosés (n=30)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OPTIMISATION (n=23)</li> <li>- SWITCH (n=3)</li> <li>- SWAP (n=4)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 87% (20/23 malades)</li> <li>- 66% (2/3 malades)</li> <li>- 50% (2/4 malades)</li> </ul>
<b>Dosages normaux (n=07)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OPTIMISATION (n=2)</li> <li>- ADJONCTION IS (n=2)</li> <li>- SWITCH (n=2)</li> <li>- SWAP (n=1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 100% 2/2 malades)</li> <li>- 50% (1/2 malades)</li> <li>- 50% (1/2 malades)</li> <li>- 100% (1/1malades)</li> </ul>



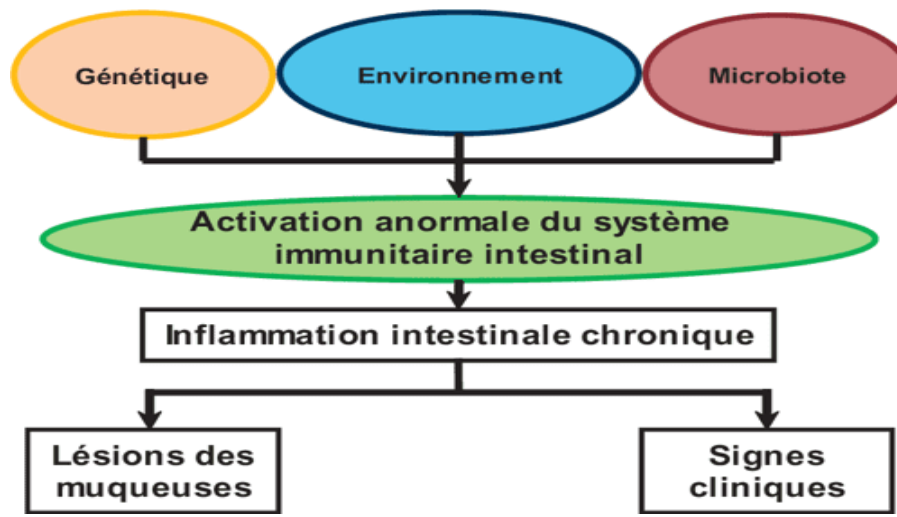
## 1. Rappels sur la physiopathologie des MICI.

Les MICI sont des pathologies qui se caractérisent par l'inflammation chronique du système digestif (principalement de l'intestin) évoluant par poussées inflammatoires de durées variables (phase symptomatique) entrecoupées par des phases de rémission (phase asymptomatique). Ces pathologies regroupent deux entités majeures, d'une part la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) d'autre part, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques, histologiques et évolutifs précis. Pour 15 % des patients atteints de MICI les signes observés ne permettent pas de définir l'une ou l'autre de ces entités pathologiques, et on parle alors de « colite indéterminée" (Figure.2) (11).



**Figure 2 : Représentation schématique des pathologies regroupées, sous le terme de MICI (11)**

Aujourd'hui encore, la cause des MICI reste inconnue. Il est généralement admis qu'il s'agit de pathologies multifactorielles complexes. Diverses études ont démontré l'implication de proportions variables de facteurs génétiques et environnementaux, et le rôle du microbiote intestinal dans le développement de ces maladies. Les hypothèses étiologiques actuelles décrivent ces pathologies comme des réponses inflammatoires et immunitaires anormales au microbiote intestinal déclenchées ou exacerbées par des facteurs environnementaux chez des individus génétiquement prédisposés (Figure.3) (11).



**Figure 3 : Représentation schématique de la physiopathologie des MICI (11).**

L'existence d'une composante génétique dans la pathogenèse des MICI a été démontrée de plusieurs façons. Premièrement, certaines études épidémiologiques ont rapporté des regroupements familiaux des cas de MICI et suggèrent que 2 à 14 % des patients atteints de MC ont des antécédents familiaux de MC ou de RCH (12) (13). De plus, on estime que le risque de développer une MICI est élevé pour les individus dont les parents au premier degré sont affectés par la MC ou la RCH, la MC est respectivement de 15 et 42 fois, et la RCH est de 7 et 17 fois, respectivement (12) (14). Enfin, des études effectuées chez des jumeaux ont montré que le taux de concordance pour la MC est de 20% à 50% chez les jumeaux monozygotes (MZ) alors qu'il baisse de 10 % chez les jumeaux dizygotes (DZ) ; et pour la RCH entre les jumeaux MZ est de 13% à 19% et seulement 0% à 5% entre jumeaux DZ (15) (16) (Tableau.4). Toutes ces données confirment une forte contribution génétique à la pathogenèse des MICI.

**Tableau 4 : Existence de facteurs génétiques impliqués dans la pathogénie des MICI (15) (16).**

	Risque de développer une MIC	Risque de développer une RCH
Jumeau monozygotes (MZ)	20 à 50 %	13 à 19 %
Jumeau dyzygotes (DZ)	10 %	0 à 5 %

De nombreuses études ont été menées pour identifier les gènes qui prédisposent à ces pathologies. On note principalement le gène NOD2 (domaine 2 d'oligomérisation de liaison aux

nucléotides) pour la MC (17) (18) qui code pour un récepteur intracellulaire impliqué dans la reconnaissance des motifs muramyl-dipeptide (MDP) qu'on trouve dans les parois bactériennes (19) (20). NOD2 est principalement exprimé par les cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques) mais également par les cellules épithéliales intestinales (cellules de Paneth).

Depuis l'identification de ce gène, d'autres études utilisant une approche « gène candidat », suivies d'études sur « génome entier » ont permis d'identifier plus de 160 loci associés à une susceptibilité génétique aux MICI (21) (Tableau.5).

**Tableau 5 : Principales fonctions biologiques impactées par les mutations géniques dans les MICI (21).**

Fonctions biologiques	RCH	MC	RCH et MC
Barrière épithéliale	<i>GNA12, HNF4A, CDH1, ERF1</i>	<i>MUC19, ITLN1</i>	
Recrutement cellule immunitaire	<i>IL8RA, IL8RB</i>	<i>CCL11, CCL2, CCL7, CCL8, CCR6</i>	<i>MST1</i>
Présentation antigénique		<i>ERAP2, LNPEP, DENND1B</i>	
Voie Th17	<i>IL21</i>	<i>STAT3</i>	<i>IL23R, JAK2, TYK2, ICOSLG, TNFSF15</i>
Régulation LT	<i>IL2, IL7R, PIM3, TNFR-SF9, TNFSF8, IFNG</i>	<i>NDFIP1, TAGAP, IL2R</i>	<i>TNFSF8, IL12B, IL23, PRDM1, ICOSLG</i>
Régulation LB	<i>IL7R, IRF5</i>	<i>IL5, IKZF1, BACH2</i>	
Tolérance immunitaire	<i>IL1R1, IL1R2</i>	<i>IL27, SBNO2, NOD2</i>	<i>IL10, CREM</i>
Autophagie	<i>DAP, PARK7</i>	<i>ATG16L1, IRGM, NOD2, LRRK2</i>	<i>CUL2</i>
Apoptose/Nécrose	<i>DAP</i>	<i>FASLG, THADA</i>	<i>PUS10, MST1</i>
Stress oxydative	<i>HSPA6, DLD, PARK7</i>	<i>PRDX5, BACH2, ADO, GPX4, GPX1, SLC22A4, LRRK2, NOD2</i>	<i>CARD9, UTS2, PEX13</i>
Stress du RE	<i>SERINC3</i>	<i>CPEB4</i>	<i>ORMDL3, XBP1</i>
Migration cellulaire	<i>ARPC2, LSP1, AAMP</i>		

Si la composante génétique des MICI est confirmée, la concordance observée entre jumeaux MZ et jumeaux DZ suggère que ces pathologies ne sont pas purement génétiques et que d'autres facteurs interviennent également dans le développement des MICI. Les arguments en faveur de l'implication de facteurs environnementaux dans son apparition s'appuient sur des études épidémiologiques qui ont analysées l'incidence et la prévalence spatio-temporelle de ces pathologies (17). Comme mentionné précédemment, les MICI sont plus courantes dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement. Des études sur les populations migrant vers ces pays industrialisés ont montré une augmentation spectaculaire des cas de MICI chez les nouveaux arrivants par rapport à la population résidente. Cette corrélation entre

l'émergence de la maladie et les changements de mode de vie et d'environnement est le premier argument en faveur d'une composante environnementale (22) (23). De nombreuses études ont été menées pour rechercher les facteurs d'exposition environnementaux associés à l'apparition et à la progression des MICI, mais à ce jour, seuls le tabagisme et l'appendicectomie ont été définitivement identifiés. Le tabagisme a des effets contradictoires sur chaque entité pathologique, par conséquent, il semble être protecteur dans la RCH et préjudiciable à la MC (24) (25). En contrepartie, le tabagisme aggrave le développement de la MC en augmentant le risque de récurrence et la nécessité d'une intervention chirurgicale (24) (26). De plus, chez les patients atteints de MC, le tabagisme augmente le risque de micro-infarctus (27) (28). Un deuxième facteur environnemental dont le rôle est bien établi dans les MICI est l'appendicectomie. Des études ont montré que la chirurgie de l'appendicite aiguë avant 20 ans est protectrice contre la RCH, réduisant le risque de cette pathologie d'environ 70 % (29). En revanche, dans le cas de la MC, la preuve de son effet direct est encore difficile à prouver, mais elle peut augmenter le risque de développer la maladie (30). Des nombreux autres facteurs environnementaux, tels que les antibiotiques, les contraceptifs oraux, la sédentarité, les vaccinations, l'alimentation, ont été impliqués dans l'émergence des MICI dans les pays développés.

Cependant, leur implication réelle fait encore débat (31). En revanche, Il est de plus en plus clair qu'une bonne hygiène dans les pays développés peut expliquer la relation entre la proportion de patients atteints de MICI et le niveau d'industrialisation nationale (32). Selon cette hypothèse, l'amélioration de l'hygiène en réduisant l'exposition aux microbes et aux parasites peut entraîner une défaillance du système immunitaire à apprendre, entraînant une baisse de l'immunité. Cet échec déclenche alors une réponse immunitaire exagérée lors d'une exposition ultérieure à des antigènes environnementaux. Cette hypothèse est étayée par le fait que, d'une part, cette réduction de l'exposition aux agents microbiens est associée à une augmentation des allergies, des maladies auto-immunes et des maladies inflammatoires chroniques dont la MC et la RCH, et d'autre part, par le faible nombre de cas de patients atteints des MICI au sein des populations en contact permanent avec des bactéries et des parasites potentiellement pathogènes (33).

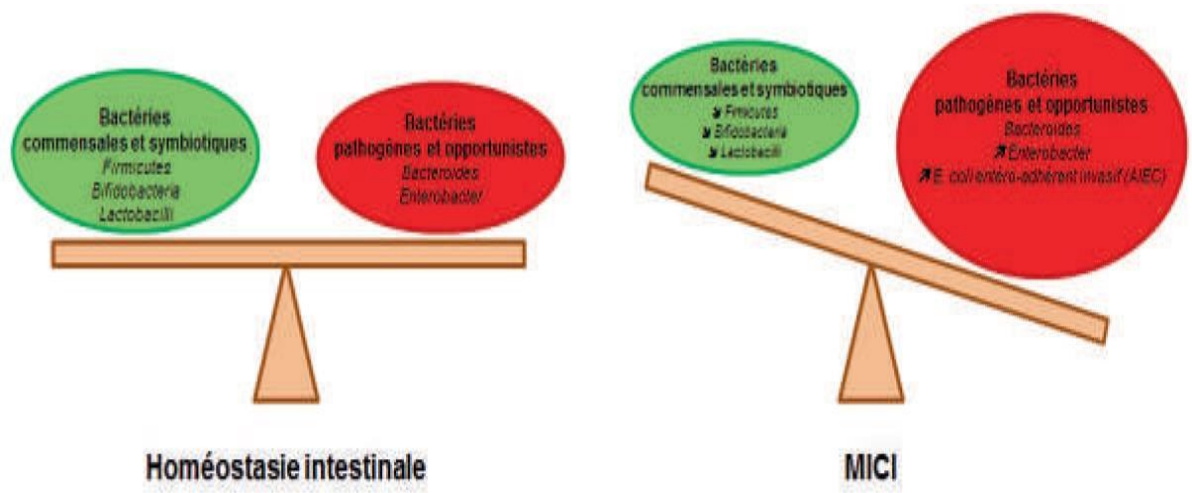
Le rôle de la qualité de l'alimentation a également fait l'objet d'une attention considérable.

Outre les facteurs génétiques et environnementaux, un nombre croissant d'arguments lient les MICI à une réduction de la biodiversité du microbiote intestinal et de ses déséquilibres appelés dysbiose (34) (35) (36). Le microbiote intestinal est constitué de 4 grands groupes phyla bactériens : Firmicutes, Bacteroidetes, Actinomycetes et Proteobacteria, en proportions constamment régulées. La dysbiose correspond à un déséquilibre entre le nombre de bactéries dites « protectrices » (Bifidobacterium, Lactobacillus) et de bactéries dites « nuisibles » (Bacteroidetes, Escherichia coli, Enterobacter) (37) (Figure.4).

Des nombreuses études ont démontrées ce déséquilibre chez les patients atteints de MICI (37) (38), ses principales caractéristiques sont :

- i) Les contraintes de la biodiversité des bactéries appartenant au phylum des Firmicutes ;
- ii) Une diminution des proportions de certains groupes bactériens, tels que Clostridium leptum , dont le principal représentant est le Faecalibacterium prausnitzii ;
- iii) Une augmentation des proportions d'entérobactéries, dont certaines Escherichia coli entéro-adhérents et invasifs (AIEC) qui a été décrite comme étant particulièrement associée à la muqueuse iléale des patients atteints de MC (39).

De plus, il a été démontré que les bactéries "protectrices" avaient 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 (40). L'origine de la dysbiose des MICI est mal connue et son rôle d'inducteur ou d'amplificateur de l'inflammation est difficile à déterminer (37) (41). Elle est également associée à un risque accru de récurrence précoce après chirurgie.



**Figure 4 : Représentation schématique de la dysbiose intestinale (37).**

## **2. Stratégie thérapeutique dans les MICI.**

Durant la dernière décennie, la stratégie thérapeutique des MICI a été modifiée par la capacité des traitements à cicatrifier les lésions. L'objectif est actuellement de traiter au-delà des symptômes, pour atteindre une rémission profonde. En agissant précocement avec des médicaments efficaces, tels les immunosuppresseurs et les biologiques, on empêche davantage la survenue de dommages irréversibles. Cette stratégie de traiter jusqu'à atteindre cet objectif prédéfini, impacte l'histoire de la maladie en diminuant les complications, les hospitalisations et le recours à la chirurgie. Un contrôle strict par des paramètres objectifs est nécessaire pour vérifier l'adéquation du traitement et réaliser les éventuels ajustements afin d'atteindre cette rémission profonde. Cette stratégie de contrôle étroit de l'activité de la maladie comprend les outils de surveillance suivants : biologie, calprotectine, échographie, IRM (imagerie par résonance magnétique) ou iléo-coloscopie. Cette stratégie, notamment d'ajustement des traitements en fonction de ces paramètres paracliniques, permet d'obtenir davantage d'efficacité de nos médicaments (escalade ou désescalade thérapeutique) (42).

Il demeure essentiel d'optimiser au maximum le traitement utilisé (compliance, ajuster la dose, la fréquence, ...) avant de considérer son échec et de changer de molécule. Le but est d'être proactif plutôt que réactif, pour une amélioration sur le long terme.

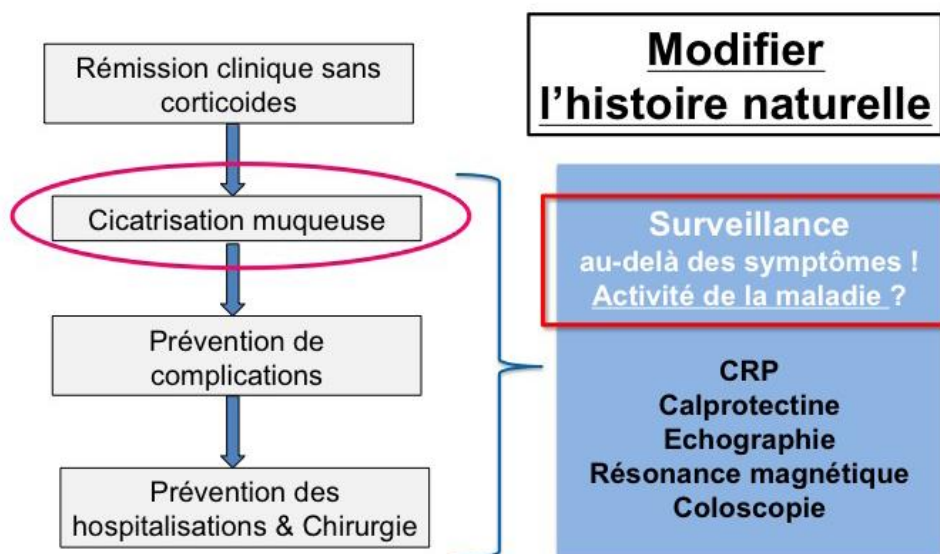
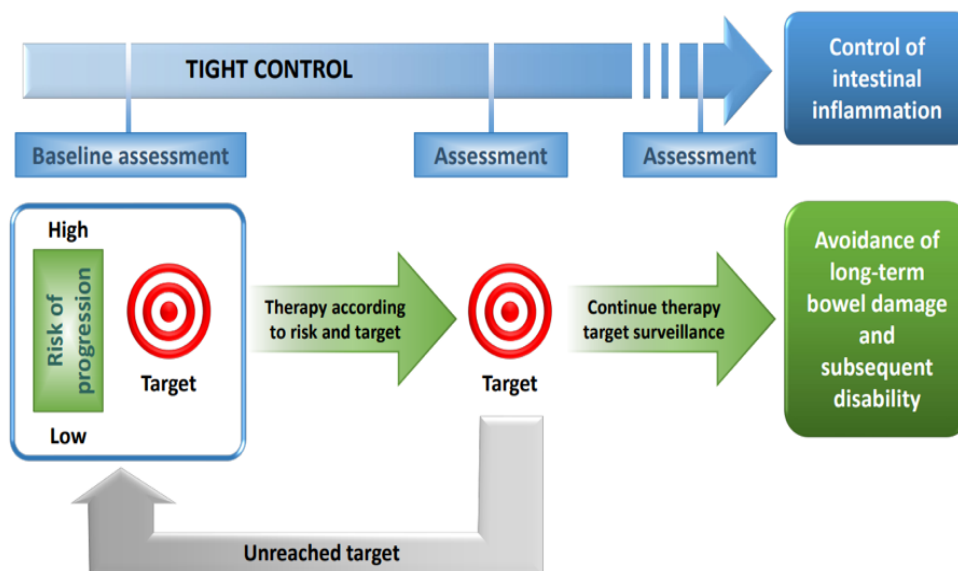


Figure 5 : Modifications des objectifs de traitement dans les MICI (42).

### Le concept du "Treat-to-target"



Bouguen G, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014

Figure 6 : Représentation du concept du treat-to-target.

### 3. Traitement par les anti-TNF $\alpha$ :

#### ❖ Les Anti-TNF $\alpha$ dans les MICI :

Il existe essentiellement deux anti-TNF approuvés pour une utilisation dans la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) avec une efficacité importante : l'infliximab (IFX) et l'adalimumab (ADA). Ces deux molécules peuvent être utilisées pour traiter la MC et la RCH, le certolizumab et le golimumab sont beaucoup moins utilisés dans notre contexte.

#### 1/ Infliximab

L'infliximab est un anticorps monoclonal (IgG1) chimérique (75% humain et 25% murin) neutralisant TNF- $\alpha$  circulant et transmembranaire. Il fixe le complément, provoque une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et induit l'apoptose des lymphocytes activés dans la lamina propria ; ces mécanismes n'expliquent pas complètement le mode d'action de l'infliximab (43). Dans tous les essais thérapeutiques impliquant des patients atteints de MC, les critères principaux d'évaluation sont l'obtention d'une réponse objective définie par réduction par l'indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI) et d'une rémission complète avec un CDAI inférieur à 150 comme attesté par Targan et al. en 1997 chez des patients atteints de MC sévère et rebelle aux immunosuppresseurs habituels (44).

#### 2/ Adalimumab

Adalimumab en pratique clinique est utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, des rhumatismes, le psoriasis et la spondylarthrite ankylosante avec de bons résultats (45) (46). C'est un anticorps utilisable par voie sous-cutanée, 100% humanisé, et qui devrait théoriquement éviter les risques immunitaires. Cependant, l'homologie avec la molécule humaine est incomplète et le risque d'immunité contre adalimumab persiste. L'adalimumab se lie au TNF- $\alpha$  circulant et transmembranaire et comme l'infliximab, induit une cytotoxicité et une apoptose des lymphocytes. Les essais CLASSIC ont démontré l'efficacité de l'adalimumab en traitement d'attaque (CLASSIC-1) et d'entretien (CLASSIC-2) pour l'obtention d'une réponse ou d'une rémission au cours de la maladie de Crohn modérée à sévère chez les patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  (47).

### **3/ Le golimumab**

Le golimumab est un anticorps monoclonal utilisé dans la RCH. C'est une molécule hautement ciblée, produite par biotechnologie qui neutralise spécifiquement le TNF $\alpha$ . Pour le synthétiser, on utilise des cellules isolées humaines et cet anticorps est 100% humanisé. Lorsque vous injectez du golimumab, il reste dans votre corps pendant 2 à 3 mois avant d'être détruit.

### **4/ le certolizumab**

Le certolizumab pegol est un médicament biologique utilisé pour modifier la réponse immunitaire excessive qui cause une inflammation chronique dans la maladie de Crohn. Il est habituellement injecté sous la peau toutes les 2 à 4 semaines.

#### **❖ Les indications des anti-TNF $\alpha$ (AMM) : (48)**

#### **Maladie de Crohn**

Les anti-TNF ne sont pas considérés comme un traitement de première intention dans la maladie de crohn, mais sont réservés aux formes lumorales modérément à sévèrement actives qui ne répondent pas à un bon traitement adéquat par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, ou lorsqu'ils sont contre-indiqués ou mal tolérés.

En pratique clinique, les anti-TNF peuvent être utilisés chez les patients corticodépendants ou cortico-résistants pour prévenir les rechutes précoces ou répétées après arrêt des corticoïdes, ou en cas d'échec des immunosuppresseurs conventionnels. L'ADA et l'IFX semblent avoir la même efficacité dans cette indication et le choix entre ces deux molécules doit être discuté avec le patient. Passer d'un anti-TNF à un autre sans perte d'efficacité ni intolérance est une stratégie à éviter compte tenu des résultats décevants et du risque de perte définitive d'efficacité de la première molécule (49). Les anti-TNF peuvent être utilisés seuls ou en association avec des immunosuppresseurs classiques. Les résultats d'essais thérapeutiques récents appuient l'utilisation d'une thérapie combinée, dont la durée n'est pas connue (50).

L'IFX, contrairement à l'ADA, a obtenu deux indications supplémentaires dans la maladie de crohn. Il est indiqué pour le traitement des formes fistulisantes chez les patients qui ne répondent pas aux traitements conventionnels tels que les antibiotiques, le drainage et les

immunosuppresseurs. La forme fistulisante est principalement localisée au niveau du périnée, mais d'autres localisations, notamment entéro-cutané, ne sont pas exclues. Dans cette indication, une évaluation morphologique préalable doit exclure la présence d'un abcès non ou mal drainé après instauration du traitement et à risque d'évolution grave. Il n'y a aucune restriction quant à leur utilisation en monothérapie ou en association avec des immunosuppresseurs. Par analogie avec la maladie luminale, la bithérapie peut être plus efficace. L'IFX peut également être utilisé chez l'enfant de 6 à 17 ans dans les mêmes indications que l'adulte, en association avec un traitement immunosuppresseur classique.

### **Les indications « discutées », hors AMM (51)**

Pour certaines MC avec des critères prédictifs de progression sévère au diagnostic (âge de début < 40 ans, localisation anorpérinéale, ulcération colique profonde à l'endoscopie), l'utilisation précoce d'anti-TNF est discutable, ou en cas de gros dégâts de grêle. Dans ce cas, ils sont associés à des immunosuppresseurs (52). Cette stratégie est basée sur les meilleurs résultats avec les anti-TNF, la MC récente (vs ancienne) et la cicatrisation muqueuse par rapport à une stratégie ascendante classique. De même l'IFX peut être utilisé en postopératoire immédiat pour la maladie de crohn à haut risque de récurrence (53) (tabagisme continu, résection antérieure, formes fistuleuses) ou à haut risque (résection colique), soit en postopératoire différé après constatation d'une récurrence endoscopique à 6/12 mois, à un score  $\geq$  i2 de Rutgeerts où, sur une petite série ouverte, il semble plus efficace sur la réduction du score que les thiopurines ou le 5-ASA.

### **La rectocolite hémorragique (54)**

L'IFX peut être utilisé dans les formes modérées à sévères chez les patients qui ne répondent pas ou ont du mal à tolérer les salicylés et la thiopurine.

Comme dans la maladie de crohn, le TNF- $\alpha$  semble jouer un rôle important dans la RCH. Il est produit en grande quantité par les monocytes de la lamina propria et est présent en grande quantité dans l'urine et les selles des patients. Plusieurs études préliminaires rétrospectives aux résultats contradictoires ont été publiées chez des patients atteints de RCH sévère (55) (56). Cependant, deux grands essais cliniques contrôlés (ACT-1 et ACT-2) (57) ont démontré une

efficacité indiscutable de l'infliximab chez les patients atteints de RCH modérée à sévère après échec d'un traitement par 5-ASA et de la corticothérapie pouvant être candidat au traitement par chirurgie.

#### ❖ **Bilan pré-thérapeutique :**

Il existe des contre-indications temporaires à l'utilisation des anticorps anti facteurs de nécrose anti-tumorale qui doivent être recherchées par les investigations nécessaires avant d'initier ces agents : infection active, abcès intra-abdominal, abcès périnéal non drainé. Avant d'envisager un traitement par anti-TNF, il convient de savoir si le patient ou son entourage proche a des antécédents de tuberculose active ou latente, ou s'il a séjourné dans un pays à forte endémie. L'IDR (intradermoréaction) est recommandée avec la tuberculine (tubertest). Des tests de production d'interféron (quantiferon, élispot) peuvent être effectués si disponibles. Une radiographie pulmonaire frontale est également recommandée. La thérapie anti-TNF sera retardée de 3 semaines après le début du traitement en cas de tuberculose latente et après guérison ou au moins deux mois de traitement en cas de tuberculose active. Il faut aussi dépister l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Il s'agit d'une contre-indication associée à l'utilisation d'anti-TNF et doit être discutée avec un infectiologue. Une infection par le virus de l'hépatite B doit être recherchée. La sérologie doit inclure Ag Hbs, Ac anti-Hbs, Ac anti-Hbc. En présence d'AgHbs ou d'anticorps anti-Hbc positifs isolés, une recherche d'ADN viral est indiquée. Les patients positifs doivent commencer un traitement antiviral avant les anti-TNF. En l'absence d'antécédents clairs de varicelle ou de zona, un test sérologique VZV (virus varicelle-zona) est recommandé et un examen dermatologique ainsi que le dépistage de neuropathie démyélinisante sont également recommandés. Un vaccin antigrippal annuel et un vaccin antipneumococcique tous les 5 ans sont recommandés. L'ensemble du programme de vaccination doit être revu. Les vaccins vivants sont contre-indiqués 3 semaines avant le début du traitement et 3 mois après l'arrêt du traitement. Enfin, il faut vérifier s'il existe d'autres contre-indications au traitement.

#### 4. Dosages des anti-TNF sériques et de leurs anticorps :

##### a- Quelles techniques sont possibles ?

La méthode la plus vendue et la plus utilisée est la technique ELISA. La figure 7 résume cette technique dite SANDWICH, qui permet de doser les taux sériques d'anti-TNF et de ses anticorps. Il existe des faux positifs et des faux négatifs (présence de facteur rhumatoïde). La principale faiblesse de cette technique est liée à la difficulté de donner le taux d'anticorps lorsque l'anti-TNF est détecté dans le sérum. En effet, la présence de complexes anti-TNF-Anticorps dans le sang réduit les taux d'ATI (Anticorps Anti-Infliximab) libres dosables. C'est pourquoi certains fabricants ne rendent les anticorps que si l'anti-TNF est indétectable. Les principales techniques ELISA ont été comparées sur une série de patients (58). Les résultats de ce travail n'étaient pas significativement différents, suggérant que nous avons utilisé la technique la plus simple et la moins coûteuse en pratique. Lorsque des taux sériques sont détectés, des techniques ont tenté de mieux profiler les anticorps anti-TNF. L'équipe de Ben Horin a développé un ELISA avec un antigène spécifique (chaîne légère  $\lambda$ ) qui a permis de séparer les deux tests sans difficultés. Ainsi, les auteurs ont pu montrer grâce à cette technique que les ATI permanentes surviennent très tôt au début du schéma d'induction d'IFX lorsque les taux de TRI (Taux Résiduel d'Infliximab) sont très élevés (59). Imaeda et al (60) ont montré qu'à l'aide d'une technique d'acidification des milieux, ils décomplexifiaient certains complexes et augmentaient le taux d'AAA(Anticorps Anti-Adalimumab) isolés d'environ 20 %.

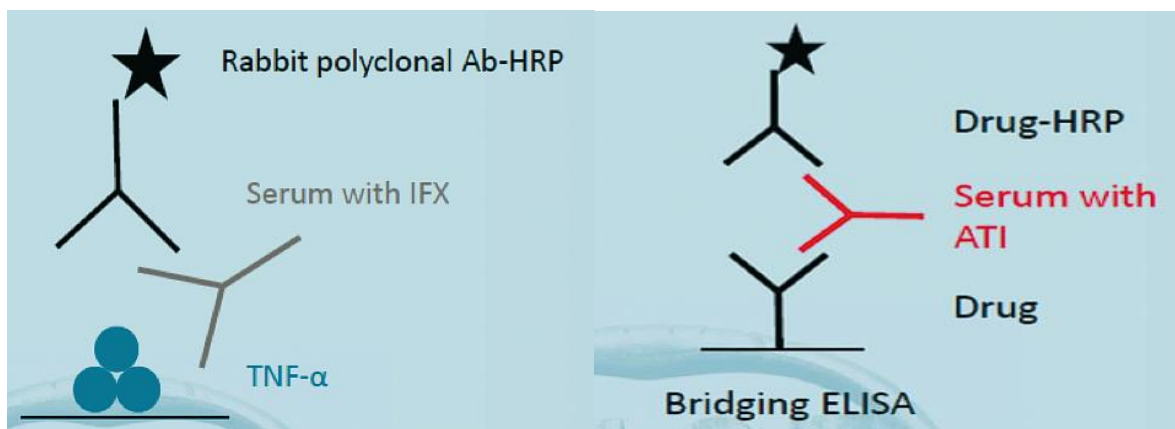
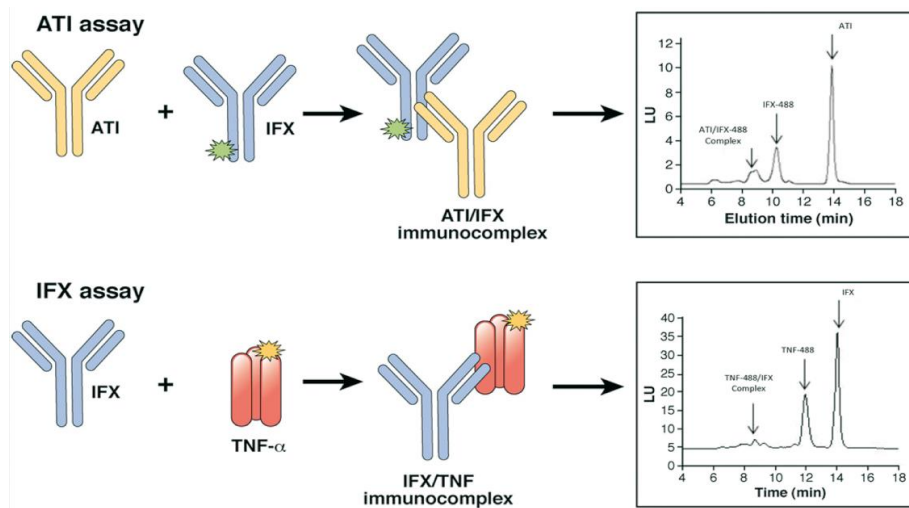


Figure 7 : Technique ELISA pour doser les taux d'anti-TNF et leurs anticorps.

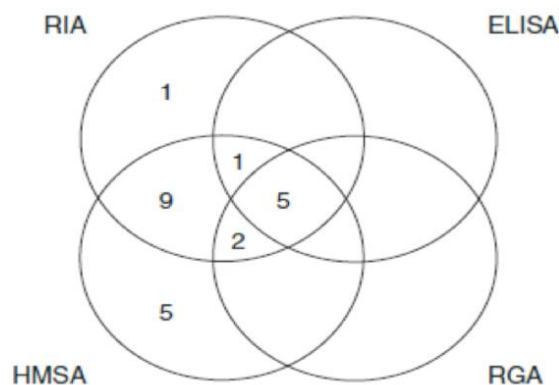
La technique HMSA (Human Mobility Shift Assay) permet de doser sans interférence les taux d'anti-TNF et leurs Anticorps (Ac) (Figure.8). Cette technique mise au point aux USA (laboratoire Prometheus, San Diego, USA) est pour le moment plus coûteuse et non commercialisée en France. Son intérêt est d'analyser sans erreur les taux d'Ac en cas de taux sériques d'anti-TNF détectables ou élevés. Vande Castele et al, ont comparés ces deux techniques (ELISA et HMSA) (61). Les résultats étaient comparables entre les deux techniques et les auteurs proposaient d'utiliser la technique la plus simple à obtenir en tenant compte du coût.

La technique RAI (Recherche d'Agglutinines Irrégulières) est essentiellement utilisée par l'équipe de Copenhague. En utilisant un certain degré de radioactivité, elle ne peut être exportable en pratique clinique. Elle permet de pouvoir doser séparément l'anti-TNF et son anticorps. Cette technique n'est utile qu'en cas d'essais cliniques.



**Figure 8 : Technique HMSA permettant de doser séparément les taux sériques d'anti-TNF et leurs anticorps.**

Plus récemment, Steenholdt et al. (62) ont rapporté une technique (RGA) d'analyse des propriétés fonctionnelles d'anticorps isolés et ont comparé ces résultats avec d'autres techniques. Dans une analyse post hoc, les auteurs ont trouvé une forte corrélation entre les ATI isolés par ELISA et RGA, mais de nombreux anticorps isolés par les techniques HMSA ou RAI introuvables dans la technique RGA (Figure.9). Par conséquent, les deux techniques ont surestimé le taux d'ATI avec de nombreux faux positifs.



**Figure 9 : Comparaison des taux d'ATI isolés en fonction des techniques (62).**

### **b- Ces marqueurs sont-ils reproductibles ?**

Différentes techniques de détection de l'IFX sont reproductibles. En revanche, les niveaux d'ADA présentaient une grande hétérogénéité inter- et intra-individuelle pour certains individus, rendant impossible l'isolement des seuils d'efficacité. Les tests ELISA plus récents ne rapportaient pas cette hétérogénéité dans certaines études et pouvaient donc séparer les valeurs prédictives positives et négatives avec un seuil de 80 % (63) (64).

### **c- Quand doser ces marqueurs pharmacologiques ?**

Le dosage doit être effectué avant une nouvelle perfusion d'IFX. Dans le cas de l'adalimumab, les niveaux sont relativement constants entre les injections, de sorte qu'il peut être mesuré à tout moment pour les niveaux sériques d'ADA. En cas d'absence de réponse, au contraire, il est recommandé de le faire au moment de l'absence de réponse ou juste avant l'injection. La technique ELISA ne permet pas de mesurer séparément les taux sériques d'IFX et d'ADA. Ainsi, en cas d'anti-TNF de deuxième intention, il est recommandé de mesurer les taux sériques d'anti-TNF à distance de l'anti-TNF primaire. En revanche, les anticorps anti-ADA et IFX peuvent être dosés individuellement sans tester l'interaction. Les niveaux d'ATI peuvent être conservés dans le sang pendant environ 6 mois et les niveaux d'AAA pendant environ un an (65).

## 5. Interet des dosages et comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature.

L'indication actuellement recommandée est la perte de réponse aux anti-TNF. Dans notre étude, 65,4% de nos malades sous anti-TNF avaient une perte de réponse secondaire.

Une optimisation individualisée peut donc être proposée sur la base des résultats rapportés. Pour notre étude, 87 % de nos patients qui ont répondu à l'optimisation du traitement par anti-TNF étaient sous dosés.

Parallèlement, dans un travail rétrospectif, Afiff et al. (66), ont montré que plus de 80 % des patients répondaient à l'optimisation du traitement par IFX. Pour ces patients, cette indication est généralement acceptée.

Dans le cas d'immunisation avec des anticorps anti-TNF positifs, Afif et al. (66) Ont montré que l'optimisation de l'IFX n'entraînait une réponse au traitement que dans 18 % des cas par rapport à 50% des cas dans notre étude, contrairement au switch vers l'adalimumab où une bonne réponse était obtenue dans 80 % des cas par rapport à seulement 40% des cas dans notre étude.

Ceci pourrait être expliqué par le fait que la plupart de nos malades avaient un faible ATI, d'où vient la notion ATI permanente et transitoire (définie rétrospectivement dans les études et donc peu utile en pratique clinique) qui montre son importance.

Dans une étude prospective, Paul et al. (64) ont montré qu'aucun patient ne répondait à l'optimisation IFX lorsque les taux d'ATI étaient très élevés (>200 ng/ml dans ce travail).

L'effet négatif des taux d'ATI élevés par rapport aux taux bas a été démontré par Yanai et al. (67). Après un an, seulement 18 % des patients présentaient une rémission clinique, contre 50 % des patients ayant un faible ATI.

Ungar et al. (59) ont montré que la perte de réponse était significativement plus importante sous IFX en présence d'ATI permanente versus transitoire.

Dans un travail rétrospectif, Vande Castele et al. (61) ont rapporté des taux de réponse clinique à l'optimisation par IFX selon le type d'ATI antérieur. En l'absence d'ATI, 94 % des patients ont répondu après optimisation IFX, 68 % pour les ATI transitoires ( $p = \text{NS}$ ) et 16 % pour les ATI permanents ( $p = 0,028$  entre les ATI permanentes et transitoires et  $p < 0,001$  entre les ATI permanentes et aucune ATI) (Figure.10).

Une seule étude rétrospective a rapporté des résultats contradictoires, mais n'a pas rapporté le type d'ATI et son incidence (68).

En présence d'ATI, une deuxième possibilité pourrait être de proposer l'ajout d'immunosuppresseurs chez les patients qui perdent la réponse clinique à l'IFX.

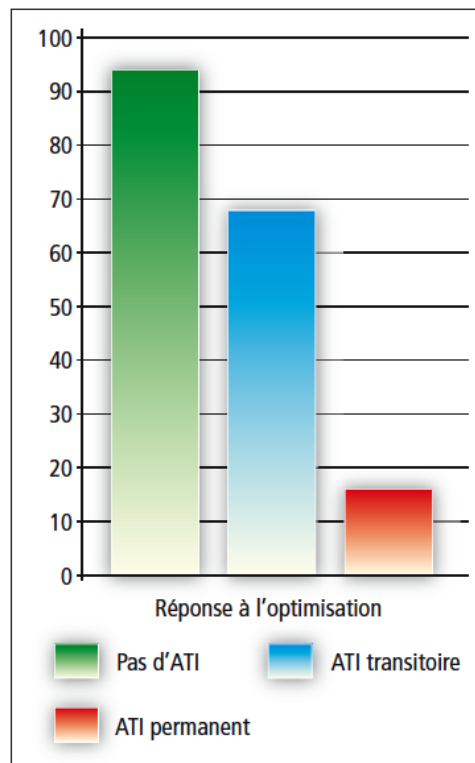
Ben Holling et al. (69) ont rapporté certains patients ayant perdu la réponse clinique à l'IFX en monothérapie avec un TRI indétectable et un ATI élevé.

## Taux de rémission

	Notre étude	Affif et al	Paul	Yanai et al	Vande casteele et al
Optimisation	50%	18%	0% si ATI↑	18% si ATI↑ 50% si ATI↓	68% si ATI(T) 16% si ATIA(P)
<b>Immunisation</b> → Switch	40%	80%	-	-	-
Swap	43%	-	-	-	-
Ajout IS	-	-	-	-	-

## Taux de rémission

	Notre étude	Affif et al	Paul	Yanai et al	Vande casteele et al
optimisation	77%	80%	-	-	94%
<b>Sous dosages</b> → Switch	100%	-	-	-	-
Swap	50%	-	-	-	-



**Figure 10 : Réponse thérapeutique à l'optimisation de l'IFX chez les patients en perte de réponse en fonction de l'ATI avant l'optimisation (61)**

L'ajout d'IS (thiopurine ou méthotrexate) a normalisé la pharmacocinétique des anti-TNF (normalisation TRI et négativité ATI) dans les 6 mois, permettant d'obtenir une réponse clinique. Dans une étude prospective publiée au JFHOD 2013 (70), incluant prospectivement 13 patients atteints de MC qui avaient échoué à l'IFX à dose standard. Tous les patients avaient des taux d'ATI très élevés (>200 ng/ml), mais aucun TRI n'a été détecté. Après ajout d'azathioprine, 6 des 13 patients (55 %) ont présenté une rémission clinique à 6 mois, avec normalisation de la pharmacocinétique et des biomarqueurs.

Dans notre étude, nous avons opté pour cette attitude thérapeutique chez 2 patients seulement qui avaient des ATI négatifs et TRI normaux vu que la plupart des patients qui étaient sous IFX avaient bénéficiés d'emblée d'une combo-thérapie. Un seul malade (50%) a eu une rémission clinique à 6 mois.

Dans le cas des dosages normaux, l'optimisation n'apparaît pas comme une solution appropriée. Afiff et al. (66) ont rapporté un taux de réponse inférieur à 20 % après optimisation.

Yanai et al. (67) montraient un taux de réponse inférieur à 25 % à 12 mois après optimisation alors qu'un changement de classe thérapeutique permettait d'obtenir une réponse clinique durable dans plus de 80 % des cas ( $p = 0,006$ ).

Paul et al ont montré dans une étude prospective (64) que si les dosages étaient normaux avant optimisation, le taux de réponse clinique après optimisation était de 20 %. C'est pourquoi l'algorithme de traitement en fonction du taux résiduel et de son anticorps, peut être proposé en cas de perte de réponse sous IFX (Tableau 6).

**Tableau 6 : Algorithme thérapeutique en cas de perte de réponse sous IFX en fonction de la pharmacocinétique de la molécule (64).**

Perte de réponse clinique	ATI négatifs ou transitoires	ATI permanents et élevés
TRI thérapeutiques	Changement de classe	Changement de classe
TRI bas ou indétectables	Optimisation de l'IFX	Changement d'anti-TNF ou ajout d'un IS

Dans notre étude, nous avons constaté que 34% avaient une absence de réponse primaire (dont 4 étaient sous ADA et 14 étaient sous Infliximab), un taux comparable avec la plupart des études citées ci-dessus.

Après le TDM, 50% avaient une immunisation contre l'anti-TNF par rapport à 44% des cas qui étaient sous dosés et qu'un seul malade sous ADA présentait un dosage normal.

## Taux de rémission

		Notre étude	Affif et al	Paul	Yanai et al
<b>Dosages normaux</b>	Optimisation	100%	<20%	20%	<25%
	Switch	50%	80%	-	-
	Swap	50%	-	-	-
	Ajout IS	100%	-	-	-

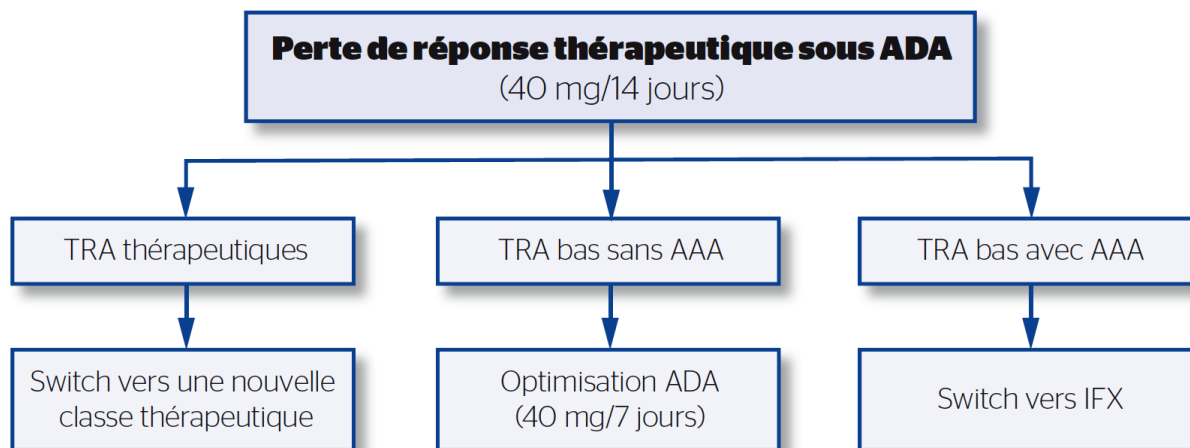
Deux points majeurs doivent être rappelés avant de discuter de notre modification thérapeutique en cas de perte de réponse :

1. La perte d'efficacité contre le TNF ne s'est pas limitée à l'apparition d'Ac (effet immunogène). Il existe de nombreuses autres possibilités à discuter. Il est donc impératif de vérifier si la maladie du patient est bien apparue (endoscopie, imagerie, biologie, calprotectine fécale), car le trouble fonctionnel (TFI) intestinal est très fréquent (entre 30% et 50%), le tableau 7 résume les différents mécanismes de perte de réponse anti-TNF.

**Tableau 7 : Mécanismes de perte de réponse à un anti-TNF.**

<b>Inflammation non contrôlée de la MICI (taux sériques bas d'anti-TNF)</b>
Perte de réponse liée à la présence d'anticorps anti anti-TNF Consommation de l'anti-TNF par une inflammation Clairance non liée à un phénomène immunogène Non observance thérapeutique
<b>Inflammation non contrôlée de la MICI (taux sériques thérapeutiques d'anti-TNF)</b>
Exacerbation paradoxale par un anti-TNF Autres mécanismes d'inflammation que le TNF
<b>Inflammation non liée à une poussée de MICI (taux sériques thérapeutiques, CRP élevée)</b>
Infection ! Autres (vascularites, ischémie)
<b>Mécanismes non inflammatoires (taux sériques thérapeutiques, CRP normale)</b>
Sténoses fibreuses Cancer TFI Autres

2. Le choix de l'optimisation de l'IFX : les résultats étaient les mêmes avec un intervalle décroissant (toutes les 6 semaines) et une dose croissante (10 mg/kg) toutes les 8 semaines (71). Aucune étude n'a examiné si un tel algorithme pouvait être fourni chez les patients ayant perdu la réponse clinique à l'adalimumab. Dans une étude faite (72), sur des patients atteints de MICI, ces derniers étaient insensibles à l'adalimumab et les mesures des taux sériques d'ADA et d'anticorps anti-ADA étaient dosés avant optimisation. Tous les patients ont été optimisés avec l'ADA (40 mg/7 jours). C'est pourquoi nous proposons un algorithme thérapeutique comparable chez les patients en perte de réponse clinique sous ADA (40mg/14j en SC) (Figure.12).



**Figure 11 : Algorithme thérapeutique en fonction de la pharmacocinétique de l'ADA chez les patients en perte de réponse à l'ADA (16).**

### 6. Types de thérapeutique drug monitoring (TDM): Réactif versus Proactif

Le TDM est défini comme la mesure des concentrations sériques de médicament et/ou d'anticorps anti-médicament. L'anticorps anti-médicament fait référence aux anticorps formés en réponse à la reconnaissance d'un médicament biologique par le système immunitaire. Dans plusieurs études, ce dernier s'est avéré associée à l'échec du traitement en raison de la régulation à la hausse de la clairance du médicament (9) (10). Un autre mécanisme d'échec du traitement implique une clairance à médiation non immunitaire, entraînant des niveaux de médicament sous-thérapeutiques.

Pendant de nombreuses années, le TDM a d'abord été utilisé dans le contexte réactif de patients lorsqu'une absence de réponse aux médicaments biologiques (principalement des médicaments anti-TNF) était suspectée. La prise en charge a été modifiée en fonction des taux sériques de médicament et/ou de la présence d'anticorps anti-médicament dans le but d'optimiser leur traitement en cours, évitant ainsi une escalade de dose inutile ou un changement ciblé entre anti-TNF ou agents hors classe. Cependant, les résultats préliminaires de données récemment publiées suggèrent que l'utilisation du TDM dans un contexte proactif peut en fait donner des résultats cliniques plus favorables en ciblant de manière préventive des seuils spécifiques de taux sériques de médicament (73) (74). Malgré des preuves de plus en plus nombreuses à l'appui

de l'utilisation du TDM dans les MICI, son utilisation présente encore des limites, telles que le moment de son utilisation et la meilleure façon de l'appliquer. Il est évident que l'utilisation systématique du TDM dans la prise en charge des patients atteints de MICI n'est pas systématiquement recommandée, mais plutôt suggérée par les organisations chez les patients suspectés d'échec thérapeutique (75) (76).

L'idée du TDM est de mesurer la concentration sérique du médicament, de maintenir une dose suffisante pour assurer l'efficacité du médicament et d'éviter la toxicité du médicament (8). Son utilisation dans la pratique clinique existe depuis de nombreuses années, même avant le développement des produits biologiques. Dans le passé, le TDM a été utilisé dans une variété de médicaments, tels que les antibiotiques et les immunosuppresseurs. Plus récemment, il a été appliqué aux produits biologiques, principalement pour surveiller l'efficacité des médicaments et guider la prise en charge des échecs thérapeutiques présumés chez les patients atteints de MICI traités avec des produits biologiques. Dans les MICI, en plus de la mesure de l'anticorps anti-médicament, le TDM implique également la mesure des taux sériques de médicament, qui sont tous deux liés à l'efficacité du médicament (9) (10). Malgré de nombreuses études démontrant son utilité, de nombreuses questions demeurent, telles que le moment du TDM, la détermination des seuils cibles pour les taux sériques de médicament et l'anticorps anti-médicament, et l'application pratique des résultats. Les données examinant cela montrent qu'il existe une variabilité considérable des seuils cibles en raison de plusieurs facteurs, tels que les différentes méthodes et tests utilisés dans les mesures du TDM, ou le résultat clinique souhaité. Enfin, la première classe de produits biologiques étant constituée d'anti-TNF, l'utilisation du TDM doit d'abord être appliquée aux patients recevant de l'infliximab ou de l'adalimumab. Par conséquent, la plupart des études sur le TDM se sont concentrées sur les anti-TNF. Au fil du temps, à mesure que de nouveaux produits biologiques pour les MICI sont devenus disponibles, d'autres études ont été menées sur l'utilisation du TDM avec le vedolizumab ou l'ustekinumab. Pour mieux comprendre l'utilisation du TDM dans les MICI, il est essentiel de comprendre les concepts pharmacodynamique et pharmacocinétique médicamenteux, car ils sont importants pour comprendre les mécanismes d'échec du traitement (77). Plusieurs facteurs peuvent influencer la réponse d'un patient au traitement, y compris des niveaux de médicament faibles

ou sous-thérapeutiques associés à une clairance accrue, qu'ils soient à médiation immunitaire ou non, et la voie sous-jacente du ciblage des médicaments.

Les produits biologiques, à savoir les médicaments anti-TNF, ont grandement amélioré la prise en charge des patients atteints de MICI. Cependant, malgré cela, jusqu'à 30 % des patients atteints de MICI ne présentent aucune réponse initiale après la période d'induction et jusqu'à 50 % présentent une perte de réponse secondaire après la période d'induction, surtout pendant la première année (78) (79). Ceux avec perte de réponse secondaire ont d'abord répondu, mais ont ensuite commencé à développer des symptômes d'activité de la maladie, indiquant un échec du traitement. On pense que le mécanisme pharmacocinétique de ces deux phénomènes est dû à des concentrations sériques insuffisantes de médicament, car les preuves suggèrent que les patients présentant de faibles concentrations sériques de médicament pendant l'induction ou l'entretien sont moins susceptibles d'obtenir des réponses cliniques (80) (81).

Une étude montrant cela est la thérapie personnalisée anti-TNF dans la maladie de Crohn (MC) (PANTS), il s'agit d'une étude observationnelle prospective au Royaume-Uni incluant 955 patients atteints de MC luminale active (82). Les résultats de l'étude ont montré que l'échec des anti-TNF était largement dépendant de la faible concentration du médicament, et que celle-ci était liée à l'immunogénicité et au développement des anticorps anti-médicaments, notamment lors de l'induction (82). Ce résultat imite d'autres études qui ont également montré que des concentrations de médicament plus élevées au début sont associées à un risque réduit de non réponse primaire et à la prévention de la perte de réponse secondaire (83) (84).

Un aspect important de l'échec du traitement des MICI tourne autour de l'idée d'immunogénicité, un inconvénient important des produits biologiques. L'immunogénicité implique le fait que le système immunitaire reconnaît les aspects protéiniques d'un médicament comme étrangers et forme des anticorps en réponse. Ces anticorps forment alors des complexes avec le médicament, entraînant une augmentation de sa clairance et une diminution de sa concentration, le rendant inefficace (85). Cependant, il est important de noter que tous les anticorps ne fonctionnent pas de la même manière. En fait, il existe deux types d'anticorps, les anticorps neutralisants (NAb) et les anticorps non neutralisants (non-NAb). Bien qu'ils se lient tous les deux au médicament, chacun rend le médicament inefficace de différentes manières (86).

Les NAb inhibent la fonction pharmacologique d'un médicament, empêchant ainsi la liaison à la cible, tandis que les non-NAb favorisent une clairance accrue du médicament (87). Ceci est pertinent pour comprendre le TDM car il existe des preuves d'une corrélation entre la formation d'anticorps anti-médicament et de faibles taux sériques de médicament (88) (89).

## 7. Réactifs

Avant le TDM, après exclusion des causes secondaires telles que l'infection et la mauvaise observance, la norme de soins en cas d'échec thérapeutique suspecté était l'augmentation empirique de la dose ou le passage à un autre médicament anti-TNF, ou le passage à une autre classe de produits biologiques.

Les méthodes empiriques de gestion de la perte de réponse sont généralement considérées comme sous-optimales et peuvent entraîner des coûts supplémentaires. Les stratégies basées sur le TDM, appliquant des mesures des concentrations de médicaments anti-TNF et des anticorps anti-médicaments au moment de l'échec du traitement, offrent une alternative. Au fil du temps, d'autres études examinant les avantages du TDM ont vu le jour. Ces études ont mis en évidence que le TDM peut être un complément utile pour optimiser le traitement des patients atteints de MICI, plus rentable que la norme de pratique des changements empiriques dans la prise en charge et peut être utile pour identifier les patients qui peuvent être supra-thérapeutiques et à la place, peuvent bénéficier de réduction de dose (90) (91) (92).

Une étude menée par Ungar et ses collègues sur les niveaux d'infliximab pendant l'induction met en évidence une découverte importante qui pourrait contribuer à une meilleure prise en charge des patients atteints de RCH sévère aiguë. Leurs résultats ont montré qu'au jour 14, les patients atteints de RCH sévère aiguë présentaient des taux sériques de médicament inférieurs à ceux des patients atteints de RCH modérée à sévère. Ceci est important car cela suggère que les patients atteints de RCH aiguë sévère peuvent bénéficier de schémas thérapeutiques intensifs, car l'efficacité des médicaments peut être compromise par des niveaux élevés d'inflammation (93).

En termes de rapport coût-efficacité, Steenholdt et al (94) ont pu démontrer qu'une approche individualisée utilisant le TDM réactive était en réalité plus efficace (94). Des résultats similaires ont été reproduits dans une étude de Velayos et al (91), démontrant à nouveau que

l'ajustement de la dose basé sur une approche algorithmique basée sur le TDM était plus rentable que l'escalade empirique de la dose (91).

La figure 12 résume l'algorithme de traitement suggéré pour une prise en charge optimale de l'échec du traitement anti-TNF sur la base des résultats de la TDM (95).

		<b>IBD patients at treatment failure</b> → Confirm inflammation: Clinical assessment, biomarkers → Exclude infection and non compliance to treatment → Send for serum drug TLs and ADA levels	
		<b>Detectable ADAs</b>	<b>Undetectable ADAs</b>
<b>Sub-therapeutic drug levels</b>		<u>Immune mediated pharmacokinetic failure</u> Insufficient bioavailability of drug as a result of induced immunogenicity with functional ADA resulting in increased drug clearance  <b>Change to alternate drug, within the same class</b>	<u>Non-immune mediated pharmacokinetic failure</u> Insufficient availability of the drug as a result of non-immune mediated pharmacokinetic issues  <b>Dose escalate</b>
<b>Therapeutic drug levels</b>		<u>False positive</u>  Or  <u>Mechanistic failure</u>  Repeat TDM levels If repeat results consistent, <b>switch to out of class biologic agent</b>	<u>Mechanistic failure</u> Pharmacodynamic issues inhibition of inflammatory pathway not effective or inflammation driven by an alternate pathway  <b>Switch to out of class biologic agent</b>

**Figure 12 : Approche basée sur le suivi thérapeutique des échecs thérapeutiques (95).**

Après de nombreuses relations exposition-réponse liant les lymphocytes T (LT) ciblés aux résultats du traitement, l'idée d'une approche proactive est née pour cibler des seuils spécifiques afin d'éviter les non réponses primaires ou les pertes de réponses secondaires.

## 8. Proactif

Le concept de TDM proactif repose en grande partie sur l'atteinte et le maintien d'une concentrations seuil de médicament pour améliorer les résultats à long terme. Cependant, on observe souvent que les patients ayant une charge inflammatoire plus faible répondent mieux au traitement et ont aussi une pharmacocinétique favorable, entraînant des concentrations minimales mesurées plus élevées - dans ce cas, la concentration minimale est davantage un

biomarqueur de pharmacocinétique favorable, plutôt qu'une causalité dans le but d'améliorer les résultats (96) .

Selon une méta-analyse (97), la TDM proactive de routine, avec des mesures répétées des concentrations du médicament biologique et les ajustements de dose itératifs pour atteindre les plages cibles chez tous les patients, quelle que soit l'activité de la maladie, n'ont apporté aucun bénéfice supplémentaire par rapport à la prise en charge conventionnelle. Dans huit essais portant sur des patients pendant la phase d'entretien du traitement par anti-TNF $\alpha$ , la plupart des patients ont présenté au moins une réponse clinique partielle au traitement d'induction et une fraction était en rémission clinique - ces patients peuvent avoir un profil pharmacocinétique favorable, bien qu'une analyse détaillée de la pharmacocinétique n'était pas faisable dans cette synthèse au niveau de l'étude. Cela pourrait également expliquer l'absence de différence entre la proportion de patients atteignant le seuil cible et la proportion de patients développant des anticorps anti-médicament entre le groupe TDM proactif et la prise en charge conventionnelle. Il est possible que la mesure précoce des concentrations de médicaments biologiques, pour identifier les patients qui peuvent avoir une clairance accélérée, et l'optimisation d'un sous-ensemble de ces patients au début du traitement puissent offrir des avantages.

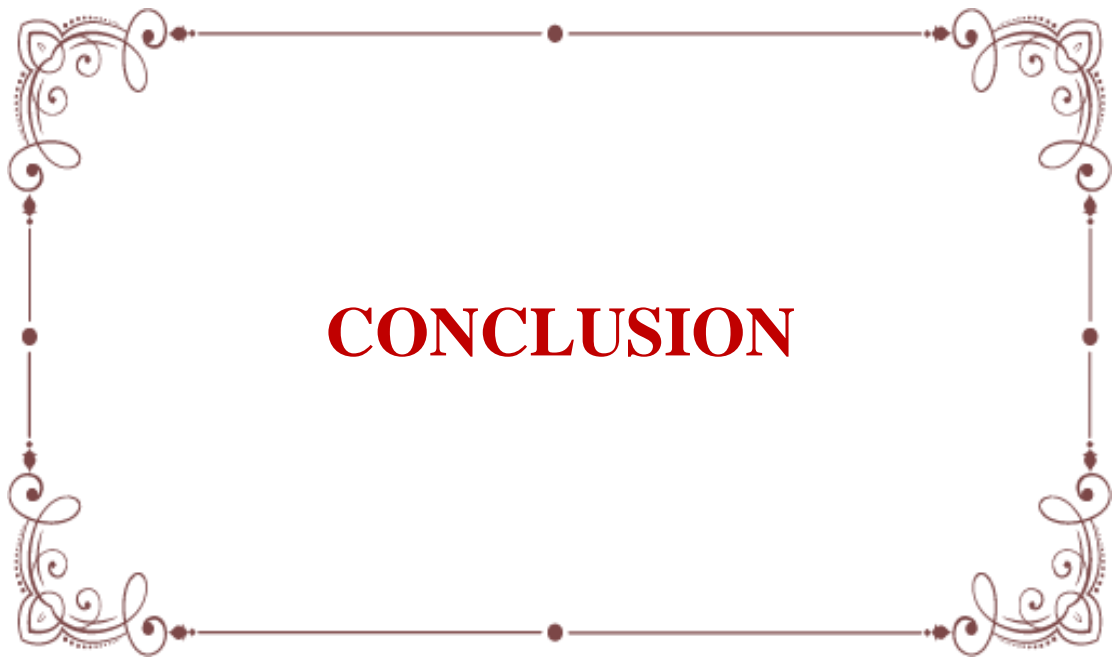
À ce jour, un seul essai, NOR-DRUM-A, s'est concentré sur la TDM dans la phase d'induction et n'a pas montré de bénéfice par rapport à la prise en charge habituelle. Des essais en cours tels que OPTIMIZE (NCT04835506) et TITRATE (NCT03937609), dans lesquels l'infliximab a été optimisé pendant la phase d'induction chez des patients atteints de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse aiguë sévère à l'aide d'un tableau de bord pharmacocinétique, permettront d'éclairer davantage le sujet (98) .

Un autre avantage proposé avec le TDM proactif est la reconnaissance plus précoce de l'immunogénicité aux anti-TNF $\alpha$  et la capacité d'optimiser le traitement en augmentant la dose et/ou en ajoutant des immunosuppresseurs (en particulier si les anticorps anti-médicament sont à faible titre). Des études observationnelles suggèrent qu'environ 25 % des patients présentant une perte de réponse au cours d'un traitement d'entretien par anti-TNF $\alpha$  sont dus à un échec pharmacocinétique induit par l'immunogénicité (99) .

Il n'est pas clair si cela peut être fait par le biais d'un TDM ponctuel au début de la thérapie biologique, ou si des mesures répétées de routine des anticorps anti-médicament sont

nécessaires. Seule une petite proportion de patients dans les essais inclus a subi une TDM pré-randomisation et une optimisation du traitement.

Le suivi à long terme (> 3 ans) de l'essai n'a montré aucune différence dans le risque d'hospitalisation, de chirurgie ou d'utilisation de corticostéroïdes liés aux MICI entre les deux groupes ; cependant, les patients des deux groupes ont continué à recevoir des évaluations annuelles des concentrations de médicaments et anticorps anti-médicament (100)



Les dosages pharmacologiques des anti-TNF permettent de renseigner sur les mécanismes de l'échappement thérapeutique et donc d'orienter adéquatement la prescription des anti-TNF. Le Therapeutic Drug Monitoring (TDM) semble de ce fait être un outil pertinent dans la prise en charge des patients MICI. Néanmoins, leur coût conséquent rend difficile leur utilisation systématique dans la pratique clinique courante, d'où la nécessité de leur remboursement par les organismes nationaux de prévoyance.



## RESUMÉ

**Titre :** Intérêt des dosages pharmacologiques dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sous anti-TNF (Tumor Necrosis Factors).

**Auteur :** Wagdi Djama Zouhra.

**Mots clés :** MICI (Maladie de crohn / Rectocolite hémorragique), Anti-TNF, Dosages pharmacologiques.

**Introduction :** L'avènement des biothérapies a radicalement changé la prise en charge des MICI. Cependant, l'utilisation de ces médicaments peut se heurter dans certains cas soit à une non réponse primaire soit à une perte de réponse secondaire. Le TDM (Therapeutic Drug Monitoring) est un outil qui a été développé pour gérer le plus précisément possible la biothérapie dans ces situations.

**Matériel et Méthodes :** Étude rétrospective descriptive étalée sur 8 ans de 53 patients suivis pour MICI sous anti-TNF  $\alpha$ , chez qui des dosages des taux résiduels de l'anti-TNF et des anticorps anti-drogue ont été réalisés.

**Résultats :** 48 sont atteints de maladie de Crohn et 5 de Rectocolite hémorragique. Parmi ces patients, 41 étaient sous infliximab et 12 sous adalimumab. Le TDM réalisé devant une non réponse primaire chez 18 patients, et une perte de réponse secondaire chez 34 patients. Nous avons trouvé une immunisation chez 28% des patients, un sous dosage chez 56%, et 15% avaient un dosage normal. Une optimisation thérapeutique a été adoptée chez 52% des patients, un switch chez 19%, un swap chez 25% des malades, et une adjonction d'immunosuppresseur chez 6,5%. L'évolution a été marquée par l'obtention d'une rémission prolongée chez 69% de ces patients.

**Conclusion :** Le dosage pharmacologique du taux résiduel de l'anti TNF et des anticorps anti-drogue constitue actuellement un élément important pour gérer la non réponse primaire ou la perte de réponse secondaire aux anti-TNF chez les malades atteint de MICI sous biothérapie.

## ABSTRACT

**Title:** The interest of pharmacological assays in the management of inflammatory bowel diseases (IBD) treated by an anti-TNF (Tumor Necrosis Factors).

**Author:** Wagdi Djama Zouhra.

**Key words:** IBD (Crohn's disease / Ulcerative colitis), Anti-TNF, Pharmacological assays.

**Introduction:** The advent of biotherapies has radically changed the management of IBD. However, the use of these drugs may in some cases result in to primary non-response or a loss of secondary response. TDM (Therapeutic Drug Monitoring) is a tool that was developed to manage biotherapy as accurately as possible in these situations.

**Material and methods:** This is a retrospective descriptive study spread over 8 years of 53 patients followed for IBD put on anti-TNF $\alpha$ , in whom assays of residual levels of anti-TNF and anti-drug antibodies were carried out.

**Results:** 48 suffer from Crohn's disease and 5 from ulcerative colitis. Of these patients, 41 were on infliximab and 12 on adalimumab. The TDM performed in front of a primary non-response in 18 patients, and a loss of secondary response in 34 patients. We found immunization in 28% of patients, underdosage in 56%, and 15% had a normal dosage. Therapeutic optimization was adopted in 52% of patients, a switch in 19%, a swap in 25% of patients, and the addition of an immunosuppressant in 6.5%. The evolution was marked by the achievement of a prolonged remission in 69% of these patients.

**Conclusion:** Pharmacological dosage of the residual rate of the anti-TNF and anti-drug antibodies currently constitutes an important element for managing the primary non-response or the loss of secondary response to anti-TNF in patients with IBD treated by biotherapy.

## ملخص

**العنوان:** الغاية من المقاييس الدوائية في الرعاية العلاجية لأمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة (IBD) تحت مضادات TNF (عامل نخر الورم).

**الكاتبة:** وجدي جمعة زهرة.

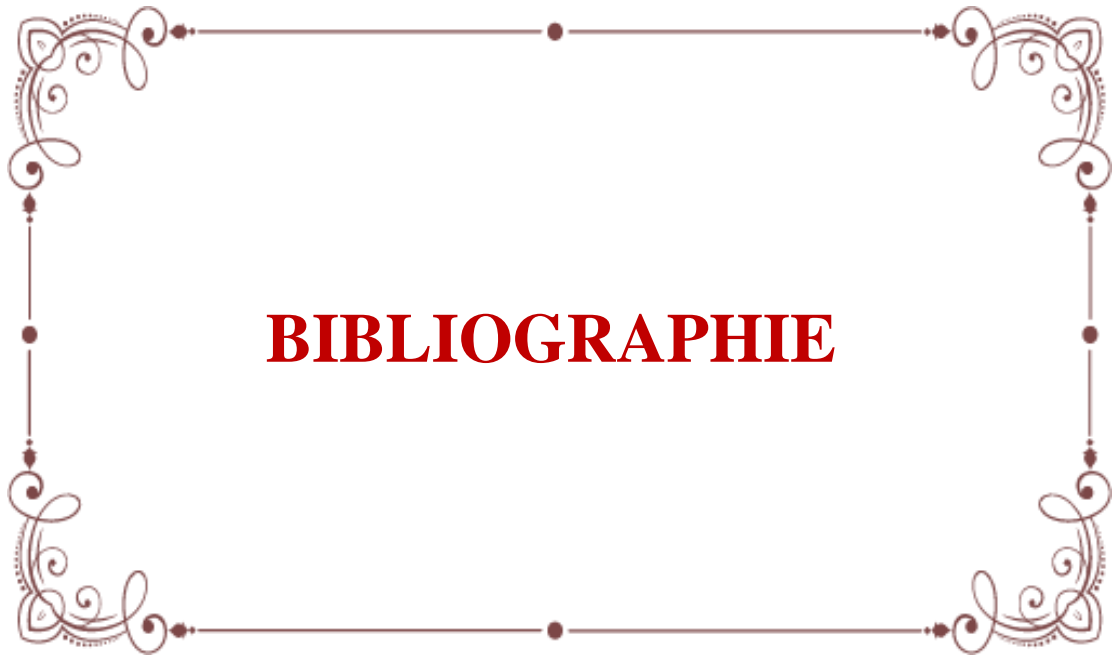
**الكلمات الدالة:** IBD (داء كرون / التهاب القولون التقرحي)، مضادات عامل نخر الورم، المقاييس الدوائية.

**المقدمة:** لقد أدى ظهور العلاجات الحيوية إلى تغيير جذري في الرعاية العلاجية للأمراض الالتهابية للأمعاء. ومع ذلك، قد يؤدي استخدام هذه الأدوية في بعض الحالات إلى عدم استجابة أولية أو فقدان استجابة ثانوية. TDM (رصد الأدوية العلاجية) هو أداة تم تطويرها لإدارة العلاج الحيوي بأكبر قدر ممكن من الدقة في مثل هذه المواقف.

**المواد والأساليب:** هذه دراسة وصفية بأثر رجعي امتدت على مدى 8 سنوات حول 53 مريضاً مصاباً بـ IBD الذين تم وضعهم تحت  $\alpha$ TNF، حيث تم قياس المستويات المتبقية من مضاد عامل نخر الورم والأجسام المضادة للأدوية.

**النتائج:** يعاني 48 مريضاً من مرض كرون و5 مرضى من التهاب القولون التقرحي. من بين هؤلاء المرضى، 41 مريضاً خضع لعلاج إنفليكسيماب و12 لأداليموماب. تم رصد الأدوية العلاجية أمام عدم استجابة أولية عند 18 مريضاً، وأمام فقدان الاستجابة الثانوية عند 34 مريضاً. وجدنا تحصيناً عند 28% من المرضى، و56% جرعة ناقصة، و15% جرعة عادية. تم اعتماد التحسين العلاجي عند 52% من المرضى، والتبديل عند 19%، والمبادلة عند 25% من المرضى، وإضافة مكبحات المناعة عند 6.5%. تميز التطور بالحصول على تعافي مطول عند 69% من هؤلاء المرضى.

**الخاتمة:** المقاييس الدوائية للمعدل المتبقي للأجسام المضادة لعامل نخر الورم والأجسام المضادة للأدوية تشكل حالياً عنصراً مهماً لتسيير عدم الاستجابة الأولية أو فقدان الاستجابة الثانوية لمضاد عامل نخر الورم عند المرضى الذين يعانون من مرض التهاب الأمعاء تحت العلاج الحيوي.



**BIBLIOGRAPHIE**

## **Bibliographie**

1. **Allison J, Herrinton LJ, Liu L, Yu J, Lowder J.** Natural history of severe ulcerative colitis in a communitybased health plan. 2008. 43:948-54..
2. **Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH et al.** Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. 2006. 130:1030-8..
3. **Louis E, Colard A, Oger AF, Degroote E, El Yafi F, Belaiche J.** Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. 2001. 49: 777-782..
4. **Cosnes J, Cattan S, Blain A et al.** Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2002. 8:244-50..
5. **Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V.** Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. . 1995. 0: 699-706..
6. **Loly C, Belaiche J, Louis E.** Predictors of severe Crohn's disease. 2008. 43:948-54..
7. **Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP.** Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. 2005. 54:237-41. .
8. **(NY), Cheifetz A. Présentation du suivi thérapeutique des agents biologiques chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin. Gastroentérol Hepatol.** 2017. 556–559., 13 .
9. **Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. L'infliximab sérique résiduel : un facteur prédictif du résultat clinique du traitement par l'infliximab dans la colite ulcéreuse aiguë. Intestin.** 2010 et 49–54., 59 :.
10. **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 des taux sériques creux et de l'immunogénicité sur résultats à long terme du traitement par l'adalimumab dans la maladie de Crohn. *Gastroentérologie.* 2009. 2009 ; 137 :1628–1640.
11. **Tunay Kökten, Franck Hansmannel, Hasan Melhem, Laurent Peyrin-Biroulet. PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI).** 2016. 2269-0530.

12. **Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V.** Familial occurrence of inflammatory bowel disease. 1991. 324:84-88..
13. **Probert CS, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson JR, Wicks AC, Mayberry JF.** Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. 1993. 34:1547-51..
14. **Meucci G, Vecchi M, Torgano G, Arrigoni M, Prada A, Rocca F, et al.** Familial aggregation of inflammatory bowel disease in northern Italy: a multicenter study. The Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD Study Group). 1992. 103:514-19.
15. **Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO.** Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. 2000. 35:1075-81.
16. **Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G.** Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. 2003. 124: 1767-73..
17. **Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, et al.** Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. 1996. 379:821-23..
18. **Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al.** Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. 2001. 411:599-603..
19. **Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al.** A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. 2001. 411:603-6.
20. **Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, et al.** Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. 2003. 278: 5509-12..
21. **Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al.** Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. 2012. 491:119-124..
22. **Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A.** Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. 2011. 140:1785-94..
23. **Gasparetto M, Guariso G.** Highlights in IBD Epidemiology and Its Natural History in the Paediatric Age. 2013. 2013:829040.

24. **BM, Calkins.** A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. 1989. 34:1841- 54.
25. **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. 2001. 46:1717-21.
26. **Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP.** Smoking cessation and the course of Crohn's disease. 2001. 120:1093-99..
27. **Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, Smith MS, Pounder RE, Wakefield AJ.** Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. 1996. 38: 733-7..
28. **Vegh Z, Golovics PA, Lovasz BD, Kurti Z, Gecse KB, Szita I, et al.** Low incidence of venous thromboembolism in inflammatory bowel diseases. 2015. 50:306-11.
29. **Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A.** Appendectomy and protection against ulcerative colitis. 2001. 344: 808-14.
30. **Russel MG, Dorant E, Brummer RJ, van de Kruijs MA, Muris JW, Bergers JM, et al.** Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease. 1997. 113:377-82..
31. **Carbonnel F, Jantchou P, Monnet E, Cosnes J.** Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis. 2009. 3: S145–157.
32. **Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G.** Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease. 2008. 14:165-73..
33. **Scaldaferri F, Fiocchi C.** Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. 2007. 8: 171–178..
34. **Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ.** Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. 2014. 40:843-54.
35. **GW., Tannock.** The bowel microbiota and inflammatory bowel diseases. 2010. 954051..
36. **Sasaki M, Klapproth J-MA.** The role of bacteria in the pathogenesis of ulcerative colitis. 704953.
37. **Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, et al.** Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. 2006. 55:205-11.

38. **Baumgart M, Dogan B, Rishniw M, Weitzman G, Bosworth B, Yantiss R, et al.** Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. 2007. 1:403-18.
39. **Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, et al.** High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. 2004. 127:412-21..
40. **Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux J-J, et al.** Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. 2008. 105: 16731-36.
41. **Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, et al.** Mucosal flora in inflammatory bowel disease. . 2002. 122: 44-54.
42. **Gomollon F, Dignass A, Annesse V, et al.** 3rd European Evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: Diagnosis and Medical management. *J Crohn's Colitis*. 2017 et 11:3-25.
43. **Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, et al.** Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003 et 124:1774–85.
44. **Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al.** A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997 et 337:1029–35.
45. **Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al.** Adalimumab, a fully human antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35–45.
46. **Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al.** Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis:

results of a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279–89.

47. **Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human antitumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-1 trial. *Gastroenterology* 2006 et 130:323–33.**

48. **2010, Dignass A et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *JCC* et 4:28-62.**

49. **in, Van Assche G et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut* 2011:.**

50. **2010, Sokol H et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* et 59:1363-8.**

51. **2011, Ordas I et al. Early use of immunosuppressives ou TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut* et 60:1754-63.**

52. **Colombel JF et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *New Engl J Med* 2010 et 362:1383-95.**

53. **2009, Regueiro M et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* et 441–50., 136:.**

54. **2008, Travis SPL et al. European evidencebased Consensus on the diagnosis and management of Ulcerative colitis: current management. *JCC* et 2:24-62.**

55. **Chey WY, Hussain A, Ryan C, Potter GD, Shah A. Infliximab for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001. 2001;96:2373–81..**

56. **Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott ID, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* . 2003. 2003;52:998–1002..**

57. **Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* . 2005. 2005;8(353):2462–76..**

58. **Vande Casteele N, Buurman DJ, Sturkenboom MG, Kleibeuker JH, Vermeire S, Rispens T, van der Kleij D, Gils A, Dijkstra G. Detection of infliximab levels and anti-**

**infliximab antibodies: a comparison of three different assays. Aliment Pharmacol Ther. 2012. 2012;36:765-71..**

**59. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. Gut 2014 et 63:1258-64.**

**60. Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, et al. Clinical utility of newly developed immunoassays for serum concentrations of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with Crohn's disease. J Gastroenterol. 2014. 2014;49:100-9..**

**61. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. Am J Gastroenterol 2013 et 108:962-71.**

**62. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Clinical implications of measuring drug and anti-drug antibodies by different assays when optimizing infliximab treatment failure in Crohn's disease: post hoc analysis of a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2014. 2014; 109:1055-64.**

**63. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, et al. Association Between Pharmacokinetics of Adalimumab and Mucosal Healing in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol 2013.**

**64. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. Inflamm Bowel Dis 2013 et 19:2568-76.**

**65. Ben-Horin S, Mazor Y, Yanai H, et al. The decline of anti-drug antibody titres after discontinuation of anti-TNFs: implications for predicting re-induction outcome in IBD. Aliment Pharmacol Ther 2012 et 35:714-22.**

**66. 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. Am J Gastroenterol 2010 et 1133-9., 105:.**

**67. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of Drug and Antidrug Antibodies Are Associated With Outcome of Interventions After Loss of Response to Infliximab or Adalimumab. Clin Gastroenterol Hepatol 2014 Jul 25.**

68. **Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012 et 18:1199-206.**
69. **Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, 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 et 11:444-7.**
70. **Leclerc M, Paul S, Roblin X. Cinétiques des ATI prédit la perte de réponse clinique au cours des MICI. In *JFHOD*. Edited by. Paris et 2014:P479.**
71. **Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 et 33:349-57.**
72. **Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in IBD. *Am J Gastroenterol* 2014 et 109:1250-6.**
73. **Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, Osterman MT, Cheifetz AS. La surveillance proactive de l'infliximab après un test réactif est associée à de meilleurs résultats cliniques que le test réactif seul chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin. *Colite de J Crohn*. . 2018. 2018 ; 12 :804–810. .**
74. **Martins CdA, Moss AC, Sobrado CW, Queiroz NSF. Aspects pratiques du TDM proactif pour les agents anti-TNF dans les MII : définition des points temporels et des seuils à cibler. *Colite de Crohn* 360. 2019 : 1.**
75. **Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. Lignes directrices de l'Institut de l'American Gastroenterological Association sur la surveillance thérapeutique des médicaments dans les maladies inflammatoires de l'intestin. *Gastroentérologie*. 2017. 2017 ; 153 :827–834..**
76. **Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P,**

**Gomollon F.** ECCO Guidelines on Therapeutics dans la maladie de Crohn : traitement médical. Colite de J Crohn. 2020 ; 14 : 4–22. 2020. 2020 ; 14 : 4–22.

77. **Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP.** Pharmacocinétique et pharmacodynamique des anticorps. J Pharm Sci. 2004 et :2645–2668., 93.

78. **Ben-Horin S, Chowers Y.** Article de synthèse : perte de réponse aux traitements anti-TNF dans la maladie de Crohn. Aliment Pharmacol Ther. 2011 et :987–995., 33.

79. **Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L.** Perte de réponse et nécessité d'une intensification de la dose d'adalimumab dans la maladie de Crohn : une revue systématique. Suis J Gastroenterol. 2011 et :674–684., 106.

80. **Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC.** Impact des anticorps dirigés contre l'infliximab sur les résultats cliniques et les taux sériques d'infliximab chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) : une méta-analyse. 2013. Suis J Gastroenterol. 2013 ; 108 : 40–47 ; quiz 48.

81. **Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P.** Influence de l'immunogénicité sur l'efficacité à long terme de l'infliximab dans la maladie de Crohn. N Engl J Méd. 2003 et :601–608., 348.

82. **Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, Thomas A, Nice R, Perry MH, Bouri S, Chanchlani N, Heerasing NM, Hendy P, Lin S, Gaya DR, Cummings JRF, Selinger CP, Lees CW, Hart AL, Parkes M, Sebastian S, Mansfield JC, Irving PM, Lindsay j, et Russell RK, McDon.** Inflammatory Bowel Disease Pharmacogenetics Study Group. Prédicteurs d'échec du traitement anti-TNF chez les patients naïfs d'anti-TNF atteints de MICI.

83. **Brandse JF, Mathôt RA, van der Kleij D, Rispens T, Ashruf Y, Jansen JM, Rietdijk S, Löwenberg M, Ponsioen CY, Singh S, van den Brink GR, D'Haens GR.** Les caractéristiques pharmacocinétiques et la présence d'anticorps anti-médicaments sont associées à la réponse au traitement d'induction par l'infliximab chez les patients atteints de colite ulcéreuse modérée à sévère. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016. 2016 ; 14 : 251–8.e1. .

84. **Brandse JF, Mold D, Smeekes O, Ashruf Y, Kuin S, Strik A, van den Brink GR, D'Haens GR.** Une étude pharmacocinétique de population réelle révèle des facteurs associés à

la clairance et à l'immunogénicité de l'infliximab dans les maladies inflammatoires de l'intestin. *Inflamm Bowel Dis.* . 2017. 2017 ; 23 : 650–660. .

85. **Vermeire S, Dreesen E, Papamichael K, Dubinsky MC.** Comment, quand et pour qui doit-on effectuer un suivi thérapeutique médicamenteux ? *Clin Gastroenterol Hepatol.* . 2020; :1291–1299., 18.

86. **Gunn GR 3e, Sealey DC, Jamali F, Meibohm B, Ghosh S, Shankar G.** **Du laboratoire à la pratique clinique : comprendre les défis et les incertitudes des tests d'immunogénicité pour les produits biopharmaceutiques.** *Clin Exp Immunol.* 2016 et :137–146., 184.

87. **Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, Quarmby V, Richards S, Schneider CK, Subramanyam M, Swanson S, Verthelyi D, Yim S.** S Association américaine des scientifiques pharmaceutiques. Évaluation et rapport de l'immunogénicité clinique des protéines thérapeutiques et des peptides - terminologie harmonisée et recommandations tactiques. *AAPS J.* . 2014. 2014 ; 16 : 658–673.

88. **Ainsworth MA, Bendtzen K, Brynskov J.** Capacité de liaison du facteur de nécrose tumorale alpha et anticorps anti-infliximab mesurés par radioimmunosorptions en phase fluide comme prédicteurs de l'efficacité clinique de l'infliximab dans la maladie de Crohn. *Suis J Gastroenterol.* 2008. 2008 ; 103 :944–948. .

89. **Weishof R, Ungar B, Blatt A, Dahan S, Pressman S, Waterman M, Kopylov U, Ben-Horin S, Chowers Y.** Anti-infliximab Antibodies with Neutralizing Capacity in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Distinct Clinical Implications Revealed by un nouvel essai. *Inflamm Bowel Dis.* 2016. 2016 ; 22 :1655–1661.

90. **Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, Ron Y, Kopylov U, Bujanover Y, Rosenbach Y, Ungar B, Eliakim R, Chowers Y, Shamir R, Fraser G, Dotan I, Ben-Horin S.** . Les taux d'anticorps médicamenteux et antimédicamenteux sont associés aux résultats des interventions après la perte de réponse à l'infliximab ou à l'adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* . 2015. 2015 ; 13 :522–530.e2..

91. **Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BG.** Une stratégie basée sur les tests est plus rentable que l'escalade de dose empirique pour les patients atteints de la maladie de Crohn qui perdent leur réactivité à l'infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* . 2013. 2013 ; 11 : 654–666.

92. **Restellini S, Chao CY, Lakatos PL, Aruljothy A, Aziz H, Kherad O, Bitton A, Wild G, Afif W, Bessisow T.** La surveillance thérapeutique des médicaments guide la prise en charge des patients atteints de la maladie de Crohn avec une perte secondaire de réponse à l'adalimumab. *Inflamm Bowel Dis.* . 2018. 2018 ; 24 :1531–1538..
93. **Ungar B, Mazor Y, Weisshof R, Yanai H, Ron Y, Goren I, Waizbard A, Yavzori M, Fudim E, Picard O, Loebstein R, Kopylov U, Dotan I, Chowers Y, Eliakim R, Ben-Horin S.** Niveaux d'infliximab d'induction chez les patients atteints de colite ulcéreuse aiguë sévère par rapport aux patients atteints de colite ulcéreuse modérément sévère. *Aliment Pharmacol Ther.* . 2016 : s.n. 2016 ; 43 :1293–1299.
94. **Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, Pedersen G, Kjeldsen J, Jacobsen BA, Oxholm AS, Kjellberg J, Bendtzen K, Ainsworth MA.** Le traitement individualisé est plus rentable que l'intensification de la dose chez les patients atteints de la maladie de Crohn qui perdent la réponse au traitement anti-TNF : un essai contrôlé randomisé. *Intestin.* . 2014. 2014 ; 63 :919–927..
95. **Ma C, Battat R, Jairath V, Vande Casteele N.** Avancées dans la surveillance thérapeutique des médicaments pour les petites molécules et les thérapies biologiques dans les maladies inflammatoires de l'intestin. *Options Curr Treat Gastro-entérol.* 2019. 2019 ; 17 :127–145..
96. **coll., Dreesen E. Baert F. Laharie D. et.** Le suivi d'une association de calprotectine et d'infliximab permet d'identifier les patients présentant une cicatrisation muqueuse de la maladie de Crohn. *Clin Gastroenterol Hepatol.* . 2020. 18 : 637-646.e11.
97. **KB, Irving PM Gecse.** Optimiser les thérapies par le suivi thérapeutique des médicaments : stratégies actuelles et perspectives d'avenir. *Gastroentérologie.* . 2022 ;. ( 162:1512-1524 ).
98. **coll., Papamichael K. Afif W. Drobne D. et.** Surveillance thérapeutique des médicaments biologiques dans les maladies inflammatoires de l'intestin : besoins non satisfaits et perspectives d'avenir. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* . 2022. 7 : 171-185.
99. **coll., Vande Casteele N. Herfarth H. Katz J. et.** Examen technique de l'American Gastroenterological Association Institute sur le rôle de la surveillance thérapeutique des médicaments dans la gestion des maladies inflammatoires de l'intestin. *Gastroentérologie.* 2017 . 153 : 835-857.e6.

100. coll., **Pouillon L. Ferrant M. Van Assche G. et.** Guérison de la muqueuse et résultats à long terme des patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin recevant une dose d'infliximab basée sur la clinique par rapport à la concentration minimale Clin.Gastroenterol Hepatol. . 2018. 16 : 1276-1283.e1.

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

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

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
  - < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرفي في جاعلاً صحة مريض هدي في الأول.
  - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسماً بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



سنة : 2023

المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



رقم الأطروحة: 146

## الغاية من المقاييسات الدوائية في الرعاية العلاجية لأمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة (IBD)

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2022

من طرف

السيدة وجدي جمعة زهرة.

المزدادة في: 16 أكتوبر 1989 دجيوتي

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية- الرباط

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: IBD (داء كرون / التهاب القولون التقرحي)، مضادات عامل نخر الورم، المقاييسات الدوائية.

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة	السيدة الرابيح اكرام
مدير الأطروحة	أستاذة في أمراض الكبد و الجهاز الهضمي السيد أوراغ عزيز
عضو	أستاذ في أمراض الكبد و الجهاز الهضمي السيدة تامزاورت منى
عضو	أستاذة في أمراض الكبد و الجهاز الهضمي السيد الباشا هشام
عضو	أستاذ في أمراض الكبد و الجهاز الهضمي السيدة صالحون منى
	أستاذة في أمراض الكبد و الجهاز الهضمي