

Année 2019

Thèse N° 261

# Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

**THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/12/2019

PAR

**Mr. Marouane ELKIASSI**

Né le 03/08/1994 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

**MOTS-CLES :**

Biothérapie – anti TNF $\alpha$  – MICI – Maladie de Crohn – Rectocolite hémorragique – effets secondaires

**JURY**

**Mme**

**K.KRATI**

Professeur de Gastro-entérologie

**PRESIDENT**

**Mme.**

**S.OUBAHA**

Professeur agrégée en physiologie

**RAPPORTEUR**

**Mme.**

**Z.SAMLANI**

Professeur de Gastro-entérologie

**JUGE**



رَبِّ أَوْزَعِنِي أِنْ أَشْكُرَ  
نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ  
عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ  
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا  
تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ  
لِي فِي دِينِي  
إِنِّي تَبَتُّ إِلَيْكَ  
وَإِنِّي مِنَ  
الْمُسْلِمِينَ

سورة النحل





## *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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*







# *Liste des Professeurs*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie

ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrahbi rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie

BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

## Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

## Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie

DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

**LISTE ARRÊTÉE LE 24/09/2019**



# *Dédicaces*



*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ;  
elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

*Marcel Proust.*



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les  
personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser  
vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et  
gratitude que*

*Je dédie cette thèse ...* 

الله

*Louange à Dieu tout puissant,  
qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*

### ***A mon très cher père ABBES***

*Pour tout l'amour et l'affection que tu me portes . Tu as toujours été présent pour me protéger et me soutenir dans tout ce que j'entreprend. Tu as été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain . Je te serai cher papa reconnaissant toute ma vie pour tout ce que tu m'as donné. J'espère être le garçon que tu as voulu que je sois. Ce titre de docteur je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.*

### ***A ma très chère mère Awatif***

*A toi la plus belle des mamans, je te remercie pour ton amour sans fin, ton écoute permanente, ta tendresse et ton soutien inconditionnel. Tu étais toujours là quand j'avais besoin de toi. Aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le grand amour et le respect que je te porte. Tu es et tu resteras pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Je te dis tout simplement : Je t'aime ma maman chérie.*

### ***A mes frères et mes collègues de Profession Dr.Nizar et Dr.Yasser***

*A travers ce travail, je vous exprime tout mon amour et mon affection. Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût. Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur et de prospérité.*

### ***A ma chère grand-mère Khadija***

*Tu as toujours été la plus merveilleuse des grands-mères, une source de tendresse et d'amour. Merci mami pour toutes tes prières, sans toi je ne serai jamais arrivé là où je suis maintenant. Je t'aime énormément*

### ***A mes grands parents paternels Kenza et Mohamed***

*Veillez trouver en ce travail l'expression de mon amour et de mon grand respect. Je vous aime énormément, que dieu vous comble de santé et vous donne longue vie.*

*A La mémoire de ma Tante Loubna CHERRAT*

*A La mémoire de mon grand-père maternel Ahmed ELYACHKOURI  
Tu as été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je te dédie aujourd'hui ma  
réussite. Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.*

*A La mémoire de mon oncle maternel Moncef ELYACHKOURI :  
Tu es toujours avec moi, dans mon cœur et dans mon esprit. Je te dédie ce travail  
en reconnaissance de ton amour inconditionnel et exceptionnel envers toute la  
Famille . J'aurais tant aimé que tu sois présent en ce jour. Puisse Dieu tout  
puissant, ait ton âme dans sa sainte miséricorde. Repose en paix mon cher Hbib  
Moncef.*

*A mon oncle Soufiane , sa femme Hajar ainsi que leurs adorables enfants  
KENZA et GHITA*

*A mon cousin Amine , sa femme Loubna et leur enfant Salma  
A mes oncles , Lotfi , Chakib , Majid , Jamal et leurs épouses  
A mon oncle Zakaria*

*A mes Tantes ZINEB , Mariem et leurs maris .*

*A mes Tantes Latifa Bellimam et Khadija Attaourti*

*A tous mes cousins et cousines : , Yasmine, Hamza, Yassine, Ghali, Chahinaze  
, Chahrazad , Yacout , Ghita , Ahmed , Mamoune , Taha , Ali , Chourouk ...  
Il n'y a aucun mot qui peut vous exprimer mon amour, je vous adore mes chers .*

*Au meilleures amis du monde : Ali Absi , Hadi Seffar , Mehdi Maalal , Reda  
Alaoui , Malak Elallaki ,*

*Les mots ne pourront pas exprimer l'amitié qui nous a uni, et nous unira pour  
toujours. Merci pour tous ce que vous avez fait pour moi, pour votre soutien et  
votre présence à chaque instant de ma vie. Que ce travail soit le témoignage de  
mon affection et mon amour . BFL <3*

*A mes amies et collègues : Saad Bounhar , Yasmine Larakj , Soulaymane Rachda , Nizar Nouidi , Lokman ELKharoubi , Charaf Zian , Anouar EL khattaf*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé. Je vous aime.*

*A ma chère Rim :*

*Tu as toujours été présente à mes côtés, tu m'as encouragé et consolé, tu m'as donné de ton amour, de ta tendresse sans limites. Ta patience, ta compréhension, ton aide précieux et ta bonté exemplaire m'ont permis de surmonter les moments les plus difficiles. Puisse ce travail représenter le témoignage de ma reconnaissance et de ma considération.*

*A Dr Imane EL Hidaoui :*

*Nullle expression ne pourra exprimer ma gratitude . Avec tout mon respect et mon admiration .*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer*



# *Remerciements*



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE : PR. K. KRATI,  
PROFESSEUR ET CHEF DE SERVICE D'HEPATO-GASTRO-  
ENTEROLOGIE AU CHU MOHAMED VI A MARRAKECH

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable dont la présence rassure et la parole apaise. Vos connaissances scientifiques et qualités humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.*

A MON MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE : MME. S. OUBAHA  
PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE AU SERVICE D'HEPATO-GASTRO-  
ENTEROLOGIE AU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH.

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail et nous espérons être à la hauteur. Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil très chaleureux. Vous avez sacrifié beaucoup de votre temps pour mener à bout ce travail, nous sommes très reconnaissants des grands efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail. Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, professionnelles et vos qualités d'enseignante qui ont toujours suscité notre admiration. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre fidèle attachement, de notre profonde gratitude et notre haute estime .*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE : PR. Z. SAMLANI,  
PROFESSEUR D'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR AU SERVICE  
D'HEPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE AU CHU MOHAMED VI A  
MARRAKECH

*C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession. Qu'il soit permis de présenter à travers ce travail, le témoignage de mon grand respect et de ma profonde considération.*



*Liste d'abréviations*



# Liste d'abréviations

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

FDA	: Food and drug Administration
FID	: Fosse iliaque droite
G	: grammes
G-CSF	: Granulocyte colony-stimulating factor
GETAID	: Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif
GLM	: Golimumab
GM-CSF	: Granulocyte colony-stimulating factor
HPV	: Human papillomavirus
IC	: Intervalle de confiance
IDR	: Intradermoréaction
IFX	: Infliximab
Ig	: immunoglobulines
IGRA	: Interferon-Gamma Release Assays
IL	: InterLeukine
INF	: Interferon
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IS	: Immunosuppresseur
J	: jour
KDa	: kiloDalton
Kg	: kilogrammes
MC	: Maladie de Crohn
Mg	: milligrammes
MICI	: maladie inflammatoire chronique de l'intestin
Mm <sup>3</sup>	: millimètres cube
MTX	: Méthotrexate

NFκB	: Nuclear Factor kappa B
NFS	: Numération formule sanguine
NYHA	: New York Heart Association
OMS	: Organisation mondiale de la santé
OR	: Odds Ratio
ORL	: oto-rhino-laryngologie
PA	: Patients-année
PNN	: Polynucléaire neutrophile
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
RCH	: Rectocolite Hémorragique
RR	: Risque Relatif
S	: Semaine
SC	: Sous-cutané
SCF	: Stem cell Factor
TB	: Tuberculose
TBL	: Tuberculose latente
TDM	: Tomodensitométrie
TGF	: Transforming Growth Factor
Th	: T helper
TNFα	: Tumor Necrosis Factor alpha
TNFR	: Tumor Necrosis Factor Receptor
VHB	: Virus de l'Hépatite B
VHC	: Virus de l'Hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VS	: Versus

VZV : Varicella Zoster Virus  
IBD : Inflammamtory bowel disease  
MAP : Manifestation Anopérinéale  
MED : manifestations extra-digestives  
SPA : spondylarthrite rhumatoïde ankylosante



*Liste des tableaux*



# Liste des tableaux :

Tableau I : la répartition des patients en fonction de leur pathologie

Tableau II : L'âge des patients au moment de l'étude

Tableau III : L'âge des patients au moment du Diagnostic

Tableau IV : L'ancienneté de la maladie

Tableau V : L'indice de masse corporel des patients

Tableau VI : Ensemble des manifestations extra-digestives présentées par les patients

Tableau VII : Délai d'introduction des anti TNF $\alpha$

Tableau VIII : résumé des variables statistiques concernant l'introduction respective des anti TNF $\alpha$  selon le type de pathologie

Tableau IX : Manifestations hématologiques selon le sexe et selon le Type de MICI

Tableau X : Moment de l'apparition de l'effet hématologique lors du traitement par biothérapie en semaine

Tableau XI : Manifestations hématologiques selon le Type de Traitement

Tableau XII : Manifestations infectieuses selon le sexe et selon le Type de MICI

Tableau XIII : Moment de l'apparition de l'effet infectieux lors du traitement par biothérapie en semaine :

Tableau XIV: Manifestations dermatologiques selon le sexe et selon le Type de MICI

Tableau XV : Moment de l'apparition de l'atteinte dermatologique lors du traitement par biothérapie

Tableau XVI: Manifestations d'HI selon le sexe et selon le Type de MICI

Tableau XVII : Moment de l'apparition de l'hypersensibilité immédiate lors du traitement par biothérapie

Tableau XVIII: Manifestations articulaires ou musculaires selon le sexe et selon le Type de MICI

Tableau XIX: Moment de l'apparition de l'EI articulaires ou musculaires lors du traitement par biothérapie

Tableau XX: Manifestations de nausées et vomissements selon le sexe et selon le Type de MICI

Tableau XXI : Moment de l'apparition de l'EI type nausée et vomissement lors du traitement par biothérapie

Tableau XXII : Manifestations de Céphalée selon le sexe et selon le Type de MICI

Tableau XXIII : Moment de l'apparition de l'EI type nausée et vomissement lors du traitement par biothérapie

Tableau XXIV : différents profil de malade ayant interrompu le traitement Anti TNF avec une réintroduction ultérieure

Tableau XXV : différents profil de malade ayant switché le traitement Anti TNF avec une réintroduction ultérieure

Tableau XXVI : Incidence de la Maladie de Crohn

Tableau XXVII : Incidence de la Rectocolite hémorragique

Tableau XXVIII : Incidence et Prévalence de la Maladie de Crohn et la Rectocolite hémorragique évaluées dans les mêmes Centres

Tableau XXIX : Effets du Tabac en cas de MICI

Tableau XXX : Caractéristique permettant de faire la différence entre la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC)

Tableau XXXI : Principaux diagnostics différentiels pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn

Tableau XXXII : comparaison entre les complications des deux MICI

Tableau XXXIII : Prévalence des effets indésirables chez les patients sous Anti TNF $\alpha$

Tableau XXXIV : Episode infectieux banal chez les patients sous Anti TNF $\alpha$

Tableau XXXV : Episode d'hypersensibilité immédiate chez les patients sous Anti TNF $\alpha$

Tableau XXXVI : Manifestations dermatologiques chez les patients sous Anti TNF $\alpha$

Tableau XXXVII : Manifestations articulaires ou musculaires chez les patients sous Anti TNF $\alpha$



## *Liste des figures*



Figure 1 : Répartition des patients en fonction de leur pathologie

Figure 2 : la répartition des patients en fonction du sexe

Figure 3 : Répartition du sexe en fonction du type de pathologie

Figure 4 : Antécédent de tabagisme actif et/ou passif des patients

Figure 5 : Antécédents d'exposition à l'alcool chez les patients

Figure 6 : Antécédent d'appendicectomie en fonction du type de pathologie

Figure 7 : Antécédents chirurgicaux des patients en fonction du type de pathologie

Figure 8 : Antécédents familiaux de MICI (MC et RCH confondues) en fonction du type de pathologie

Figure 9 : Différentes manifestations extra-digestives en fonction du type de pathologie

Figure 10 : Répartition de la localisation de MC

Figure 11 : Phénotype des patients atteints de MC

Figure 12 : Fréquence des complications ano-périnéales chez les patients atteints de MC

Figure 13 : différents symptômes retenus chez les malades atteints de la maladie de Crohn

Figure 14 : Répartition de la localisation de RCH

Figure 15 : différents symptômes retenus chez les malades atteints de la maladie de Crohn

Figure 16 : Récapitulatif des traitements suivis avant l'introduction des anti-TNF $\alpha$

Figure 17 : Récapitulatif des traitements suivis avant l'introduction des anti-TNF $\alpha$

Figure 18 : Récapitulatif de l'introduction respective des médicaments anti-TNF $\alpha$  à partir de la date du diagnostic en fonction du type de pathologie

Figure 19 : principaux indications de l'anti TNF $\alpha$  selon le type de MICI

Figure 20 : Types d'ANTI-TNF $\alpha$  administrés lors du traitement d'attaque selon le type de MICI

Figure 21 : prévalence des effets indésirables dans notre étude :

Figure 22: Effets indésirables rapportés par les patients atteints de MICI traités par Anti TNF $\alpha$  :

Figure 23 : Les différentes manifestations hématologiques causées par biothérapie et leur prévalence

Figure 24 : Manifestations infectieuses selon le sexe et selon le Type de MICI

Figure 25 : Manifestations infectieuses selon le type de traitement

Figure 26 : Manifestations dermatologiques selon le type de traitement

Figure 27 : Manifestations d'HI selon le type de traitement

Figure 28 : Manifestations articulaires et musculaires selon le sexe et selon le Type de MICI

Figure 29: Manifestations articulaires et musculaires selon le type de traitement

Figure 30: Manifestations de nausée et vomissement selon le type de traitement

Figure 31 : Manifestations de Céphalée selon le type de traitement

Figure 32 : Impact des Effets indésirables sur le traitement par Anti TNF $\alpha$

Figure 33 : La muqueuse intestinale dans la maladie de Crohn

Figure 34 : La muqueuse intestinale dans la RCH

Figure 35 : Evolution de la prévalence des MICI dans la série de Fès durant 7 ans

Figure 36 : résumé les principales manifestations (liées à la maladie) et complications (liées aux traitements) extradigestives des MICI

Figure 37 : Mécanisme d'action des anti-TNF $\alpha$ . L'Infliximab est représenté sur cette figure afin d'illustrer le mécanisme d'action des 4 agents utilisés au cours des MICI (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol et Golimumab )

Figures 38 : Une boîte d'Humira forme injectable ou stylo

Figure 39 : Une boîte de Simponi forme injectable et sous forme stylo

Figure 40 : Structure moléculaire des différents anti-TNF $\alpha$  avec les sites immunogènes potentiels

Figure 41 : Médicaments dans la RCH en 2018

Figure 42 : Médicaments dans la MC en 2018

Figure 43 : Proposition d'un algorithme de Prise en charge de la MC

Figure 44 : Proposition d'un algorithme de Traitement de RCH

Figure 45 : Résumé de l'efficacité et des AMM des 3 anti-TNF $\alpha$  ( Infiximab , Adalimumab , Golimumab ) dans les MICI en 2018 en France

Figure 46 : Détail des 134 cas d'infection opportuniste observés sous anti-TNF $\alpha$  et déclarés dans l'observatoire français RATIO entre 2004 et 2007 :

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

Figure 47 : Infections opportunistes parasitaires et virales décrites au cours des traitements par anti-TNF $\alpha$

Figure 48 : Infections opportunistes fongiques décrites au cours des traitements par anti-TNF $\alpha$

Figure 49: Réaction locale au point d'injection chez un patient sous Adalimumab

Figure 50 :Aspects cliniques des éruptions psoriasiformes sous anti-TNF $\alpha$ . A) Pustulose palmoplantaire. B) Keratodermie palmo-plantaire.C) Atteinte érythémateuse-croûteuse et alopéciant du cuir chevelu. D) Atteinte psoriasiforme inversée touchant les plis. E) Atteinte erythematosquameuse en plaques sur le tronc et les bras

Figure 51: Eruption eczématiforme chez une patiente suivie pour MC survenue sous Infliximab

Figure 52 :Lésion eczématiforme apparue sous Adalimumab

Figure 53 : :Traitement combiné azathioprine-Infliximab versus azathioprine ou Infliximab



# *Plan*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>4</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>10</b>
<b>I. Renseignements épidémiologiques</b>	<b>11</b>
1. Prévalence et Incidence	11
2. Age	12
3. Sexe et sexe ratio	14
4. Indice de masse corporel	15
<b>II. Données Cliniques</b>	<b>16</b>
1. Antécédents	16
2. Caractéristiques de la maladie intestinale	22
3. Traitement antérieur	26
<b>III. Traitement par biothérapie</b>	<b>28</b>
1. Délai d'introduction des anti TNF $\alpha$	28
2. Les indications de la biothérapie en fonction de type de MICI	29
3. Types d'ANTI-TNF $\alpha$ administrés	30
4. Association thérapeutique : Combothérapie	31
<b>IV. Effets indésirables de la biothérapie dans notre série</b>	<b>32</b>
1. Prévalence et incidence des Effets indésirables	32
2. Type de l'effet indésirable	32
3. Manifestations Hématologiques et leur gestion	34
4. Manifestations Infectieuses banales et leur gestion	37
5. Manifestations dermatologiques et leur gestion	39
6. Hypersensibilité immédiate et sa gestion	42
7. Manifestations articulaires ou musculaires et leur gestion	44
8. Nausée et Vomissement et leurs gestion	46
9. Céphalées et leur gestion	48
10. Infections opportunistes et leurs gestion	50
11. Neuropathie périphérique et sa gestion	51
<b>V. Impact de la survenue des effets indésirables sur la prise en charge thérapeutique</b>	<b>52</b>
1. Arrêt puis réintroduction	52
2. Switch vers une autre molécule	53
3. Arrêt définitif de la biothérapie	54
<b>DISCUSSION</b>	<b>55</b>
<b>I. Généralité sur les MICI</b>	<b>56</b>
<b>II. Données épidémiologiques des maladies inflammatoires chronique intestinales</b>	<b>58</b>
1. L'évolution mondiale des MICI	58
<b>III. Données cliniques des MICI</b>	<b>63</b>
1. Etiologie	63
2. Manifestations extra digestifs	66
3. Exploration général	69
4. Diagnostic du RCH	69
5. Diagnostic du Crohn	71
6. Diagnostic différentiel	74
7. Complication et évolution	77

<b>IV.Évolution de l'arsenal thérapeutique avant instauration des Anti-TNF</b>	<b>80</b>
1. Les salicylés	80
2. Les corticoïdes	81
3. Les immunosuppresseurs (IS)	82
<b>V. Physiopathologie et mécanisme d'action des anti TNF<math>\alpha</math></b>	<b>83</b>
1. L'Infliximab (Rémicade®)	85
2. L'Adalimumab (Humira®)	85
3. Le Certolizumab (Cimzia®)	86
4. Le Golimumab (Simponi®)	86
<b>VI.Indications de la biothérapie dans les MICI</b>	<b>88</b>
1. Maladie de Crohn	91
2. Rectocolite hémorragique	93
3. Indications des anti-TNF $\alpha$ pour les manifestations extra-intestinales	96
<b>VII.Effets indésirables des biothérapies au cours des MICI et leur gestion</b>	<b>100</b>
1. Complications infectieuses	102
2. Cutanées	109
3. Hématologiques	116
4. Neuropathie périphérique et sa gestion	114
5. Effets indésirables articulaires ou musculaires	120
6. Nausée et vomissement	121
7. Les céphalées	121
8. Autres effets indésirables rares	122
<b>VIII. Effets indésirables de la Combothérapie (Biothérapie + immunosuppresseurs) :</b>	<b>123</b>
1. Efficacité de la Combothérapie	123
2. Risques de la combothérapie	125
<b>IX. Surveillance et prévention</b>	<b>126</b>
1. Surveillance clinique	127
2. Surveillance biologique	128
<b>CONCLUSION</b>	<b>130</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>132</b>
<b>RESUMES</b>	<b>143</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>150</b>



# *Introduction*



## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) comportent 2 entités : la Maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Hémorragique (RCH) regroupées sous le même cadre nosologique vu la présence de plusieurs traits en commun (épidémiologiques, génétiques et thérapeutiques...). Ces maladies invalidantes durent toute la vie et sont jusqu'à ce jour incurables pour la MC ou au prix d'une colectomie totale pour la RCH. L'évolution des deux affections est imprévisible, se faisant classiquement vers la chronicité ponctuée de récidives et de périodes de rémission . La maladie de Crohn peut affecter n'importe quelle partie du tube digestif . La RCH touche exclusivement le rectum et le colon.

Bien que des progrès ont été récemment faits, en particulier dans le domaine génétique, dans la compréhension de leur physiopathologie, les causes de ces deux maladies restent à ce jour inconnues. La RCH et la MC augmentent peu ou pas la mortalité, mais en raison de leur survenue tôt dans la vie et de leur chronicité, elles induisent une morbidité élevée qui altère la qualité de vie des malades.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques , radiologiques , endoscopiques et histologiques .

Le pronostic de ces maladies a été nettement amélioré depuis le recours aux corticoïdes dans les années 1950, puis aux immunosuppresseurs (IS) dans les années 1980 et enfin par l'arrivée des biothérapies à la fin des années 1990.

Ces derniers ont révolutionné la prise en charge des MICI, et ont permis d'espérer une meilleure contrôle de ces maladies voir même une guérison.

Les biothérapies sont des produits d'origine animale ou humaine utilisées à des fins thérapeutiques, le plus souvent ils dérivent de molécules biologiques naturelles. Les biothérapies notamment les anti- TNF $\alpha$  (anti tumor necrosis factor alpha) occupent une place importante dans l'arsenal thérapeutique des MICI.

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Ces différentes molécules ont démontré une diminution du recours à la chirurgie, une diminution du nombre d'hospitalisation, une augmentation du sevrage des corticoïdes, une cicatrisation muqueuse endoscopique, une amélioration de la qualité de vie et une persistance de la rémission.

Cependant l'usage de la biothérapie est une arme à double tranchant, malgré leurs vertus thérapeutiques les biothérapies présentent plusieurs effets indésirables.

Le but de ce travail est d'étudier la tolérance des biothérapies chez des malades atteints de MICI vus consécutivement à la consultation des MICI, ou hospitalisés au service de gastroentérologie du CHU Mohamed VI de Marrakech, et de répertorier les principaux effets indésirables survenus chez nos malades, leur moment de survenue, la conduite à tenir entreprise et enfin essayer à travers une revue de la littérature d'établir une démarche pratique pour la gestion des effets indésirables des anti TNF $\alpha$  et l'optimisation thérapeutique avec ces molécules .



# *Matériels et Méthodes*



## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Nous avons effectué une étude descriptive analytique portant sur une série de cinquante-quatre patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, et traités par biothérapie, dans le service de gastroentérologie du CHU Mohamed VI sur une période de 4ans et 6 mois : entre janvier 2014 et Juin 2018.

Dans notre étude le traitement par AntiTNF ses effets indésirables et sa gestion , est le seul étudié dans la classe de la biothérapie qui contient d'autres molécules non mentionnées dans ce sujet de thèse .

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

### **I. Critères d'inclusion :**

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

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

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

- ❖ L'interrogatoire, qui vérifie l'absence :
  - ✓ Antécédents personnels de cancer solide, hémopathie, lymphome,
  - ✓ Antécédent familial de cancer du sein, de l'ovaire, de polypose colique,
  - ✓ Antécédent personnel ou familial de tuberculose,
  - ✓ Antécédent personnel de sclérose en plaques ,
  - ✓ Antécédent personnel d'infection sévère chronique et/ou récidivante (bactérienne ou virale),
  - ✓ Signes d'insuffisance cardiaque,
  - ✓ Vaccination récente avec un vaccin vivant,
  - ✓ Grossesse ou désir de grossesse
  
- ❖ L'examen clinique qui vérifie l'absence de signes orientant vers une infection aiguë ou chronique, une néoplasie, une insuffisance cardiaque décompensée, une maladie auto-immune, une affection démyélinisante.
  
- ❖ Les examens complémentaires demandés sont :
  - ✓ Un hémogramme
  - ✓ Des transaminases
  - ✓ Une sérologie de l'hépatite B, de l'hépatite C et éventuellement VIH, CMV, EBV, HSV.
  - ✓ Des anticorps antinucléaires
  - ✓ Une radiographie du thorax
  - ✓ Recherche de BK dans les crachats
  - ✓ Une intradermo-réaction à la tuberculine (cinq unités); ou un Quantiferon
  - ✓ Un bilan infectieux en fonction des signes cliniques
  - ✓ un avis cardiologique , un électrocardiogramme.
  - ✓ Un frottis cervico-vaginal.

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

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

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

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

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

## **II. Le suivi :**

L'efficacité du traitement par Infliximab ou Adalimumab a été évaluée, à l'occasion de chaque nouvelle perfusion ou injection par l'indice de Best utilisé dans la MC (Annexe III), et la classification de Truelove et Witt dans la RCH (Annexe IV).

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

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

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

Les différents effets secondaires intégrant trois classes principales ont été recueillis et détaillés :

Infectieux essentiellement la tuberculose, cutanés et hématologiques ainsi que d'autres effets indésirables plus rares :

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

L'anémie a été définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl, la leucopénie par un taux de GB inférieur à 3000 éléments/mm<sup>3</sup>, la neutropénie par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1500/mm<sup>3</sup>, la thrombopénie par un taux de plaquettes inférieur à 100000 éléments/mm<sup>3</sup>, la tuberculose a été définie par l'apparition de signes cliniques généraux, pulmonaires et extra pulmonaires ainsi que des examens paracliniques confirmant le diagnostic (images radiologiques évocatrices, recherche de BK positif).

### **III. Contraintes :**

Rupture de traitement temporaire au cours de notre étude ( surtout pour les malades ramédistes )

### **IV. Méthodologie et Expression des résultats :**

- On a procédé à une recherche bibliographique basée sur les banques de données informatisées : Pubmed , Medline , Google scholar ...
- Les données de la fiche d'exploitation sont tirées des dossiers des malades et des consultations .
- Nous avons aussi confronté nos données au dernières données de la littérature .
- Les statistiques ont été réalisé grâce au logiciel SPSS Statistique24 .
- Les résultats sont présentés, sauf exception, en nombre de patients suivis de la valeur en pourcentage ainsi qu'en moyenne accompagnée de la médiane et des extrêmes .  
une valeur p inférieur à 0,05 a été considéré comme significative .



## *Résultats*



## I. Renseignements épidémiologiques :

### 1. Prévalence et Incidence :

168 patients ont présenté une maladie inflammatoire chronique de l'intestin retenus sur des critères cliniques , biologiques , morphologiques et histologiques entre Janvier 2013 et Juin 2018 et qui ont été pris en charge au service de Gastroentérologie du CHU Mohamed VI de Marrakech , dont 90 ont une Maladie de Crohn ( soit 53,57 % ) et 78 ont une Rectocolite hémorragique ( soit 46,43% ) .

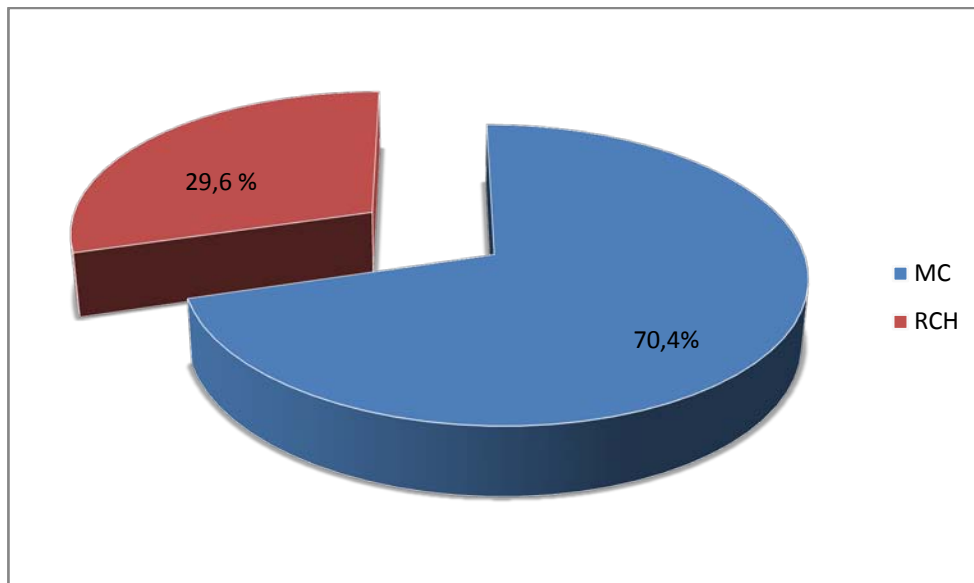
L'étude a permis aussi d'inclure 54 patients atteints de MICI sous biothérapie ( soit 32,14 % ) , dont 38 patients sont atteints de MC (70,4%) et 16 patients atteints de RCH (29,6%)

**Tableau I : la répartition des patients en fonction de leur pathologie**

	Nombre total de patients	Nombre de patients sous biothérapie :
MC	90	38
RCH	78	16
Total	168	54

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---



**Figure 1 : Répartition des patients en fonction de leur pathologie**

**2. Age :**

**2.1 Age au moment de l'étude :**

L'âge moyen des patients au moment de l'étude est de 36.15 ans

Avec un écart type de +/- 12.572 ans; (Médiane 36.0 ; extrêmes : 15-86 )

L'âge au moment de l'étude est plus jeune pour la MC avec une moyenne de 35,158 ans.

**Tableau II : L'âge des patients au moment de l'étude**

Nombre	Moyenne	Médiane	Maximum	Minimum	écart type
54	36,15	36,0	86	15	12,57

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

### 2.2 Age au moment du Diagnostic :

L'âge moyen des patients au moment du Diagnostic est de 29,46 ans

Avec un écart type de +/- 11.618 ans; ( extrêmes : 12-71 )

L'âge au moment du Diagnostic est plus jeune pour la MC avec une moyenne de 28,32 ans

**Tableau III : L'âge des patients au moment du Diagnostic**

Nombre	Moyenne	Maximum	Minimum	Ecart type
54	29,46	71	12	11,618

### 2.3 L'ancienneté de la maladie :

L'ancienneté de la maladie c'est-à-dire la durée entre le diagnostic et le moment de notre étude était en moyenne de 6,74 ans avec un écart type de +/- 5,180 ans ( extrêmes : 1-26 )

**Tableau IV : L'ancienneté de la maladie**

Nombre	Moyenne	Maximum	Minimum	Ecart type
54	6,74	26	1	5,180

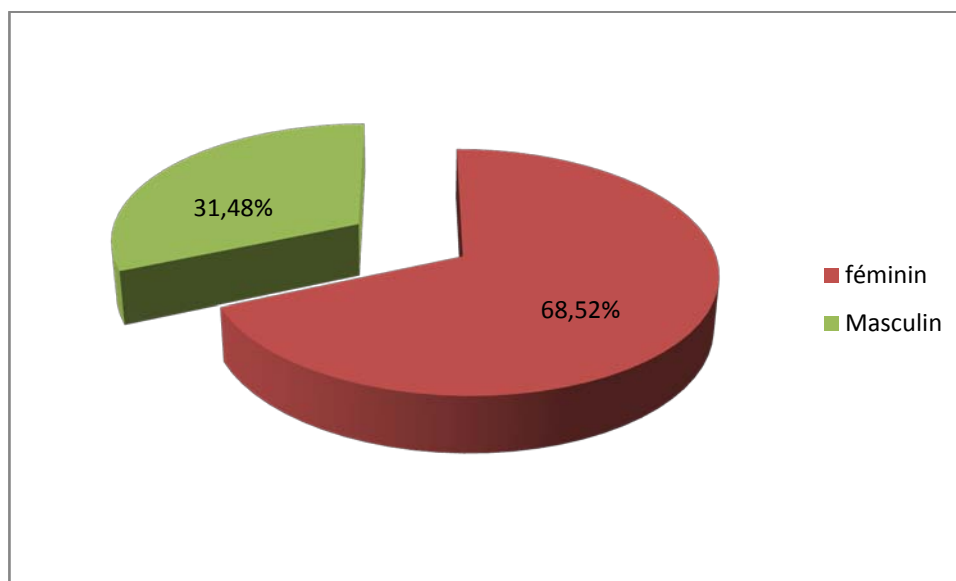
## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

### 3. Sexe et sexe ratio :

Le sexe-ratio de l'étude est en faveur des femmes, avec 37 femmes incluses (68,52%) pour 17 hommes (31,48%).

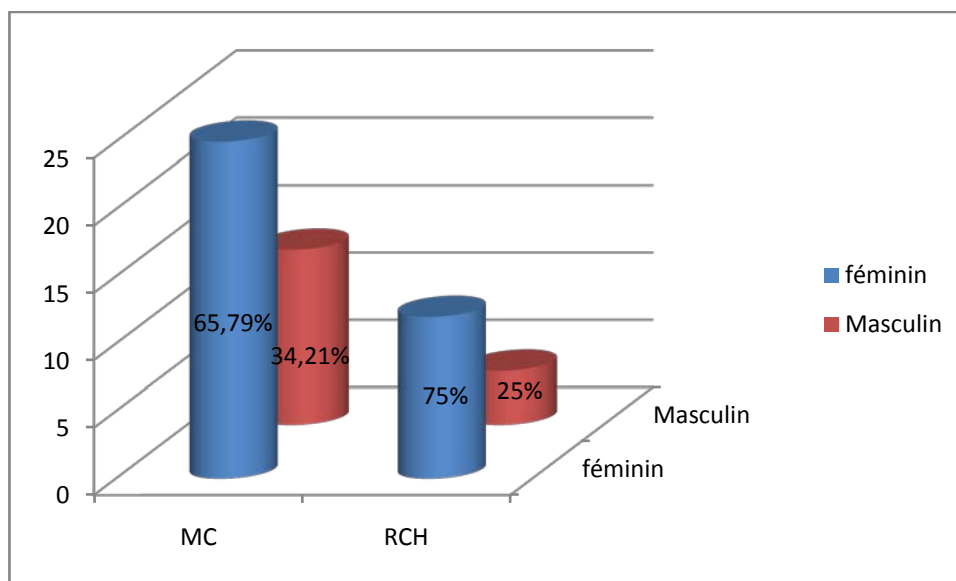
25 femmes sont porteuses d'une MC soit 65,79 % et 13 hommes soit 34,21%. A l'inverse, dans la RCH, le nombre de femmes incluses est 12 soit 75 %% vs 4 hommes soit 25%%.



**Figure 2 : la répartition des patients en fonction du sexe**

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---



**Figure 3 : Répartition du sexe en fonction du type de pathologie**

### **4. Indice de masse corporel :**

L'indice de masse corporel moyen des patients au moment de l'étude est de 21,77 kg/m<sup>2</sup>

Avec un écart type de +/- 4,009 kg/m<sup>2</sup>; avec des extrêmes : 15-35 ) .

**Tableau V : L'indice de masse corporel des patients**

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
indice de masse corporelle	54	15	35	21,77	4,009

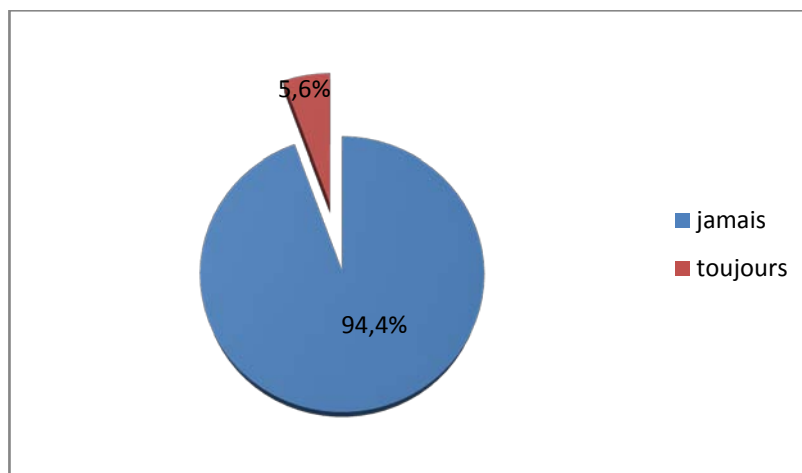
## II. Données Cliniques:

### 1. Antécédents :

#### 1.1 Exposition au tabac :

Le tabagisme actif est défini dans le cadre des MICI par une consommation supérieure à une cigarette par jour. L'arrêt du tabagisme est défini comme une consommation antérieure d'au moins une cigarette par jour, avec un arrêt antérieur ou postérieur au diagnostic de MICI

Dans notre étude 51 patients (soit 94,4 %) n'ont jamais été exposés au tabac et 3 patients (soit 5,6%) ont un tabagisme actif .



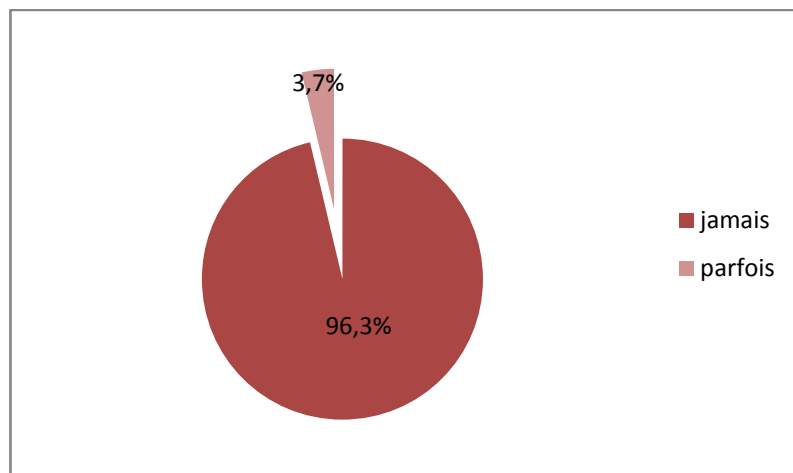
**Figure 4 : Antécédent de tabagisme actif et/ou passif des patients**

#### 1.2 Exposition à l'alcool :

Dans notre série 52 patients (soit 96,3%) n'ont jamais eu d'exposition à l'alcool alors que 2 patients (soit 3,7 %) sont des consommateurs occasionnels , tandis qu'il n'a été mentionné aucun patient alcoolique chronique .

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

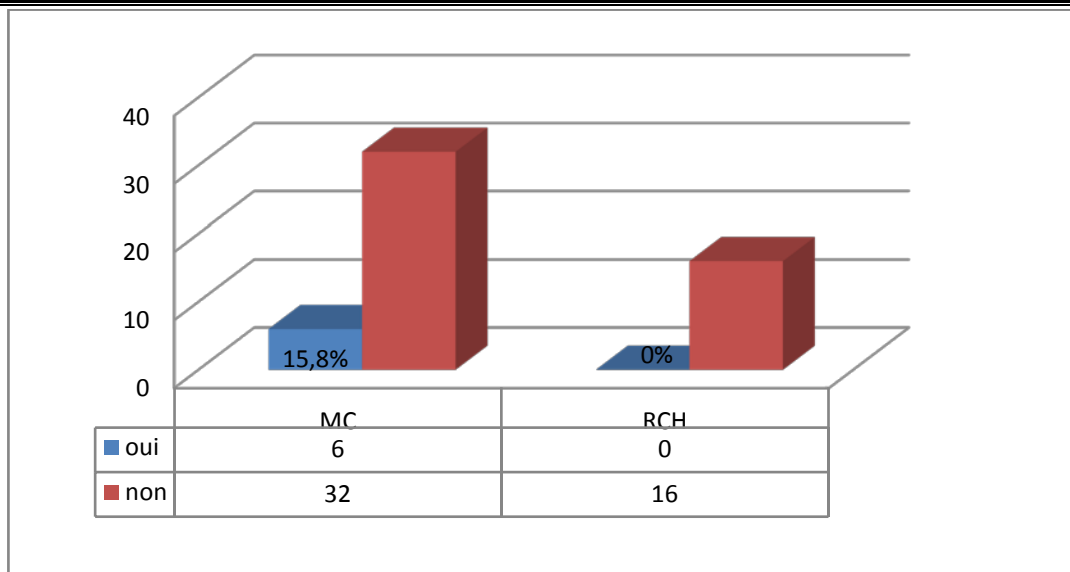


**Figure 5 : Antécédents d'exposition à l'alcool chez les patients**

### **1.3 Appendicectomie :**

6 patients atteints de MC (soit 15,8 %) sont appendicectomisés, alors qu'aucun patient atteint de RCH n'a subi d'appendicectomie. Les patients atteints de MC sont plus souvent appendicectomisés de par la présence d'une atteinte ileocolique droite fréquente qui peut faire suspecter une appendicite. Ces résultats sont à moduler du fait que la présence de ce critère n'est mentionné que pour 42 patients soit 77,7% .

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :



**Figure 6 : Antécédent d'appendicectomie en fonction du type de pathologie**

### 1.4 Antécédents chirurgicaux des patients :

Dans notre étude 35 malades ont un antécédent chirurgical dont 34 patients atteints de MC soit 97,14% . 11 patients de ces 34 (soit 32,35%) ont des antécédents de résection chirurgicale (de type résection iléo caecal , colectomie subtotal , colectomie total ou coloprotectomie).

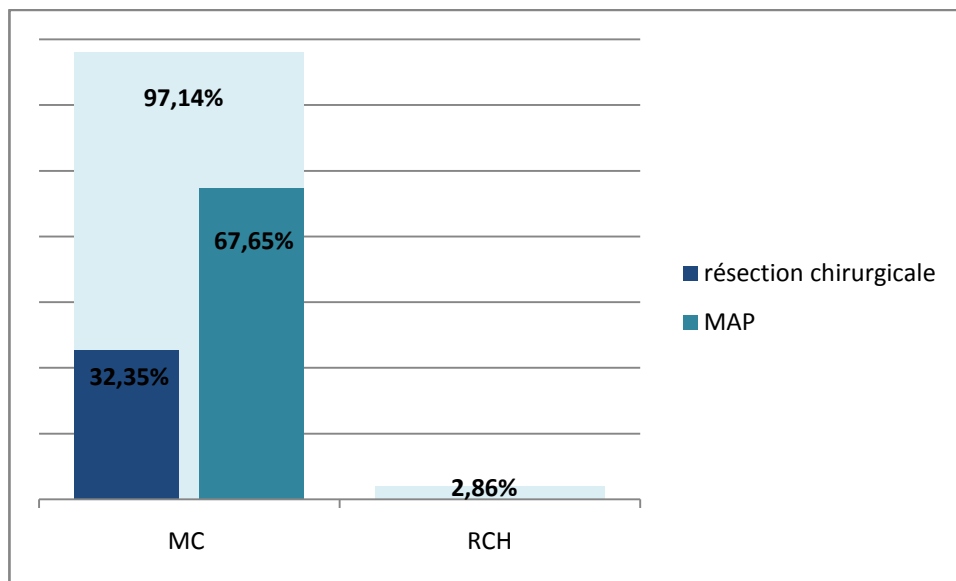
Alors que le reste soit 23 malades (67,65%) ont des antécédents de chirurgie ano-périnéale, dont 19 ont été fistulectomisé à plusieurs reprises avec drainage et 4 patients ont bénéficié d'une dilatation suite à une sténose anale .

Chez les patients atteints de RCH, les antécédents de résection chirurgicale sont moins nombreux que dans la MC et concernent 1 patients atteints de RCH soit 2,86% et qui a bénéficié d'une colectomie subtotal avec fissurectomie .

Ces observations regroupent la totalité de la période de l'étude soit avant, pendant ou après traitement par Biothérapie.

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---



**Figure 7 : Antécédents chirurgicaux des patients en fonction du type de pathologie**

### 1.5 Antécédents familiaux de MICI des patients :

D'après l'analyse des dossiers de patients, il a été révélé que 8 patients atteints de MICI ont une ou plusieurs personnes de leur entourage familial atteints de la même maladie , MC et RCH confondues soit 14,81% % des patients . Cependant ces résultats sont à moduler car les antécédents familiaux des patients ne sont mentionnés que dans 45 des 54 dossiers soit 83,3%.

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

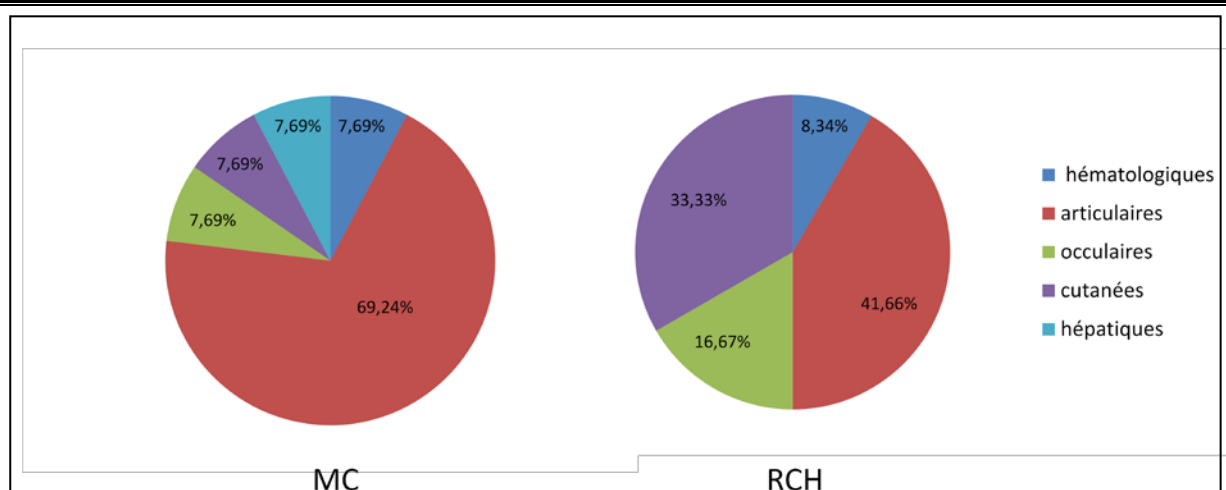


**Figure 8 : Antécédents familiaux de MICI (MC et RCH confondues) en fonction du type de pathologie**

**1.6 Manifestations extra digestives :**

Au cours de l'étude, les manifestations extra-digestives présentées par les patients ont été recueillies de façon ouverte. Toutes manifestations confondues, ces pathologies concernent 25 patients atteints de MICI (soit 46,29%), dont 13 patients atteints de MC (soit 52%), et 12 patient atteint de RCH (soit 48%). Les plus fréquemment retrouvées sont les manifestations articulaires, puis les manifestations cutanées et, les troubles oculaires . Les différentes manifestations extra-digestives sont présentées dans le tableau ci-dessous :

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**



**Figure 9 : Différentes manifestations extra-digestives en fonction du type de pathologie**

**Tableau VI : Ensemble des manifestations extra-digestives présentées par les patients**

	TOTAL	MC	RCH
Absence de MED *	29 (53,71%)	25 (65,79%)	4 (25%)
Manifestations articulaires	14 (25,92%)	9 (23,68%)	5 (31,25%)
dont SPA*	3 (5,55%)	2 (5,26%)	1 (6,25%)
Manifestations cutanées	5 (9,25%)	1 (2,6%)	4 (25%)
dont Erythème noueux	3 (5,55%)	—	3 (18,75%)
dont Pyoderma Gangrenosum	2 (3,71%)	1 (2,64%)	1 (6,25%)
Manifestations oculaires	3 (5,55%)	1 (2,64%)	2 (12,5%)
Manifestations Hématologiques	2 (3,71%)	1 (2,64%)	1 (6,25%)
Manifestations hépatiques	1 (1,85%)	1 (2,64%)	—

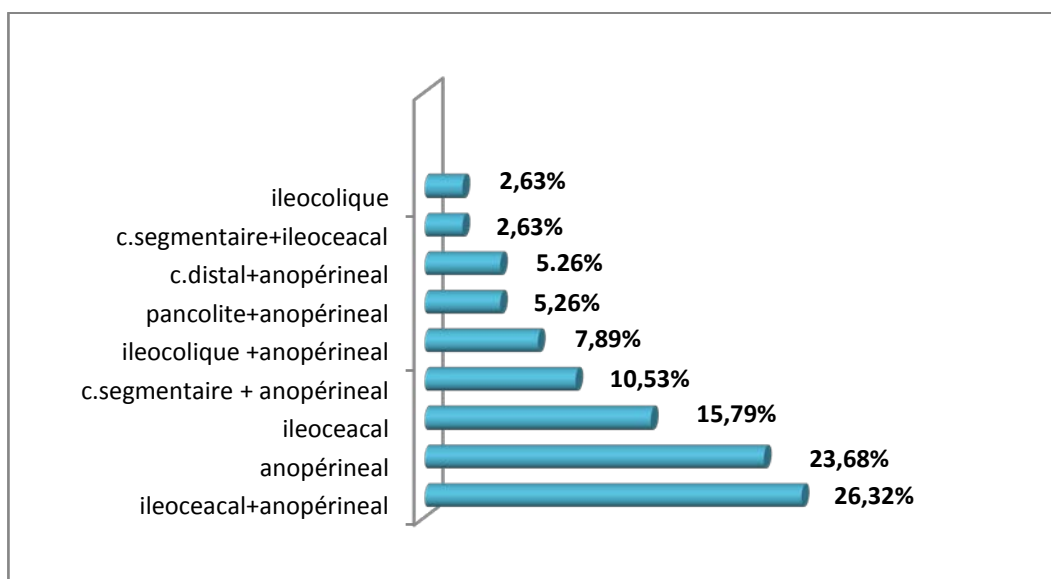
\*MED : manifestations extra-digestives ; \*\*SPA : spondylarthrite rhumatoïde ankylosante ;

## **2. Caractéristiques de la maladie intestinale :**

### **2.1 Maladie de Crohn :**

#### **2.1-1 Localisation de Maladie de Crohn :**

Au moment du diagnostic, la répartition est d'environ 10 patients ( soit 26,32%) de forme iléo-caecal , 9 malades ( soit 23,68 % ) ont une forme anopérineal isolée, 6 malades (soit 15,79%) ont une forme iléo-caecal isolée , 4 patients ( soit 10,53% ) ont une forme colique segmentaire + Anopérinéale , 3 patients ( soit 7,89%) ont une forme ileocolique + Anopérinéale , 2 patients ( soit 5,26% ) ont une forme de pancolite + Anopérinéale et enfin 1 seul patient (soit 2,63%) a une forme colique segmentaire + iléo-caecal et 1 seul patient (soit 2,63%) a une forme ileocolique isolée . il y avait aucun cas d'atteinte du tube digestif proximal ni d'atteinte de rectum .

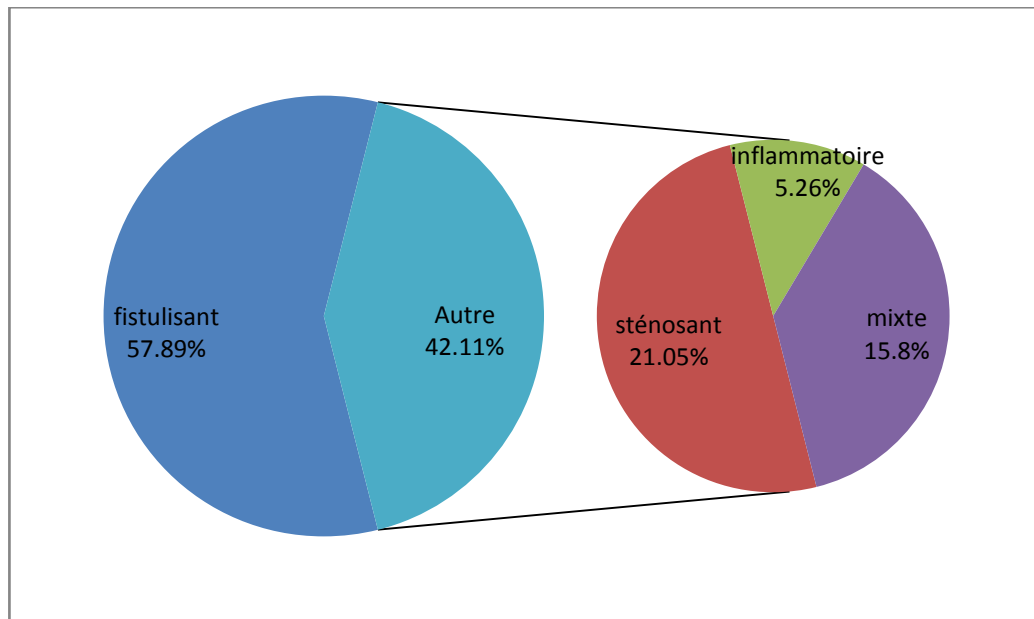


**Figure 10 : Répartition de la localisation de MC**

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

### 2.1-2 Phénotype de Maladie de Crohn :

22 patients présentaient un phénotype fistulisant de la pathologie (soit 57,89%), 8 patients présentaient une MC sténosante (soit 21,05%) et 6 patients étaient atteints d'une MC mixte (soit 15,8%). Enfin seulement 2 des patients atteints de MC ( soit 5,26%) présentaient une pathologie inflammatoire .

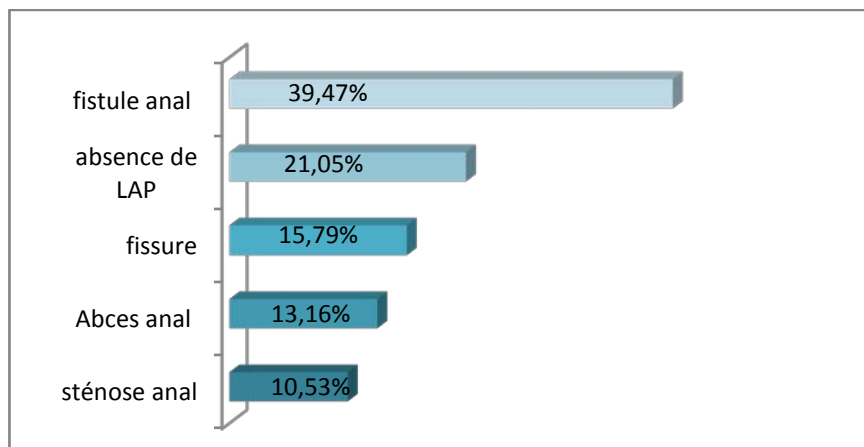


**Figure 11 : Phénotype des patients atteints de MC**

### 2.1-3 Lésions ano-périnéales :

Les lésions ano-périnéales (LAP) sont une complication fréquente de la MC. Les dossiers des patients étudiés ont indiqué des LAP chez 30 patients atteints de MC (soit 78,95%). Des fissures anales ont été décrites chez 6 patients ( soit 15,79% ) , Des abcès anales ont été décrits chez 5 patients (soit 13,16%), une sténose anale chez 4 patients (soit 10,53%) et une ou plusieurs fistules chez 15 patients (soit 39,47%).

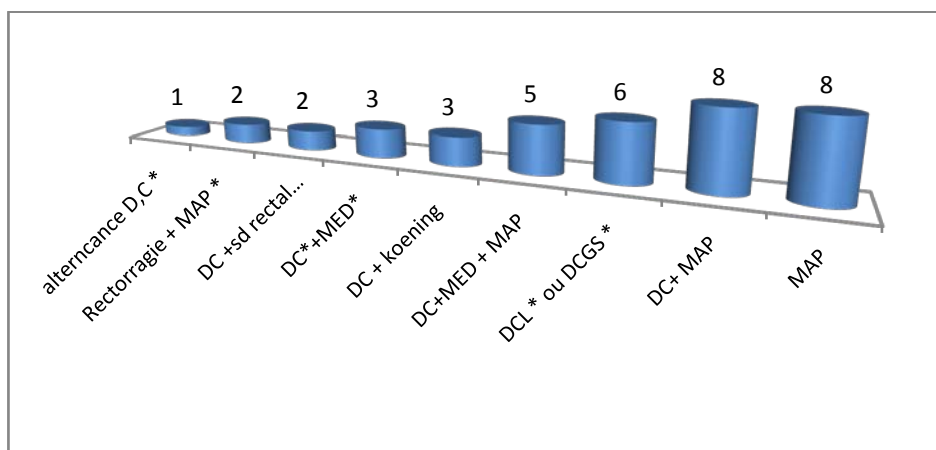
## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :



**Figure 12 : Fréquence des complications ano-périnéales chez les patients atteints de MC**

### 2.1-4 Symptômes de la Maladie de Crohn :

Les symptômes de la maladie de Crohn reste très variables , et difficile à exploiter , le schéma suivant montre les différents symptômes qui ont poussé le malade à consulter au service d'hépatogastroentérologie .



DC\* : Diarrhée chronique , D.C\* : diarrhée et constipation , DCL : diarrhée chronique liquidienne , DCGS \* : diarrhée chronique glairo sanglante

**Figure 13 : différents symptômes retenus chez les malades atteints de la maladie de Crohn**

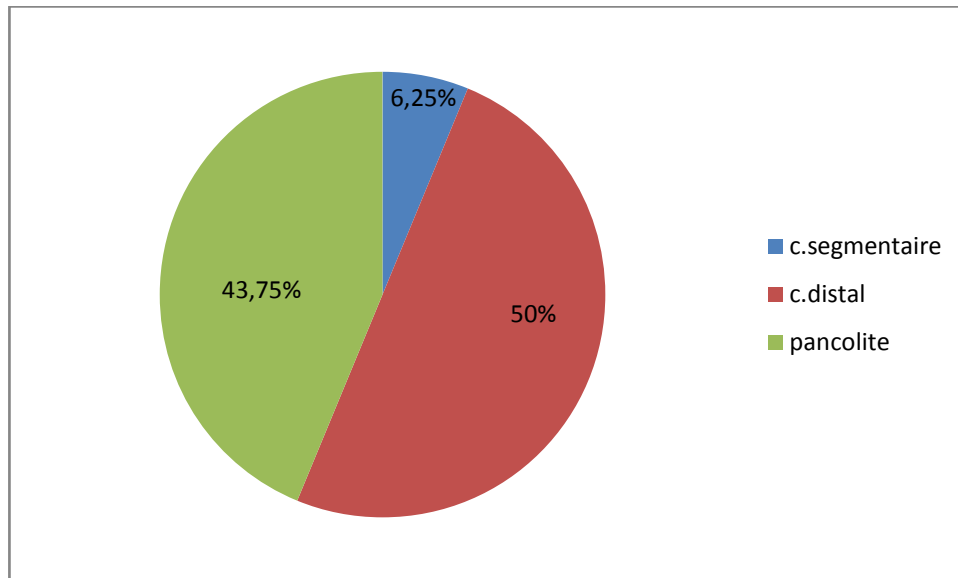
## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

### 2.2 Rectocolite hémorragique :

#### 2.2-1 Localisation de La rectocolite hémorragique :

Dans notre étude , 8 patients ( soit 50 % ) ont une forme de colite distale , 7 malades ( soit 43,75 % ) ont une forme de pancolite , et 1 malade (soit 6,25%) a une forme de colite segmentaire .



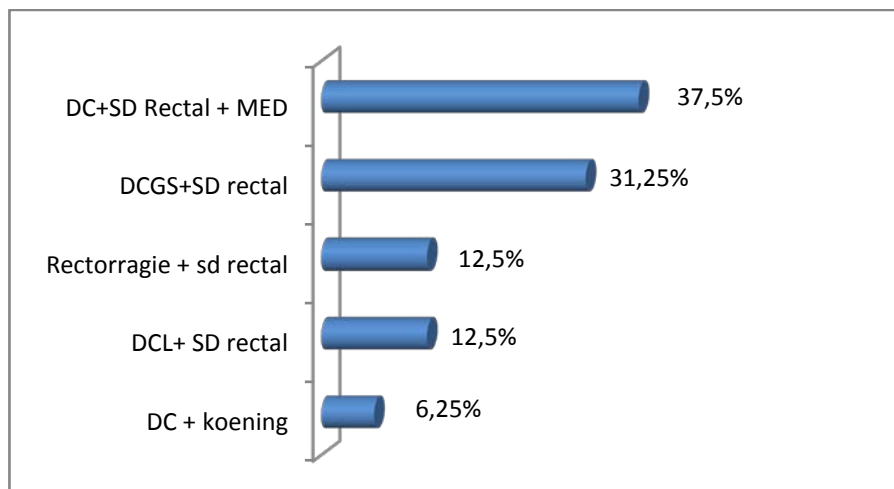
**Figure 14 : Répartition de la localisation de RCH**

#### 2.2-2 Symptômes de la Rectocolite hémorragique :

On observe dans notre étude que 6 malades ( soit 37,5% ) présentaient comme symptôme lors de la découverte de la maladie des diarrhées chroniques + sd rectal + Manifestations extra digestives , 5 malades ( soit 31,25%) pressentaient une diarrhée chronique glairo sanglante + sd rectal , 2 malades ( soit 12,5%) présentaient une rectorragie + sd rectal , 2 patients aussi ( soit 12,5%) présentaient une diarrhée chronique liquidienne + sd rectal ) , enfin 1 seul malade (soit 6,25%) présentait une diarrhée chronique + sd de koening

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---



DC\* : Diarrhée chronique , D.C\* : diarrhée et constipation , DCL : diarrhée chronique liquidienne , DCGS \* : diarrhée chronique glairo sanglante , MED : Manifestations extra digestives

**Figure 15 : différents symptômes retenus chez les malades atteints de la maladie de Crohn**

### **3. Traitement antérieur :**

La plupart des patients ont de lourds antécédents de traitements médicaux avant l'introduction des anti-TNF $\alpha$ .

En effet, tous les patients inclus dans l'étude ont été traités par une ou plusieurs cures de corticoïdes, 54 Patients ( soit 100 % ).

Un nombre important de patients a bénéficié d'un traitement par immunosuppresseurs, puisque 98,15% des patients ont été préalablement traités par un ou plusieurs immunosuppresseurs au cours de l'évolution de leur pathologie (N=54). Cela représente 97,37% des patients atteints de la MC (soit 37 malades sur 38), 100% des patients atteints de RCH (N=16). L'immunosuppresseur le plus fréquemment utilisé était l'Azathioprine quel que

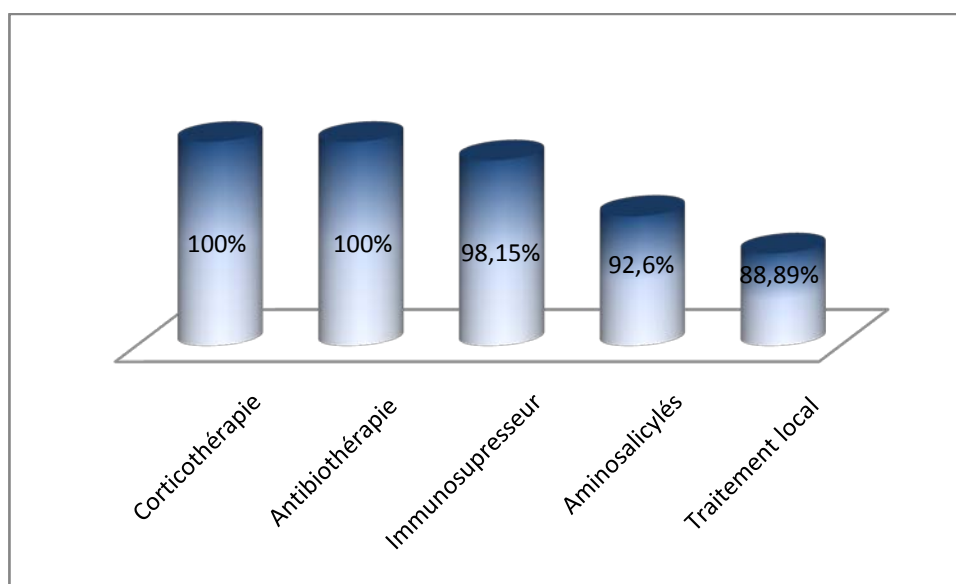
## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

soit le type de pathologie. Les autres immunosuppresseurs retrouvés étaient ensuite le Méthotrexate et la Ciclosporine .

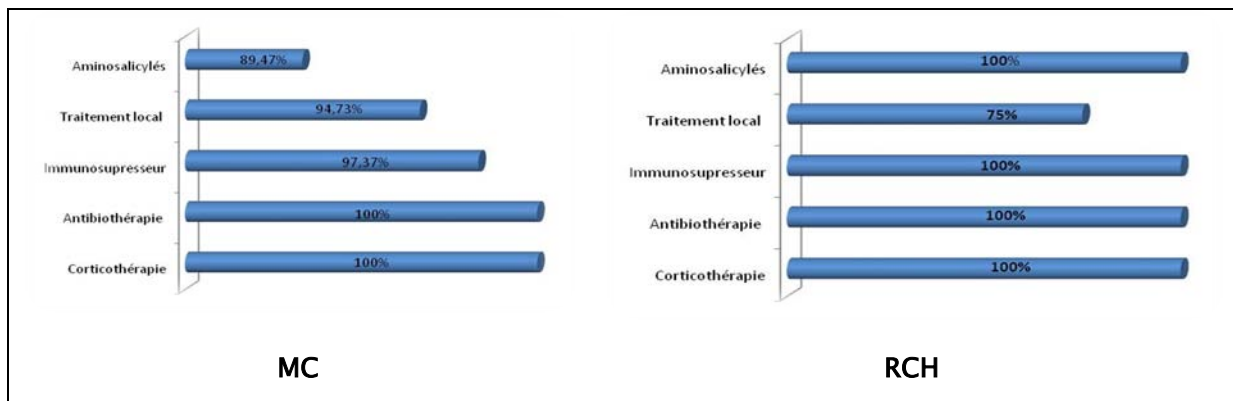
L'étude des dossiers de patients a permis de mettre en évidence aussi que 92,6% des patients inclus ont été traités par des dérivés salicylés (N=54). Dont 34 malades atteints de MC (soit 89,47%) et tous les malades atteints d'une RCH ( N=16). Une antibiothérapie dans le cadre de la pathologie digestive avait été proposée à tous les malades à base de métronidazole et fluoroquinolone (N=54) .

Enfin, dans 88,89% des cas, un ou plusieurs traitements locaux, par corticoïdes ou dérivés salicylés, ont été proposés (N =48 sur 54 ). Si les traitements locaux ne représentent que 75% des patients atteints de RCH (N=12 sur 16 ), ils représentent en revanche 94,73% des patients atteints de MC (N=36 sur 38 ).



**Figure 16 : Récapitulatif des traitements suivis avant l'introduction des anti-TNF $\alpha$**

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**



**Figure 17 : Récapitulatif des traitements suivis avant l'introduction des anti-TNFα**

**III. Traitement par biothérapie :**

**1. Délai d'introduction des anti TNFα :**

Dans cette étude, l'introduction d'un traitement anti TNFα est réalisée 5,48 ans après le diagnostic de MICI (extrêmes : 03 mois, 24ans ). Dans la MC, l'introduction anti TNF est plus précoce que dans la RCH, avec une moyenne de 4,95 ans (médiane = 3 ; extrêmes : 3mois – 24ans ) vs une moyenne de 6,75 ans (médiane = 5 ; extrêmes : 6mois–15 ans ).

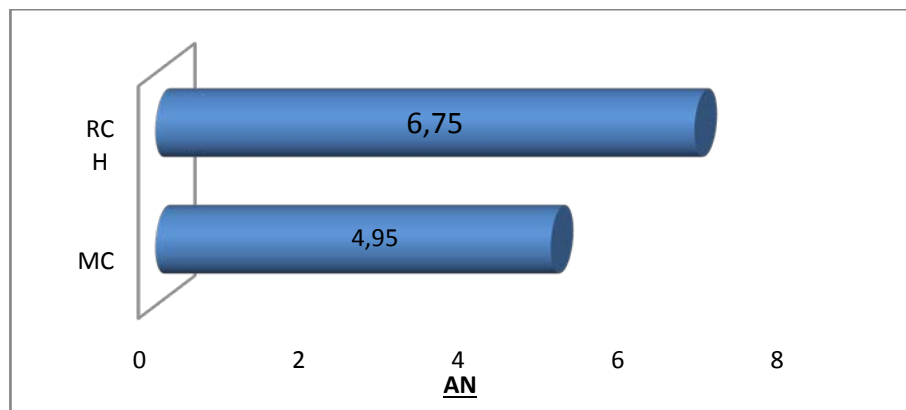
**Tableau VII : Délai d'introduction des anti TNFα**

	Nombre	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
délai d'introduction des antiTNf	54	3 mois	24 ans	5,48	5,008

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

**Tableau VIII : résumé des variables statistiques concernant l'introduction respective des anti TNF $\alpha$  selon le type de pathologie**

	Moyenne	Médiane	Maximum	Minimum	Ecart Type
MC	4,95	3	24 ans	3 mois	5,271
RCH	6,75	5	15 ans	6 mois	4,203



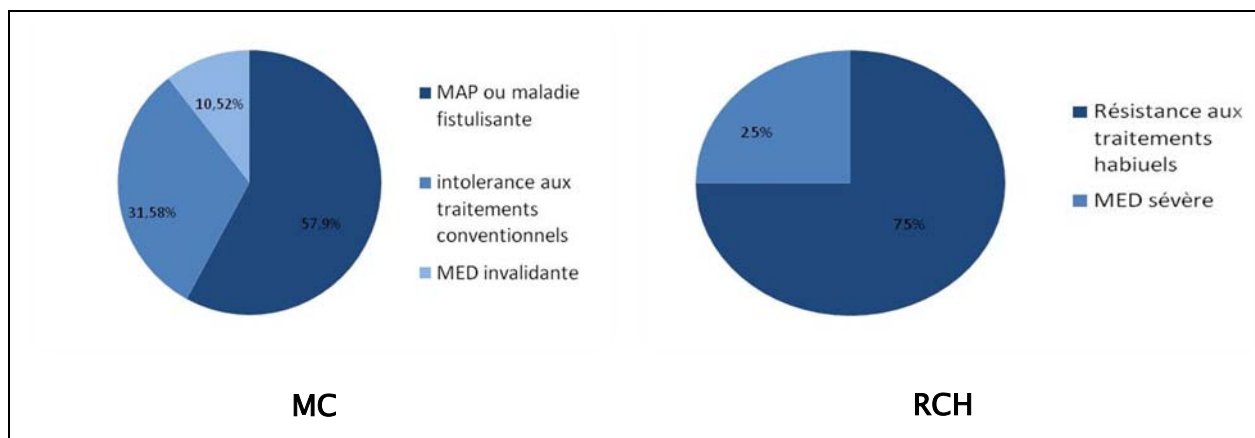
**Figure 18 : Récapitulatif de l'introduction respective des médicaments anti-TNF $\alpha$  à partir de la date du diagnostic en fonction du type de pathologie**

**2. Les indications de la biothérapie en fonction de type de MICI :**

Dans notre série, les indications de l'anti TNF $\alpha$  en cas de Maladie de Crohn sont de plus en plus Les MAP dont 22 Malades ( soit 57,9%) suivies de l'échec du traitement conventionnel chez 12 malades ( soit 31,58%) et enfin chez 4 malades on retrouve les Manifestations extra digestives ( soit 10,52%) . Par contre, dans la RCH , les principales indications restent la corticodépendance et la résistance au traitement conventionnels chez 10 malades ( soit 75%) suivies de Manifestations extra digestives chez 4 malades (soit 25 %).

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

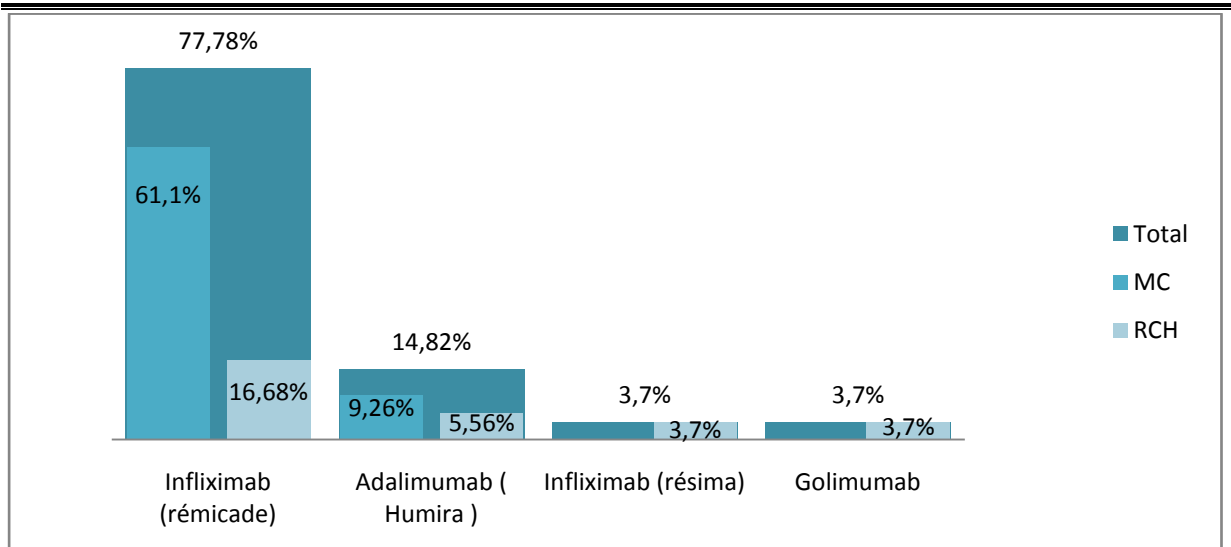


**Figure 19 : principaux indications de l'anti TNFα selon le type de MICI**

### **3. Types d'ANTI-TNFα administrés :**

Comme traitement d'attaque dans notre série de 54 malades , 42 ont bénéficié d'un traitement d'Infleximab ( rémicade \*) soit 77,78% dont 33 malades avaient une Maladie de Crohn ( soit 61,1%) et 9 malades avaient une RCH ( soit 16,68%) , 8 Malades dans notre série ont reçu de l'Adalimumab ( Humira \*) soit 14,82 % dont 5 malades avaient une Maladie de Crohn ( 9,26%) et 3 Malades avaient une RCH ( Soit 5,56%) , 2 Malades ont bénéficié d'un traitement d'Infleximab ( Résima \* ) soit 3,7 % et tous les 2 étaient porteur d'une RCH , enfin 2 Malades ont bénéficié De Golimumab et les 2 aussi avaient une RCH ( soit 3,7% ) . on note aucune utilisation de Golimumab et Résima chez nos malades atteints de maladie de Crohn .

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :



**Figure 20 : Types d'ANTI-TNF $\alpha$  administrés lors du traitement d'attaque selon le type de MICI**

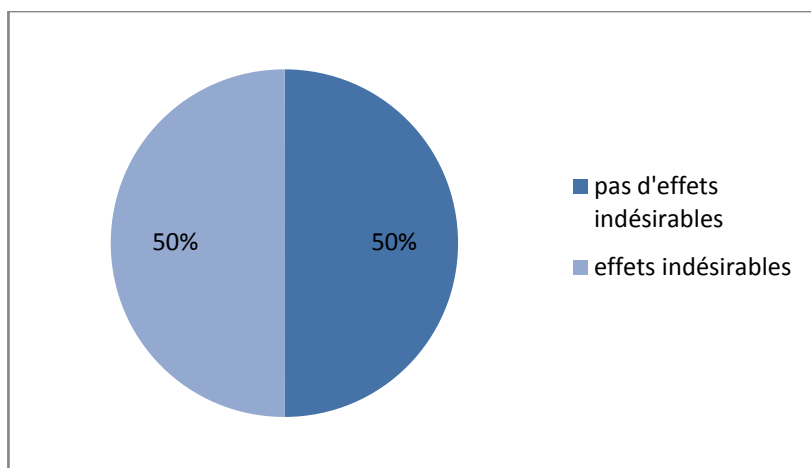
### **4. Association thérapeutique : Combothérapie**

Chez 77,78% de nos patients soit 42 patients, le traitement par biothérapie était associé à un immunosuppresseur : Imurel 2,5mg /kg chez 36 malades ( soit 85,7%), et Méthotrexate 25 mg par semaine par voie intramusculaire ou sous-cutanée chez 5 Malades ( soit 11,9% ) résistants ou ayant présenté une intolérance sévère à l'azathioprine . et un seul Malade était sous Ciclosporine ( soit 2,4% ) dont l'efficacité a été montrée pour les poussées sévères et/ou corticorésistantes de RCH .

#### **IV. Effets indésirables de la biothérapie dans notre série :**

##### **1. Prévalence et incidence des Effets indésirables :**

La prévalence globale des malades ayant présenté sous biothérapie un effet indésirable par rapport au total est de l'ordre de 50 % soit 27 malades sur 54 étudiés .



**Figure 21 : prévalence des effets indésirables dans notre étude :**

##### **2. Type de l'effet indésirable :**

La notification des effets indésirables a été faite d'après l'étude des dossiers patients, selon les faits rapportés par les patients lors de l'anamnèse avant chaque nouvelle perfusion. Ces résultats ne sont probablement pas exhaustifs. Les effets indésirables sous traitement ont été rapportés quelle que soit la pathologie pour laquelle les patients sont traités.

27 patients inclus dans l'étude (soit 50,0%) ont manifesté des effets indésirables sous traitement par ANTI-TNF $\alpha$ , avec une proportion plus importante chez les femmes que chez les hommes (82,98% vs 17,02%).

Les effets indésirables rapportés sont majoritairement bénins. Ils sont essentiellement hématologiques et concernent 12 malades ( soit 22,22%) . Les cas de myalgies, asthénie et douleurs articulaires sont fréquents concernant 7 patients soit 12,96% des patients.

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Cependant ces symptômes sont difficiles à distinguer des manifestations de la pathologie elle-même. Les réactions lors de la perfusion sont assez fréquentes (4 Malades soit 7,4%), mais généralement bénignes . les réactions dermatologiques (éruptions cutanées locales, eczéma, psoriasis ...) concernent 5 malades soit 9,26% .

Des épisodes d'infections virales ou bactériennes banales ont été rapportés par 9 malades (soit 16,66% ) des patients traités (N=54). Ces épisodes ont régressé spontanément ou sous antibiothérapie. Ils ont pu conduire à différer de quelques jours la date de perfusion d'Infliximab prévue. Dans tous les cas ces épisodes ont été sans conséquence pour la suite du traitement.

Un seul patient avait présenté une activation tuberculeuse et qui a été traité par un traitement antituberculeux curatif et a nécessité soit une suspension des perfusions de médicament anti-TNF $\alpha$  pendant une durée de 3 mois .

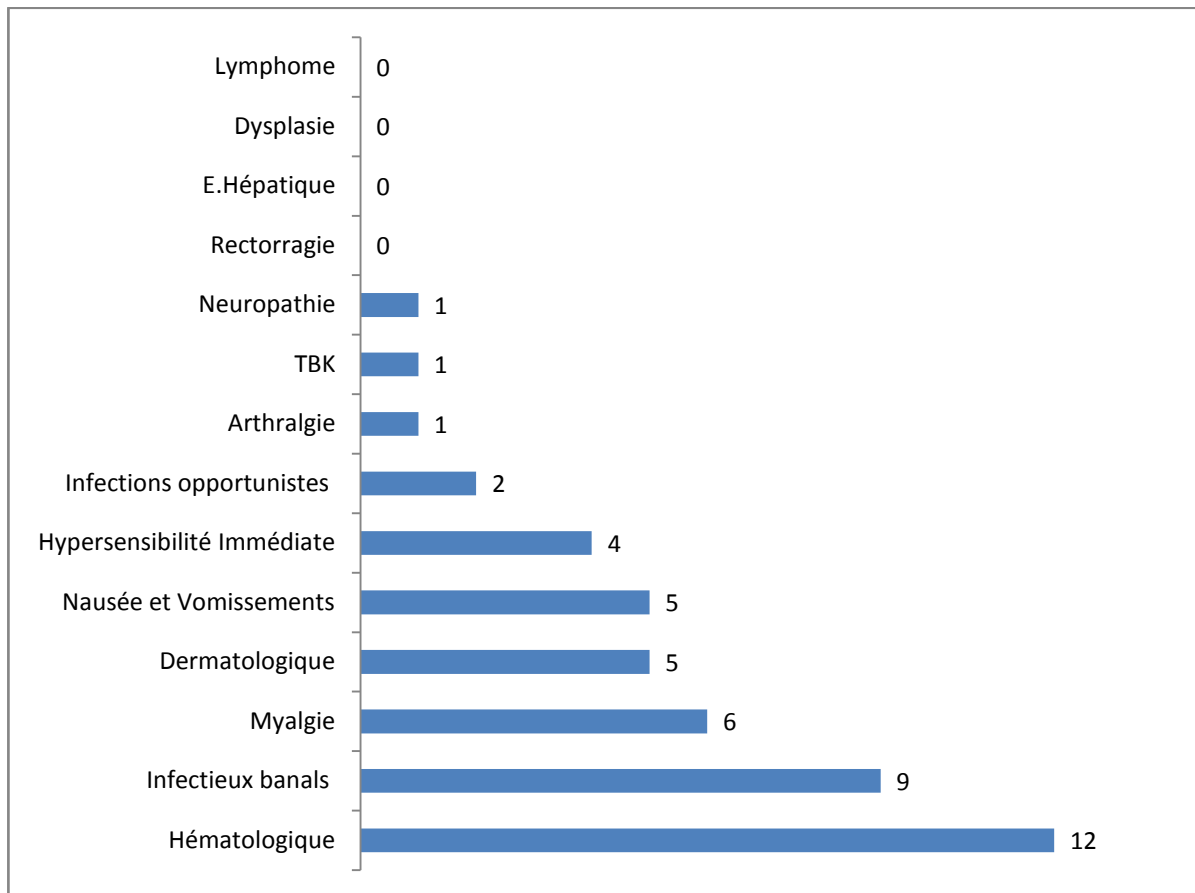
2 malades ont présentés des infections opportunistes type HSV et CMV et qui ont été traité par un traitement spécifique : Ganciclovir avec Switch de l'Infliximab vers Adalimumab pour la patiente présentant l'infection à CMV , et Aciclovir avec arrêt puis réintroduction de l'Infliximab après 3 semaines de traitement .

Un seul malade a présenté une neuropathie périphérique sous biothérapie ,Le traitement a été arrêté pendant 2 mois et switcher vers Golimumab .

Aucun patient dans notre série n'a présenté un lymphome de Hodgkin ni de dysplasie .

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---



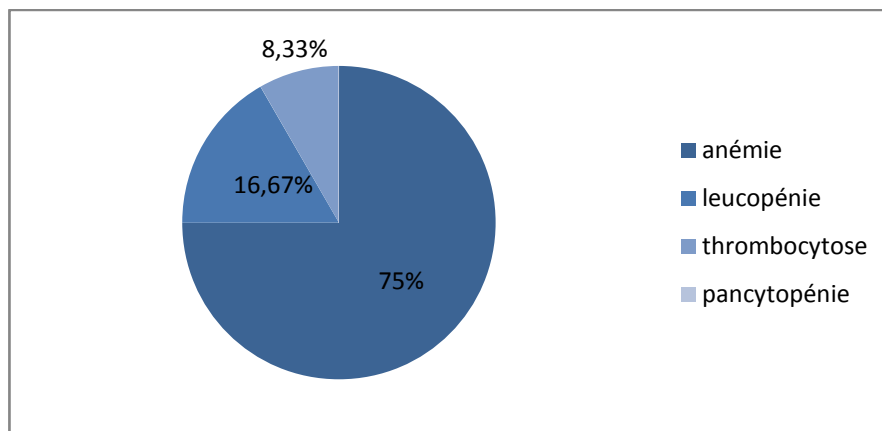
**Figure 22: Effets indésirables rapportés par les patients atteints de MICI traités par Anti TNF $\alpha$  :**

### **3. Manifestations Hématologiques et leur gestion :**

#### **3.1 Manifestations hématologiques causées par biothérapie et leur prévalence :**

Dans notre série 12 malades ont eu des effets indésirables hématologiques dont 9 Malades (soit 75%) présentaient une anémie hypochrome microcytaire avec un taux d'Hb entre 8 et 10 g/dl , 2 malades ont présenté une leucopénie avec un taux de PNN > 750 /mm<sup>3</sup> (soit 16,67%) dans les 2 cas et enfin un seul malade a présenté une thrombocytose ( soit 8,33% ) , à noter qu'il y avait aucun cas de pancytopenie .

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**



**Figure 23 : Les différentes manifestations hématologiques causées par biothérapie et leur prévalence**

**3.2 Manifestations hématologiques selon le sexe et selon le Type de MICI :**

**Tableau IX : Manifestations hématologiques selon le sexe et selon le Type de MICI**

	Nombre de malades	féminin	Masculin	MC	RCH
anémie	9	6 (66,67%)	3 ( 33,33% )	7 (77,78%)	2 (22,22%)
leucopénie	2	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	0%
Thrombocytose	1	0%	1 (100% )	1 (100%)	0%
pancytopénie	0	0%	0%	0%	0%
TOTAL	12	7 (58,33%)	5 (41,67%)	10 (83,33%)	2 (16,67%)

**3.3 Moment de l'apparition de l'effet hématologique :**

La moyenne d'apparition de l'effet indésirable hématologique chez ces patients est de 23,25 semaines

Avec un écart type de +/- 38,63 semaines ; (Médiane 6 ; extrêmes : 1-113) .

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

**Tableau X : Moment de l'apparition de l'effet hématologique lors du traitement par biothérapie en semaine**

Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecartype
1	113	23,25	6	38,62

**3.4 Manifestations hématologiques selon le Type de Traitement :**

Dans notre série toujours de malades qui ont présenté des effets indésirables hématologiques tous les patients étaient sous rémicade ( Infiximab ) .

**Tableau XI : Manifestations hématologiques selon le Type de Traitement**

	Infiximab (rémicade)
Anémie	12 (100 %)
Leucopénie	
Thrombocytose	

**3.5 Gestion des manifestations hématologiques :**

Tous les Malades qui ont présenté une Anémie hypochrome microcytaire ont bénéficié d'une Perfusion de Venofer + fer oral ( traitement de 3 mois ) .

Les Malades qui ont présenté une Leucopénie a PNN > 750/mm<sup>3</sup> ont bénéficié d'une dégression temporaire de Rémicade pendant 2 cures .

#### 4. Manifestations Infectieuses banales et leur gestion :

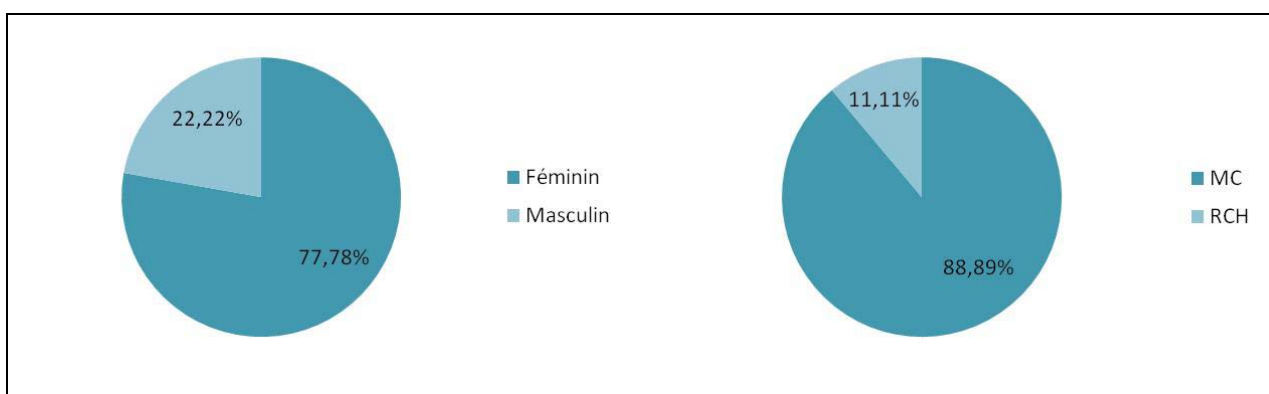
##### 4.1 Manifestations infectieuses banales selon le sexe et le type de MICI :

Des épisodes d'infections banales pendant l'intercure ont été rapportés par 9 Malades des traités sous forme d'infection bactérienne chez 7 malades ( dont 3 infections broncho pulmonaire , 3 gastroentérite invasive et 1 sinusite ) , infection fongique chez 2 malades , ces épisodes ont régressé spontanément ou sous antibiothérapie. Dans tous les cas ces épisodes ont été sans conséquence pour la suite du traitement .

Dans notre série de 9 malades ayant présenté des effets indésirables infectieux banales , 7 Malades étaient de sexe féminin ( soit 77,78 %) et seulement 2 de sexe masculin ( soit 22,22%) . dans notre étude aussi on a remarqué qu'entre ces 9 malades 8 avaient une Maladie de Crohn , et 1 avait une RCH.

**Tableau XII : Manifestations infectieuses selon le sexe et selon le Type de MICI**

	Nombre de malades	Féminin	Masculin	MC	RCH
Manifestations infectieuses	9	( 77,78%)	2 (22,22%)	8 ( 88,89%)	1 ( 11,11%)



**Figure 24 : Manifestations infectieuses selon le sexe et selon le Type de MICI**

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

### 4.2 Moment de l'apparition de l'effet infectieux :

La moyenne d'apparition de l'effet indésirable infectieux chez ces patients est de 26,55 semaines

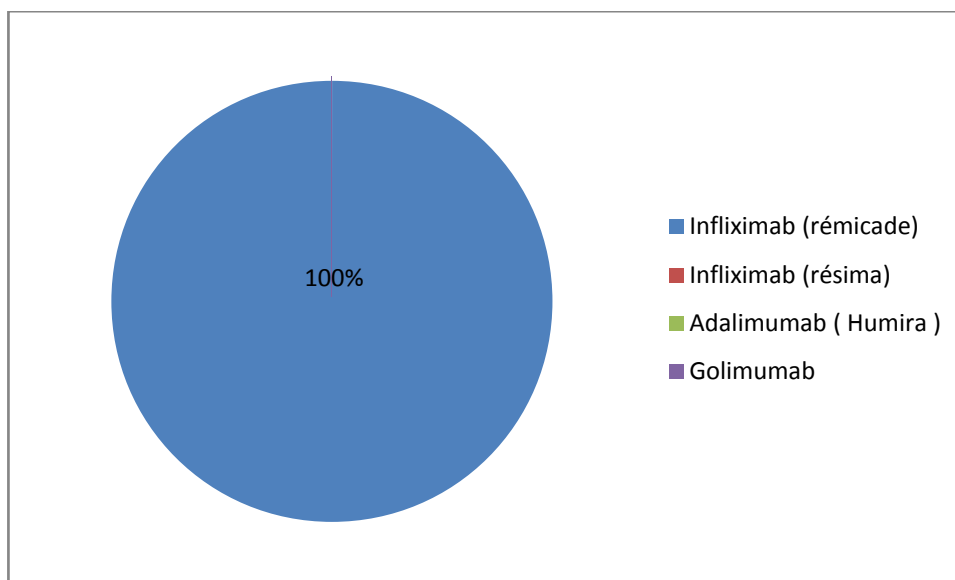
Avec un écart type de +/- 48,71 semaines ; (Médiane 4 ; extrêmes : 1-128) .

**Tableau XIII : Moment de l'apparition de l'effet infectieux lors du traitement par biothérapie en semaine :**

Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecartype
1	128	26,55	4	48,71

### 4.3 Manifestations infectieuses selon le type de traitement :

Dans notre série de malades qui ont présenté des effets indésirables infectieux tous les patients étaient sous rémicade ( Infiximab ) . on note aucun cas de Golimumab ni d'Adalimumab.



**Figure 25 : Manifestations infectieuses selon le type de traitement**

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

### 4.4 Gestion des Manifestations infectieuses :

- ❖ Infections fongiques:
  - Prescription: fluconazole 150 mg pendant 15 jours
- ❖ Infections bactériennes :
  - ATB adaptée à large spectre + antalgique
  - + Corticothérapie dans le cas de la sinusite

## 5. Manifestations dermatologiques et leur gestion :

### 5.1 Manifestations dermatologiques selon le sexe et le type de MICI :

Les manifestations dermatologiques chez la plupart des patients résultent d'une hypersensibilité retardée. L'apparition des manifestations dermatologiques (chute de cheveux, psoriasis, rash cutanée) selon le type de MICI et en fonction de sexe est comme suite :

Dans notre série de 5 malades ayant présenté des effets indésirables dermatologiques, toutes les Malades étaient de sexe féminin (soit 100%), tandis que parmi ces 5 malades 3 avaient une Maladie de Crohn (soit 60%), et 2 avaient une RCH (soit 40%).

**Tableau XIV: Manifestations dermatologiques selon le sexe et selon le Type de MICI**

	Nombre de malades	Féminin	Masculin	MC	RCH
Manifestations dermatologiques	5	5 (100%)	0%	3 (60%)	(40%)

### 5.2 Moment de l'apparition de l'effet dermatologique :

La moyenne d'apparition de l'effet indésirable dermatologique des patients est de 16 semaines

Avec un écart type de +/- 20,36 semaines ; (Médiane 3 ; extrêmes :2-46) .

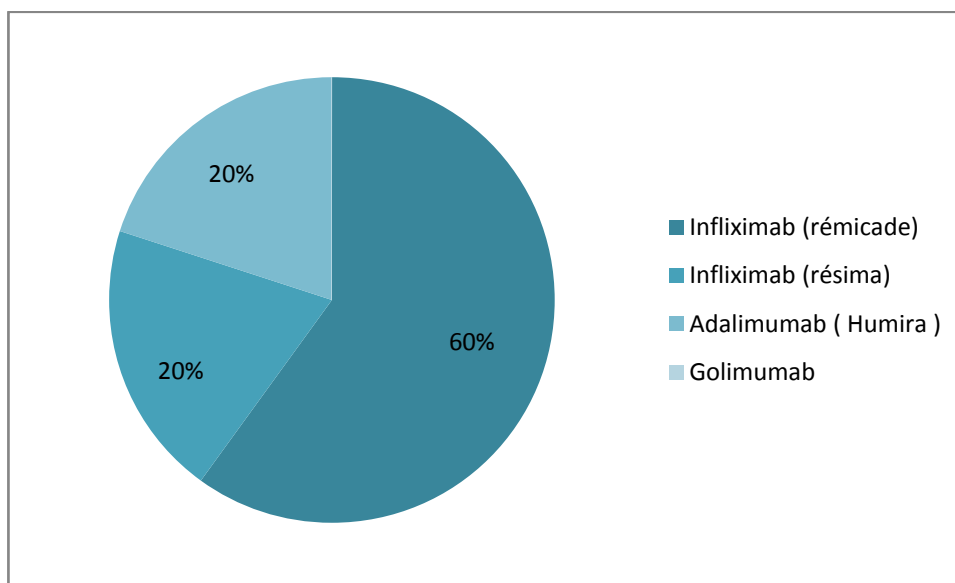
## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

**Tableau XV : Moment de l'apparition de l'atteinte dermatologique lors du traitement par biothérapie**

Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecart type
2	46	16	3	20,36

### 5.3 Manifestations dermatologiques selon le type de traitement :

Dans notre série de malades qui ont présenté des effets indésirables dermatologiques 3 patients étaient sous rémicade ( Infiximab ) soit 60% , un malade était sous résima ( Infiximab ) soit 20% et autre malade sous Adalimumab ( Humira ) soit 20 % . on note aucun cas de Golimumab .



**Figure 26 : Manifestations dermatologiques selon le type de traitement**

### 5.4 Gestion des Manifestations dermatologiques :

Devant l'apparition de lésions cutanées :

- Préciser les antécédents dermatologiques

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

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

En cas rash cutané la prise en charge était comme suit

=>Antihistaminiques: : Loratadine Cp 10 mg ou

Cétirizine Cp 10 mg

=>psoriasis : Corticoïdes locaux:

- Bétaméthasone crème 0,05%

- Hydrocortisone 17-butyrate crème 0,1%

+ Hydratation de la peau et Utilisation des savons doux .

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

**6. Hypersensibilité immédiate et sa gestion :**

**6.1 Manifestations d'hypersensibilité immédiate selon le sexe et le type de MICI :**

Des épisodes d'hypersensibilité immédiate lors de perfusion de traitement ont été rapportés par 4 Malades des traités sous forme d'urticaire étendue + prurit généralisé , ces épisodes ont régressé sous traitement spécifique . Dans tous les cas ces épisodes ont eu des conséquences pour la suite du traitement .

Dans notre série de 4 malades ayant présenté des effets indésirables d'hypersensibilités immédiates , tous les malades étaient de sexe féminin ( soit 100%) et . entre ces 4 malades aussi 3 avaient une Maladie de Crohn ( soit 75%) , et 1 avaient une RCH ( soit 25% ) .

**Tableau XVI: Manifestations d'HI selon le sexe et selon le Type de MICI**

	Nombre de malades	Féminin	Masculin	MC	RCH
Manifestations d'Hypersensibilités immédiates	4	4 (100%)	0%	3 (75%)	1 ( 25%)

**6.2 .Moment de l'apparition de l'hypersensibilité immédiate :**

La moyenne du moment de survenue de l'effet indésirable d'hypersensibilité immédiate est de 3 semaines

Avec un écart type de +/- 2 semaines ; (Médiane 2 ; extrêmes :2-6 ) .

**Tableau XVII : Moment de l'apparition de l'hypersensibilité immédiate lors du traitement par biothérapie**

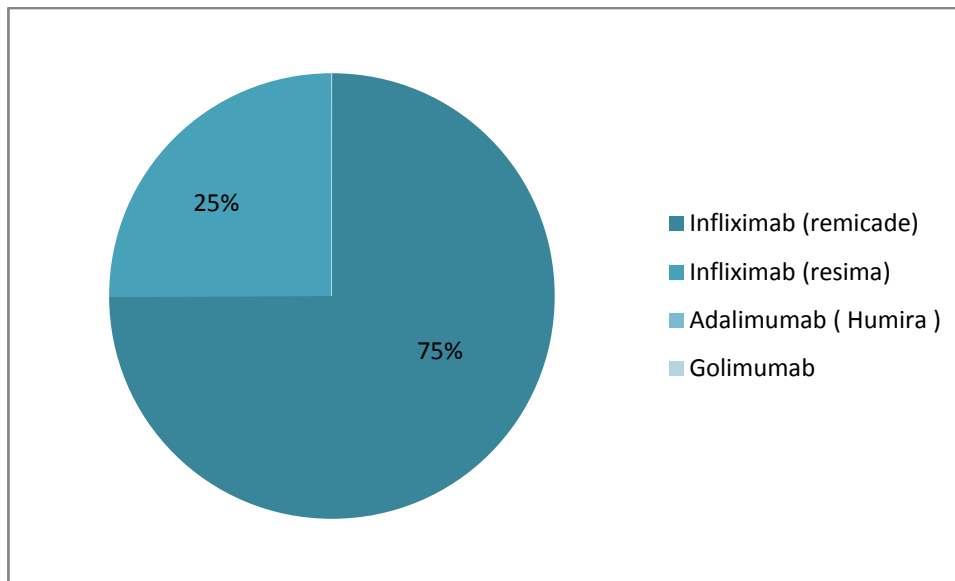
Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecart type
2	6	3	2	2

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

### **6.3 Manifestations d'hypersensibilité immédiate selon le type de traitement :**

Dans notre série de malades qui ont présenté des effets indésirables d'hypersensibilité 3 patients étaient sous rémicade ( Infiximab ) soit 75% , et un malade était sous résima ( Infiximab ) soit 25% .. on note aucun cas de Golimumab et d'Adalimumab .



**Figure 27 : Manifestations d'HI selon le type de traitement**

### **6.4 Gestion des Manifestations d'hypersensibilité immédiate :**

Méthyprednisolone (Solumedrol ) injectable en bolus

+ Anti histaminique pendant une semaine

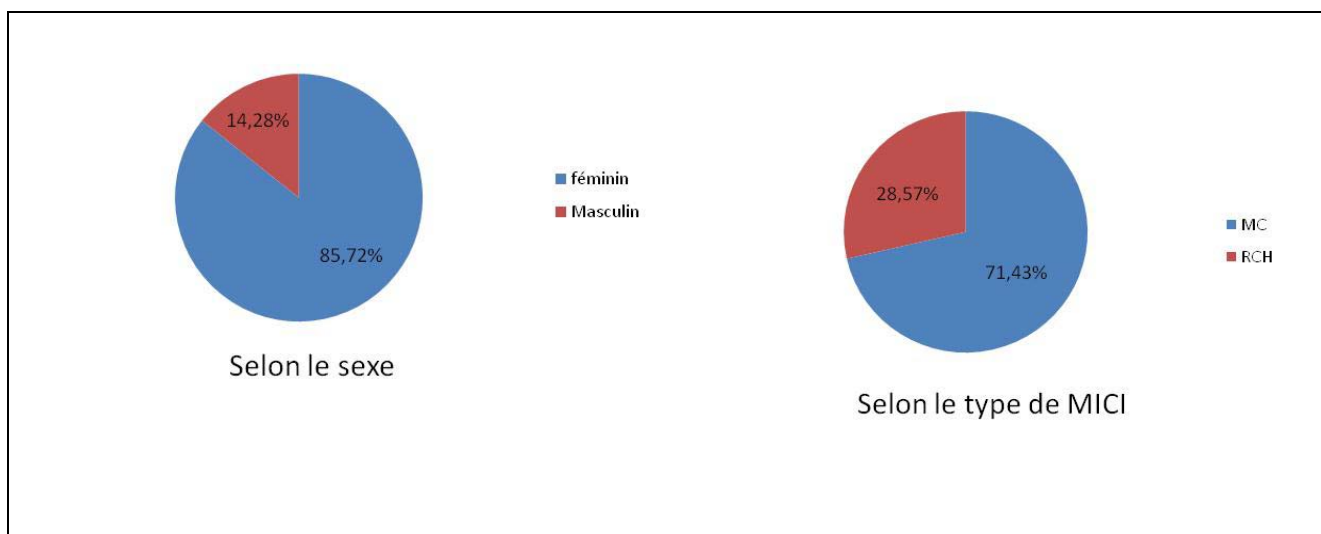
## 7. Manifestations articulaires ou musculaires et leur gestion :

### 7.1 Manifestations articulaires ou musculaires selon le sexe et le type de MICI :

Dans cette série l'apparition des manifestations articulaires ou musculaires selon le type de MICI et en fonction de sexe a été retrouvé chez 7 malades : 6 malades étaient de sexe féminin ( soit 85,72%) et 1 seul malade de sexe masculin ( soit 14,28% ) . entre ces 7 malades 5 avaient une Maladie de Crohn ( soit 71,43% ) , et 2 avaient une RCH ( soit 28,57% ) .

**Tableau XVIII: Manifestations articulaires ou musculaires selon le sexe et selon le Type de MICI**

	Nombre de malades	Féminin	Masculin	MC	RCH
Manifestations articulaires et musculaires	7	6 ( 85,72%)	1 (14,28%)	5 ( 71,43%)	2 ( 28,57%)



**Figure 28 : Manifestations articulaires et musculaires selon le sexe et selon le Type de MICI**

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

### **7.2 Moment de l'apparition des effets indésirables articulaires ou musculaires :**

La moyenne du moment de survenue des effets indésirables articulaires ou musculaires est de 12,43 semaines

Avec un écart type de +/- 13,29 semaines ; (Médiane 12 ; extrêmes :1-38) .

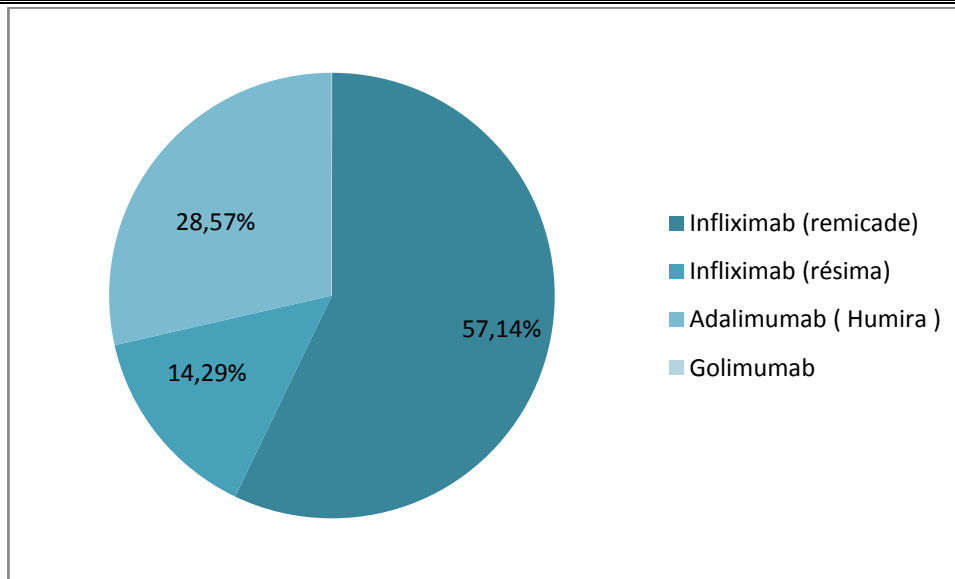
**Tableau XIX: Moment de l'apparition de l'EI articulaires ou musculaires lors du traitement par biothérapie**

Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecart-type
1	38	12,43	12	13,29

### **7.3 Manifestations articulaires ou musculaires selon le type de traitement :**

Dans notre série de malades qui ont présenté des effets indésirables articulaires ou musculaires 4 patients étaient sous rémicade ( Infiximab ) soit 57,14% , et 2 malades étaient sous Adalimumab ( Humira ) soit 28,57 % et un seul malade était sous résima ( Infiximab ) soit 14,29% . on note aucun cas de Golimumab .

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :



**Figure 29: Manifestations articulaires et musculaires selon le type de traitement**

### **7.4 Gestion des manifestations articulaires et musculaires :**

Dans notre série, les douleurs articulaires et /ou musculaires sont généralement modérées nécessitant un simple traitement à base de médicaments cités si dessous :

- Ibuprofène Cp 400mg
- Tramadol 50 mg
- Paracétamol 400mg codéine 20mg (Codoliprane )
- Paracétamol 1g (Doliprane®)
- AINS ( Ketoprofene , meloxicam , diclofenac

## **8. Nausée et Vomissement et leurs gestion :**

### **8.1 Manifestations de nausée et vomissement selon le sexe et le type de MICI :**

Dans cette série l'apparition des manifestations de nausée et vomissement selon le type de MICI et en fonction de sexe a été retrouvé chez 5 malades : tous les malades étaient de sexe féminin ( soit 100%) . et tous les malades aussi avaient une Maladie de Crohn ( soit 100%) .

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

**Tableau XX: Manifestations de nausées et vomissements selon le sexe et selon le Type de**

**MICI**

	Nombre de malades	Féminin	Masculin	MC	RCH
Manifestations Nausées et vomissements	5	5 ( 100%)	0 %	5 ( 100%)	0%

**8.2 Moment de l'apparition des effets indésirables de nausée et vomissement :**

La moyenne du moment de survenue des effets indésirables de nausée et vomissement est de 48,8 semaines Avec un écart type de +/- 64,4 semaines ; (Médiane 2 ; extrêmes :2-128) .

**Tableau XXI : Moment de l'apparition de l'EI type nausée et vomissement lors du traitement par biothérapie**

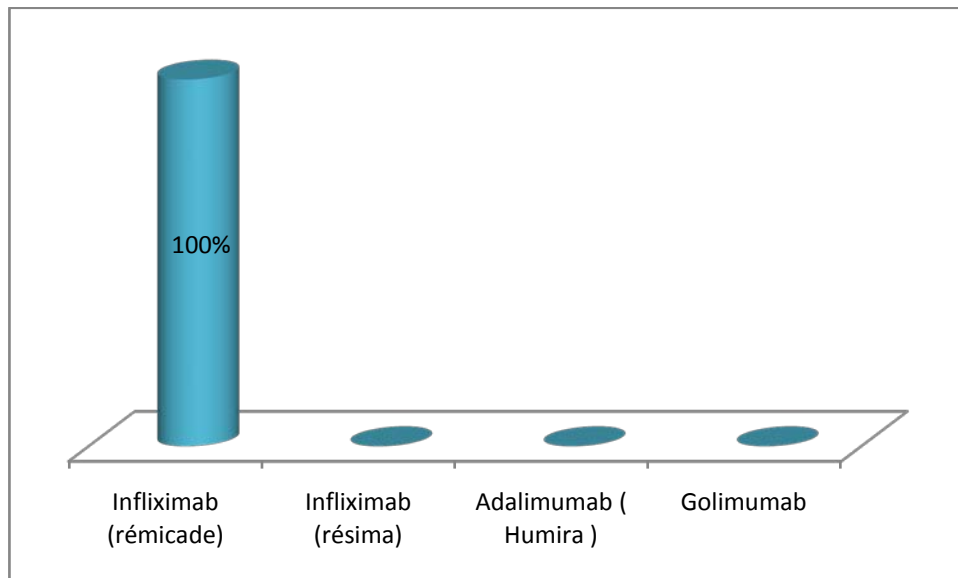
Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecart-type
2	128	48,8	2	64,40

**8.3 Manifestations de nausée et vomissement selon le type de traitement :**

Dans notre série de malades qui ont présenté ses effets tous les patients étaient sous rémicade ( Infliximab ) soit 100 % , on note aucun cas ni de Résima , Adalimumab , Golimumab .

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---



**Figure 30: Manifestations de nausée et vomissement selon le type de traitement**

### **8.4 Gestion des Manifestions de nausée et vomissement :**

Si Nausées et /ou Vomissements graves: Métoprolamide Cp 10 mg ou

Dompéridone 10 mg Cp MOTILIUM® pendant une bonne durée de temps .

## **9. Céphalées et leur gestion :**

### **9.1 Céphalées selon le sexe et le type de MICI :**

Dans cette série l'apparition des maux de tête selon la maladie et en fonction de sexe est comme suit : 3 Malades ont présenté des céphalées qui étaient toutes de sexe féminin et toutes porteuses de MC .

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

**Tableau XXII : Manifestations de Céphalée selon le sexe et selon le Type de MICI**

	Nombre de malades	Féminin	Masculin	MC	RCH
Manifestations de Céphalée	3	3 ( 100%)	0 %	3 ( 100%)	0%

**9.2 Moment de l'apparition des Céphalées :**

La moyenne du moment de survenue des effets indésirables de Céphalée est de 58,67 semaines Avec un écart type de +/- 63,05 semaines ; (Médiane 46 ; extrêmes :2-128 ) .

**Tableau XXIII : Moment de l'apparition de l'EI type nausée et vomissement lors du traitement par biothérapie**

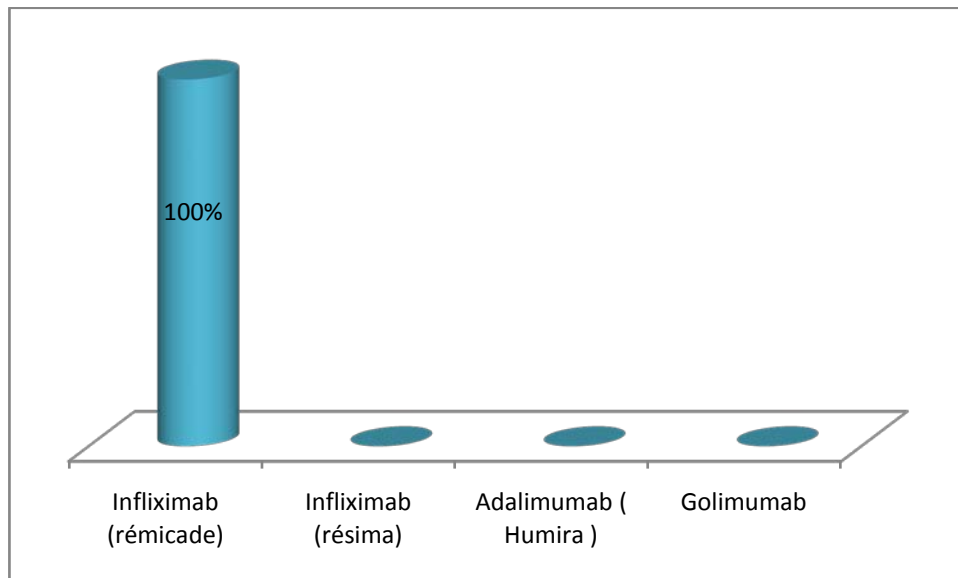
Minimum	Maximum	Moyenne	Médiane	Ecart type
2	128	58,67	46	63,95

**9.3 Céphalées selon le type de traitement :**

Dans notre série de malades qui ont présenté ces effets tous les patients étaient sous rémicade ( Infliximab ) soit 100 % , on note aucun cas ni de Résima , Adalimumab , Golimumab .

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---



**Figure 31 : Manifestations de Céphalée selon le type de traitement**

### **9.4 Gestion des céphalées :**

- Ibuprofène 400mg PROF<sup>®</sup>
- Paracétamol 400mg Codéine 20mg CODOLIPRANE<sup>®</sup>
- Tramadol 50mg TRAMADOL<sup>®</sup>

## **10. Infections opportunistes et leurs gestion :**

### **10.1 Tuberculose et sa gestion :**

Une infection au Bacille de Koch (BK) est survenue chez 1 seul patient sous biothérapie :

Une tuberculose a localisation pulmonaire commune chez un patient de 42 ans ayant une maladie de Crohn était apparue après 6 cures d'Adalimumab à la dose de 40mg/kg

La tuberculose était traitée par les anti bacillaires selon le protocole national ( 2RHZE/4RH ) Pendant 6 mois. Le traitement a été arrêté pendant 3 mois et réintroduit selon le schéma conventionnel d'Adalimumab .

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

### **10.2 Infection à CMV et sa gestion :**

Une infection au cytomégalovirus (CMV ) est survenue chez 1 seule patiente de 36 ans sous biothérapie :

Ayant une RCH et qui était apparue après 5 cures d'Infliximab l'infection était traitée par la Ganciclovir.

Le traitement a été arrêté pendant 3 semaines puis switché vers l'Adalimumab selon le schéma conventionnel.

### **10.3 Infection à Herpes Simplex virus ( HSV ) et sa gestion :**

Une infection à HSV est survenue chez 1 seule patiente de 32 ans sous biothérapie :

ayant une MC et qui était apparue après 3 cures d'Infliximab ( Résima ) l'infection était traitée par Aciclovir voie oral 200mg 5f/j pdt 10j

Le traitement a été arrêté pendant 3 semaines puis réintroduit selon le schéma habituel .

## **11. Neuropathie périphérique et sa gestion :**

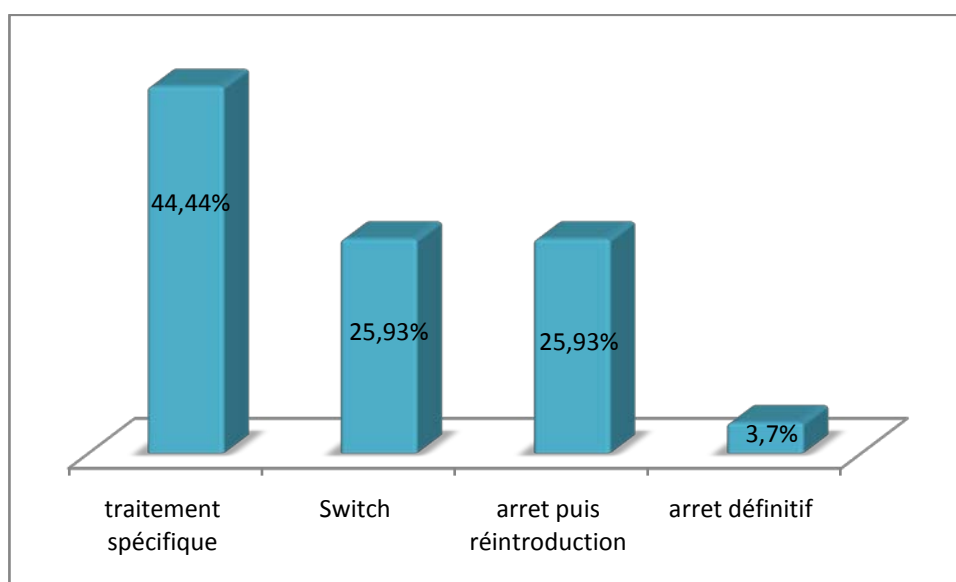
Un seul malade a présenté une neuropathie périphérique sous biothérapie :

chez une patiente de 28 ans ayant une rectocolite hémorragique et qui est apparue après 5 cures d'Infliximab ( Humira ) .

Le traitement a été arrêté pendant 2 mois et switcher vers Golimumab .

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

Chez notre série de 27 malades qui ont présenté un ou plusieurs effets indésirables sous traitement par biothérapie 12 malades ( soit 44,44%) ont bénéficié d'un traitement spécifique sans arrêt de traitement AntiTNf . 7 Malades ( soit 25,93% ) ont du arrêter le traitement puis réintroduit après un délai variable , 7 Malades aussi ( soit 25,93% ) ont du switcher le traitement . Tandis qu'un seul malade ( soit 3,7% ) était obligé d'arrêter le traitement de façon définitif . Aucun décès n'a été rapporté chez nos patients durant le suivi.



**Figure 32 : Impact des Effets indésirables sur le traitement par Anti TNF $\alpha$**

### 1. Arrêt puis réintroduction :

7 patients, dont 6 porteurs d'une MC et un seul Malade porteur d'une RCH dont le traitement avait été momentanément interrompu suite à des Pathologies déclarées qui étaient : Infection urinaire poly microbienne ( N= 2 ) , Leucopénie ( N=2 ) , une réactivation de tuberculose (N=1) , Infection à HSV ( N= 2 ) et Gastroentérite invasive ( N=2 )

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

Parmi ces 7 patients, 6 Malades étaient traités par Infliximab ( Humira ) et un seul Malade sous Adalimumab à la date de la fin de l'étude.

**Tableau XXIV : différents profil de malade ayant interrompu le traitement Anti TNF avec une réintroduction ultérieure**

<b>Sexe</b>	<b>Type de MICI</b>	<b>Type de Traitement</b>	<b>effets indésirables</b>	<b>Délai réintroduction</b>
Féminin	MC	Infliximab ( Rémicade )	Infection urinaire poly microbienne	2 semaines
Féminin	MC	Infliximab ( Rémicade )	Leucopénie	2 semaines
Masculin	RCH	Adalimumab ( Humira )	Tuberculose pulmonaire	12 semaines
Féminin	MC	Infliximab ( Rémicade )	Gastroentérite invasive	3 semaines
Masculin	MC	Infliximab ( Rémicade )	Leucopénie	4 semaines
Féminin	MC	Infliximab ( Résima)	Infection à Herpes	3 semaines
Féminin	MC	Infliximab ( Rémicade )	Infection urinaire poly microbienne	2 semaines

## **2. Switch vers une autre molécule :**

7 patients, dont 4 porteurs d'une MC et 3 Malades porteur d'une RCH dont le traitement avait été switché suite à des Pathologies déclarées qui étaient : Urticaire généralisée + prurit et psoriasis ( N= 5 ) , Neuropathie périphérique ( N=1 ) , et une Infection à CMV ( N= 1 ) .

Parmi ces 7 patients, 6 Malades étaient traités par Infliximab ( Humira ) et un seul Malade sous Adalimumab à la date de la fin de l'étude. Le Tableau si dessous résume les différentes pathologies déclarées ainsi que les différents Switch et le type de MICI .

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

**Tableau XXV : différents profil de malade ayant switché le traitement Anti TNF avec une réintroduction ultérieure**

Sexe	Type de MICI	Type de Switch	effets indésirables	Délai de réintroduction
Féminin	MC	Rémicade vers Humira	urticaire généralisé + prurit	4 semaines
Féminin	RCH	Rémicade vers Golimumab	Neuropathie périphérique	8 semaines
Féminin	MC	Rémicade vers Humira	urticaire généralisé + prurit	8 semaines
Féminin	RCH	Rémicade vers Humira	Infection Viral à CMV	3 semaines
Féminin	RCH	Humira vers Rémicade	Psoriasis + prurit	8 semaines
Féminin	MC	Rémicade vers Humira	urticaire généralisé + prurit	12 semaines
Féminin	MC	Rémicade vers Humira	urticaire généralisé + prurit	6 semaines

**3. Arrêt définitif de la biothérapie :**

Une seule patiente soit 3,7% avait déclaré des effets indésirables au traitement ayant nécessité l'arrêt définitif des médicaments anti-TNF $\alpha$  plus spécifiquement d' Inliximab ( Rémicade ) mais aussi Adalimumab ( Humira ) La pathologie déclarée a été un urticaire étendue avec œdème de Quincke après 2 perfusions chez une malade porteuse d'une RCH .



# *Discussion*



## **I. Généralité sur les MICI :**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent principalement deux pathologies : la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC).

C'est en 1875 que Wilks et Morson décrivent les aspects anatomo-cliniques de la RCH et proposent l'appellation de colite ulcérate. Hale White en détermine le cadre nosologique (la maladie est classée d'après ses caractères distinctifs) en 1895.

Concernant la maladie de Crohn, Mosschowitz et Wilensky furent respectivement en 1923 et 1927, les premiers à parler de « granulome non spécifique de l'intestin grêle ». Elle sera considérée comme condition médicale lors de sa description par le Dr Crohn, le Dr Leon Ginzburg et le Dr Gordon D. Oppenheimer en 1932 sous le nom « d'iléite terminale » et sera ainsi baptisée du nom du gastro-entérologue Dr Burrill B. Crohn.

Concernant la symptomatologie, la MC et la RCH se caractérisent par des troubles gastro-intestinaux chroniques, une inflammation de la muqueuse du tube digestif, des douleurs abdominales et diarrhées parfois sanglantes. Ces pathologies présentent en alternance des périodes de poussées et de rémissions, leur étiologie n'étant pas encore clairement définie même si certains facteurs semblent être mis en cause.

Ces deux maladies ont longtemps été à l'origine de nombreux débats entre ceux qui pensaient qu'il s'agissait de deux formes différentes d'une même maladie à ceux qui les séparent formellement ; leurs signes cliniques n'étant pas toujours très clairs.

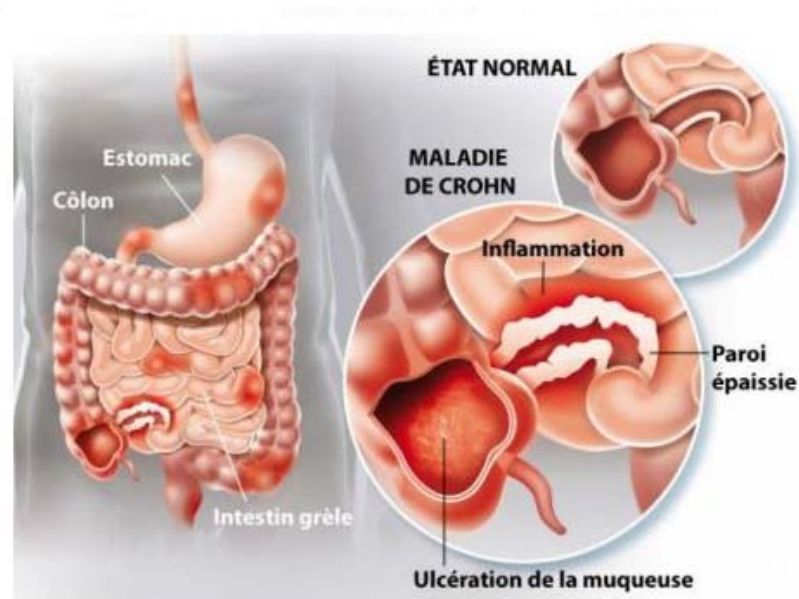
Cependant ces deux pathologies se différencient principalement par le siège de leurs lésions.

En effet, les lésions inflammatoires de la MC peuvent atteindre l'ensemble du tractus digestif, de la muqueuse buccale à l'anus. Ces lésions apparaissent de façon simultanée ou successive sur un ou plusieurs segments du tube digestif.

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

En fonction de la localisation sur le tube digestif, certains signes prédomineront. Par exemple, en cas d'atteinte de la partie terminale de l'intestin grêle (iléon), on observera principalement des douleurs et la diarrhée, alors qu'en cas d'atteinte du gros intestin (côlon) en particulier dans sa partie terminale (rectum) il y aura surtout la présence de glaires et de sang dans les selles.

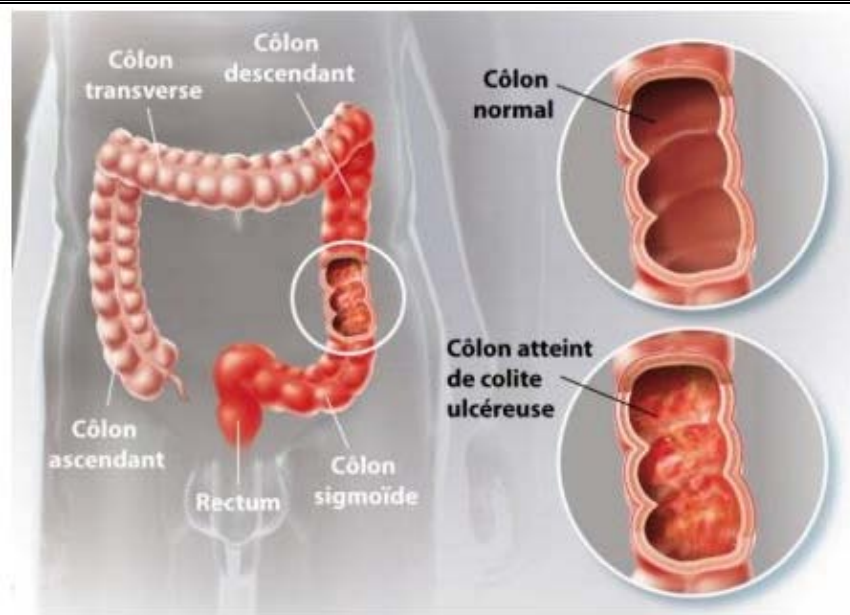


**Figure 33 : La muqueuse intestinale dans la maladie de Crohn (1)**

La RCH, contrairement à la MC, siège uniquement au niveau du côlon. Les lésions de la RCH sont caractérisées par une inflammation régulière de la muqueuse, sans intervalle de zones saines.

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---



**Figure 34 : La muqueuse intestinale dans la RCH (2)**

Les lésions observées dans la MC sont habituellement segmentaires, asymétriques et séparées par des intervalles de muqueuse saine.

## **II. Données épidémiologiques des maladies inflammatoires chroniques intestinales :**

Les maladies Inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin sont initialement décrites en Europe du Nord et aux USA où les plus fortes incidences sont enregistrées. Actuellement elles sont présentes dans le Monde entier et leur incidence est en augmentation.

### **1. L'évolution mondiale des MICI :**

Historiquement, les premières données sur les incidences de MICI ont été rapportées en Scandinavie, au Royaume Uni et aux Etats-Unis dans les années 1950-1980. Depuis les années 1980. L'étude d'incidence constitue une véritable préoccupation de plusieurs études traduisant la reconnaissance de ces maladies partout dans le monde.

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

### 1.1 En Europe :

Selon une étude multicentrique européenne regroupant huit centres du nord et douze du sud de l'Europe, l'incidence de la MC en Europe varie de 0,7 à 10,7 pour 100.000 habitants et celle de la RCH de 3,9 à 17,0 (tableau XXVI page 52, tableaux XXVII, XXVIII page 53). En général, l'incidence et la prévalence de la MC est habituellement plus faible que celle de la RCH en Europe et en Amérique de nord, à l'exception de la France et la Belgique où l'incidence de la MC est plus élevée que celle de la RCH (3).

**Tableau XXVI : Incidence de la Maladie de Crohn**

Zone géographique	Année	Incidence (MC)
Europe de Nord	1991-93	6,3
Europe de Sud	1991-93	3,6
Italie (8 villes)	1989-88	1,6
Angleterre (DERBY)	1976-1985	7
Pays de Galles	1986-90	5,6
USA (Rochester NY)	1980-89	3,9
USA (Olmsted County, Minnesota)	1984-93	6,9
Canada (Manitoba)	1987-96	15,6
Japon	1979 ; 1991	0,08 ; 0,5
Afrique de Sud	1980-84 Blancs	2,6
	1980-84 Métis	1,8
	1980-84 Noirs	0,3

Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

Tableau XXVII : Incidence de la Rectocolite hémorragique

Zone géographique	Année	Incidence
Europe du Nord	1991-93	11,4
Europe du Sud	1991-93	8
Italie (8 villes) 1989-92		5,2
USA (Rochester)	1980-89	2,3
Canada (Manitoba)	1987-96	15,6
Nord Israël	1977-86	3,8
Sud Israël	1976-85	5,8
Soltanat d'Oman	1987-94	1,4
Japon	1974;1991	0,5 ; 1,9
Afrique de Sud	1980-84	1,4
	1980-89	2,3
	1977-86	3,8

Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

**Tableau XXVIII : Incidence et Prévalence de la Maladie de Crohn et la Rectocolite hémorragique évaluées dans les mêmes Centres**

Zone géographique	MC			RCH		
	Année	Incidence	Prévalence	Année	Incidence	Prévalence
Royaume uni	1971-77	5,3	35	1971-77	15,1	99
	1985-94	8,3	144	1985-94	13,9	243
Italie (Florence)	1990-92	3,4	40	1990-92	9,6	121
Espagne (2régions)	1981-88	1,6	19,8	1981-88	3,2	43,4
USA (Rochester Minnesota)	1984-93	6,9	144	1984-91	8,3	229
Canada(Manitoba)	1989-94	14	198,5	1989-94	14,3	169,7
Canada (Alberta)	1977-81	10	44,4	1977-81	6	37,5
Japon	1991	0,5	5,8	1991	1,9	18,1
Israël( Tel aviv)	1970-76	1,3	12,3	1961-70	3,7	37,4

**1.2 Amérique du Nord :**

Les incidences varient pour la MC de 3,9 à 15,6 pour 100000 habitants. Celle de RCH varie de 2,3 à 15,6 (voir tableau précédent ).

La prévalence de MC est comprise entre 44 et 198,5/100.000 hab., celle de RCH varie de 37,5 à 229 ( Tableau XXVIII page 53)

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

### **1.3 En Asie et Océanie :**

Les études faites en Asie du Sud Est ont confirmé l'émergence des MICI et surtout de la RCH. L'incidence et la prévalence des MICI en Asie du Sud Est restent basses comparées à celles observées dans les pays de l'Ouest mais elles sont en augmentation rapide (Japon, Singapour, Corée du Sud). (4)

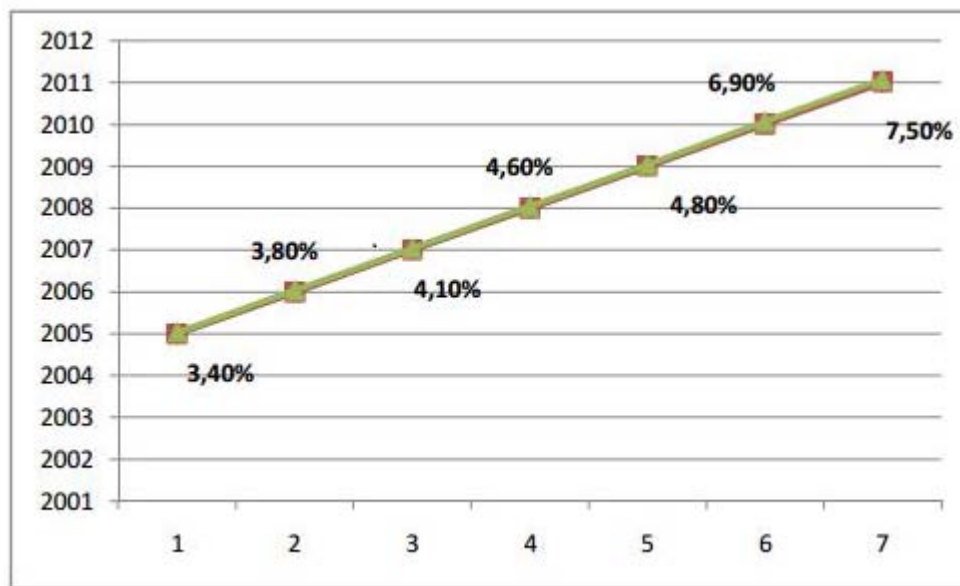
### **1.4 En Amérique du Sud et Afrique :**

Les données concernant les Noirs d'Afrique sont inexistantes en raison de la présence d'autres causes de colites (colites infectieuses, tuberculose intestinale) et des insuffisances du système de soins. En Afrique du Sud, la RCH est rare chez les Noirs et survient surtout chez ceux qui vivent en ville ou appartenant à une classe sociale aisée ayant un mode de vie occidentalisé.

Concernant notre population marocaine, malgré qu'on ne dispose pas de données épidémiologiques, il se voit clairement, d'après les données de l'étude faite à Fès en 2012 par docteur EL Azzaoui Zakia que les MICI représentent une pathologie qui n'est pas rare et qui est en augmentation croissante puisque son incidence augmente ces dernières années ( Figure 35 ). Cette augmentation est plus importante dans la MC et tend vers une stabilisation dans la RCH , ce qui ressemble en grande partie aux données de la France .

Globalement la majorité des études rapporte une prédominance de la RCH, dans notre série. A l'inverse, on note une prédominance de la maladie de Crohn (70,37 %).

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :



**Figure 35 : Evolution de la prévalence des MICI dans la série de Fès durant 7 ans**

### III. Données cliniques des MICI :

#### 1. Etiologie :

les causes des MICI ne sont pas encore clairement identifiées malgré les recherches passées et actuelles, des progrès importants ont été faits dans la compréhension des différents mécanismes de survenue de ces maladies, en particulier dans le domaine de la génétique (5) , l'hypothèse physiopathologique actuelle plaidant en faveur d'une prédisposition génétique à développer une « sur activation » de la réaction immunitaire intestinale, responsable des lésions inflammatoires et des altérations anatomiques . (6)

#### ❖ **Facteurs génétiques :**

Le rôle de facteurs génétiques a initialement été suspecté devant l'existence de cas familiaux de la maladie (10% des cas). Le risque relatif d'être atteint de maladie de Crohn, pour un parent du premier degré d'un sujet atteint, est de 10. Un enfant d'un sujet atteint a

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

environ 2% de risque d'être lui-même un jour atteint. Une histoire familiale de maladie de Crohn est le facteur de risque le mieux établi. Le risque pour un jumeau homozygote de développer la maladie est de l'ordre de 60 %. Plusieurs travaux ont suggéré un risque plus élevé dans la population juive ashkénaze.

Partant de ces observations, une recherche a été menée sur le génome, comparant des familles de sujets où un seul membre était atteint et des familles où plusieurs membres étaient atteints. Ceci a abouti à identifier plusieurs loci chromosomiques associés à un risque accru de développer la maladie, tout particulièrement au niveau du chromosome 6.

Les facteurs génétiques identifiés à ce jour ne sont cependant ni nécessaires, ni suffisants, pour développer la maladie. (7) La fréquence des formes familiales de MICI et la concordance de 50– 60% pour la MC observée chez des jumeaux monozygotes, illustrent l'importance des facteurs génétiques. Cependant, la susceptibilité génétique ne peut à elle seule tout expliquer car le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes n'est pas de 100% (comme pour une maladie purement génétique) mais respectivement de 58 % et 6 % pour la MC et la RCH. La part environnementale dans l'étiologie des MICI est donc importante, en particulier pour la RCH. (8)

### **❖ Facteurs environnementaux :**

On remarque que l'incidence des MICI est plus élevée dans les pays industrialisés et tend à augmenter depuis 1950. Cela laisse croire que des facteurs environnementaux, probablement liés au mode de vie occidental, pourraient avoir une influence importante sur l'apparition de la maladie. Cependant, aucun facteur spécifique n'a encore été décelé. Le rôle de l'alimentation a souvent été évoqué sans pour autant être confirmé. De même, on a longtemps pensé que le stress pouvait déclencher des crises. Cependant, les études réalisées jusqu'à présent semblent réfuter cette hypothèse. (9)

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

### ❖ Le tabac :

Le tabac a des effets opposés au cours des MICI : il protège contre la RCH et améliore son évolution, mais favorise le développement de la maladie de Crohn (plus dans sa forme iléale que colique) et aggrave son évolution. L'effet du tabac est seulement suspensif, car le risque de survenue d'une RCH est augmenté chez les ex-fumeurs par un facteur 1,7 ; il est particulièrement augmenté dans l'année ou les 2 premières années suivant le sevrage, surtout s'il s'agit d'un homme dont la consommation de tabac était importante. (10)

**Tableau XXIX : Effets du Tabac en cas de MICI**

	RCH	Maladie de Crohn
Risque relatif de développer une MICI (fumeurs versus non fumeurs) :	0,4	2
Risque relatif de développer une MICI (ex-fumeurs versus non fumeurs) :	1,7	1,5 à 1,8
Influence du tabac une fois la maladie déclarée :	bénéfique	délétère
Influence de l'arrêt du tabac une fois la maladie déclarée :	aggravation	amélioration

### ❖ Appendicectomie :

Elle réduit le risque de survenue de RCH dans la plupart des études publiées et de façon indépendante du tabagisme. L'effet protecteur de l'appendicectomie est d'autant plus important que celle-ci soit réalisée avant l'âge de 20 ans. L'appendicectomie antérieure à l'apparition de la RCH est de plus associée à une évolution moins grave de la RCH et à une réduction du taux de colectomie. L'effet bénéfique de l'appendicectomie s'ajoute alors à celui

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

du tabac sur l'évolution de la RCH. Une fois la RCH déclarée, le bénéfice d'une appendicectomie réalisée dans le but d'atténuer la maladie n'est pas établi. (10)

### **❖ AINS :**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'aspirine, l'ibuprofène ou le naproxène sont contre-indiqués chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn, car ils peuvent aggraver les symptômes ou déclencher une crise aigue . (11) (9)

### **❖ Rôle de la flore intestinale :**

La flore intestinale joue un rôle important mais mal connu dans l'apparition de l'inflammation. Plusieurs hypothèses sont formulées : un dérèglement du système immunitaire, la présence d'un sous-groupe de bactéries non pathogènes qui le deviendraient sous l'influence de certains paramètres ou encore la présence de bactéries pathogènes inconnues à ce jour.

Chez environ 40 % des patients, on retrouve par exemple une nouvelle famille *d'Escherichia Coli* plus adhérente aux cellules épithéliales intestinales. En outre, d'autres travaux ont montré que certaines bactéries peuvent agir sur l'immunité de l'hôte en déclenchant l'expression de protéines impliquées dans l'inflammation. (12)

## **2. Manifestations extra digestifs :**

Les manifestations extra-intestinales s'observent chez environ un tiers des patients et surtout chez ceux présentant une RCH péri anale. Elles peuvent être dermatologiques, articulaires, oculaires, hépatobiliaires ou urologiques. Ces patients sont également à risque de pathologie thromboembolique, d'ostéoporose, de manifestations cardio-pulmonaires et d'insuffisance rénale. Si certaines de ces manifestations évoluent parallèlement à la maladie digestive, d'autres évoluent pour leur propre compte. Parfois, elles peuvent même précéder de

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

plusieurs mois l'apparition des manifestations intestinales posant alors des problèmes diagnostiques . On évoque l'intervention de prédispositions génétiques et du contenu bactérien luminal dans la survenue de ces manifestations extra-digestives Il faut bien sûr rappeler que certains médicaments peuvent aussi donner des complications neurologiques, pulmonaires ou autres. Ces données doivent nous inciter à la prudence dans nos choix thérapeutiques . (13)

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

<b>Manifestations extra intestinales</b>	<b>Complications extra intestinales</b>
<p><i>Maladies musculo-articulaires: 20 à 30 %</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthrites périphériques</li> <li>• Spondylarthrite ankylosante</li> <li>• Sacro-iléite isolée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicaments induisant une ostéoporose et une ostéonécrose (corticoïdes, ...)</li> <li>• Infection bactérienne des articulations</li> <li>• Ostéomalacie (carence en vit. D, résection grêle)</li> </ul>
<p><i>Maladies cutanées</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythème noueux (15 %)</li> <li>• Pyoderma gangrenosum (&lt; 2 %)</li> <li>• Aphthose ou ulcération orale (10 à 30 %)</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Sweet syndrome</li> <li>• Epidermolyse bulleuse ?</li> <li>• Fissures anales</li> <li>• Fistules</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acrodermite entéropathique (carence en zinc)</li> <li>• Purpura (carence en zinc et Vitamine C)</li> <li>• Glossite (carence en vitamine B et zinc)</li> <li>• Perte de cheveux (carence en fer et protéines)</li> <li>• Perlèche (carence en fer)</li> <li>• Candidose (carence en zinc et immunosuppression)</li> <li>• Stomatite (méthotrexate)</li> <li>• Rash, allergie induite par les médicaments</li> <li>• Acné, atrophie cutanée (corticoïde)</li> </ul>
<p><i>Maladies oculaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uvéite antérieure (&lt; 3 %)</li> <li>• Conjonctivite</li> <li>• Epislérite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kératopathie (carence en vit. A)</li> <li>• Diminution de la vision nocturne (carence en vitamine A)</li> <li>• Infections opportunistes (immunosuppression)</li> <li>• Cataracte (corticoïdes)</li> </ul>
<p><i>Maladies hépatobiliaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholangite sclérosante primitive (&lt;3 %)</li> <li>• Hépatite granulomateuse de Crohn</li> <li>• Hépatite chronique auto-immune</li> <li>• Cirrhose biliaire ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcul biliaire</li> <li>• Stéatose hépatique</li> </ul>
<p><i>Maladies pancréatiques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancréatite aiguë</li> <li>• Pancréatite chronique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancréatite secondaire aux traitements (5 ASA, azathioprine)</li> <li>• Pancréatite biliaire</li> </ul>
<p><i>Maladies vasculaire et sanguine</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombose</li> <li>• Anémie hémolytique auto immune ?</li> <li>• Purpura thrombocytopénique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anémie (carence en fer, folate, vitamine B12)</li> <li>• Thrombocytose</li> <li>• Hyperleucocytose</li> <li>• Hypercoagulation : thrombose périphérique et profonde</li> </ul>
<p><i>Maladies rénales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protéinurie tubulaire</li> <li>• Glomérulonéphrite</li> <li>• Néphrite interstitielle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lithiase urinaire (oxalate, acide urique)</li> <li>• Infection locale uréthro-génitale</li> <li>• Néphrite aiguë interstitielle (5 ASA)</li> <li>• Insuffisance rénale induite secondaire (5 ASA, ciclosporine)</li> <li>• Amylose rénale</li> </ul>
<p><i>Maladies broncho-pulmonaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchite chronique, bronchectasie</li> <li>• BOOP, pneumopathie interstitielle</li> <li>• Laryngo-trachéite aiguë</li> <li>• Sténose trachéale</li> <li>• Pleurésies séreuses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumopathie médicamenteuse (MTX, 5 ASA)</li> <li>• Fibrose pulmonaire médicamenteuse (MTX)</li> <li>• Pleurésie induite par les médicaments</li> <li>• Infections opportunistes (IS)</li> </ul>
<p><i>Maladies cardiaques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Péricardite</li> <li>• Myocardite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Péricardite médicamenteuse (5 ASA)</li> </ul>
<p><i>Maladies neurologiques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie démyélinisante</li> <li>• Névrite optique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuropathie périphérique (carence en B12)</li> <li>• Leuco-encéphalite induite (IFX, natalizumab)</li> <li>• Polynévrite (métronidazole)</li> </ul>

**Figure 36 : résumé les principales manifestations (liées à la maladie) et complications (liées aux traitements) extradigestives des MICI (13)**

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

### **3. Exploration général :**

Pour pouvoir poser un diagnostic de MICI il est impératif de procéder à un examen clinique complet et à une anamnèse soigneuse. Divers examens parmi lesquels prises de sang, examen des selles, endoscopie, biopsies et imagerie peuvent être utiles pour exclure d'autres origines à la symptomatologie et pour confirmer le diagnostic . (14)

### **4. Diagnostic du RCH :**

#### **4.1 Diagnostic Clinique :**

##### **❖ Signes principaux :**

– Douleurs rectales avec ou sans diarrhée, rectorragie, syndrome dysentérique, ténesme, épreintes.– En cas de forte poussée, des douleurs abdominales et des signes généraux (fièvre, altération de l'état général, amaigrissement) peuvent être observés.– Chez l'enfant et l'adolescent : une cassure des courbes staturo-pondérales et/ou un retard pubertaire sont parfois notés.

##### **❖ Autres signes (rarement au premier plan) :**

- ✓ Rhumatologiques : rhumatismes articulaires périphériques, d'évolution corrélée à la poussée, ou rhumatismes axiaux de type sacroiléite ou spondylarthrite ankylosante, d'évolution chronique.
- ✓ Dermatologiques : aphtes buccaux, érythème noueux, Pyoderma Gangrenosum.
- ✓ Oculaires : uvéite antérieure, plus rarement épisclérite.
- ✓ Hépatobiliaires : stéatose, rares cholangites sclérosantes.
- ✓ Hématologiques : anémie, le plus souvent par carence martiale et/ou inflammatoire accompagnée d'une thrombocytose.
- ✓ D'autres atteintes sont plus exceptionnelles : pancréatique, rénale, pulmonaire, thrombose artérielle ou veineuse profonde.

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

### 4.2 Diagnostic Paraclinique :

#### ❖ **Biologie :**

- ✓ L'anémie, par carence martiale pure ou associée à une composante inflammatoire : NFS ; CRP ; Ferritinémie, éventuellement complétée d'une recherche de récepteur soluble de la transferrine.
- ✓ Créatininémie, à la recherche d'une néphropathie
- ✓ ALAT, gamma-GT, pour une fonction hépatique initiale, avec les phosphatases alcalines en cas de suspicion d'une cholangite sclérosante
- ✓ ASCA et pANCA. L'étude simultanée de ces deux examens contribue à différencier la RCH d'une maladie de Crohn colique isolée.
- ✓ Selon la présentation clinique, coproculture et/ou examen parasitologique des selles

#### ❖ **Examens endoscopiques :**

L'iléo-coloscopie avec biopsies en zones malades et en zones saines est essentielle pour confirmer le diagnostic de RCH. Elle permet d'évaluer l'intensité de la poussée ainsi que l'étendue des lésions. Elle est contre indiquée en cas de colectasie.

#### ❖ **Autres examens paracliniques :**

ASP et si besoin un scanner abdominal, en cas de suspicion de perforation et/ou de dilatation colique aiguë. (15)

## **5. Diagnostic du Crohn :**

### **5.1 Diagnostic Clinique :**

Les signes suivants sont diversement associés :

- **Signes digestifs :**
  - Douleurs abdominales (spasmes, syndrome d'obstruction intestinale), nausées, vomissements.
  - Parfois, syndrome abdominal aigu, notamment tableau d'appendicite aiguë.
  - Diarrhée, avec ou sans rectorragie, syndrome dysentérique.
  - Signes ano-périnéaux : douleurs, écoulement.
- **Signes généraux :**
  - Fatigue, amaigrissement, anorexie.
  - Fièvre.
  - Pâleur, dyspnée (anémie).
  - Chez l'enfant et l'adolescent : cassure des courbes staturo-pondérales et retard pubertaire.

### **5.2 Diagnostic Paraclinique :**

- **Biologie :**
  - Anémie, par carence martiale pure ou associée à une composante inflammatoire :
  - NFS ; CRP ; Ferritinémie, éventuellement complétée d'une recherche de récepteur soluble de la transferrine
  - Créatininémie, à la recherche d'une néphropathie
  - ALAT, gamma-GT, pour une fonction hépatique initiale, avec les phosphatases alcalines en cas de suspicion d'une cholangite sclérosante État nutritionnel et recherche de carences en vitamines et micronutriments
  - Albuminémie
  - Vitamine B12 et folates sériques

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

- ASCA (hors nomenclature) et pANCA. L'étude simultanée de ces deux examens contribue à différencier la RCH d'une maladie de Crohn colique isolée.
- Selon la présentation clinique, coproculture et/ou examen parasitologique des selles

- **Examens endoscopiques :**

L'iléo-coloscopie totale sous anesthésie générale permet un diagnostic topographique des lésions et la recherche des signes de gravité . (16)

L'iléo-coloscopie occupe la place centrale. Elle :

- diagnostique en permettant de pratiquer les biopsies
- Fait le bilan d'extension de la maladie ; pancolite ; colite segmentaire, rectite...
- Grade la sévérité endoscopique de la poussée (ulcères creusant, étendue...)
- Autorise la pratique de gestes thérapeutiques (dilatation pneumatique)
- Permet la surveillance.

De même, une endoscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsies étagées doit être réalisée pour rechercher une localisation haute de la maladie.

- **Autres examens paracliniques :**

L'exploration de l'intestin grêle peut faire appel à :

- Une échographie abdomino-pelvienne.
- Un transit baryté du grêle.
- Un entéroskan ou une entéro-IRM.
- Dans certains cas difficiles, un examen par vidéo capsule et/ou une entéroscopie.

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

L'exploration des éventuelles lésions de la région ano-périnéale, peut faire appel à :

- Une IRM ano-périnéale.
- Une écho-endoscopie.

Pour l'appréciation de complications abdominales liées à la maladie, on peut faire appel à :

- Une échographie abdomino-pelvienne.
- Un scanner abdomino-pelvien.
- Une IRM intestinale et/ou pelvienne.

L'ASP ne garde d'indication que dans le cadre de l'urgence.

Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

## 6. Diagnostic différentiel :

### 6.1 Comment faire la différence entre RCH et MC :

Des tests médicaux sont nécessaires afin de déterminer si un patient souffre d'une colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn et d'écarter les autres causes des symptômes.

**Tableau XXX : Caractéristique permettant de faire la différence entre la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC) (17)**

	Caractéristiques typiques de la RCH	Caractéristiques typiques de la MC
<b>Cliniques</b>	Diarrhées fréquentes de petit volume, avec besoins impérieux  En général, diarrhées sanglantes	Diarrhées accompagnées de douleurs abdominales et de malnutrition Stomatite Masse abdominale Lésions péri-anales
<b>Endoscopiques et radiologiques</b>	Inflammation colique superficielle diffuse Atteinte du rectum mais peut être inégale Erosions et ulcères superficiels Saignement spontané	Lésions asymétriques transmuraux Principalement atteinte de l'iléon et du côlon droit Aspect pavimenteux Ulcères longitudinaux Fissures profondes
<b>Histopathologiques</b>	Inflammation diffuse de la muqueuse ou de la sous-muqueuse Déformation de l'architecture des cryptes	Inflammation granulomateuse  Fissures ou ulcères aphtoïdes présents ; inflammation transmuraux fréquente

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

### 6.2 Diagnostic différentiel d'une MICI (Autres causes possibles de colites) :

Le diagnostic d'une MICI est, dans la majeure partie des cas, réalisé au cours d'un épisode de poussée. Un diagnostic précis et une description fine du stade de la maladie permettent de poser les indications adéquates en terme de traitement qu'il soit médical ou chirurgical.

Le diagnostic différentiel doit exclure les autres causes de colites qu'elles soient d'origine infectieuse ou non infectieuse, à fortiori quand il s'agit de la première poussée.

#### ❖ Colites d'origine infectieuse :

- ✓ **Bactérienne** : Campylobacter spp, Salmonella spp, Shigella spp, Clostridium difficile, Escherichia coli, Yersinia spp, gonococcie, Chlamydia trachomatis, Mycobacterium tuberculosis, mycobactérie atypique
- ✓ **Parasitaire** : Entamoeba histolytica, Cryptospora spp, Isospora spp, Trichuris trichura, Strongyloïdes
- ✓ **Virale** : Cytomégalovirus, herpes simplex (dans les proctites), VIH
- ✓ **Fongique** : Candida spp, Aspergillus spp

#### ❖ Colites d'origine non infectieuse :

- ✓ **Inflammatoire** : diverticulite, colite microscopique, gastroentérite à éosinophiles, réaction du greffon contre l'hôte, radiothérapie, maladie de Becet, sarcoïdose
- ✓ **Toxique** : diversion colique postopératoire, perte de sels biliaires, iatrogène (usage d'anti inflammatoire non stéroïdien, usage ou abus de laxatifs, traitement par chimiothérapie)
- ✓ **Maligne** : Carcinome colorectal, carcinome de l'intestin grêle, tumeurs neuroendocrines, lymphome, métastases intestinales
- ✓ **Vasculaire** : Colite ischémique, vascularite. (18)

Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

**Tableau XXXI : Principaux diagnostics différentiels pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn (17)**

	<b>RCH</b>	<b>MC</b>
<b>Diagnostics différentiels principaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colite aiguë autolimitée (ASLC)</li> <li>• Colite amibienne</li> <li>• MC</li> <li>• Cancer colorectal</li> <li>• Syndrome de l'intestin irritable (SII) (s'il existe des signes inflammatoires, ce n'est pas un SII)</li> <li>• TB intestinale</li> <li>• Entéropathie aux AINS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TB intestinale</li> <li>• Maladie de Behçet</li> <li>• RCH</li> <li>• Entéropathie aux AINS</li> <li>• Syndrome de l'intestin irritable (SII)</li> <li>• Maladie cœliaque</li> </ul>
<b>Autres diagnostics différentiels</b>	Colite infectieuse, colite ischémique, colite post-actinique, maladie de Behçet, colite compliquée par VIH	Colite ischémique, colite microscopique, colite post-actinique, colite de diversion, diverticulite chronique, entéropathie médicamenteuse, entérite à éosinophiles, lymphome intestinal, cancer colorectal

**6.3 Diagnostic différentiel avec la tuberculose :**

Fréquente au début du vingtième siècle, la tuberculose intestinale est devenue, au milieu du vingtième siècle, rare dans les pays développés, du fait de l'apparition des traitements antituberculeux, et de la diminution progressive des contaminations par *Mycobacterium bovis* (pasteurisation du lait, contrôles vétérinaires). (19)

- ✓ Il est impératif d'exclure une tuberculose intestinale avant de poser un diagnostic de MICI.
- ✓ L'hypothèse d'une association causale entre *Mycobacterium paratuberculosis* et MICI n'a pas été prouvée.
- ✓ Dans les populations à haut risque, un traitement antituberculeux d'épreuve est justifié s'il n'a pas été possible d'exclure une TB, et les stéroïdes doivent être arrêtés.

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

- ✓ La séquence de symptômes dans la TB est la suivante : fièvre, douleurs abdominales, diarrhée ; dans la MC la séquence est la suivante : douleurs abdominales, diarrhée et fièvre (cette dernière est souvent absente).
- ✓ En ce qui concerne le diagnostic différentiel entre TB et MC, l'évaluation de la TB est continue tandis que la MC connaît des rémissions et des récives.
- ✓ Une ascite et une hépato splénomégalie peuvent être présentes dans une TB, toutes deux sont inhabituelles dans la MC.

## **7. Complication et évolution :**

### **7.1 Maladie de Crohn :**

L'évolution de la maladie de Crohn se fait le plus souvent par poussées séparées de périodes de rémission plus ou moins longues, parfois sur un mode presque continu avec exacerbations ; la guérison spontanée est considérée comme exceptionnelle.

Les poussées évolutives sont moins nettes que dans la RCH mais existent néanmoins : (l'indice de Best permet de chiffrer le niveau d'activité de la maladie). (20) Les complications les plus fréquentes sont :

- ✓ Les occlusions.
- ✓ Les sténoses.
- ✓ Les fistules.
- ✓ Les abcès et les perforations.
- ✓ Les hémorragies (plus rarement).
- ✓ En cas de maladie de Crohn colique, la colite aigue grave avec parfois colectasie;
- ✓ A long terme, le risque de cancer colique, en cas d'atteinte étendue et ancienne du colon, est plus élevé que dans la population générale. De même, en cas d'atteinte ancienne de l'intestin grêle, le risque d'adénocarcinome de

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

l'intestin grêle est accru par rapport à celui, spontanément bas, de la population générale ;

- ✓ Chez l'enfant, le retard staturo-pondéral est fréquent.

### **7.2 RCH :**

#### **❖ Evolution :**

Poussées évolutives coupées de rémissions de durée variable (1 à 2 poussées/ an en moyenne) La tendance de l'affection est d'évoluer anatomiquement, de façon ascendante : distale au départ jusqu'à l'ensemble du côlon (30 à 40 % des cas) Une pancolite d'emblée est un facteur de gravité pour l'évolution ultérieure.

#### **❖ Complications :**

- Mégacôlon toxique : forme sévère avec distension colique aiguë (abdomen sans Préparation)
- Perforation colique avec péritonite stercorale gravissime
- Hémorragie digestive basse massive
- Septicémie
- A long terme, la cancérisation surtout dans les atteintes étendues à droite après 8-15 ans d'évolution

Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

Tableau XXXII : comparaison entre les complications des deux MICI (21)

<i>CROHN</i>	<i>RCH</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Fistules</u> : ano-périnéales, recto-vaginales, entéro-entérales, entéro-cutanées, entéro-vésicales.</li> <li>• <u>Abcès</u> (anal, abdominal).</li> <li>• Perforation en péritoine libre.</li> <li>• Sténose (iléale).</li> <li>• Hémorragie (rare).</li>   <li>• Délabrement sphinctérien anal (incontinence).</li> <li>• Dénutrition.</li> <li>• Retard staturo-pondéral, retard pubertaire (enfant).</li> <li>• Syndrome du grêle court (résections étendues).</li> <li>• Hépatopathies.</li> <li>• Colite inflammatoire aiguë grave</li> <li>• Cancer (grêle, colon) : risque peu important, ne nécessitent pas de surveillance spécifique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colectasie.</li> <li>• Perforation.</li> <li>• Hémorragie profuse.</li> <li>• Hépatopathies.</li> <li>• Colite inflammatoire aiguë grave.</li> <li>• Cancer : risque relatif important (x 10), dépend de l'âge de survenue et de l'étendue, nécessite une surveillance des formes anciennes et étendues par coloscopie systématique</li> </ul>

## IV. Évolution de l'arsenal thérapeutique avant instauration des

### Anti-TNF :

La prise en charge d'un patient atteint de MICI fait intervenir de très nombreux paramètres liés à la forme de la maladie et au patient lui-même.

Elle relève toujours d'une démarche complexe et adaptée au cas particulier de chaque individu. Les stratégies thérapeutiques sont multiples.

Cinq catégories de médicaments sont utilisées pour le traitement de base des MICI. Ce sont : les salicylés, les corticoïdes, les immunosuppresseurs , les antibiotiques et les biothérapies. Toutes ont prouvé leur efficacité dans des indications spécifiques, mais il existe une grande variabilité d'efficacité selon les individus. (22)

#### 1. Les salicylés :

Le chef de file le plus ancien est représenté par la sulfasalazine actuellement peu utilisé. Le risque d'effets indésirables associés à ce médicament (intolérance digestive et réaction allergique) a conduit à rechercher des dérivés aussi efficaces et mieux tolérés. Il s'agit principalement de la mésalazine et de l'olsalazine appelés dérivés « 5-ASA ».

Les 5-ASA sont essentiellement efficaces dans la RCH. Les indications anciennes dans la maladie de Crohn sont maintenant très limitées.

Ils existent sous forme de comprimés, certains sous forme de granulés, de lavements ou de suppositoires.

La tolérance des dérivés 5-ASA est, en général, bonne. La surveillance du traitement est simple avec un bilan biologique tous les 6 mois. L'utilisation au long cours de ces médicaments est sans problème. (23)

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

### 2. Les corticoïdes :

Point de passage quasi obligatoire à un moment ou à un autre de l'évolution de la maladie, la corticothérapie a mauvaise réputation. Elle fait craindre la survenue d'effets gênants (prise de poids, bouffissure du visage, élévation de la tension artérielle, intolérance aux sucres, troubles de l'humeur, troubles endocriniens et osseux). Il est toutefois parfaitement possible de minimiser ces complications grâce à des conseils diététiques simples (diminution du sucre par exemple), et à une surveillance régulière du traitement qui permet de dépister tôt un éventuel effet indésirable et de le corriger.

Les corticoïdes\* sont prescrits selon les besoins :

- sous forme injectable,
- par voie orale sous forme de comprimés,
- localement sous forme de lavements ou de mousse rectale.

Le traitement est habituellement débuté à doses élevées, puis les posologies sont progressivement diminuées. Dans le cas où un traitement prolongé est nécessaire, une dose minimale efficace sera déterminée. La tendance actuelle est de faire des traitements d'attaque courts. Il n'y a plus d'indication de corticothérapie au long cours compte tenu des effets secondaires.

Il y a finalement peu de contre-indications à la prescription d'un corticoïde. Celles-ci sont surtout liées aux effets secondaires. Dans tous les cas les corticoïdes\* nécessitent une surveillance médicale. La prescription associée d'un traitement pour prévenir l'ostéoporose induite par les corticoïdes\* est à envisager en cas de traitement prolongé. (24)

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

### **3. Les immunosuppresseurs (IS) :**

Les médicaments qui diminuent les réactions du système immunitaire, ou immunosuppresseurs et ceux qui empêchent la multiplication cellulaire (antimitotiques) sont de plus en plus utilisés dans les MICI. Il s'agit principalement des thiopurines et du Méthotrexate. Habituellement utilisés dans le traitement des greffes ou dans certains cancers, leur prescription dans les MICI peut inquiéter le patient. Ils sont la base du traitement d'entretien de la maladie de Crohn, et de la rectocolite hémorragique. Ils ont un délai d'action de quelques mois avant leur pleine efficacité.

L'utilisation d'immunosuppresseurs impose une surveillance régulière de certains paramètres sanguins (numération globulaire, bilan hépatique). Sous traitement il ne faudra pas réaliser de vaccination utilisant des vaccins vivants atténués (varicelle, oreillons, rougeole, rubéole, tuberculose, fièvre jaune .

La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine. Elle agit en bloquant la synthèse de l'interleukine 2, inhibant ainsi l'activation et la prolifération des lymphocytes T et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.

La ciclosporine est un immunosuppresseur largement utilisé chez les patients ayant une transplantation d'organe. Il est aussi employé dans des poussées sévères de rectocolite hémorragique en cas de résistance où de contre-indication aux corticoïdes intraveineux et si une intervention chirurgicale n'est pas indispensable en urgence.

L'efficacité de la ciclosporine est bien établie dans les poussées sévères corticorésistantes de rectocolite hémorragique. Elle permet d'éviter la chirurgie dans 70 à 80 % des cas à 3 mois. (25)

Les anti-TNF sont les biothérapies de première ligne dans la stratégie thérapeutique des MICI . Les anti-TNF sont prescrits en échec des immunosuppresseurs , mais dans certaines

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

circonstances de maladies graves ou compliquées , ils peuvent être utilisés en première ligne de la maladie de Crohn ou de la RCH.

Les autres biothérapies anti-intégrines ( vedolizumab ) et anti-interleukine ( ustékinumab) sont réservées en France aux échecs ou contre indications des anti TNF et non encore utilisées dans notre contexte .

## **V. Physiopathologie et mécanisme d'action des anti TNF $\alpha$ :**

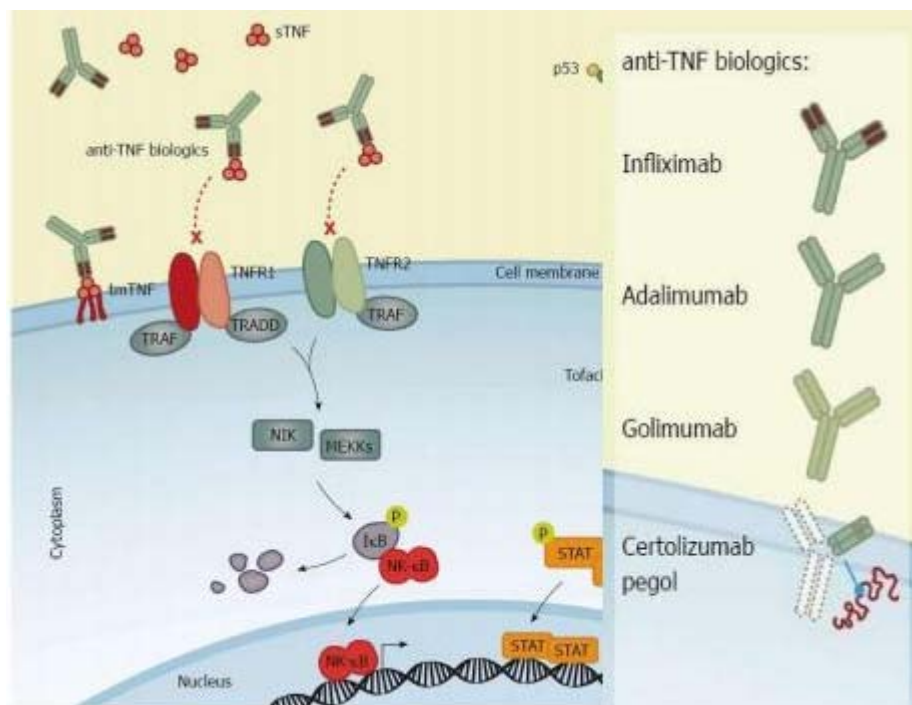
Le TNF $\alpha$ , facteur de nécrose tumorale, est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages et les lymphocytes T, qui joue un rôle majeur au cours des maladies inflammatoires. Il est synthétisé en excès au niveau de la muqueuse pathologique. Le TNF $\alpha$  est fabriqué sous la forme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

Le TNF $\alpha$  augmente aussi la perméabilité de l'épithélium et exerce ainsi une activité de renforcement positif de la présentation d'antigènes, contribuant à perpétuer la réaction inflammatoire . (26)

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

Au cours de la maladie de Crohn, il existe une diminution de l'apoptose de certains lymphocytes T présents dans la lamina propria et responsables de mécanismes inflammatoires. L'effet pro apoptotique semble corrélé à l'efficacité et aux risques pour les différents anti-TNF $\alpha$ . (27)

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



**Figure 37 :Mécanisme d'action des anti-TNF $\alpha$ . L'Infliximab est représenté sur cette figure afin d'illustrer le mécanisme d'action des 4 agents utilisés au cours des MICI (Infliximab, Adalimumab,Certolizumab pegol et Golimumab ) (28)**

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

### **1. L'Infliximab (Rémicade®) :**

L'Infliximab est un anticorps monoclonal de types IgG1, chimérique humanisé à 75% et d'origine murine à 25%, neutralisant le TNF $\alpha$  circulant et transmembranaire. Il fixe le complément entraînant une cytotoxicité anticorps-dépendante et induit l'apoptose de lymphocytes activés par la lamina propria . (29) (30)

L'Infliximab neutralise l'activité biologique du TNF $\alpha$  soluble et transmembranaire en le liant avec une haute affinité et en l'empêchant de se lier à ses récepteurs. Les études histologiques ont montré que le traitement par Infliximab réduisait l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin ainsi que la présence de marqueurs d'inflammation sur ces sites. Cependant, le mécanisme d'action de l'Infliximab, et plus globalement des anti-TNF $\alpha$ , reste encore mal connu. Il ôte un rôle -apoptotique (lymphocytes T) car il existe un défaut d'apoptose des lymphocytes T dans les MICI et notamment dans la MC. Ce sont les résultats issus des essais cliniques, plus que la connaissance même des molécules qui ont conduit à leurs utilisations dans le cadre des MICI . (31)

### **2. L'Adalimumab (Humira®) :**

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

L'Adalimumab se lie spécifiquement au TNF $\alpha$  empêchant ainsi son interaction avec ses récepteurs TNFR1 et TNFR2 présents à la surface des cellules. Cette interaction permet la neutralisation des fonctions biologiques du TNF $\alpha$ . La fixation de cet anticorps sur le TNF permet également la modulation des réponses biologiques induites ou régulées par le TNF (y compris le taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes) . (32)

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :



**Figures 38 : Une boîte d'Humira forme injectable ou stylo (33)\_(34)**

### **3. Le Certolizumab (Cimzia®) :**

Le Certolizumab correspond à un fragment Fab d'un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  humanisé lié à une molécule de polyéthylène glycol permettant d'augmenter sa biodisponibilité et sa durée de demi-vie. Il exerce son activité sur le TNF- $\alpha$  circulant et sur le TNF transmembranaire, il ne passe pas la barrière placentaire en raison de l'absence de fragment Fc .Il n'induit ni apoptose des monocytes ou des lymphocytes du sang périphérique humain, ni dégranulation des neutrophiles . (35)

### **4. Le Golimumab (Simponi®) :**

Le Golimumab est un Anticorps monoclonal d'origine humaine. Les séquences d'acides aminés des régions variables des chaînes lourdes et légères (Fab) sont virtuellement identiques à la séquence humaine des IgM (98% pour la chaîne lourde et 100% pour la chaîne légère) . Les régions constantes des chaînes lourdes et légères (Fc) de l'immunoglobuline Golimumab sont identiques à celles de l'Infliximab. La région variable Fab est spécifique du TNF- $\alpha$  humain. (36)

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

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

Le Golimumab est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

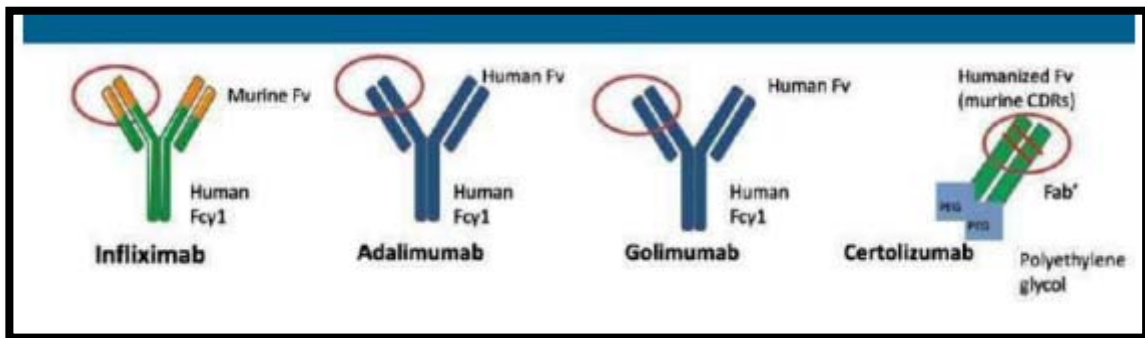
Le Golimumab est conditionné en seringues à doses uniques contenant 50mg de substance active diluée dans 0,5mL de solution à injection sous cutanée. (37)



**Figure 39 : Une boîte de Simponi forme injectable et sous forme stylo (38)(39)**

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

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



**Figure 40 : Structure moléculaire des différents anti-TNFα avec les sites immunogènes potentiels (40)**

## VI. Indications de la biothérapie 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 d'avantage 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. (41)

Appelons histoire naturelle l'évolution habituelle des MICI. Les médicaments ont pour but de modifier ou d'enrayer le processus inflammatoire chronique qui altère anatomiquement les zones atteintes du tube digestif. Notre objectif thérapeutique a évolué au cours de la dernière décennie : il est passé du contrôle ou de l'arrêt des symptômes à une cicatrisation, si

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

possible complète, des lésions. Notre but principal demeure l'amélioration ou la normalisation de la qualité de vie du patient, à court, moyen et long terme. Or, les poussées inflammatoires successives entraînent des dommages irréversibles qui impacteront négativement la vie du patient. (42)

Les deux tableaux ci dessous reprennent les traitements de la MC et de la RC. Les principales différences apparaissent en couleurs. Les aminosalicylés (les 5-ASA) sont très efficaces dans la RC et demeurent le traitement de première ligne. Par contre, dans la MC, ils ne sont plus repris dans les « lignes de conduite thérapeutique » européennes . Ils ont un possible effet chimiopréventif du cancer colorectal et sont dès lors également utilisés dans cette indication dans les deux maladies. Les corticoïdes (CS) classiques ou topiques (moins d'effets systémiques) sont un traitement de la poussée, et jamais utilisés en traitement de fond. Autant il peut être difficile de convaincre un patient d'utiliser des CS lors d'une première poussée, autant il faut se méfier de l'automédication une fois que le patient a « goûté » à l'efficacité de ces CS. Par ailleurs, ils ne sont pas efficaces, voire délétères en cas de fistule. Des immunosuppresseurs (IS) et/ou des biologiques sont introduits chez un patient corticoréfractaire, pour lutter contre une corticodépendance ou pour modifier l'histoire naturelle d'une maladie potentiellement invalidante. Parmi les IS, les Thiopurines (Azathioprine, Mercaptopurine) sont les plus utilisés tant dans la MC que dans la RC. Le Méthotrexate n'a démontré son efficacité que pour la MC.

Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

<b>Poussée</b>	<b>Maintien en rémission</b>
<p><u>Aminosalicylés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulphasalazine</li> <li>- dérivés 5-ASA (Pentasa®, Colitofalk®)</li> </ul> <p><u>Corticoïdes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- classiques (Medrol®)</li> <li>- topique (Clipper®) action colique</li> </ul> <p><u>Ciclosporine</u> : si colite grave</p> <p><u>Ac Anti-TNF</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infliximab (Remicade®) iv</li> <li>- Adalimumab (Humira®) sc</li> <li>- Golimumab (Simponi®) sc</li> </ul> <p><u>Anti α4β7</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vedolizumab (Entyvio®) iv</li> </ul>	<p><u>Aminosalicylés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulphasalazine</li> <li>- dérivés 5-ASA</li> </ul> <p><u>Immunosuppresseurs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Azathioprine (Imuran®)</li> <li>- Mercaptopurine (Puri-Nethol®)</li> </ul> <p><u>Ac anti-TNF</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infliximab (Remicade®, biosim) iv/8 sem</li> <li>- Adalimumab (Humira®) sc/ 2 sem</li> <li>- Golimumab (Simponi®) sc / 4 sem</li> </ul> <p><u>Anti α4β7</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vedolizumab (Entyvio®) iv/ 8 sem</li> </ul>

Figure 41 : Médicaments dans la RCH en 2018 (43)

<b>Poussée</b>	<b>Maintien en rémission</b>
<p>(Aminosalicylés):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulphasalazine, dérivés 5-ASA</li> </ul> <p><u>Antibiotiques</u> : (abcès/fistule)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ciprofloxacine, métronidazole</li> </ul> <p><u>Corticoïdes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- classiques</li> <li>- topiques (budésonide, Entocort®, Budenofalk®) action iléocolique droite</li> </ul> <p><u>Ac Anti-TNF</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infliximab (Remicade®, biosimilaires) iv</li> <li>- Adalimumab (Humira®) sc</li> </ul> <p><u>Anti α4β7</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vedolizumab (Entyvio®) iv</li> </ul> <p><u>Anti IL12-IL23</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ustekinumab (Stelara®) 2017 iv puis sc</li> </ul>	<p>(Aminosalicylés)</p> <p><u>Immunosuppresseurs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Azathioprine (Imuran®)</li> <li>- Mercaptopurine (Puri-Nethol®)</li> <li>- Méthotrexate (Ledertrexate®)</li> </ul> <p><u>Ac anti-TNF</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infliximab (Remicade®, biosim.) iv/8 sem</li> <li>- Adalimumab (Humira®) sc /2 sem</li> </ul> <p><u>Anti α4β7</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vedolizumab (Entyvio®) iv /8 sem</li> </ul> <p><u>Anti IL12-IL23</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ustekinumab (Stelara®) sc /8-12 sem</li> </ul>

Figure 42 : Médicaments dans la MC en 2018 (43)

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

### **1. Maladie de Crohn :**

Les recommandations étaient principalement la possibilité de débiter un anti-TNF $\alpha$  en cas de corticodépendance. (44) Ceci s'explique par le fait que les anti-TNF $\alpha$  ont une efficacité en traitement d'attaque et d'entretien dans les MICI et que, dans certaines de ces situations (signes d'imprégnation cortisonique, complications cortico-induites, maladie sévère et/ou invalidante), il n'est pas possible d'attendre 3 mois l'efficacité d'un immunosuppresseur (Thiopurines ou Méthotrexate).

Une introduction précoce des anti-TNF $\alpha$  doit également être discutée en cas de facteurs de mauvais pronostic (atteinte digestive haute, âge jeune au diagnostic, atteinte étendue du grêle, atteinte ano-périnéale, tabagisme actif, ulcérations coliques creusantes, etc.). Le fait que le consensus ECCO proposait de débiter par une Thiopurine en cas de fistule ano-périnéale est plus surprenant car le niveau de preuves est faible et les anti-TNF $\alpha$  sont depuis plusieurs années la pierre angulaire du traitement de ces patients. (45)

La présence d'une inflammation active, due à la MC, doit être confirmée avant d'initier ou de modifier le traitement médical. (46)

Le traitement des poussées de base repose sur la corticothérapie, utilisée seule ou en association avec les autres thérapeutiques. L'habitude est de débiter le traitement avec de fortes doses de corticoïdes qui sont ensuite progressivement diminuées par paliers dès la disparition des symptômes (rémission de la maladie) jusqu'à l'arrêt. Dans la forme particulière d'une atteinte iléale et colique droite minime à modérée de maladie de Crohn, le traitement par corticoïde de type budésonide peut être utilisé. Sa tolérance au long cours est souvent meilleure avec moins d'effets systémiques.

Parmi les autres possibilités, en cas de poussée modérée à sévère avec des patients cortico résistants ou présentant des facteurs de gravité ou d'évolution péjorative un traitement par anti-TNF peut être initié.

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

La base du traitement d'entretien sont les immunosuppresseurs indiqués en cas de poussées itératives ou de rechutes dès la diminution ou l'arrêt des corticoïdes.

Le budésonide peut-être prescrit chez les patients corticodépendants en l'attente de l'efficacité du traitement par immunosuppresseur.

Les anti-TNF peuvent être proposés en mono ou combothérapie en cas d'échec des traitements immunosuppresseurs.

De façon générale, si un traitement par biothérapie a permis la mise en rémission de la maladie, il sera maintenu en traitement d'entretien jusqu'à une éventuelle perte d'efficacité ou d'une décision médicale partagée de désescalade thérapeutique.

### **MC localisée à l'iléocæcum, moyennement active :**

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

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

### **Maladie de Crohn étendue du grêle :**

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

### **Patients avec des critères de mauvais pronostic :**

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

Dans notre série, les patients présentant des complications sévères au traitement, 12 étaient suivis pour MC résistante aux traitements conventionnels soit 31,58 % et 22 malades suivis pour MC avec MAP soit 57,8% .

## **2. Rectocolite hémorragique : (46)**

Les indications des anti-TNF $\alpha$  restent classiques : maladie corticorésistante ou échec des Thiopurines. En cas de corticodépendance, il faut systématiquement passer par la case « Thiopurines » avant de discuter un anti-TNF $\alpha$ . En ce qui concerne la colite aiguë grave ; les résultats de l'essai CYSIF du GETAID ne montrant pas de différence entre la ciclosporine et l'Infliximab ont été publiés après la dernière réunion du consensus. Progressivement, l'Infliximab a remplacé la ciclosporine dans cette indication en raison de la maniabilité et du profil de tolérance plus en faveur de l'Infliximab.

Le traitement de base est les 5-ASA, famille des salicylés à forte dose et souvent de façon combinée per os et localement. (47)

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Les corticoïdes\* sont utilisés si les 5 ASA ne suffisent pas à contrôler la poussée, ou d'emblée dans les formes graves. Le dosage est élevé en début de traitement puis progressivement diminué.

Le choix de la voie d'administration de ces médicaments dépend de la localisation des lésions : la voie rectale (suppositoires, lavements) est utilisable pour des lésions basses, la voie orale est indispensable pour des lésions hautes ou très étendues. Certains antibiotiques peuvent être utiles en traitement d'appoint.

Les anti-TNF peuvent être proposés en cas de maladie active, corticorésistante et/ou en échec des IS ou en cas de colite aiguë grave pour l'Infliximab.

La ciclosporine peut être utilisée également en cas de colite aiguë grave à la place de l'Infliximab.

La base du traitement d'entretien de la RCH reste les 5-ASA par voie générale. Les formes purement rectales de la maladie peuvent bénéficier d'un traitement local par suppositoires, par lavements. La prise régulière de 5-ASA pourrait également limiter les risques de cancer colique.

En cas d'échec des salicylés, les immunosuppresseurs (azathioprine) sont indiqués en cas de poussées itératives ou de rechutes dès la diminution ou l'arrêt des corticoïdes\* (on parle de corticodépendance).

Les anti-TNF peuvent être proposés en cas d'échec des traitements précédents. Il est possible également de changer d'anti-TNF en cas d'échec ou de perte d'effet du produit. Les anti-TNF peuvent être prescrits parfois en association avec un IS (Thiopurine ou MTX)..

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

De façon générale, si un traitement par biothérapie a permis la mise en rémission de la maladie, il sera maintenu en traitement d'entretien jusqu'à une éventuelle perte d'efficacité ou d'une décision médicale partagée de désescalade thérapeutique.

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

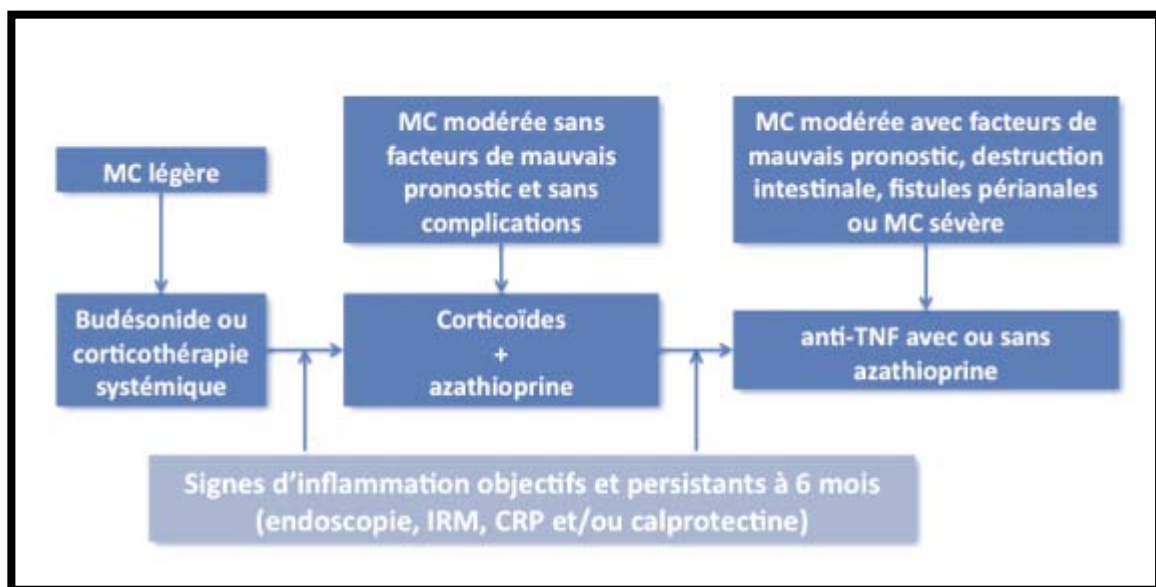
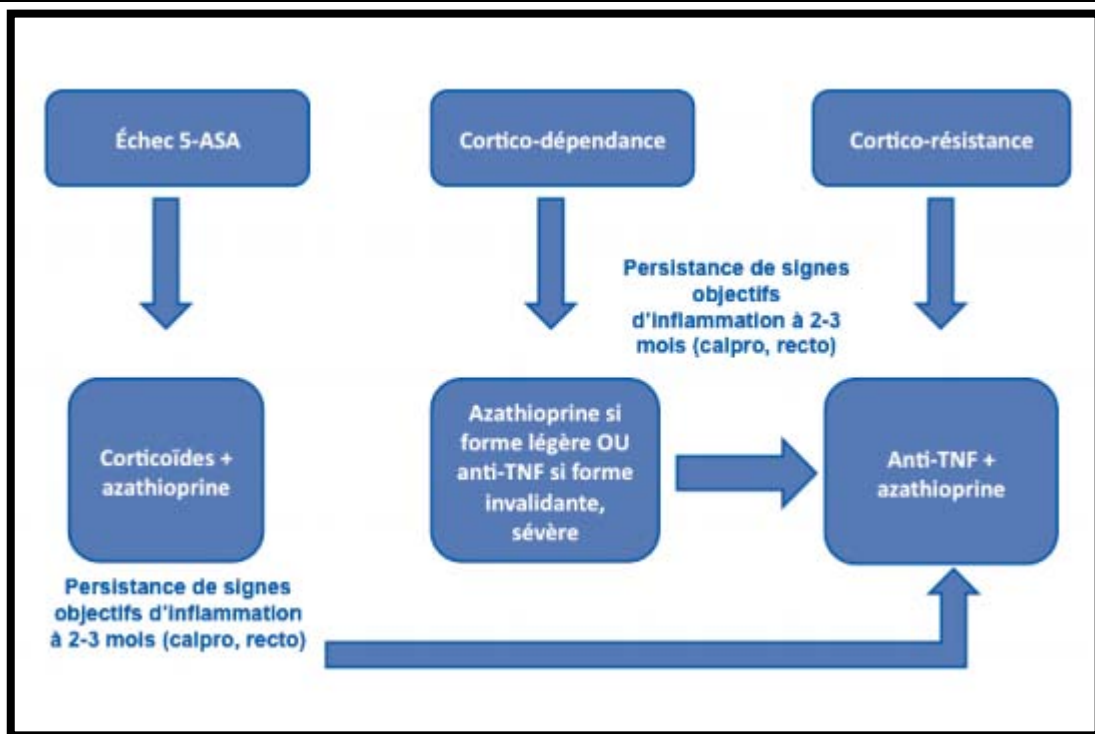


Figure 43 : Proposition d'un algorithme de Prise en charge de la MC

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :



**Figure 44 : Proposition d'un algorithme de Traitement de RCH**

Parmi nos patients ayant présenté des effets indésirables sévères, la biothérapie était indiquée chez 10 patients suivis pour RCH résistante aux traitements conventionnels soit 75 %

### **3. Indications des anti-TNF $\alpha$ pour les manifestations extra-intestinales :**

Les MICI sont des maladies systémiques et les atteintes extra-intestinales sont fréquentes. Elles concernent ou concerneront environ un tiers des patients avec une MICI. Ces manifestations extra-intestinales représentent donc une indication des anti-TNF $\alpha$  pour lesquelles il n'existe le plus souvent pas d'essai contrôlé. Malheureusement, le niveau de preuve est généralement assez faible et repose sur des observations cliniques isolées ou de petites séries de patients. Il faut donc agir au cas par cas. Concernant les « arthrites » associées aux MICI, une prise en charge par un rhumatologue est recommandée sachant que

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

la règle à respecter est la prescription d'un anti-TNF $\alpha$  qui sera efficace à la fois sur l'atteinte digestive et rhumatologique comme le sont l'Infliximab, l'Adalimumab et le Golimumab.

Les anti-TNF $\alpha$  peuvent notamment être efficaces sur les complications ophtalmologiques (uvéite, kératite, etc.) et cutanées (Pyoderma Gangrenosum, érythème noueux, etc.). Le Pyoderma Gangrenosum est probablement la manifestation extra-intestinale pour laquelle nous disposons le plus de données puisqu'il s'agit d'une localisation invalidante pour le patient. Un essai randomisé contre placebo ayant inclus 30 patients avec un Pyoderma Gangrenosum qui était associé à une MICI chez 19 d'entre eux . (48) A deux semaines, le taux de réponse était de 46 % après une perfusion d'Infliximab contre seulement 6 % dans le groupe placebo. A partir de la semaine 2, un traitement par Infliximab était proposé à tous les patients. Une cicatrisation complète des lésions était observée chez 21 % des patients sous Infliximab à la semaine 6. La présence ou non d'une MICI n'influencait pas les résultats.

Dans une revue de la littérature publiée récemment ayant repris les données de 36 patients traités par Infliximab et/ou Adalimumab pour un Pyoderma Gangrenosum compliquant une MICI, le taux de réponse clinique était de 92 % . (49) Alors que les anti-TNF $\alpha$  étaient jusqu'à 2014 recommandés en cas d'échec des corticoïdes et/ou de la ciclosporine, étant donné leur profil d'efficacité et de tolérance, ils sont désormais le plus souvent utilisés en première ligne chez ces patients.

Un grand essai ouvert multicentrique ayant inclus 945 patients avec une maladie de Crohn active traitée par Adalimumab a démontré que parmi les 497 patients avec une ou plusieurs manifestations extra-intestinales, la disparition d'au moins une manifestation extra-intestinale était notée dans 79 % des cas et une disparition complète de l'ensemble des manifestations extra-intestinales dans un cas sur deux . (50)

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

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

Dans notre série parmi les patients ayant présenté des effets secondaires au traitement, 4 cas avaient une MC (soit 10,52%) et 4 cas aussi avaient une RCH ( soit 25% ) associé à une manifestation extra digestive .

Molécule anti-TNF	Efficacité			AMM		
	MC luminale	MC fistulisante	RCH	MC luminale	MC fistulisante	RCH
<b>Infliximab</b> (Rémicade®)	+	+	+	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
<b>Adalimumab</b> (Humira®)	+	+	+	<b>oui</b>	<b>non ;</b> Peut être utilisé dans cette indication selon le consensus ECCO	<b>oui</b>
<b>Golimumab</b> (Simponi®)	Pas de données	Pas de données	+	<b>Non</b>	<b>Non</b>	<b>oui</b>

**Figure 45 : Résumé de l'efficacité et des AMM des 3 anti-TNF $\alpha$  ( Infliximab , Adalimumab , Golimumab ) dans les MICI en 2018 en France**

Avant de débiter une biothérapie, il est important de réaliser un bilan pré-thérapeutique afin de rechercher l'absence de contre indication et de vérifier son calendrier vaccinal, car certains vaccins seront contre indiqués durant le traitement ou d'autres recommandés. Pendant le traitement, il est également important d'avoir une surveillance régulière clinique et biologique.

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

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

### L'interrogatoire, qui vérifie l'absence :

- ✓ Antécédents personnels de cancer solide, hémopathie, lymphome,
  - ✓ Antécédent familial de cancer du sein, de l'ovaire, de polypose colique,
  - ✓ Antécédent personnel ou familial de tuberculose,
  - ✓ Antécédent personnel de sclérose en plaques,
  - ✓ Antécédent personnel d'infection sévère chronique et/ou récidivante (bactérienne ou virale),
  - ✓ Signes d'insuffisance cardiaque,
  - ✓ Vaccination récente avec un vaccin vivant,
  - ✓ Grossesse ou désir de grossesse;
- ❖ L'examen clinique, qui vérifie l'absence de signes orientant vers une infection aiguë ou chronique, une néoplasie, une insuffisance cardiaque décompensée, une maladie auto-immune, une affection démyélinisante.
- ❖ Les examens complémentaires demandés sont :
- ✓ Un hémogramme
  - ✓ Des transaminases
  - ✓ Une sérologie de l'hépatite B, de l'hépatite C et éventuellement VIH, CMV, EBV, HSV.
  - ✓ Des anticorps antinucléaires
  - ✓ Une radiographie du thorax
  - ✓ Recherche de BK dans les crachats
  - ✓ Une intradermo-réaction à la tuberculine (cinq unités); ou un Quantiferon
  - ✓ Un bilan infectieux en fonction des signes cliniques
  - ✓ un avis cardiologique un électrocardiogramme.
  - ✓ Un frottis cervico-vaginal.

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

Les anti TNF $\alpha$  ne semblent pas dénuer d'effets secondaires parce que 27 (50%) patients ont présenté des manifestations bien qu'ils soient majoritairement bénins nous les avons recensées. La notification des effets indésirables a été faite d'après l'étude des dossiers patients, selon les faits rapportés par les patients lors de l'anamnèse avant chaque nouvelle perfusion. Les effets indésirables sous traitement ont été rapportés quelle que soit la pathologie pour laquelle les patients sont traités.

Les anti-TNF $\alpha$  efficaces dans les maladies inflammatoires intestinales chroniques (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab et Golimumab ) semblent avoir le même profil de tolérance .

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

C'est pour cela qu'avant d'envisager un traitement par anti-TNF $\alpha$ , il est prudent de rechercher un foyer infectieux (dentaire, ORL, urinaire) et de rechercher un abcès (en cas de présence de fistule). Il est également recommandé de réaliser un examen gynécologique avec frottis afin d'écartier la présence de papilloma virus. Un examen biologique avec une NFS, un dosage des enzymes hépatiques, associé aux sérologies VIH, VHB, VHC et VZV (après accord du patient) pourra compléter les bilans avant la mise en route d'un traitement anti-TNF $\alpha$ .

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Dans les essais contrôlés randomisés, environ 25 à 40% des patients sous traitement d'entretien par anti-TNF $\alpha$  vont développer des effets indésirables ou une perte de réponse au traitement. Ces évènements surviennent le plus souvent dans les 6 mois suivant l'introduction du traitement (51),

Dans l'étude de Grenoble en 2008 Cent-trois patients inclus dans l'étude (soit 50,0%) ont manifesté des effets indésirables sous traitement par Infliximab, avec une proportion plus importante chez les femmes que chez les hommes (59,6% vs 39,2%). (31)

Dans l'étude de L'hôpital de Mustapha en 2017 : 76 / 272 patients (28%) ont présenté des ES dont 31/130 (23,8%) étaient associés à l'IFX et 45 /142 (31,7%) à l'ADA. (52)

Dans notre étude 27 patients ont présenté au moins un effet indésirable ( soit 50 % de la population étudiée ) ce qui rejoint les données de la littérature résumée dans le tableau si dessous :

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

**Tableau XXXIII : Prévalence des effets indésirables chez les patients sous Anti TNF $\alpha$  (53) (54)**

**(55) (56)**

	<b>Patients sous Anti TNF<math>\alpha</math></b>	<b>Effets indésirables sous Anti TNF<math>\alpha</math></b>	<b>Pourcentage</b>
Etude de M. Timothée Defretin Lille en 2018	165	69	41,8%
Etude du CHU Mustapha ( Algérie ) en 2017	272	76	27,9%
Etude de Dr Daghri Sanae en 2016	38	19	50%
Etude du CHU de Tlemcen Algérie en 2014	10	9	90%
M. Serguini, S.Karoui en 2009	20	3	15%
F.Schnitzler, H.Fidder en 2009	614	210	34,20%
Etude de Grenoble en 2008	206	103	50%
Notre étude	54	27	<b>50%</b>

**1. Complications infectieuses :**

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

(57)

**1.1 Infections à germe banal :**

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

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

intra-abdominal ou ano-périnéal, cellulite, infection urinaire... Il faut alors souligner toute la gravité de ces infections puisque quatre de ces malades sont morts. (58)

Dans la cohorte de Stockholm, 11 cas d'infections sévères ont été rapportés parmi 217 malades traités par Infliximab, dont 2 cas mortels . (59)

Un épisode infectieux banal est survenu chez 29% des patients de l'étude de Dr Daghri Sanae en 2016 soit 11 patients qui recevaient de l'Infliximab dont 5 infections broncho-pulmonaires , 3 pharyngites et 3 sinusites . Ces épisodes ont régressé sous antibiothérapie à large spectre sans avoir d'impact sur la poursuite du traitement. (54)

Dans l'étude du CHU de Mustapha en 2017 Les ES rencontrés étaient représentés le plus souvent par les infections non spécifiques dans 61,84 % (n= 47 /76) (IFX : n= 16/76 ; 21,05 % Vs ADA : n= 31/76 ; 40,79%) . Il s'agissait d'infections bactériennes : respiratoires, urinaires, abcès dentaires, angines, pharyngites, panaris, conjonctivites et otites ; infections virales ( grippe ) et infections fongiques ( n=8 ;

Dans la série de Tlemcen en Algérie en 2014 il y avait un seul cas d'infection soit 10% (de type fongique) qui a régressé sous antibiothérapie.

Dans l'étude de Grenoble en 2008 Des épisodes d'infections virales ou bactériennes pendant l'intercure ont été rapportés par 18% des patients traités (N=37). Ces épisodes ont régressé spontanément ou sous antibiothérapie. Ils ont pu conduire à différer de quelques jours la date de perfusion d'Infliximab prévue. Dans tous les cas ces épisodes ont été sans conséquence pour la suite du traitement.

Un épisode infectieux banal dans notre étude est survenu chez 9 Malades des traités sous forme d'infection bactérienne chez 7 malades ( dont 3 infections broncho pulmonaire , 3 gastroentérite invasive et 1 sinusite ) , infection fongique chez 2 malades , ces épisodes ont

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

régressé spontanément ou sous antibiothérapie. Dans tous les cas ces épisodes ont été sans conséquence pour la suite du traitement .

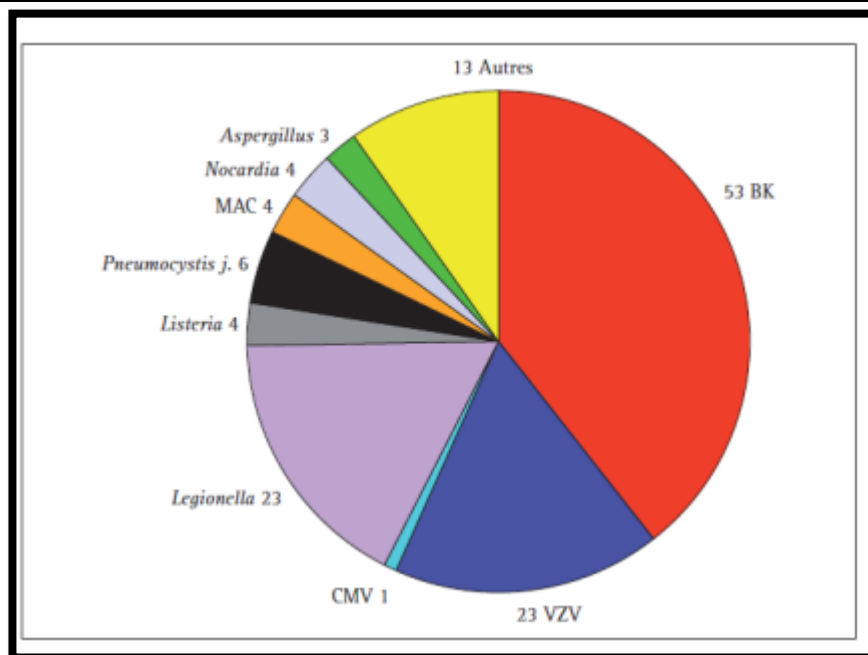
**Tableau XXXIV : Episode infectieux banal chez les patients sous Anti TNF $\alpha$**

	Episode infectieux banal	Total des Patients sous Anti TNF $\alpha$	Pourcentage
Etude du CHU Mustapha ( Algérie ) en 2017	47	272	17,28%
Etude de Dr Daghri Sanae en 2016	11	38	28,95%
Etude du CHU de Tlemcen Algérie en 2014	1	10	10%
Etude de Grenoble en 2008	37	206	18%
Etude de Stockholm en 2004	11	217	5%
Etude de la Mayo Clinic en 2004	41	500	8,20%
Notre étude	9	54	16,67%

### 1.2 Infections opportunistes et Tuberculose :

L'observatoire national français RATIO a colligé entre 2004 et 2007 tous les cas d'infections observées quelle que soit l'indication et le type d'anti-TNF $\alpha$ , ce qui a permis de lister les microorganismes responsables d'IO en France (Figure 46) . (60) plusieurs microorganismes occasionnant des pneumopathies parfois graves ont été détectés chez des malades sous anti- TNF $\alpha$ , au premier rang desquels figure *Legionella pneumophila*. Cependant la tuberculose représentait de très loin la première cause d'IO.

Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :



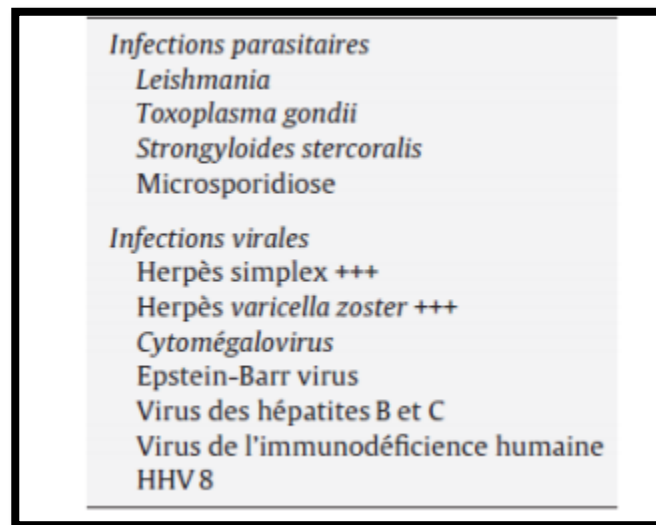
**Figure 46 : Détail des 134 cas d'infection opportuniste observés sous anti-TNF $\alpha$  et déclarés dans l'observatoire français RATIO entre 2004 et 2007 :**

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

Parmi les autres IO recensées, il faut souligner la fréquence des infections virales par les virus du groupe herpes(Figure 47)(HSV, VZV, EBV et CMV)qui sont heureusement plus souvent des réactivations que des primo-infections qui peuvent alors être très sévères ,dix cas de varicelle (n = 7) ou de zona (n=3) chez des patients traités par antiTNf  $\alpha$  (neuf sous Infliximab et un sous Adalimumab) ont été recueillis dans des études faites par l'American Journal of Gastroenterology en 2004 . (61) (62)

Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---



**Figure 47 : Infections opportunistes parasitaires et virales décrites au cours des traitements par anti-TNF $\alpha$  (63)**

Divers champignons sont également responsables d'infections opportunistes chez les patients recevant des anti-TNF $\alpha$ , comme la pneumocystose, les candidoses ou encore l'histoplasmosse (Figure 48). Dans une revue de la littérature des infections fongiques invasives compliquant la prescription d'anti-TNF $\alpha$ , 281 cas ont pu être authentifiés dans Mayo Clinic Proceedings en 2008 Leur pronostic est médiocre, responsable d'un décès dans 32 % des cas. (64)

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

*Infections fongiques*  
*Pneumocystis jiroveci* +++  
*Candida sp* +++  
*Aspergillus fumigatus*  
*Cryptococcus neoformans, Cryptococcus albidus*  
*Histoplasma capsulatum*  
*Coccidioïdomycose*  
*Mucormycose*  
*Blastomycose*  
*Zygomycose*  
*Trichophyton rubrum*  
*Sporothrix schenkii*  
*Prothoteca*

**Figure 48 : Infections opportunistes fongiques décrites au cours des traitements par anti-TNF $\alpha$**

Des cas de réactivations virales sont mentionnés dans l'étude de Grenoble en 2008 Ils sont généralement bénins, comme pour les 19 cas de récurrence herpétique recensés dans l'étude Mais ils peuvent être parfois sévères avec l'apparition de zona pour 4 patients ( soit au total 11,16% ) et parfois très sévères, avec 3 cas de réactivation de tuberculose (soit 1,45% ) . Les patients ayant présenté une réactivation tuberculeuse ont été traités par un traitement antituberculeux curatif et ont nécessité soit une suspension des perfusions de médicament anti-TNF $\alpha$  pendant une durée de 3 mois (N=1) soit un arrêt définitif des traitements antiTNf (N=2).

Dans l'étude du CHU de Mustapha en 2017 la Réactivation d'une tuberculose latente a été notée dans 4 cas (tuberculose ganglionnaire : n=2 ; pulmonaire dont une miliaire : n=2 ) et on a noté aussi dans cette même étude 13 cas d'infections opportunistes répartis comme suite : infections virales : herpes labial (n=9) ,zona (n=3) et œsophagite à CMV (n=1) .

Dans l'étude de Dr Daghri Sanae La tuberculose est apparue chez 4 malades (soit 11 %) sous biothérapies (1 cas de tuberculose pulmonaire , 1 cas de tuberculose miliaire , 1 cas de tuberculose osseuse et 1 cas de méningo-encéphalite tuberculeuse ) .

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Dans notre étude, la tuberculose pulmonaire est survenue chez 1 de nos patients ( soit 1,85%), et 2 infections opportunistes viral type CMV et Herpes Simplex Virus ( soit 3,7%).

### **1.3 Incidence de TBK sous anti-TNF $\alpha$ :**

Le signal d'alarme a été lancé en 2001 par Kaene et al. en rapportant 70 cas de TB survenues sous IFX répertoriés entre 1998 et 2001 par la FDA's AERS (Food and Drug Association's Adverse Event Reporting System). (65) Parmi ces 70 cas, 67 % étaient traités pour polyarthrite rhumatoïde (PR) et 26 % pour maladie de Crohn; et 64/70 TB sont survenues dans des pays de faible endémicité pour la TB. L'intervalle moyen de déclaration de la maladie était de 12 semaines (1-52 semaines).

La TB était extra-pulmonaire et disséminée dans 56 % et 24 % des cas respectivement. Douze décès étaient notés dont 4 directement liés à la TB. Toutes ces données vont être rapidement confirmées par un grand nombre de publications. Elles concernent essentiellement la PR et ont fait l'objet d'une revue systématique par Baronnet et al. (66) En 2011 Cette revue incluant 14 articles a permis de montrer qu'il y avait une augmentation considérable de la TB depuis l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  avec une incidence variant selon les pays d'étude de 9,3 à 449/100 000 PA (patients , année). Le risque de TB chez les patients atteints de PR non traités par anti-TNF $\alpha$  était 2 à 10 fois supérieur à celui de la population générale. Il était encore 2 à 4 fois plus important sous anti-TNF $\alpha$ .

Au cours de la maladie de Crohn, le risque semble similaire même si l'incidence de TB chez les malades sans anti-TNF $\alpha$  n'a pas été bien étudiée . (67) (68)

Dans notre série, 1 seul patient a présenté une tuberculose soit 3,7 sous biothérapie :

Une tuberculose a localisation pulmonaire commune chez un patient de 42 ans ayant une maladie de Crohn était apparue après 6 cures d'Adalimumab à la dose de 40mg/kg se manifestant par l'apparition dans un contexte fébrile d'une toux productive avec expectorations purulentes associée à une dyspnée d'effort stade II de NYHA .L'examen

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

physique trouvait un patient fébrile et la présence de râles crépitant à l'auscultation pleuro-pulmonaire. Le bilan radiologique comprenant une radiographie thoracique montrait une opacité systématisée occupant la moitié supérieure du poumon droit avec bronchogramme aérien (opacité alvéolaire), une opacité hilare à contours irréguliers et un syndrome interstitiel bilatéral fait de micronodules confluents par endroits . La mise en culture des sécrétions ramenées par lavage broncho-alvéolaire révélait la présence de Mycobacterium tuberculosis multisensible. L'évolution était favorable sous quadri antibiothérapie antituberculeuse(ERIPK4) pour une durée de six mois .

Le traitement a été arrêté pendant 3 mois et réintroduit selon le schéma conventionnel d'Adalimumab.

### **2. Cutanées :**

L'utilisation de plus en plus fréquente des biothérapies a pu identifier de nouveaux effets secondaires, dont certains sont qualifiés de « paradoxaux ». On désigne en effet sous le terme d'effet secondaire paradoxal induit par cette classe thérapeutique, l'apparition d'une pathologie habituellement guérie ou améliorée par les anti-TNF $\alpha$ . L'exemple le plus caractéristique est l'apparition sous anti-TNF $\alpha$  d'éruptions psoriasiformes, alors que plusieurs molécules ciblant cette cytokine sont actuellement approuvées et commercialisées dans le traitement du psoriasis en plaque modéré à sévère. (69) D'autres exemples sont l'apparition de vascularites cutanées ou de dermatoses granulomateuses, comme la sarcoidose, quand plusieurs données suggèrent l'importance du TNF-alpha dans la physiopathologie de ces affections et une certaine efficacité thérapeutique des molécules bloquant cette molécule dans ces maladies. (70)

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

### **2.1 Hypersensibilité immédiate :**

Des réactions d'hypersensibilité ont été décrites ainsi que des allergies ; On observe des réactions allergiques immédiates avec l'Infliximab chez 15 à 20% des patients. Ces réactions surviennent au début du traitement, pendant ou dans les deux heures qui suivent la perfusion. Elles se traduisent par de la fièvre, des frissons, des nausées, des céphalées, un prurit, des plaques d'urticaire, une douleur thoracique, une dyspnée, une poussée tensionnelle mais généralement ses réactions restent bénignes dans la majorité des cas.

. Les réactions plus graves à type d'hypotension, de bronchospasme ou d'état de choc sont plus rares celles-ci peuvent engager le pronostic vital (71). Un patient qui a fait un choc anaphylactique ne doit plus recevoir d'Infliximab . (72)

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

L'équipe belge de Louvain a trouvé que : Infliximab est responsable de 17% des réactions d'HSI après la 1<sup>e</sup> perfusion tandis que l'Adalimumab n'est responsable que seulement de 5% sous forme de douleurs et rougeur (73).

Dans l'étude du CHU de Mustapha en 2017 Les réactions d'hypersensibilité immédiate était rares (n=16/252), le plus souvent rencontrés sous IFX que sous ADA .

Dans l'étude de Dr Daghri Sanae en 2016 aucun cas n'a été surélevé .

Dans l'étude de Tlemcen en 2014 3 Cas dont 2 femmes et 1 homme ( soit 30 % ) ont présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate et paradoxalement au données de littérature 2 malades étaient sous Adalimumab .

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

Dans l'étude de Grenoble en 2008 1 seul cas d'hypersensibilité immédiate avec choc anaphylactique sous Infliximab a été mentionné ( soit 0,5% )

Dans notre étude des épisodes d'hypersensibilité immédiates lors de perfusion de traitement ont été rapportés par 4 Malades des traités sous forme d'urticaire étendue + prurit généralisé , ces épisodes ont régressé sous traitement spécifique . Dans tous les cas ces épisodes ont eu des conséquences pour la suite du traitement . Tous nos malades étaient de sexe féminin et sous Infliximab . entre ces 4 malades aussi 3 avaient une Maladie de Crohn ( soit 75% ) , et 1 avait une RCH ( soit 25% ) .

**Tableau XXXV : Episode d'hypersensibilité immédiate chez les patients sous Anti TNF $\alpha$**

	<b>Episode d'hypersensibilité immédiate</b>	<b>Total des Patients sous Anti TNF<math>\alpha</math></b>	<b>Pourcentage</b>
Etude du CHU Mustapha ( Algérie ) en 2017	8	252	6,35%
Etude de Dr Daghri Sanae en 2016	0	38	0,00%
Etude du CHU de Tlemcen Algérie en 2014	3	10	30%
Etude de Grenoble en 2008	1	206	0,5%
Notre étude	4	54	<b>7,40%</b>

### **2.2 Manifestations dermatologiques :**

Les manifestations dermatologiques chez la plupart des patients résultent d'une hypersensibilité retardée . l'apparition des manifestations dermatologiques (chute de cheveux, psoriasis , rush cutanée , réaction locale au point d'injection , lésion eczématiforme ) reste assez fréquente :

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Les réactions locales au point d'injection apparaissent avec les traitements administrés par voie sous cutanée : l'Adalimumab . Ce sont des réactions modérées, transitoires, fréquentes et bénignes qui surviennent en début de traitement et ne durent que quelques jours. Elles s'épuisent après quelques injections. Cela se traduit par un érythème local, des plaques d'urticaires, un prurit, une douleur, une tuméfaction et un saignement au site d'injection . (74)



**Figure 49: Réaction locale au point d'injection chez un patient sous Adalimumab (75)**

Dans notre série, 1 seul patient sous Adalimumab a présenté une réaction au point d'injection.

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

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

La présentation clinique est variable : psoriasis pustuleux avec une prédominance des atteintes pustuleuses palm plantaires dans 52 % des cas / psoriasis vulgaire en plaque, particulier par l'atteinte de zones inhabituelles comme le périnée et les plis inguinaux dans 49 % des cas / et psoriasis en gouttes plus rarement (environ 10%). Des atteintes unguéales sont également possibles et les patients ayant des antécédents de psoriasis développent souvent un psoriasis de morphologie et de localisation différentes . Alors que dans la population générale le psoriasis en plaque est la forme la plus fréquente de la maladie (>80% cas), les psoriasis survenant sous anti-TNF $\alpha$  sont de type pustuleux et les localisations les plus fréquentes sont une atteinte palmoplantaire . Une survenue de novo des manifestations cutanées, en l'absence d'antécédent de psoriasis, est observée dans la majorité des cas . (77) (78)



**Figure 50 :Aspects cliniques des éruptions psoriasiformes sous anti-TNF $\alpha$ . A) Pustulose palmoplantaire. B) Keratodermie palmo-plantaire.C) Atteinte érythémateuse-croûteuse et alopéciant du cuir chevelu. D) Atteinte psoriasiforme inversée touchant les plis. E) Atteinte erythematosquameuse en plaques sur le tronc et les bras (79)**

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Des réactions eczématiformes ont été fréquemment rapportées sous anti TNF $\alpha$ . Les lésions sont plus fréquentes chez la femme et les patients fumeurs, avec une médiane d'apparition après l'initiation du traitement anti-TNF-alpha de six mois (Adalimumab) à 11 mois (Infliximab). (80) On retrouve un terrain atopique ou un antécédent d'atopie chez plus de 44 % des patients pouvant faire évoquer chez certains une réactivation de dermatite atopique. Les localisations sont variables et indépendantes du type de maladie inflammatoire digestive, de l'activité de cette maladie ou du traitement anti-TNF $\alpha$  utilisé

Les lésions peuvent prendre divers aspects cliniques : dyshidrose, eczéma nummulaire, dermatite atopique



**Figure 51: Eruption eczématiforme chez une patiente suivie pour MC survenue sous Infliximab (81)**



**Figure 52 :Lésion eczématiforme apparue sous Adalimumab (82)**

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Un seul cas d'eczéma généralisé sans autres signes associés était rapporté lors de l'étude de Dr Daghri en 2016 soit 2,6 %,survenu chez une patiente suivie pour MC résistante au traitement conventionnel sans antécédents particuliers 2 an après la 9eme cure d'Infliximab .

Six patients inclus dans l'étude (soit 60%) de Tlemcen en 2014 ont manifesté des effets indésirables dermatologiques sous traitement par biothérapie, avec une proportion plus importante chez les femmes que chez les hommes (83.33% vs 25%). Rémicade® semble être la source des manifestations dermatologiques à 80% chez les femmes.

L'étude publié dans la Tunisie médicale 2009 ne trouve qu'un seul cas de rush cutané

Parmi 206 patients 22% développent des signes cutanés essentiellement eczéma, psoriasis, pustules palmoplantaires dont 75% étaient traités par ifx Atteinte des plis, chute des cheveux, chez les malades de crohn sous ifx .

L'équipe belge de Louvain ont trouvé que 20% des patients ont présenté des manifestations dermatologiques.

Dans le GETAID : une série de 85 cas (69 MC) ont développé une dermatose paradoxale sévère induite par anti TNF $\alpha$  dont 73% étaient des femmes qui avaient des antécédents personnels et familiaux de dermatoses inflammatoire .

Dans l'étude du CHU de Mustapha en 2017 Les lésions cutanées étaient rapportées dans 20% des cas (n=15/76) : lésions dyschromiques squameuses (3 cas), Eczéma (2 cas), Keratodermie (2 cas) ; acnés (2 cas), impétigo (1cas), psoriasis (1cas),staphylococcie (1cas);lésions maculo-nodulaires (1cas),dermite séborrhéique (1cas) et la Leishmaniose cutanée (1 cas),

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

Dans l'étude de Grenoble en 2008 Les effets indésirables rapportés sont majoritairement bénins. Ils sont essentiellement des éruptions cutanées locales, eczéma, dermite séborrhéique, bouffée de chaleur ... . 17 cas soit 8,2% ont été rapporté .

Dans notre série de 5 malades ayant présenté des effets indésirables dermatologiques , toutes les Malades étaient de sexe féminin ( soit 100% ) , tandis que parmi ces 5 malades 3 avaient une Maladie de Crohn ( soit 60% ), et 2 avaient une RCH( soit 40% ) . 4 Patientes étaient sous Infliximab et une seule patiente sous Adalimumab .

**Tableau XXXVI : Manifestations dermatologiques chez les patients sous Anti TNF $\alpha$**

	Manifestations dermatologiques
Etude du CHU Mustapha ( Algérie ) en 2017	7,93%
Etude de Dr Daghri Sanae en 2016	2,60%
Etude tunisienne de S.Karoui et M.Serguini en 2009	5%
L'équipe Belge de Louvain	20%
Etude de Grenoble en 2008	8,2%
Notre étude	9,20%

### **3. Hématologiques :**

Il s'agit d'un des effets secondaires le plus fréquent du traitement par biothérapie, il peut amener à une neutropénie, une thrombopénie, une anémie voire même une pancytopenie. Cette complication peut être redoutable et mettre en jeu le pronostic vital du patient notamment en cas de sepsis ou d'hémorragie.

Le TNF $\alpha$  fait partie d'un réseau complexe de cytokines qui contrôle l'hématopoïèse ;il stimule les G-CSF, CSF-1,EPO, SCF et possède une action inhibitrice sur GM-CSF et IL 3;c'est ainsi que l'anti-TNF $\alpha$  pourrait bloquer la différenciation cellulaire . (83)

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Dans l'étude de Dr Daghri Sanae 3 cas ont été trouvés soit 7 % de la population étudiée .

Dans l'étude du CHU de Mustapha en 2017 seulement 2 complications hématologiques ont été signalées

Dans l'étude de TLEMCEM en 2014 , il a été signalé la présence marquée de l'anémie chez 5 malades ( soit 50%); avec une prédominance chez les femmes (83.33%) .

Dans notre étude, 12 désordres hématologiques sont survenus chez nos patients soit une incidence de 22,22% divisés en 9 cas d'anémie ferriprive et 2 cas de neutropénie et 1 seul cas de thrombocytose .

### **3.1 Neutropénie :**

La neutropénie est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles  $<1500/mm^3$  , (84) quand ce dernier est  $< 1000/mm^3$  le risque de développer des infections augmente significativement.

La pathogénèse est inconnue, plusieurs hypothèses ont été émises :la première est que les lymphocytes T pourraient entraîner une neutropénie en supprimant les précurseurs des neutrophiles . (85) (86) La deuxième hypothèse est, comme citée précédemment, l'anti-TNF $\alpha$  peut inhiber la différenciation cellulaire et bloquer l'hématopoïèse entraînant ainsi une neutropénie. La dernière hypothèse est qu'au cours d'un traitement par anti TNF $\alpha$ , se développeraient des anticorps anti neutrophiles et anti granulocytes qui détruiraient les polynucléaires neutrophiles circulants . (87)

Lors d'une étude de Rajakulendran une neutropénie transitoire est apparue chez 14,3% des patients sans prendre en considération l' anti-TNF $\alpha$  utilisé (IFX ADA OU ETA). (88) Ces données ont été confirmées par Hastings qui a rapporté un taux de 18,8% des patients traités par anti-TNF $\alpha$  et qui ont eu au moins un épisode de neutropénie au cours du traitement dont 3 étaient des neutropénies sévères. (89)

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

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

Le premier cas de neutropénie est survenu chez une patiente suivie pour MC fistulissante sous Infliximab .Un taux de polynucléaires neutrophiles de 820/mm<sup>3</sup> était retrouvé lors du bilan biologique systématique réalisé après la 3<sup>ème</sup> cure d'Infliximab. Il n'y avait pas de signes d'infection. L'arrêt transitoire du traitement était suivi d'une bonne évolution clinico-biologique.

Le deuxième cas de neutropénie est apparu chez un patiente suivie pour MC fistulissante, sous Combothérapie (Infliximab associé à un azathioprine). 2 semaines après la 5<sup>ème</sup> cure d'Infliximab, la patiente consultait pour l'apparition d'une asthénie accompagnée de douleurs abdominales le tout évoluant dans un contexte apyrétique, le bilan biologique montrait un taux de polynucléaires neutrophiles à 1126 /mm<sup>3</sup>.Après l'arrêt transitoire du traitement, le taux de polynucléaires neutrophiles a augmenté progressivement pour atteindre en 3 semaines une valeur normale .La réintroduction de l'Infliximab s'est faite sans complications par la suite .

### **4. Neuropathie périphérique et sa gestion :**

La survenue d'effets indésirables neurologiques périphériques sous anti-TNF alpha est une problématique devant laquelle les prescripteurs risquent d'être de plus en plus souvent confrontés, en raison du recule à l'utilisation grandissante de cette famille thérapeutique et aussi grâce à une meilleure sensibilisation à ces effets secondaires.

Il peut s'agir de neuropathies démyélinisantes, de neuropathies périphériques ou de vascularites. Ces manifestations pourraient être isolées ou parfois entrer dans le cadre d'une pathologie dysimmunitaire systémique induite. L'estimation de leur incidence est difficile et le délai de survenue est souvent inférieur à deux ans après le début de l'exposition aux anti-TNF alpha . (90)

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Les neuropathies périphériques peuvent être de différents types: il peut s'agir de mononeuropathie sensitive comme c'est les cas rapportés par Richette et al, (2004) révélant une vascularite nécrosante après introduction d'Infliximab, (91) ou de polyradiculonévrite chronique idiopathique inflammatoire après initiation d'un traitement par anti TNF alpha (Richez et al., 2005) (92) . Tektonidou (2006) a décrit une polyneuropathie axonale sensitive après introduction d'Infliximab . (93) L'étude du Service de médecine Interne hôpital Moulay Ismail à Meknes en 2016 avait objectivé aussi un cas de Poly neuropathie sensitive de type axonale sous Infliximab chez une patiente ayant une RCH , une évolution favorable après réduction de dose à 3mg/kg a été rapporté.

Bien que les anti-TNF soient tous classés dans la même catégorie, le risque de neuropathie et d'autres complications neurologiques varie d'un anti-TNF à l'autre (Ramos-Casals M, 2007) . (94)

A notre connaissance, très peu de cas de neuropathie induite par l'Adalimumab ont été décrits à ce jour. Ce fait pourrait traduire une moindre réactivité immunologique croisée avec l'Adalimumab qu'avec l'Infliximab. Néanmoins, les données publiées restent rares et cette hypothèse doit donc être envisagée avec prudence.

Dans notre étude Un seul malade a présenté une neuropathie périphérique sous biothérapie soit 1,85% : une patiente de 28 ans ayant une rectocolite hémorragique et qui est apparue après 5 cures d'Infliximab. La patiente signalait l'installation rapidement progressive ; aux extrémités des quatre membres ; de fourmillement, de paresthésie à type de picotements avec des dysesthésies sous forme de sensations désagréables et inconfortables. La patiente décrit également des douleurs brûlantes, surtout aux pieds.

Dans ses antécédents, on ne retrouvait pas d'affections neurologiques et n'était pas connue porteuse d'hépatopathie virale C, mais une rectocolite hémorragique avec une polyarthrite périphérique invalidante ( arthralgie + sacroiléite + arthrite )

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Le traitement a été arrêté pendant 2 mois avec traitement spécifique par une corticothérapie et Immunoglobuline et switcher vers Golimumab . l'évolution était très bonne avec disparition de signe clinique de neuropathie périphérique .

### **5. Effets indésirables articulaires ou musculaires :**

Les douleurs articulaires et musculaires sont retrouvées chez 7 cas soit 12,9% dans notre travail représentées essentiellement par Les myalgies, asthénie et douleurs articulaires par contre :

- ❖ M. Serguini et S.Karoui trouvent un seul cas dans leur série ( soit 5% )
- ❖ 21 cas (1.6%) ont présenté des manifestations articulaires dont 62% sont de sexe féminin. pour la série de D. Laharie .
- ❖ 4 cas dans la série de Tlemcen en 2014 soit 40% .
- ❖ Les cas de myalgies, asthénie et douleurs articulaires sont fréquents dans l'étude de Grenoble en 2008 concernant 18,4% des patients .
- ❖ Aucun cas n'a été signalé dans l'étude de Dr Daghri Sanae .

Cependant ces symptômes sont difficiles à distinguer des manifestations de la pathologie elle même.

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

**Tableau XXXVII : Manifestations articulaires ou musculaires chez les patients sous Anti TNF $\alpha$**

	Manifestations articulaires ou musculaires
Etude du CHU de Tlemcen Algérie en 2014	40%
Etude tunisienne de S.Karoui et M.Serguini en 2009	5%
La Série de Laharie	1,6%
Etude de Grenoble en 2008	18,4%
Notre étude	12,9%

### **6. Nausée et vomissement :**

L'effet de la biothérapie sur le tractus gastro-intestinal se manifeste fréquemment sous forme des nausées et vomissements .

Cinq patients (soit 9,2%) se plaignent de nausées et de vomissements, notre résultat semble être très élevé par rapport a l'étude de Anne-Flore MARTIN dans l'étude de Grenoble en 2008 : 4 cas de nausées et vomissements soit (1,9%) . Cela peut être dû au nombre réduit de notre série.

### **7. Les céphalées :**

3 patients disent qu'ils souffrent de céphalées après l'injection du traitement soit (5,5%).

Elles sont présentes seulement chez les femmes porteuses de la maladie de Crohn . Ces résultats semblent identiques en comparant avec l' étude faite dans le CHU de Grenoble en 2008 et qui trouve seulement 4.4 %(9 cas) avait des céphalées. Ces effet secondaires apparaissent dans les 24H après l'injection, et persistent au maximum 48H. On remarque aussi que toutes les patientes étaient traitées par Remicade® . (95)

## **8. Autres effets indésirables rares :**

### **8.1 Auto anticorps et lupus induit :**

Dans l'ensemble des essais thérapeutiques avec l'Infliximab, 44 % des malades ont développé de novo des anticorps anti-nucléaires et 22 % des anticorps anti-DNA double brin . Trois malades ont développé des signes cliniques de lupus induit. La prise concomitante d'un immunosuppresseur était associée à une fréquence moindre d'anticorps. Dans une étude ouverte, 7 % de 116 malades avec MC avaient des anticorps antinucléaires avant de débiter un traitement par Infliximab. (96) Ce pourcentage s'élevait à 50 % sous traitement, le plus souvent après 1 ou 2 perfusions. Le taux d'anticorps montait au cours du temps chez 60 % des malades ; parmi 39 malades ANA positifs, 44 % avaient des anticorps anti-DNA double brin et 20 % des anticorps anti-histone. Seuls 2 malades ont développé des signes cliniques de lupus régressant à l'arrêt du traitement. En pratique, la présence d'anticorps anti-nucléaires n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement chez un malade ne présentant pas de signes cliniques de lupus . (97)

### **8.2 Néoplasies :**

Plusieurs cas de cancers et de lymphomes ont été rapportés chez des malades atteints de MC traités par Infliximab . La plupart était également sous immunosuppresseurs et l'imputabilité de l'Infliximab n'a pas été établie. (98) (99)

La fréquence des néoplasies dans les essais cliniques et dans l'expérience « postmarketing » n'est pas supérieure à celle attendue . La survenue des carcinomes baso-cellulaire et spino-cellulaire au cours du traitement par anti-TNF $\alpha$  est sujette à de nombreuses controverses. Des cas ont certes été rapportés, en général dans les premiers mois de traitement, mais il n'existe pas d'étude épidémiologique bien conduite avec un recul suffisant permettant d'apprécier ce risque . (100) Par contre, il faut insister sur la nécessité d'un suivi de ces patients et sur la nécessité d'un examen cutané préalable à la mise sous antiTNf, afin de procéder à l'éventuelle exérèse d'une lésion suspecte .

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

### **8.3 Insuffisance cardiaque :**

Un essai clinique a été mené aux Etats-Unis afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'Infliximab chez des malades souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. Les résultats de cet essai ont montré une aggravation chez les malades ayant reçu l'Infliximab. L'Infliximab est à présent contre-indiqué chez les malades présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère (classes III-IV de la classification de la New York Heart Association) . (101)

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

## **VIII. Effets indésirables de la Combothérapie (Biothérapie + immunosuppresseurs) :**

### **1. Efficacité de la Combothérapie :**

Les études ont démontré que l'association d'un immunosuppresseur type azathioprine à l'Infliximab réduisait significativement la formation d'anticorps anti-infliximab et augmentait significativement le taux sanguin d'Infliximab. (102)

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

Dans la pratique clinique, l'Adalimumab et le Certolizumab sont généralement prescrits en monothérapie. (103)

Pour l'Infliximab, les résultats de l'étude internationale SONIC plaident en faveur de l'association anti-TNF $\alpha$ -azathioprine dans le traitement de la MC. En effet, chez les patients atteints d'une MC modérée à sévère, naïfs de tout traitement immunosuppresseur, l'étude a

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

montré que l'association Infliximab–Azathioprine, était plus efficace que l'Infliximab seul pour induire une rémission sans corticoïdes (aux semaines 26 et 50) . (104)

A l'inverse, l'analyse des principaux essais randomisés contre placebo sur l'Infliximab dans la MC (essais ACCENT 1 et 2) et la RCH (essais ACT 1 et 2) a montré que les taux de réponse et de rémission clinique, de fermeture de fistules et d'hospitalisations étaient similaires à un an chez les patients recevant ou non un immunosuppresseur en association avec l'Infliximab . (105) (106)

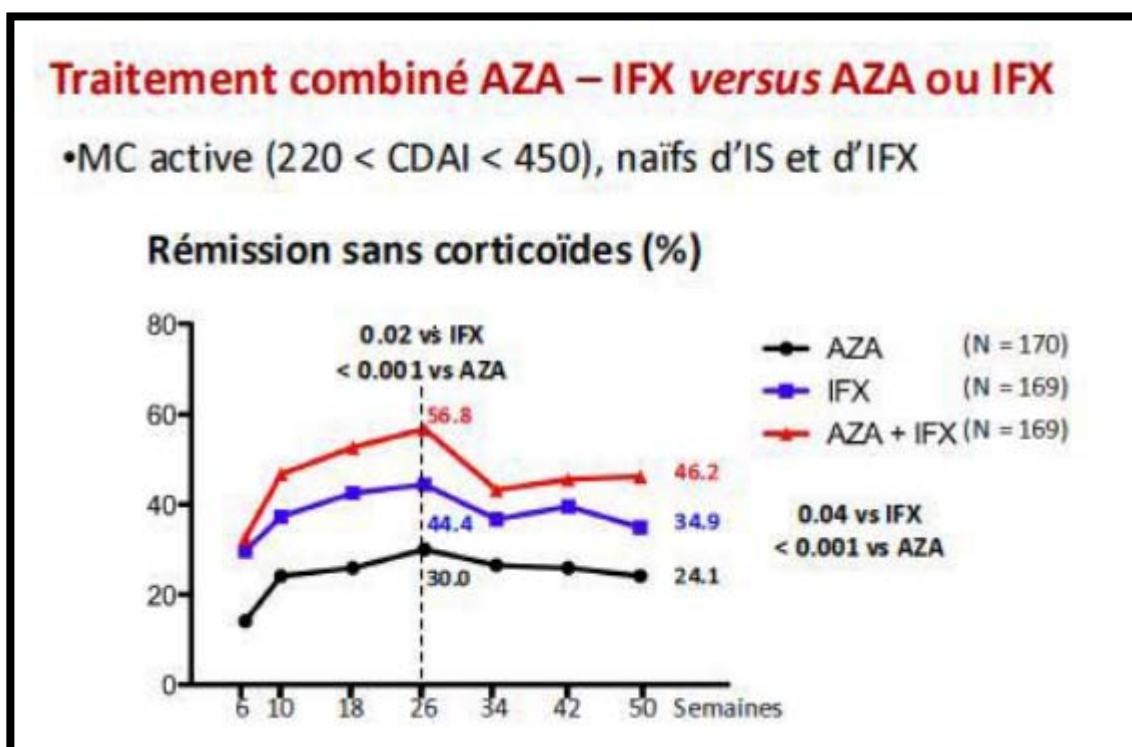


Figure 53 : :Traitement combiné azathioprine–Infliximab versus azathioprine ou Infliximab (107)

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

### **2. Risques de la combothérapie :**

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

#### **2.1 Infections :**

En cas de combothérapie, une première étude rétrospective monocentrique de la Mayo Clinic avait attiré l'attention sur une augmentation de 14 fois du risque d'infection opportuniste en cas de bithérapie . Mais, cette étude trop souvent citée a de nombreuses limites méthodologiques: son effectif est limité, le nombre d'événement restreint, mélangeant des infections sévères et bénignes, et seuls 11 des 200 malades inclus recevaient une combothérapie. (108)

Plus récemment, le registre prospectif américain TREAT qui a évalué la sécurité de l'emploi à long terme de l'Infliximab chez des patients atteints de MICI, observait une légère augmentation du risque d'infection sévère sous Infliximab . (109) Le risque n'était pas plus important en cas d'association à un immunosuppresseur. Il faut souligner que la mortalité et le risque d'infection sévère était principalement associés à la corticothérapie ainsi que la prise de narcotiques. Une analyse combinée des essais randomisés ayant évalué un traitement par Infliximab dans la MC et la RCH aboutit aux mêmes conclusions . (110) Le risque infectieux, en particulier d'infection opportuniste, est ainsi augmenté en cas de combothérapie par rapport à l'absence de traitement mais n'est pas augmenté par rapport à l'utilisation d'une monothérapie par immunosuppresseur ou anti-TNF $\alpha$ .

#### **2.2 Cancer et lymphome :**

Une augmentation du risque de développer un lymphome sous anti-TNF $\alpha$  a été rapporté dans une méta-analyse récente (SIR = 3,23 ; IC 95 % [1,5-6,9]) bien que le risque absolu reste faible (6,1/10 000 patient-années). (111) En outre, la plupart des patients inclus dans cette méta-analyse étaient ou avaient été exposés aux Thiopurines

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

dont le risque accru de lymphome est clairement établi par la cohorte française CESAME . Il est important de noter que dans la cohorte CESAME (112) cette augmentation du risque était âge-dépendante.

Un rapport récent de la Food & Drug Administration (FDA) confirme l'augmentation du risque de lymphome en cas de combothérapie en lien principalement avec la prise d'une Thiopurine . (113)Par ailleurs, une étude sur le registre national américain des vétérans observait que le sur-risque de lymphome sous azathioprine était temps-dépendant, augmentant en particulier après 2-3 ans de traitement au cours de la RCH . (114) Chez le sujet jeune de sexe masculin, en dépit d'un risque absolu faible, le risque de développer un lymphome T hépatosplénique est plus important .Ce type de lymphome peut cependant survenir à tout âge, les cas recensés allant de 12 à 74 ans. La survenue de cette entité mortelle a été principalement décrite après un minimum de 1 an, mais le plus souvent après 4 ans de combothérapie .

## **IX. Surveillance et prévention :**

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

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

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

### **1. Surveillance clinique :**

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

Un suivi dermatologique est requis chez les malades recevant un traitement anti-TNF $\alpha$  pour deux raisons : un risque accru de cancer cutané, qu'il soit mélanocytaire avec les anti-TNF $\alpha$  ou bien non mélanocytaire en cas d'association avec les thiopurines et, un risque de manifestations cutanées paradoxales à type d'eczéma et/ou de psoriasis. (115) Il est recommandé de réaliser régulièrement un examen du tégument et d'informer le patient sur la nécessité de consulter un dermatologue lors de l'apparition de lésions cutanées.

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

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

## **2. Surveillance biologique :**

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

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

La protéine C-réactive (PCR) est un marqueur systémique et non spécifique d'inflammation. Chez un patient ayant une PCR élevée avant le début des anti-TNF $\alpha$ , sa normalisation est un marqueur d'efficacité et son augmentation un signe de récurrence ou de contrôle insuffisant de l'inflammation intestinale. La persistance d'une PCR élevée sous anti-TNF $\alpha$  est associée à un risque de perte de réponse et traduit probablement une réponse thérapeutique insuffisante avec la persistance de lésions muqueuses ou pariétales faisant courir un risque de destruction intestinale. La PCR peut être également considérée comme un marqueur prédictif de rechute. Sa performance est moindre que celle de la calprotectine fécale, mais cette dernière étant hors nomenclature, il est difficile de l'utiliser en routine. (116).

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

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Il n'existe à l'heure actuelle aucune indication à doser les concentrations sériques d'Infliximab ou d'Adalimumab ou les anticorps anti-anti-TNF. Il n'existe aucune indication à surveiller les anticorps anti-nucléaires fréquemment positifs en cours de traitement sans conséquence connue. La survenue inexpliquée d'une symptomatologie articulaire et/ou cutanée peut nécessiter leur dosage compte tenu du risque de lupus induit.

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

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

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



## *Conclusion*



## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Les MICI sont des pathologies digestives chroniques, fréquentes, graves et invalidantes. Des progrès importants ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des MICI. Ils ont permis le développement de nouvelles molécules et une avancée considérable dans la prise en charge des patients. Ces molécules ne sont pas dénuées de risques, notamment infectieux, et leur utilisation nécessite une surveillance rigoureuse et répétée des patients.

Ces molécules, qui ont permis d'améliorer la qualité de vie des patients tant sur le plan physique que psychologique, possèdent de nombreux effets indésirables dont certains sont paradoxaux.

Dans notre série, les indications des biothérapies étaient dominées par l'échec ou la résistance au traitement conventionnel dans la MC ainsi que la RCH. L'incidence des effets secondaires dans notre population était proche de celle rencontrée dans la littérature. Les incidents infectieux notamment banals et la tuberculose, cutanés et hématologiques sont les plus fréquemment rencontrés. La conduite à tenir varie en fonction du type d'effets secondaires et l'évolution est le plus souvent favorable après l'arrêt du traitement. La survenue de ces incidents ne semble pas être affectée par le type de la molécule.

Malgré l'évocation de plusieurs hypothèses, le mécanisme d'action reste encore inconnu à ce jour. Les études faites récemment insistent sur le dépistage systématique d'une infection conformément aux recommandations en vigueur lors du bilan pré thérapeutique afin de réduire voire d'annuler la fréquence des événements infectieux qui sont sévères dans la majorité des cas. Ainsi que de réaliser un contrôle clinique et biologique bien codifié et rapproché afin de contrôler l'efficacité du traitement et l'absence d'effet secondaire.

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



# *Annexes*



## Annexes :

### Annexe I : FICHE D'EXPLOITATION

#### 1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES:

- NOM:
- Age:
- SEXE: M  F
- AGE: an
- Poids: s Taille: m
- IMC:

#### 2. ANTECEDENTS:

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

#### 3. LA MALADIE INTESTINALE:

MC  RCH  CI

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

- **Diagnostic de la maladie :** Début des symptômes :  
Date du diagnostic:
  
- **Topographie des lésions:** Colique Segmentaire   
Distale   
Pancolite   
Ileocolique  Iléale ou Iléocæcale   
Anopérinéale
  
- **Activité de la maladie:**  
Poussée :  Modérée  Légère  Nombre de poussées par an:  
Colite aigue grave : Oui  Non   
Complications:  Non  Lesquelles:.....
  
- **Manifestations extra-intestinales:**  
Arthralgies  Arthrite   
Sacro-iléite  Uvéite   
Erythème noueux  Autres:
  
- **Biologie:**  
Hb: g/dl  
VS:  
  
mm  
Albumine: g/l CRP: mg/l  
GB: /mm<sup>3</sup>

### **4. INDICATION DE LA BIOTHERAPIE:**

- **Maladie de crohn:**
  - Maladie active intolérante aux traitements conventionnels
  
  - Maladie fistulisante

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

- Maladie avec manifestations articulaires sévères
- MAP

➤ **RCH :**

- Maladie résistante aux traitements habituels

➤ **Colite aigüe grave corticorésistante :**

**5. BILAN PRE THERAPEUTIQUE :**

Sérologies

Virales

:HVB

HVC

HIV

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

Radio des Poumons

- Prélèvement Vaginal:
- Examen dermatologique:

**6. MODALITES DU TRAITEMENT :**

✓ **Traitement d'attaque:**

Infliximab(Remicade)	Infliximab ( Résima*)	Adalimumab (Humira*)
Sem0 <input type="checkbox"/>		Jour 1 <input type="checkbox"/>
Sem2 <input type="checkbox"/>		Jour15 <input type="checkbox"/>
Sem6 <input type="checkbox"/>		

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

Infliximab Adalimumab

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

✓ **Réponse au traitement**

**À S12**

Absente  Partielle  Satisfaisante

**Réponse prolongée**

Absente  Partielle  Satisfaisante

**7. EFFETS INDESIRABLES:**

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

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

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

✓ **Nature de l'effet:**

• Infectieux:

- Origine :Bactérienne  Virale  Parasitaire  Mycosique

- Siège : Pulmonaire  Urinaire  Collection profonde  Sepsis

-Autres:\_\_\_\_\_

- Germe responsable:\_\_\_\_\_

• Hématologiques:

-Leucopénie :GB:\_\_\_\_\_E/mm<sup>3</sup> ;

-Neutropénie: PNN:\_\_\_\_\_E/mm<sup>3</sup>

-Lymph:\_\_\_\_\_E/mm<sup>3</sup>

-Anémie :Hb:\_\_\_\_\_g/dl

-Thrombopénie:\_\_\_\_\_E/mm<sup>3</sup>

-Pancytopénie : Hypoplasie  Aplasie médullaire

- Cutanés :Eruption  Eczéma  Pyoderma Gangrenosum

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

Autres : NON

OUI

si oui préciser

- Syndrome pseudo-grippal :  Myalgies  Arthralgies
- Décès:
- Néoplasiques : Lymphome  Autres: \_\_\_\_\_
- Céphalées  Autres: \_\_\_\_\_

**8. CONDUITE A TENIR:**

- Arrêt du traitement
- Diminuer à dose maximale tolérable
- Arrêt puis réintroduction
- Switcher par une autre molécule: \_\_\_\_\_
- Traitement spécifique à préciser :


**9. EVOLUTION APRES ARRET DUTRAITEMENT**

- Durée de la résolution de l'effet indésirable après arrêt du traitement : \_\_\_\_\_ jours
- Si réintroduction délai de réintroduction :
- Traitement préconisé après arrêt définitif de la biothérapie ( en cas d'arrêt définitif) :

**Annexe II : les Mesures indispensables avant de débuter un traitement anti TNF au cours des MICI**

## Check list

avant de débuter un traitement anti-TNF $\alpha$  au cours d'une MICI

Nom du patient : .....

Date : .....

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

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

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

### Références :

1. JF Rahier *et al.* European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009;3(2):47-91
2. Résumé des caractéristiques du produit Rémicade®.
3. Résumé des caractéristiques du produit Humira®.
4. Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNFalpha. AFFSAPS (juillet 2005).
5. Test de détection de la production d'IFNγ pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Haute Autorité de santé/Service évaluation des actes professionnels/Décembre 2006.
6. Recommandation concernant la grippe H1N1 au cours des MICI (10 Novembre 2009). GETAID/SNFGE.
7. Actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur l'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v. 28 Octobre 2009; Haut Conseil de la santé publique.
8. www.lecrat.org

Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

**Annexe III : Indice de best ou CDAI (crohn's disease activity index)**



NOM :  
DATE :

**CDAI**

(Fiche de calcul médecin, à remplir à partir du questionnaire patient sur les 7 jours précédents)

Date du 1<sup>er</sup> jour de recueil [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

1 : Nombre de selles liquides ou très molles [ ] [ ] [ ] [ ] X2 = [ ] [ ] [ ] [ ]

2 : Douleurs abdominales [ ] [ ] [ ] [ ] x5 = [ ] [ ] [ ] [ ]  
(0= aucune ; 1= légères ; 2= moyennes ; 3= intenses)

3 : Bien être général [ ] [ ] [ ] [ ] x7 = [ ] [ ] [ ] [ ]  
(0= bob ; 1= moyen ; 2= médiocre ; 3= mauvais, 4= très mauvais)

4 : Autre élément lié à la maladie [ ] [ ] x20 = [ ] [ ] [ ] [ ]  
Compter 1 pour chaque élément présent (à souligner)  
Arthrite, arthralgie  
Uvérite, iritis  
Stomatite aphteuse  
Erythème noueux, pyoderma gangrenosum  
Fièvre > 38° dans la dernière semaine  
Fissure, fistule anale, abcès anal ou périrectal  
Autre fistule

5 : Prise d'antidiarrhéiques (0 : non, 1 : oui) [ ] [ ] X4= [ ] [ ] [ ] [ ]

6 : Masse abdominale (0 : non, 2: douteuse, 5 : certaine) [ ] [ ] X10= [ ] [ ] [ ] [ ]

7 : Hématocrite : [ ] [ ] [ ] %  
Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : 47-Hte= [ ] [ ] [ ] X6 = [ ] [ ] [ ]  
Femmes : 42-Hte= [ ] [ ] [ ]

8 : Poids :  
Poids théorique [ ] [ ] [ ] [ ] - Poids actuel = [ ] [ ] [ ] [ ] X100= [ ] [ ] [ ] [ ] X1= [ ] [ ] [ ] [ ]  
Poids théorique [ ] [ ] [ ] [ ]

**TOTAL**

**CDAI= [ ] [ ] [ ] [ ]**

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---



NOM PRENOM :  
POIDS :  
DATE :

RELEVÉ QUOTIDIEN SUR 7 JOURS DES ÉLÉMENTS CLINIQUES DU CDAI

	7 jours précédents la prochaine consultation						
Date							
Nombre de selles liquides ou très molles							
Douleurs abdominales (0 : aucune, 1 : légères, 2 : moyennes, 3 : fortes)							
Bien être général (0 : bon, 1 : moyen, 2 : médiocre, 3 : mauvais, 4 : très mauvais)							

Remplir chaque jour au coucher en tenant compte des 24 heures précédentes

**Annexe IV : classification de True love et Witt**

Date [ \_\_ / \_\_ / \_\_ ]

Initiales patient [ ] [ ] / [ ] [ ]

**Recueil du score de Truelove et Witts**  
(À remplir par le médecin lors de la consultation)

Sévérité de la poussée	Sévère	Modérée	Légère
Nombre d'évacuations sanglantes /jour (A)	>5	Entre 4 et 5 =	<5
Température vespérale	>37,5 °C en moyenne sur 4j >37,8 °C 2 j/4	fièvre légère et inconstante	absence de fièvre
Fréquence cardiaque	≥ 90 /mn	entre 60 et 90 /mn	absence de tachycardie
Taux d'hémoglobine	≤ 75% de la normale	> 75% de la normale	normale
Albuminémie < 35 g/L	Oui		
<b>Total Score</b>	[ ] [ ] [ ]	[ ] [ ] [ ]	[ ] [ ] [ ]

Critère de Oxford modifiés :

> 5 selles sanglantes (A) **et** un des 4 autres critères **ou** albuminémie < 35 g/L

*Truelove SC, Witts LJ : Cortisone in ulcerative colitis; Final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2:1041-1048. Chapman RW, et al. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. Gut 1986; 27: 1210-2.*



# *Résumés*



**RESUME**

Thèse : Tolérance des Biothérapies chez les patients suivis pour Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Auteur : ELKIASSI Marouane

Mots clés : biothérapie-anti TNF $\alpha$  – MICI-maladie de Crohn-rectocolite hémorragique-effets secondaires.

**Introduction :** Les MICI sont des pathologies digestives chroniques, fréquentes, graves et invalidantes. Leurs différentes manifestations, digestives et extra-digestives, nécessitent une prise en charge pluri-professionnelle adaptée à chacun des patients. Les anti-TNF représentent aujourd'hui une arme thérapeutique incontournable dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'Intestin (MICI). Leur efficacité à court et à long termes a été largement démontrée dans la littérature. Néanmoins Les Anti TNF $\alpha$  ont une efficacité variable qui s'expliquerait par une proportion non négligeable d'arrêt du traitement suite à la survenue d'effets secondaires. Le but de notre travail est d'étudier l'incidence des différents effets secondaires survenus chez les patients ayant une MICI sous biothérapie, leur gestion et insister sur leur prévention.

**Patients et Méthodes :** Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers médicaux de 54 patients atteints de MICI ayant reçu un traitement par anti-TNF du service d'Hépatogastro-entérologie à l'Hôpital Med VI de Marrakech entre le 01/01/2013 et le 30/06/2018. Un bilan pré-thérapeutique exhaustif a été réalisé systématiquement chez tous les patients. Un contrôle clinique et biologique a été effectué systématiquement avant chaque administration thérapeutique à la recherche en particulier d'un évènement indésirable. Les Effets secondaires ont été classés en plusieurs catégories : réactions d'hypersensibilité

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

immédiates , complications dermatologiques , complications infectieuses, neurologiques, hématologiques, néoplasiques et cardiaque ...

**Résultats :** Durant cette période , 54 patients ont pu être traités par biothérapies, représentant 32,14% de l'ensemble des patients MICI. Nous avons observés 27 patients ayant des effets secondaires soit une incidence de 50% . Les effets indésirables sévères infectieux spécifiquement la tuberculose étaient apparus chez 1 patiente soit une incidence de 1,85 % ( tuberculose pulmonaire ) 2 cas d'infection viral sévères ont été remarqué dont un cas d'HSV et un cas de CMV soit 3,7% , les infections banals sont survenus chez 9 malades soit 16,66% , hématologiques chez 12 patients soit 22,22%( dont 9 anémie ferriprive 2 neutropénies et une thrombocytose ) et cutané sous forme d' hypersensibilité immédiate (urticaire étendue + prurit généralisé ) chez 4 patients soit 7,4% , autres manifestations dermatologiques type eczéma , psoriasis , rougeur au point d'injection ont été manifesté chez 5 de nos patients soit 9,2% . un cas de neuropathie périphérique soit 1,85% a été aussi rapporté . d'autres manifestations bénignes type articulaires et musculaires , céphalées , nausées et vomissements ont été mentionnés même si ces symptômes sont difficiles à distinguer des manifestations de la pathologie elle même .

La survenue de l'effet indésirable a abouti à un traitement spécifique sans arrêt de traitement AntiTNF chez 12 malades ( soit 44,44%). 7 Malades ( soit 25,93% ) ont du arrêté le traitement puis réintroduit après un délai variable , 7 Malades aussi ( soit 25,93% ) ont subi un Switch de traitement . Tandis qu'un seul malade ( soit 3,7% ) était obligé d'arrêter le traitement de façon définitif .

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

**ABSTRACT**

**Thesis :** Tolerance of biological therapy in patients followed for chronic inflammatory bowel diseases

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

**Introduction :** IBD is a common, serious and disabling chronic digestive disease , Their different manifestations, whether digestive and extra-digestive, require a multi-professional care tailored to each specific patient. Anti-TNFs are now an essential therapeutic weapon in the management of inflammatory bowel disease (IBD). Their effectiveness in both the short and long term has been demonstrated in various literature . However Anti TNF $\alpha$  have a variable results depending on the patient which in many cases can be explained by the significant number of discontinued treatment in patients that experience side effects . The purpose of our work is to study the different side effects occurring in patients under biotherapy, the management of these side effects and their prevention.

**Materials and Methods :** We retrospectively analyzed the medical records of 54 IBD patients who received anti-TNF treatment in the Hepato-Gastroenterology Department of Med VI Hospital in Marrakech between 01/01/2013 and 30/06 / 2018. An exhaustive pre-therapeutic assessment was performed systematically in all patients. A clinical and biological control was carried out systematically before each therapeutic administration to search for an undesirable reactions . Side effects were classified into several categories including immediate hypersensitivity reactions, dermatological complications, infectious, neurological, haematological, neoplastic and cardiac complications .

**Results:** During this period, 54 patients were treated using biotherapies, representing 32.14% of all IBD patients in the study . We observed 27 patients with side effects which represents of 50% of the cases . Severe side effects specifically infectious tuberculosis had

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

occurred in 1 patient , 1.85% (pulmonary tuberculosis) 2 cases of severe viral infection were noted including one case of HSV and one case of CMV representing 3.7 % of the patients, Common infections occurred in 9 patients (16.66%) , hematologic in 12 patients ( 22.22%) which included 9 iron deficiency anaemia , 2 neutropenia and thrombocytosis . Skin in the form of immediate hypersensitivity (extensive urticaria + generalized pruritus) ) was found in 4 patients (7.4%). other dermatological manifestations such as eczema, psoriasis, redness at the injection site were manifested in 5 of our patients (9.2%) and one case of peripheral neuropathy was reported , which represents 1.85% of patients. Other benign manifestations such as joint and muscle pain , headache, nausea and vomiting were also reported even though these symptoms are difficult to distinguish as side effects of the biotherapy treatment vs manifestations of the pathology itself.

As a result of these side effect , a tailored treatment without discontinuing AntiTNf was prescribed to 12 patients (44.44%). the treatment was discontinued and then reintroduced after a certain delay in 7 Patients (25.93%) while the treatment was completely switched for 7 patients (25.93%) . Only one patient (3.7%) was obliged to stop treatment definitively.

**Conclusion:** Published studies particularly insist on recommending a comprehensive health assessment prior to biotherapy treatment and regular checkups and a biological monitoring during the treatment period to prevent the occurrence of complications .

## ملخص

**العنوان :** تفاعل المرضى المصابين بأمراض الالتهابات المعوية المزمنة مع الأدوية الحيوية .

**كلمات البحث:** العلاج البيولوجي، عوامل التنخر الورمي ، الآثار الجانبية، داء الكرون، التهاب القولون التقرحي

**مقدمة :** يعتبر مرض التهاب الأمعاء المزمن من الأمراض المستعصية و المزمنة في الجهاز الهضمي حيث تتطلب مظاهرها المختلفة داخل الجهاز الهضمي وخارجه رعاية متعددة الاختصاصات تتناسب و حالة كل مريض.

تعد موانع عامل نخر الورم الآن سلاحًا أساسيًا في معالجة مرض التهاب الأمعاء المزمن. وقد أثبتت فعاليتها على المدى القصير والطويل . رغم هذا تتميز مضادات عامل التنخر الورمي بفعالية متغيرة والتي قد يمكن تفسيرها بنسبة كبيرة بحدوث توقف عن العلاج الناتج عن ظهور آثار جانبية.

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

**المرضى والأساليب :** قمنا بتحليل بأثر رجعي السجلات الطبية ل 54 مريض مصابين بمرض التهاب الأمعاء المزمن الذين تلقوا العلاج بمضادات عامل التنخر الورمي بمصلحة الجهاز الهضمي بمستشفى محمد السادس بمراكش في الفترة الممتدة بين 2013/01/01 و 2018/06/30 . تم إجراء تقييم شامل قبل العلاج على جميع المرضى و تم إجراء أيضا مراقبة سريرية وبيولوجية بشكل منهجي قبل كل حصة علاجية بحثاً عن حدث غير مرغوب فيه. تم تصنيف الأعراض الجانبية إلى عدة فئات: تفاعلات فرط الحساسية الفورية ، المضاعفات الجلدية ، المعدية ، الأمراض العصبية ، أمراض الدم ، الأورام والقلب ...

**نتائج :** خلال هذه الفترة ، تم علاج 54 مريضاً بالعلاج الحيوي ، يمثلون 32.14 ٪ من جميع مرضى التهاب الأمعاء المزمن . لاحظنا ظهور 27 مريضاً يعانون من آثار جانبية أي ما يمثل نسبة 50 ٪ . حدثت آثار جانبية حادة تهم و بشكل خاص داء السل لدى مريض واحد ما يمثل 1.85 ٪ (مرض السل الرئوي) وقد لوحظت حالتان للعدوى الفيروسية الشديدة بما في ذلك حالة واحدة من فيروس الهربس وحالة واحدة من فيروس المضخم للخلايا ما يمثل 3.7 ٪ . حدثت التهابات شائعة لدى 9 مرضى (16.66 ٪) ، أمراض الدم لدى 12 مريضاً (22.22 ٪) ، (بما في ذلك 9 فقر الدم بسبب نقص الحديد قلة العدلات وكثرة الصفيحات الدموية) ، وأمراض الجلد في شكل فرط الحساسية الفوري (الشرى الشامل + الحكة المعممة) لدى 4 مرضى ما يمثل 7.4 ٪ ، أما المظاهر الجلدية الأخرى مثل الأكزيما والصدفية واحمرار في موقع الحقن فقد تجلت لدى 5 من مرضانا (9,2٪) . كما تم ذكر حالة اعتلال عصبي محيطي بنسبة 1.85 ٪. بالإضافة إلى مظاهر حميدة أخرى مثل ألم المفاصل والعضلات والصداع والغثيان والقيء على الرغم من صعوبة تمييز هذه الأعراض عن مظاهر الأمراض نفسها .

## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

أدى ظهور الآثار الجانبية إلى علاج خاص دون التوقف عن العلاج بمضادات عامل التثخن الورمي لدى 12 مريض (44.44٪). 7 مرضى (25.93٪) توقفوا عن العلاج وأعيد إدخاله بعد مدة م عينة، وخضع 7 مرضى (25.93٪) أيضا لعلاج التبديل. بينما اضطر مريض واحد فقط (3.7٪) لإيقاف العلاج نهائياً .

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



# *Bibliographie*



## Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

---

1. **Maladie de Crohn .**  
*Clinique Lambert.* [En ligne] 28 août 2017. Available at: <http://clinique-lambertgarences-colombes.ramsaygds.fr/vous-etes-patient-tous-nossoins/maladie-de-crohn-4>.
2. **Rectocolite hémorragique.**  
*Ramsay Générale de Santé .* [En ligne] 28 août 2017. Available at: <http://ramsaygds.fr/nos-soins-nos-soins/rectocolite-hemorragique..>.
3. **Eric Leroubours, Guillaume Savoye, Claire Guedon et al. :**  
Epidémiologie et histoire naturelle des MICI Gastroenterol Clin Biol (2003), 27 et 16, 1S76-1S80.
4. **Dr Suk-Kyunyang and all epidemiology of IBD in Asia, August (2001).**
5. **Schénowitz, Gérard et Les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Livret d'information 2007 : 10, 1-10.**
6. **Singly, Blandine de et Cumus, Marie.**  
*Hépto-gastro-entérologie; ECN flash 2008: 46,17-19 .*
7. **P Marteau,**  
R Jian et Maladie de crohn Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 2011 :1,85-123.
8. **Corinne Gower-Rousseau Epidemiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en France : apport du registre EPIMAD Thèse de doctorat 2012 :17, 3-9.**
9. **2, Dr Jean-Daniel Baillargeon La maladie de Crohn Passeportsanté 2010 : et 5-10.**
10. **MICI, Bernard FLOURIE Facteurs environnementaux au cours des, 1, 2012 : et 12-25.**
11. **Allard, Dr Jacques.**  
*Rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) ; . Passeportsanté ,2010 : 4 ; 48-50. .*
12. **Pierre Desreumaux,**  
Directeur de l'Unité Inserm 995 (Lille), Equipe "Maladies inflammatoires digestives : physiopathologie et développement de cibles thérapeutiques". Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) 2010 :1 ;35-41 .
13. **Faure, Patrick,**  
2012, Manifestations et complications extra digestives dans les MICI MICI mémo Décembre et 1-2.
14. **Dr. Charles N. Bernstein (président, Canada), Prof. Michael Fried (Suisse), Drs. J.H. Krabshuis (France), Prof. Henry Cohen (Uruguay), Prof. Suleiman Fedail (Soudan), Dr. Richard Geary (Nouvelle Zélande) ,Prof. K.L. Goh (Malaysia) ,Prof. Saheed Hamid**  
(P. Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale ; World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2009:2,1-6. .
15. **Santé, Haute Autorité de. Rectocolite hémorragique évolutive ; Guide – affection de longue durée, 2008 ; 6 :12-30 .**

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

**16. B. Weill, F. Batteux.**

Item 118 : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique Immuno-pathologie et réactions inflammatoires-deboeck 2007 ; 136 :41-45 .

**17. collègues, Dr. Charles N.**

Bernstein et ses. World Gastroentérologie Organisation Global Guidelines Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale juin 2009 ; Tableau : 6 page 13 , 7 page 14 .

**18. MARTIN, Anne-Flore.**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE . [auteur du livre] Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI 2009 et 30 :7-14-16-23, 1-10 29.

**19. S. Naveau, A. Balian, G. Perlemuter.**

CDU\_ HGE .Chap08 Item 118 - Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique 2009 ; 5 :7-21 .

**20. française, Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue.**

Item 118 : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique . [auteur du livre] MODULE 8 POLYCOPIE 2011 et 12 :1-11.

**21. Cabasset, Dr.**

UF : affections digestives ; Les pathologies en digestif . [auteur du livre] 2007 Maladie inflammatoires chroniques de l'intestin (mici) et tableau 4.

**22. <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-etapes-du-traitement-medical/2019>. [En ligne]**

**23. SALICYLES ET TOPIQUES non corticoïdes, ANTIBIOTIQUES, FIBRES, PREBIOTIQUES, PROBIOTIQUES, TRANSPLANTATION FECALE.**

Pr Philippe MARTEAU, Faculté de médecine Sorbonne Université, & APHP, Pôle Digestif, Hôpital Saint Antoine, Paris 2017.

**24. l'intestin, Les corticoïdes dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de.**

Pr David Laharie Service d'Hépatogastroentérologie et Nutrition, CHU de Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, 33600 Pessac. 2017.

**25. ULCÉRO-HÉMORRAGIQUE, LES IMMUNOSUPPRESSEURS DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN ET DE LA RECTOCOLITE.**

Pr Edouard LOUIS Service de Gastroentérologie Centre Hospitalier Universitaire de Liège Domaine du Sart Tilman 4000 Liège, Belgique 2017.

**26. C. Melchior,**

"Étude rétrospective de l'efficacité des traitements anti-TNF $\alpha$  et des stratégies d'optimisation dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin," 2013.

**27. X. Roblin and P. Potier,**

"Place de l'infliximab dans les MICI," Hépatogastro & Oncologie Digestive, vol. 14, pp. 33-41, 2008.

**28. J. Pedersen, M. Coskun, C.**

Soendergaard, M. Salem, and O. H. Nielsen, "Inflammatory pathways of importance for management of inflammatory bowel disease," World J Gastroenterol, vol. 20, pp. 64-77, 2014.

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

29. E. Faure, "Pharmacothérapeutique pratique: Anti-TNFalpha," *Actualités Pharmaceutiques*, pp. 51–54, 2010.
30. C. Goujon and H. Bachelez, "Infliximab," in *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2011, pp. 839–841.
31. A.-f. Martin and A. TROILLARD, "Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI: étude rétrospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par infliximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008,".
32. AFSSAPS, "MONOGRAPHIE HUMIRA ADALIMUMAB 2014.
33. Research, Image HUMIRA AbbVie Announces Global Resolution of HUMIRA® (adalimumab) Patent Disputes with Amgen Allowing Commercialization Of AMGEVITATM – iData. Available at: <https://idataresearch.com/abbvie-announces-global-resolution-humiraadalimumab-patent-disputes-amgen-allowing-commercializationamgevita/>. (Accessed: 01/11/2019).
34. <https://idataresearch.com/samsungbiogen-version-abbvies-humira-approved-europe/>., image HUMIRA PEN. Available at: (Accessed: 01/11/2019) .
35. Indications, effets indésirables des anti-TNF et mesures préventives. Professeur Laurent Peyrin-Biroulet . [auteur du livre] CHU Nancy-Brabois 2017 Service d'Hépatogastroentérologie.
36. D. J. Shealy, A. Cai, K. Staquet, A. Baker, E. R. Lacy, L. Johns, et al., "Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor  $\alpha$ ," in *MAbs*, 2010, pp. 428–439.
37. CCEM, RECOMMANDATION FINALE DU. GOLIMUMAB (Simponi — Janssen Inc.) Nouvelle Indication : Colite ulcéreuse . [auteur du livre] 15 janvier 2014.
38. 01/11/2019), How to Inject SIMPONI® (golimumab). Available at: <https://www.simponi.com/rheumatoid-arthritis/simponi-dosing/how-toinject-simponi>. (Accessed:.
39. 01/11/2019), Ulcerative Colitis: Simponi Injection Approved by FDA. Available at: <http://www.medicaldaily.com/ulcerative-colitis-simponi-injectionapproved-fda-245933>. (Accessed:.
40. M. Jani, A. Barton, R. B. Warren, C. E. Griffiths, and H. Chinoy, "The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases," *Rheumatology*, vol. 53, pp. 213–222, 2014.
41. Colombel Jf, Panaccione R, Bossuyt P, et al Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicenter, randomized, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 et 390:2779–89.

## **Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

42. **Gomollon F, Dignass A, Annese 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. **2018, louvain med et 298-303, 137 (5):. Maladie de Crohn et rectocolite : quelle stratégie thérapeutique ? .**
44. **A. Dignass, G. Van Assche, J. Lindsay, M. Lémann, J. Söderholm, J. Colombel, et al.,**  
"The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 4, pp. 28-62, 2010. .
45. **F. Carbonnel,**  
"Mise à jour 2014 des recommandations ECCO sur la maladie de Crohn," *Quoi de neuf*.
46. **Journal of Crohn's and Colitis, 2018, 760-776 doi:10.1093/ecco-jcc/jjy020 Advance Access publication March 2, 2018 ECCO Guideline/Consensus Paper.**
47. **A. Dignass, J. O. Lindsay, A. Sturm, A. Windsor, J.-F. Colombel, M. Allez, et al.,**  
"Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management," *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 6, pp. 991.
48. **T. N. Brooklyn, M. Dunnill, A. Shetty, J. J. Bowden, J. D. Williams, C. E. Griffiths, et al.,**  
"Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial," *Gut*, vol. 55, pp. 505-509, 2006.
49. **A. I. Agarwal and J.**  
Andrews, "Systematic review: IBD-associated pyoderma gangrenosum in the biologic era, the response to therapy," *Alimentary pharmacology & therapeutics*, vol. 38, pp. 563-572, 2013.
50. **R. Löfberg, E. V. Louis, W. Reinisch, A. M. Robinson, M. Kron, A. Camez, et al.,**  
"Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE," *Inflammatory bowel diseases*, vol. 18, pp. 19, 2012.
51. **F. Schnitzler, H. Fidder, M. Ferrante, M. Noman, I. Arijs, G. Van Assche, et al.,**  
"Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort," *Gut*, vol. 58, pp. 492-500, 2009.
52. **<https://www.snfge.org/content/panorama-des-effets-secondaires-lies-au-traitement-par-les-anti-tnfa-des-maladies> F.Z. Agoune, N. Bounab, L. Gamar, N. Kaddache, L. Kecili, K. Belhocine, K. Layaida, Y. Zair, S. Berkane 2017.**
53. **PHARMACIE, THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN.**  
le 24 mai 2018 Par M. Timothée Defretin . [auteur du livre] *Les biothérapies dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI)*.
54. **2016, Effets secondaires de la biothérapie au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et leur gestion: Expérience du Service gastroentérologie I de l'HMIMV. / DAGHRI Sanae.**
55. **tolérance), Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI : Etude rétrospective et prospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par infliximab et adalimumab (efficacité et. au CHU de Tlemcen de nov. 2013 à mai 2014.**

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

**56. CAS, TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN PAR INFlixIMAB:**

A PROPOS DE 20. Meriem Serghini, Sami Karoui, Mayssoun Meknini, Samira Matri, Lamia Kallel, Monia Fekih, Jalel Boubaker, Azza Filali.

**57. Disease, Infection Risk With Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel.**

Pieter Hindryckx<sup>1</sup>, Gregor Novak<sup>2</sup>, Stefanos Bonovas<sup>3</sup>, Laurent Peyrin-Biroulet<sup>4</sup> and Silvio Danese<sup>3,5</sup> 2017.

**58. J.-F. Colombel, E. V. Loftus, W. J. Tremaine, L. J. Egan, W. S. Harmsen, C. D. Schleck, et al.,**

"The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients," *Gastroenterology*, vol. 126, pp. 19-31, 2004.

**59. T. Ljung, P. Karlen, D. Schmidt, P. Hellström, A. Lapidus, I. Janczewska, et al.,**

"Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County," *Gut*, vol. 53, pp. 849-853, 2004.

**60. D. Salmon-Céron, F. Tubach, O. Lortholary, O. Chosidow, S. Bretagne, N. Nicolas, et al.,**

"Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. ," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 70, pp. 616-623, 2011.

**61. C. Garcia-Vidal, S. Rodriguez-Fernandez, S. Teijon, M. Esteve, M. RodríguezCarballeira, J. Lacasa, et al.,**

"Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: the importance of screening in prevention. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, vol. 28, pp. 331-337, 2009. .

**62. V. S. Leung, M. T. Nguyen, and T. M. Bush,**

"Disseminated primary varicella after initiation of infliximab for Crohn's disease," *The American journal of gastroenterology*, vol. 99, pp. 2503-2504, 2004.

**63. I. Marie and E. Guglielmino,**

"Infections opportunistes non tuberculeuses au cours des traitements par les anti-TNF $\alpha$ ," *La Revue de médecine interne*, vol. 31, pp. 353-360, 2010.

**64. S. Tsiodras, G. Samonis, D. T. Boumpas, and D. P. Kontoyiannis,**

"Fungal infections complicating tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade therapy," in *Mayo Clinic Proceedings*, 2008, pp. 181-194.

**65. J. Keane, S. Gershon, R. P. Wise, E. Mirabile-Levens, J. Kasznica, W. D. Schwieterman, et al.,**

"Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent," *New England Journal of Medicine*, vol. 345, pp. 1098-1104, 2001.

**66. L. Baronnet, T. Barnette, V. Kahn, C. Lacoïn, C. Richez, and T. Schaefferbeke,**

"Incidence de la tuberculose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Revue systématique de la littérature*," *Revue du rhumatisme*, vol. 78, pp. 140-146, 2011.

**67. W. Miehsler, G. Novacek, H. Wenzl, H. Vogelsang, P. Knoflach, A. Kaser, et al.,**

"A decade of infliximab: The Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease," *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 4, pp. 221-256 2010.

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

68. **K. Winthrop, R. Baxter, L. Liu, C. Varley, J. Curtis, J. Baddley, et al.,**  
"Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 72, pp. 37–42, 2013.
69. **2009, Journal of Dermatological Treatment., 20:2 et 100–108. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF–blockade therapy: A review and analysis of 127 cases.**
70. **Frequency, Phenotype, Outcome,**  
and Therapeutic Impact of Skin Reactions Following Initiation of Adalimumab Therapy: Experience from a Consecutive Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients. Daniel C. Baumgart, MD, PhD,\* Ulrike Grittner, PhD,† Andrea Steingraber, RN,\* Marina Azzaro, RN,\* and Sandra Philipp, MD‡ 2011.
71. **J. M. Jackson, "TNF- $\alpha$  inhibitors,**  
" *Dermatologic therapy*, vol. 20, pp. 251–264, 2007.
72. **J. Lin, D. Ziring, S. Desai, S. Kim, M. Wong, Y. Korin, et al., "**  
TNF $\alpha$  blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety," *Clinical Immunology*, vol. 126, pp. 13–30, 2008.
73. **Laharie, D.**  
Tolérance aux biothérapies.,.
74. **P. Faure, J.-F. Rahier, and S. Buche,**  
"Skin lesions induced by anti-TNF–alpha agents," *Acta Endoscopica*, vol. 41, pp. 292–295, 2011.
75. **G. Mocci, M. Marzo, A. Papa, A. Armuzzi, and L. Guidi,**  
"Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease," *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 7, pp. 769–779, 2013.
76. **2009, Journal of Dermatological Treatment.,**  
20:2 et 100–108. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF–blockade therapy: A review and analysis of 127 cases.
77. **H. H. Lee, I. H. Song, M. Friedrich, A. Gaudiard, J. Detert, J. Röwert, et al.,**  
"Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonists,." *British Journal of Dermatology*, vol. 156, pp. 486–491, 2007.
78. **A. N. Collamer, K. T. Guerrero, J. S. Henning, and D. F. Battafarano,**  
"Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action,." *Arthritis Care & Research*, vol. 59, pp. 996–1001, 2008.
79. **A.-S. Darrigade and J. Seneschal,**  
"Les manifestations cutanées des anti-TNF–alpha," *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive*, vol. 22, pp. 638–647, 2015.
80. **J. F. Rahier, S. Buche, L. Peyrin-Biroulet, Y. Bouhnik, B. Duclos, E. Louis, et al.**  
,"Severe Skin Lesions Cause Patients With Inflammatory Bowel Disease to Discontinue Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy.," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 8, pp. 1048–1055, 2010. .

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

81. **M. Rodríguez-Martín, M. Saez, A. Carnerero, M. García-Bustínduy, A. Guimera, F. Rodríguez García, et al.**  
"Infliximab-induced eczematoid eruption," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 20, pp. 1157–1159, 2006.
82. **P. Faure, J.-F. Rahier, and S. Buche,**  
"Skin lesions induced by anti-TNF-alpha agents," *Acta Endoscopica*, vol. 41, pp. 292–295, 2011.
83. **S. Jacobsen, F. Jacobsen, C. Fahlman, and L. Rusten,**  
"TNF-alpha, the great imitator: role of p55 and p75 TNF receptors in hematopoiesis," *Stem cells (Dayton, Ohio)*, vol. 12, pp. 111–26; discussion 126–8, 2015.
84. **F. Capsoni, P. Sarzi-Puttini, and A. Zanella,**  
"Primary and secondary autoimmune neutropenia," *Arthritis research & therapy*, vol. 7, p. 208, 2005.
85. **J. H. Liu, S. Wei, T. Lamy, P. Epling-Burnette, G. Starkebaum, J. Y. Djeu, et al.**  
"Chronic neutropenia mediated by fas ligand," *Blood*, vol. 95, pp. 3219–3222, 2000.
86. **G. Coakley, M. Iqbal, D. Brooks, G. Panayi, and J. Lanchbury,**  
"CD8+, CD57+ T cells from healthy elderly subjects suppress neutrophil development in vitro: implications for the neutropenia of Felty's and large granular lymphocyte syndromes," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 43, pp. 834–843, 2000. .
87. **E. Favalli, M. Varena, and L. Sinigaglia,**  
"Drug-induced agranulocytosis during treatment with infliximab in enteropathic spondyloarthritis," *Clinical and experimental rheumatology*, vol. 23, pp. 247–250, 2004.
88. **S. Rajakulendran, K. Gadsby, D. Allen, S. O'Reilly, and C. Deighton,**  
"Neutropenia while receiving anti-tumour necrosis factor treatment for rheumatoid arthritis," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 65, pp. 1678–1679, 2006.
89. **R. Hastings, T. Ding, S. Butt, K. Gadsby, W. Zhang, R. J. Moots, et al.,**  
"Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy," *Arthritis care & research*, vol. 62, pp. 764–769, 2010.
90. **study, Peripheral neuropathy during Infliximab therapy: a case.**  
Ali Zinebi, Youssef Akhouad, Adil Rkiouak, Ahmed Reggad, Zohour Kasmy, Mostafa Boudlal, Moncef Rabhi, Khalid Ennib , Jilali Chaari. [auteur du livre] Meknès, Maroc, Service de Médecine Interne A HMIM V, Rabat, Maroc Service de Médecine Interne Hôpital Militaire Moulay Ismail I. Published: 27/07/2016
91. **Richette P, Dieude P, Damiano J, Liote F, Orcel P, Bardin T.**  
Sensory neuropathy revealing necrotizing vasculitis during infliximab therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004 et 31:2079–2081.
92. **Richez C, Blanco P, Lagueny A, Schaeffer T, Dehais J.**  
Neuropathy resembling CIDP in patients receiving tumor necrosis factor-alpha blockers. *Neurology*. 2005 Apr 26 et 64(8):1468–70
-

**Tolérance des biothérapies chez les patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

---

93. **Tektonidou MG, Serelis J, Skopouli FN.**  
Peripheral neuropathy in two patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. Clin Rheumatol. 2007 Feb et 26(2):258-60.
94. **Casals M, Brito-Zeron P, Muñoz S, et al.**  
Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. Medicine (Baltimore). 2007 Jul et 86(4):242-51.
95. (2016)A101-A148, revue neurologique 172S. **Xavier Moisset,**  
Gilles Bommelaer, Mathilde Boube, Lemlih Ouchchane, Radhouane Dallel, Pierre Clavelou, Anthony Buisson .
96. **S. Vermeire, M. Noman, G. Van Assche, N. Esters, S. Joossens, F. Baert, et al.,**  
"Infliximab (Remicade) treatment in Crohn's disease and antinuclear antibody (ANA) formation," Gastroenterology, vol. 120, p. A69, 2001.
97. **W. J. Sandborn and S. B. Hanauer,** "Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians,  
" The American journal of gastroenterology, vol. 97, pp. 2962-2972, 2002.
98. **Study, Cancer in Crohn's Disease Patients Treated with Infliximab:**  
A Long-term Multicenter Matched Pair. (Inflamm Bowel Dis 2011;17:758-766).
99. **S. B. Hanauer, B. G. Feagan, G. R. Lichtenstein, L. F. Mayer, S. Schreiber, J. F. Colombel, et al,**  
"Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial," The Lancet, vol. 359, pp. 1541-1549, 2002.
100. **A.-E. Moustou, A. Matekovits, C. Dessinioti, C. Antoniou, P. P. Sfikakis, and A. J. Stratigos,**  
"Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: A clinical review, . Journal of the American Academy of Dermatology, vol. 61, pp. 486504, 2009. .
101. **P. Cocq, Y. Yazdanpannah, B. Mesnard, and J.-F. Colombel,**  
"Indications, effets indésirables des anti-TNF et mesures préventives," Gastroentérologie clinique et biologique, vol. 28, pp. 61-69, 2004.
102. **L. Peyrin-Biroulet,** "Comment optimiser un traitement par anti-TNF?," Hépatogastro & Oncologie Digestive, vol. 15, pp. 26-31, 2008.
103. **X. Treton and Y. Bouhnik,**  
"Immunosuppresseurs et anti-TNF: faut-il les associer?," Hépatogastro & Oncologie Digestive, vol. 16, pp. 20-26, 2009.
104. **W. Sandborn, P. Rutgeerts, W. Reinisch, G. Mantzaris, A. Kornbluth, D. Rachmilewitz, et al.,**  
"SONIC: W. Sandborn, P. Rutgeerts, W. Reinisch, G. Mantzaris, A. Kornbluth, D. Rachmilewitz, et al.  
, "SONIC: A randomized, double-blind, controlled trial comparing Infliximab and In-fliximab plus Azathioprineto Azathioprine in patients with Crohn's Disease naive to immunomodulators and biologic therapy: . [auteur du livre] " Inflammatory Bowel Diseases, vol. 14, p. S1, 2008. O-0001.

105. **G. Lichtenstein, R. Diamond, C. Wagner, A. Olson, R. Hegedus, M. Bala, et al.,**  
"Infliximab administered as 3-dose induction followed by scheduled maintenance therapy in IBD: comparable clinical outcomes with or without concomitant immunomodulators: P-027,," Inflammatory Bowel Diseases, vol. 14, p. S18, 2008. .
106. **G. Van Assche, G. Paintaud, C. Magdelaine, G. D'haens, F. Baert, S. Vermeire, et al.,**  
"Concomitant immunosuppression does not impact on the outcome of maintenance infliximab therapy in crohn's disease: Final results of the imid trial," in Gastroenterology, 2007, pp. A103–A103. .
107. **D. C. A. Boueille, "Quand et comment demarrer un traitement anti–tnf alpha,"**  
www.fmcgastro.org, Mars 2012.
108. **M. Toruner, E. V. Loftus, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, R. Orenstein, W. J. Sandborn, et al.,**  
"Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease," Gastroenterology, vol. 134, pp. 929–936, 2008.
109. **G. R. Lichtenstein, B. G. Feagan, R. D. Cohen, B. A. Salzberg, R. H. Diamond, S. Price, et al.,**  
"Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry,. The American journal of gastroenterology, vol. 107, pp. 1409–1422, 2012. .
110. **A. C. Ford, W. J. Sandborn, K. J. Khan, S. B. Hanauer, N. J. Talley, and P. Moayyedi,**  
"Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. The American journal of gastroenterology, vol. 106, pp. 644–659, 2011. .
111. **C. A. Siegel, S. M. Marden, S. M. Persing, R. J. Larson, and B. E. Sands,**  
"Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis, ". Clinical Gastroenterology and Hepatology, vol. 7, pp. 874–881, 2009. .
112. **L. Beaugerie, N. Brousse, A. M. Bouvier, J. F. Colombel, M. Lémann, J. Cosnes, et al.,**  
"Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study,. The Lancet, vol. 374, pp. 1617–1625, 2009. .
113. **P. Deepak, H. Sifuentes, M. Sherid, D. Stobaugh, Y. Sadozai, and E. D. Ehrenpreis,**  
"T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor–alpha (TNF– $\alpha$ ) inhibitors: results of the REFURBISH study,. The American journal of gastroenterology, vol. 108, pp. 99–105, 2013. .
114. **N. Khan, A. M. Abbas, G. R. Lichtenstein, E. V. Loftus, and L. A. Bazzano,**  
"Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study," Gastroenterology, vol. 145, pp. 1007–1015. e3, 2013.

- 115. P. Le Blay, G. Mouterde, T. Barnetche, J. Morel, and B. Combe,**  
"Risk of malignancy including non-melanoma skin cancers with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies., [auteur du livre] " Clinical and experimental rheumatology, vol. 30, pp. 756-764, 2011.
- 116. M. Jürgens, J. M. M. John, I. Cleynen, F. Schnitzler, H. Fidder, W. Van Moerkercke, et al.,**  
"Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. ," Clinical Gastroenterology and Hepatology, vol. 9, pp. 421-427. e1, 2011. .

# قسم الطب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلاً وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض  
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.  
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،  
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.  
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية  
متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه  
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 261

سنة 2019

## تفاعل المرضى المصابين بأمراض الالتهابات المعوية المزمنة مع الأدوية الحيوية

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/12/20

من طرف

السيد : مروان القياسي

المزداد في 03 غشت 1994 بمراكش

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

#### الكلمات الأساسية:

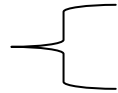
العلاج البيولوجي، عوامل التنخر الورمي ، الآثار الجانبية، داء الكرون، التهاب القولون التقرحي

### اللجنة

الرئيس

المشرف

القضاة



خ.كراتي

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

ص.أوباها

أستاذة مبرزة في علم وظائف الأعضاء

ز.سملاني

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة

السيدة

السيدة