



ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⴱⴰⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵙⵉⵎⵎⴻⵔ ⵔⴰⵎⴻⵔ ⵏ ⵙⵉⵎⵎⴻⵔ ⵏ ⵙⵉⵎⵎⴻⵔ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Année 2020

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Thèse N° 087/20

**LA PLACE DE LA BIOTHÉRAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES
MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN
EXPÉRIENCE DU SERVICE DE GASTRO-ENTÉROLOGIE DE L'HÔPITAL MILITAIRE
MOULAY ISMAIL-MEKNÈS
(À propos de 25 cas)**

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/07/2020

PAR

Mr. ESSAM ACHOURI

Né le 22 Novembre 1992 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

MICI - Maladie de Crohn - Recto-colite hémorragique - Biothérapie

JURY

M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM PRESIDENT
Professeur de Médecine interne

M. LAMSI AH TAOUFIK..... RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Gastro-entérologie

M. EDDOU HICHAM..... } JUGES
Professeur agrégé d'Hématologie Clinique

M. HASBI SAMIR }
Professeur agrégé de Chirurgie Générale

ABREVIATIONS

5-ASA : Acide-5-aminosalicylique

6-MP : 6-mercaptopurine

ADA : Adalimumab

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ALAT : Alanine-Amino-Transférase

Anti-TNF α : Anti-facteur de nécrose tumorale alpha

ASAT : Aspartate-Amino-Transférase

ASCA : Anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae -

ASP : Abdomen sans préparation

ATB : Antibiotique

ATG16L1 : Autophagy 16 Like 1

AVC : Accident vasculaire cérébral

AZA : Azathioprine

BCG : Vaccin bilité de Calmette et Guérin (vaccin contre la tuberculose)

BK : Bacille de Koch

CD120a : Cluster of Differentiation 120a

CD120b : Cluster of Differentiation 120b

CDAI : Crohn's Disease Activity Index

CDR : régions déterminant la complémentarité

Chir : Chirurgie

CHU : Centre hospitalier universitaire

CI : Colite indéterminée

CMH : Molécules d'histocompatibilité présentes

CMV : Cytomégalovirus

- CPA : Cellules présentatrices d'antigènes
- CRP : C-réactive protéine
- CRP : Protéine C réactive
- DCI : Dénomination commune internationale
- DZ : : Dizygote
- E. Coli : Escherichia coli
- ECCO : European Crohn's Colitis Organization
- EHEC : E. coli entéro-hémorragiques
- EIEC : E. coli entéro-invasives
- ELISA : Dosage d'immuno-absorption par enzyme liée
- EMAD : Encéphalomyélite aiguë disséminée
- EN : Erythème noueux
- EPIMAD : Registre des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin
- ES : Effet secondaire
- Fc : Fragment cristallisable
- FcRn : Neonatal Fc receptor (récepteur d'IgG)
- Fragment Fab : Fragment antigène-binding
- Gamma-GT : Gamma-Glutamyl-Transpeptidases
- GB : Globules blancs
- HAHA : Human Anti-Human Antibody
- HAMA : Human Anti-Mouse Antibody
- HAT : Hypoxanthine Aminoptérine Thymidine
- HGPRT : Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase
- HLA : Human Leucocyte Antigens
- IFX : Infliximab
- IgG : Immunoglobulines G

- IRGM : Immunity Related GTPase M
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- IS : Immunosuppresseur
- LDSB : Lésions démyélinisantes de la substance blanche
- MC : Maladie de Crohn
- MCC : Maladie de Crohn cutanée
- MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- MNM : Mono neuropathies multiples
- MST : Maladies sexuellement transmissibles
- MTX : Méthotrexate
- MZ : Monozygote
- NFS : Numérotation formule sanguine
- NOD2 : Nucléotide Oligomerization Domain 2
- NYHA : New York Heart Association
- Panca : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
- PCR : Polymerase Chain Reaction
- PEG : polyéthylène glycol
- PG : Pyoderma gangrenosum
- PNN : Polynucléaires neutrophiles
- PRNA : Polyradiculonévrite aiguë
- PRNC : Polyradiculonévrite chronique
- RCH : Recto-colite hémorragique
- SEP : Sclérose en plaque
- TH 17 : Lymphocytes T auxiliaire caractérisé par la production d'interleukine 17
- TI : Tuberculose intestinale
- tmTNF α : Transmembrane tumor necrosis factor- α

- TNF : Facteur de nécrose tumorale
- TNFR1 : Tumor necrosis factor receptor 1
- TNFR2 : Tumor necrosis factor receptor 2
- TPMT : Thiopurine S-méthyltransférase
- TVC : Thrombose veineuse centrale
- VHB : Virus de l'hépatite B
- VHC : Virus de l'hépatite C
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
- VS : Vitesse de sédimentation

TABLE DES MATIERES

Table des matières	6
INTRODUCTION :.....	15
MATERIEL ET METHODE :	17
RESULTATS :	20
1. Données épidémiologiques :.....	21
1.1. Age moyen des patients au moment du diagnostic :.....	21
1.2. Répartitions des patients par tranches d'âge au moment du diagnostic : ...	21
1.3. Délai entre le début de la symptomatologie et le diagnostic :	23
1.4. Sexe :.....	24
1.5. Type de MICI :	25
2. Antécédents :.....	26
2.1. Antécédents familiaux :	26
2.2. Antécédents d'appendicectomie :.....	27
2.3. Antécédents personnels :.....	28
3. Les données cliniques :.....	29
3.1. Répartition des patients selon le mode révélateur :.....	29
3.2. Manifestations extra-digestives :.....	30
4. Les données paracliniques :.....	31
4.1. Biologie :	31
4.1.1. Syndrome inflammatoire :	31
4.1.2. Syndrome anémique / Hypoalbuminémie :	32
4.2. Endoscopie	35
4.2.1. Répartition des patients selon la topographie des lésions	35
4.2.1.1. RCH.....	35
4.2.1.2. MC	36

4.2.1.2.1.Topographie des lésions	36
4.2.1.2.2.Phénotype de la MC	37
5. Traitement par les Anti-TNF α	38
5.1. Stratégie thérapeutique.....	38
5.2. Traitements pris avant la biothérapie	38
5.3. Bilan pré-thérapeutique :.....	39
5.4. Répartition des patients selon les indications aux Anti TNF α :	39
5.5. Répartition des patients selon l'Anti TNF α utilisé.	41
5.6. Répartition des patients selon l'utilisation d'une monothérapie ou combinaison thérapie	42
5.7. Répartition des patients selon les effets secondaires du traitement par Anti TNF α :.....	43
5.7.1. Effets secondaires majeurs :.....	43
5.7.2. Effets secondaires mineurs :.....	44
5.7.3. Réponse aux Anti-TNF α :.....	45
5.7.4. Evolution sous biothérapie	46
5.7.4.1. Evolution clinique et biologique	46
5.7.4.2. Evolution endoscopique.....	47
5.7.5. Recours à la chirurgie	48
Discussion	49
1. Historique des MICI - Epidémiologie	50
1.1. Historique des MICI	50
1.2. Incidence.....	50
1.3. Répartition des MICI selon l'âge	52
1.4. Répartition des MICI selon le sexe.....	53
2. Physiopathologie des MICI	54

2.1. Maladie de Crohn.....	55
2.2. Rectocolite ulcéro-hémorragique	57
3. Facteurs de risques des MICI :	58
3.1. Prédisposition génétique	59
3.2. Rôle de l'environnement	62
3.2.1. Mode de vie	62
3.2.2. Le tabagisme	62
3.2.3. Appendicectomie	64
3.2.4. Alimentation	64
3.3. Le microbiote	64
4. Manifestations cliniques des MICI	65
4.1. Manifestations intestinales.....	65
4.1.1.Maladie de Crohn	65
4.1.2.La rectocolite hémorragique	68
4.2. Manifestations extra-intestinales.....	70
4.2.1.Manifestations articulaires	70
4.2.1.1. L'atteinte articulaire périphérique.....	71
4.2.1.2. L'atteinte articulaire axiale	71
4.2.2.Manifestations cutanées	71
4.2.2.1. Maladie de Crohn cutanée	71
4.2.2.2. Lésions aphtoïdes	72
4.2.2.3. Manifestations cutanées inflammatoires	73
4.2.2.3.1. Érythème noueux.....	74
4.2.2.3.2. Pyoderma gangrenosum.....	75
4.2.2.4. Psoriasis	78
4.2.2.5. Manifestations carencielles	78

4.2.3. Manifestations neurologiques	78
4.2.4. Manifestations ophtalmiques	80
4.2.5. Manifestations hépatobiliaires	82
4.2.6. Atteinte pancréatique	82
5. Paraclinique des MICI.....	84
5.1. Biologie	84
5.2. Examen endoscopique	86
5.3. Radiologie	88
6. Diagnostic des MICI.....	89
7. Complications des MICI	90
8. Diagnostic différentiel	91
8.1. Diagnostic différentiel d'une poussée inaugurale de MICI colique	91
8.1.1. Colites infectieuses	91
8.1.2. Colites médicamenteuses.....	92
8.1.3. Colites ischémiques	93
8.1.4. Colites chroniques diverticulaires	93
8.1.5. Syndrome de l'ulcère solitaire du rectum et MST.....	94
8.2. Diagnostic différentiel d'une poussée de MC iléale ou iléocolique inaugurale	95
8.2.1. La tuberculose intestinale	95
8.2.2. Ischémie mésentérique	95
Prise en charge des MICI.....	96
1. Objectifs thérapeutiques.....	96
2. Stratégies thérapeutiques : step-up / top-down	97
3. Les différentes thérapeutiques utilisées dans les MICI	98
3.1. Les dérivés salicylés.....	98

3.2. Les corticoïdes.....	103
3.3. Immunosuppresseurs	106
3.3.1. L'Azathioprine et la 6-mercaptopurine	106
3.3.2. Méthotrexate	109
3.3.3. La ciclosporine.....	111
3.4. La biothérapie	113
3.4.1. Introduction.....	113
3.4.2. Les différents types d'anticorps monoclonaux	118
3.4.3. Anti TNF-alpha	120
3.4.3.1. Les anti TNF-alpha existant	120
3.4.3.2. Physiopathologie	120
3.4.3.3. Mécanismes d'action des différents anti TNF-alpha.....	121
3.4.3.4. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique des anti TNF-alpha utilisés lors des MICI.....	122
3.4.3.5. Modalités d'utilisation des Anti-TNF α utilisés dans les MICI	123
3.4.3.6. Les situations à risque	124
3.4.3.7. Réponse à la biothérapie.....	128
3.4.3.8. Evolution sous biothérapie	130
3.5. La chirurgie	130
3.6. Autres médicaments utilisés :	131
3.7. Accompagnements des patients.....	132
CONCLUSION.....	133
RESUME	136
ANNEXES	142
BIBLIOGRAPHIE	149

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Répartition des patients par tranches d'âge (Nombre de patients et tranche d'âge).

Figure 2 : Comparaison des délais diagnostics chez les malades atteints de RCH et de MC de notre étude.

Figure 3 : Pourcentage des patients porteurs de MICI en fonction du sexe

Figure 4 : Répartition des patients selon le type de MICI.

Figure 5 : Antécédents familiaux chez les patients atteints de MICI.

Figure 6 : Antécédents d'appendicectomie des patients atteints de MICI.

Figure 7 : Répartition des patients selon leurs antécédents personnels.

Figure 8 : Répartition des patients selon le mode révélateur.

Figure 9 : Répartition des patients selon les manifestations extra-digestives.

Figure 10 : Répartition selon la présence d'un syndrome inflammatoire au moment du diagnostic chez les patients atteints de notre étude.

Figure 11 : Comparaison de la fréquence du syndrome inflammatoire chez les malades atteints de RCH et de MC de notre série.

Figure 12 : Répartition selon la présence d'un syndrome anémique/ hypoalbuminémie chez les patients atteints de notre série.

Figure 13 : Comparaison de la fréquence du syndrome anémique entre les patients ayant une MC et une RCH dans notre étude.

Figure 14 : Répartition des patients selon la localisation des MICI.

Figure 15 : Topographie lésionnelle des patients atteints de MC dans notre étude.

Figure 16 : Répartition des patients selon les phénotypes de MICI.

Figure 17 : Répartition des patients selon le traitement en première intention.

Figure 18 : Répartition des patients selon les indications aux anti TNF α

Figure 19 : Répartition des patients selon l'anti TNF α utilisé.

Figure 20 : Répartition des patients selon le type de thérapie reçu.

Figure 21 : Répartition des patients selon l'apparition d'effets secondaires majeurs.

Figure 22 : Répartition selon les effets secondaires mineurs des patients mis sous anti TNF α .

Figure 23 : Répartition des patients selon la réponse à la biothérapie.

Figure 24 : Répartition des malades de notre série selon l'évolution clinique et biologique.

Figure 25 : Evolution de la maladie chez des patients mis sous biothérapie.

Figure 26 : Fréquence des malades opérés dans notre série.

Figure 27 : L'incidence de survenue des MICI entre 1988 et 2014 en France.

Figure 28 : Comparaison de la fréquence de la RCH, la MC et la CI entre notre série et d'autres études.

Figure 29 : Moyenne d'âge de notre série en comparaison avec d'autres séries.

Figure 30 : Sexe – ratio retrouvé dans notre étude en comparaison aux résultats d'autres études.

Figure 31 : Coupe frontale de l'intestin grêle.

Figure 32 : Schéma de l'appareil digestif.

Figure 33 : Représentation schématique des facteurs de risques des MICI.

Figure 34 : Schéma montrant les perturbations de la flore bactérienne et des systèmes immunitaires inné et adaptative par le processus inflammatoire des MICI.

Figure 35 : Fréquence des ATCD familiaux dans notre série en comparaison a d'autres.

Figure 36 : Score de Mayo partiel d'évaluation de l'activité clinique de la RCH.³⁴

Figure 37 : Comparaison de la fréquence des manifestations intestinales entre MC et RCH de notre série.

Figure 38 : MCC : Plaque érythémateuse infiltrée, recouverte d'une pustule rompue.

Figure 39 : Lésion aphtoïde linguale chez un patient atteint de MC.

Figure 40 : Erythème noueux au cours d'une RCH.

Figure 41 : Pyoderma gangrenosum au cours d'une RCH.

Figure 42 : Pyoderma gangrenosum péristomial.

Figure 43 : Episclérite diffuse sur vue supérieure, inférieure, et à l'examen à la lampe à fente.

Figure 44 : A : Uvéite antérieure à la lampe à fente révélant des synéchies postérieures et des dépôts de pigments sur la capsule du cristallin postérieur.

B : Image montrant une inflammation dans la chambre antérieure de l'œil provoquant une hypopyon.

Figure 45 : Images montrant une sclérite antérieure diffuse (A) et une sclérite nodulaire antérieure (B).

Figure 46 : Fréquence (%) des principales manifestations extra-digestives de notre série comparée à celles retrouvées dans la littérature.

Figure 47 : Comparaison des anomalies biologiques chez les patients atteints de MICI de notre série avec d'autres études.

Figure 48 : Comparaison de la fréquence des localisations de la MC dans notre série avec d'autres séries.

Figure 49 : Comparaison des fréquences des phénotypes de la MC de notre série avec les données de la littérature.

Figure 50 : Stratégie du Step-up ou Top-down dans les MICI.

Figure 51 : G. Köhler (gauche : 1946–1995) et C. Milstein (droite : 1927–2002), récompensés par le prix Nobel de Médecine et de Physiologie en 1984 pour la découverte du principe de fabrication des anticorps monoclonaux.

Figure 52 : Production des anticorps monoclonaux par technique hybridomes.

Figure 53 : Les différentes générations d'anticorps monoclonaux.

LISTE DES TABLEAUX :

- Tableau 1 : Réparation des patients selon les tranches d'âge.
- Tableau 2 : Répartition des patients selon les antécédents personnels.
- Tableau 3 : Répartition des patients selon le mode révélateur des MICI.
- Tableau 4 : Répartition des patients selon le mode de révélation de la MC et de la RCH.
- Tableau 5 : Répartition des patients présentant un syndrome inflammatoire.
- Tableau 6 : Répartition des patients selon l'hypoalbuminémie/ syndrome anémique.
- Tableau 7 : Répartition des patients selon les phénotypes de MC présents.
- Tableau 8 : Répartition des patients selon les indications aux anti TNF α .
- Tableau 9 : Répartition des patients selon les effets secondaires mineurs de la biothérapie.
- Tableau 10 : Existence de facteurs génétiques impliqués dans la pathogénie des MICI.
- Tableau 11 : Principales fonctions biologiques impactées par les mutations géniques dans les MICI.
- Tableau 12 : Effet du tabac sur les MICI.
- Tableau 13 : Indice de Best.
- Tableau 14 : Comparaison des manifestations digestives entre la MC et la RCH.
- Tableau 15 : Manifestations neurologiques périphériques des MICI.
- Tableau 16 : Manifestations neurologiques centrales des MICI.
- Tableau 17 : Fréquence (%) des principales manifestations extra-digestives de notre série comparée à celles retrouvée dans la littérature.
- Tableau 18 : Caractéristiques permettant de différencier RCH et Crohn.
- Tableau 19 : Comparaison entre les complications des MICI.
- Tableau 20 : Les principaux agents responsables de colites infectieuses.
- Tableau 21 : Objectifs thérapeutiques de la MC et de la RCH : passer, présent, futur.
- Tableau 22 : Noms commerciaux et présentations des principaux dérivés salicylés.
- Tableau 23 : Effets secondaires des corticoïdes prescrits à dose élevée ou pendant une durée prolongée.
- Tableau 24 : Dénomination international des différents anticorps monoclonaux.

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales restent encore peu connues du grand public malgré une augmentation rapide de leur incidence au cours des cinquante dernières années. Ces pathologies touchent des patients jeunes, elles peuvent être graves et particulièrement invalidantes. Leur étiologie, leur physiopathologie et leur traitement font l'objet nombreuses études. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif. Dans ce contexte, l'essor récent des biothérapies a considérablement modifié la prise en charge de ces pathologies. L'infliximab, premier anti-TNF indiqué dans le traitement des MICI, représente le médicament anti-TNF le plus largement utilisé dans ces pathologies. Il fait l'objet de nombreuses études cliniques de par le monde, afin de préciser sa tolérance et son efficacité ainsi que sa place dans la stratégie thérapeutique.

En s'appuyant sur les connaissances actuelles, nous tenterons de décrire les différents types de MICI, le profil des patients, la physiopathologie complexe de ces pathologies et leur prise en charge très évolutive.

Nous présenterons également notre étude rétrospective menée sur des patients atteints de MICI et traités par les anti-TNF α à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Après une description des données démographiques et cliniques des patients, nous nous intéresserons à leurs parcours thérapeutiques antérieurs, au traitement par les anti-TNF α et la place actuelle de la biothérapie dans la stratégie thérapeutique. Enfin, nous exposerons les effets indésirables répertoriés et tenterons d'évaluer la tolérance au traitement par la biothérapie.

MATERIEL

ET METHODE

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur 25 patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

II. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Nous avons inclus les patients atteints de MICI lors de leurs premiers diagnostics ou de leurs suivis, ayant consulté au niveau du service d'hépatogastroentérologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Nous avons exclu de notre étude les patients ayant une MICI non traitée par biothérapie. L'étude s'est déroulée sur une période de sept ans, allant de Janvier 2014 à Décembre 2019.

Objectifs :

- Rapporter l'expérience du service de gastro-entérologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès dans la prise en charge des MICI par la biothérapie.
- Evaluer l'efficacité de la biothérapie, son retentissement sur l'évolution de la maladie, et la prévalence d'éventuels effets secondaires de cette méthode thérapeutique.

III. Matériels et Méthodes :

Provenance des patients :

Consultation au niveau de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Patients hospitalisés au niveau du service d'Hépatogastroentérologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

La collecte des données épidémiologiques, clinico-biologiques, endoscopiques, histologiques, évolutives et prise en charge thérapeutique a été réalisée à partir des dossiers médicaux à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie.

Le diagnostic de MICI a été retenu sur des arguments cliniques et biologiques, puis confirmé sur des données endoscopiques et histologiques.

IV. Modalités :

Les trois traitements anti-TNF α reçus dans cette étude sont :

- L'Infliximab :
 - En traitement d'attaque (5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6) suivi d'un traitement d'entretien de 5 mg/kg toutes les 8 semaines avec possibilité d'optimisation en augmentant soit les doses à l'injection ou en raccourcissant l'intervalle entre deux cures.
 - La dose à perfuser sera déterminée avant chaque administration après avoir préalablement pesé le patient et après avoir éliminé une contre-indication.
- L'Adalimumab :
 - En traitement d'attaque à raison de 160 mg en sous-cutané à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 puis un traitement d'entretien par 40 mg toutes les deux semaines avec possibilité de diminuer l'intervalle entre les deux injections ou d'augmenter les posologies à chaque injection en fonction de la réponse au traitement.
 - La surveillance thérapeutique repose principalement sur l'interrogatoire, l'examen clinique, les examens biologiques, et sur l'endoscopie.
- La Golimumab :

Il est administré selon un schéma fait de deux étapes : En premier, un traitement d'induction comprenant une injection sous-cutanée initiale de 200 mg, puis une autre de 100 mg après 2 semaines. Ensuite, un traitement d'entretien avec un rythme d'administration d'une injection toutes les 4 semaines. La dose d'entretien est variable en fonction du poids : 50 mg toutes les 4 semaines pour les sujets pesant moins de 80 kg et 100 mg toutes les 4 semaines en cas de poids supérieur ou égal à 80 kg.

RESULTATS

1. Données épidémiologiques :

1.1. Age moyen des patients au moment du diagnostic :

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 34,52 ans tout sexe confondu avec des extrêmes allant de 17 ans à 50 ans, un écart-type de +/- 9,9 ans, et une médiane de 34ans.

L'âge moyen de diagnostic chez les hommes et les femmes est respectivement de 32,83 ans et de 36,07 ans.

L'âge moyen diagnostic pour les patients de notre série atteints de la maladie de Crohn est de 34,31 ans, alors que celui de la RCH est de 34,88 ans.

1.2. Repartions des patients par tranches d'âge au moment du diagnostic :

Tableau 1: Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge :	Nombre de patients :	Pourcentage :
10 – 20 ans :	04	16%
21 – 30 ans :	06	24%
31 – 40 ans :	07	28%
41 – 50 ans :	08	32%

Nous notons un pic de fréquence au niveau de la tranche d'âge 41 – 50 ans (08 cas). La tranche d'âge la moins touchée est celle des sujets entre 10 et 20 ans avec 04 cas retrouvés dans notre série.

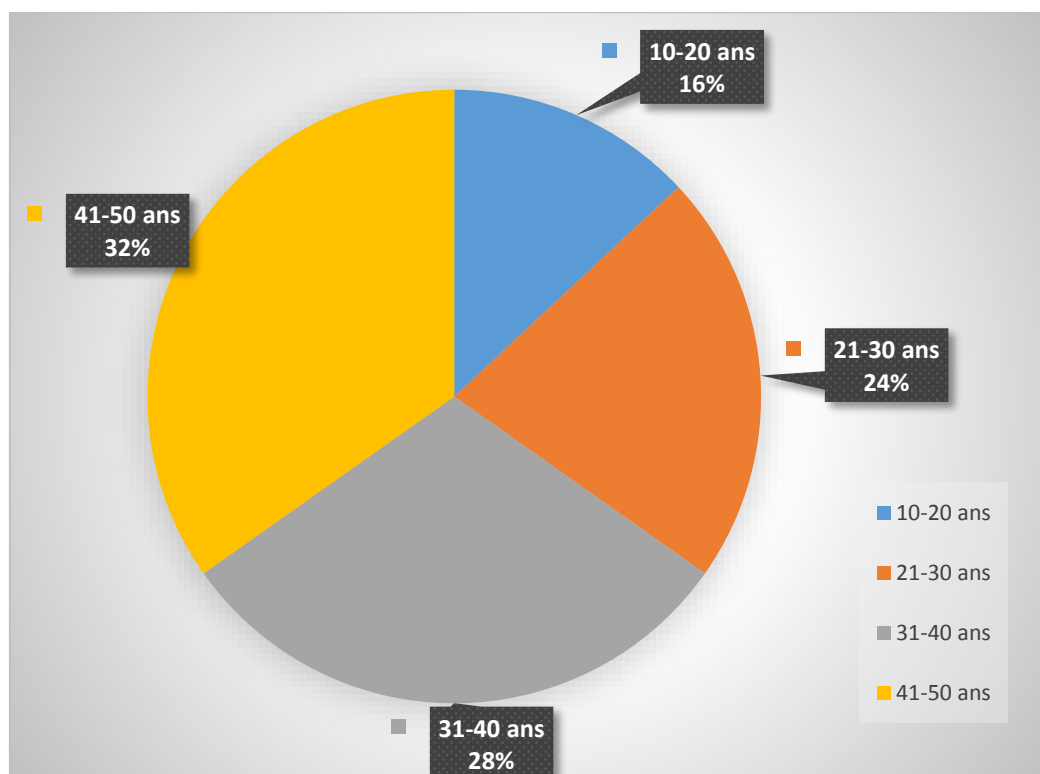


Figure 1: Répartition des patients par tranches d'âge (Nombre de patients et tranche d'âge).

1.3. Délai entre le début de la symptomatologie et le diagnostic :

Le délai de diagnostic des MICI s'étendait de 14 jours à 12 mois avec une moyenne de 5,66 mois.

En ce qui concerne la RCH le délai diagnostique moyen est de 2,83 mois, alors que pour la MC le délai est de 7,25 mois.

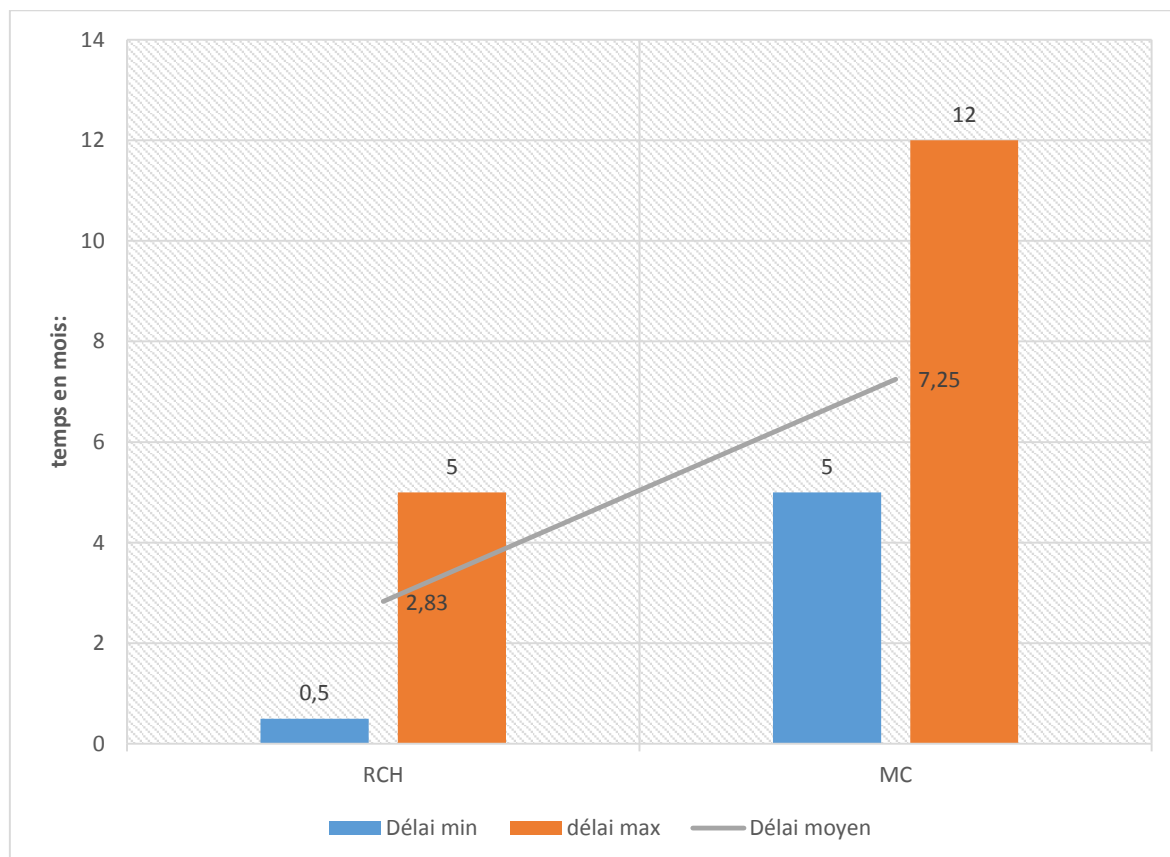


Figure 2: Comparaison des délais diagnostiques chez les malades atteints de RCH et de MC de notre étude.

1.4. Sexe :

Dans notre série, 13 patients étaient des femmes, soit 52% ; et 12 étaient des hommes, soit 48%. Nous notons ainsi une légère prédominance féminine avec un de sexe ratio Hommes/Femmes de 0,92.

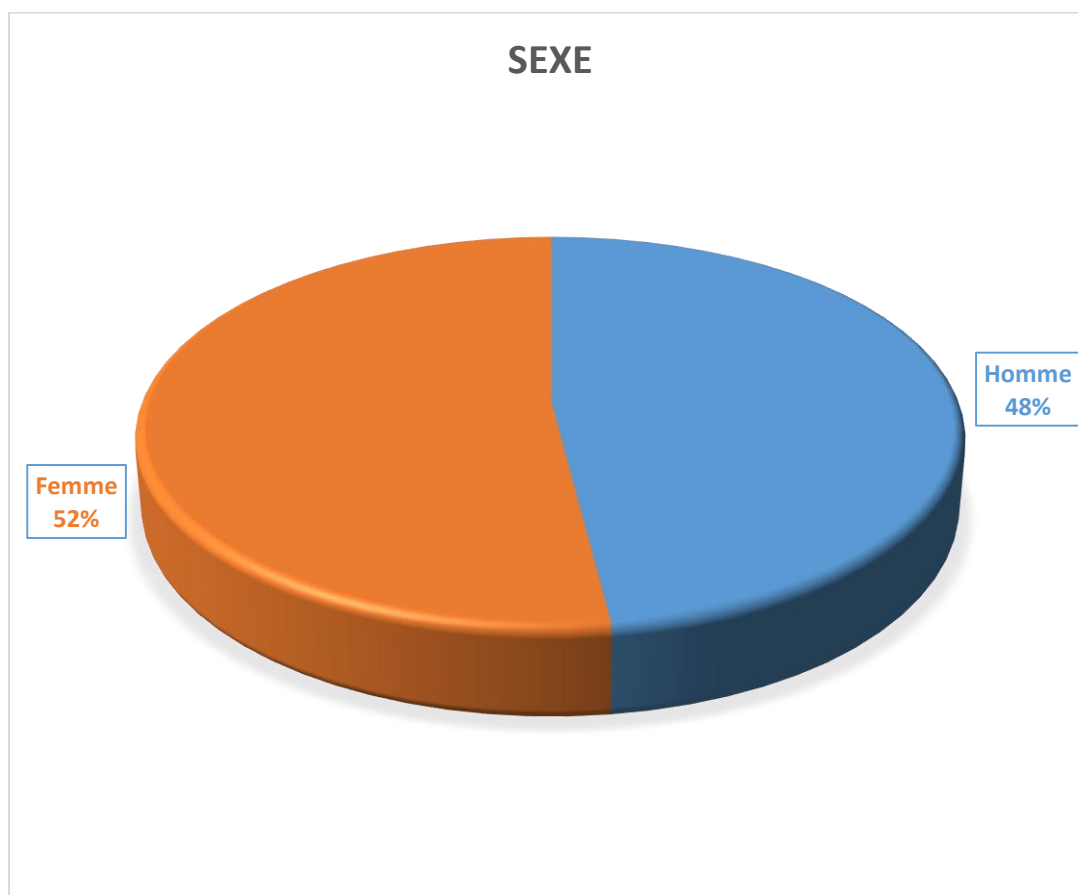


Figure 3: Pourcentage des patients porteurs de MICI en fonction du sexe

1.5. Type de MICI :

Dans notre série de 25 patients, la répartition selon le type de MICI est représentée comme suit :

- 16 patients sont atteints de la MC, soit 64%.
- 09 patients sont atteints de la RCH, soit 36%.

Nous notons ainsi que la MC est plus fréquente que la RCH.

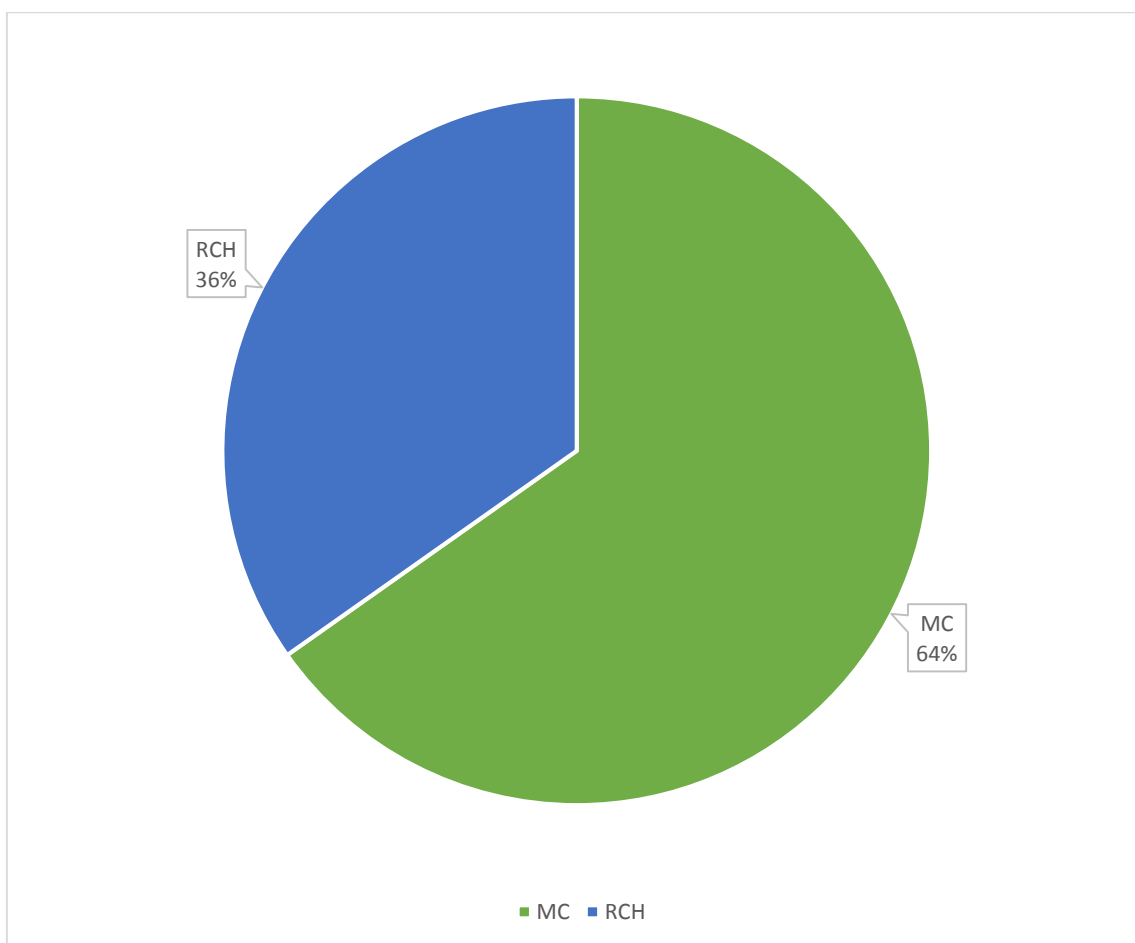


Figure 4: Répartition des patients selon le type de MICI.

2. Antécédents :

2.1. Antécédents familiaux :

D'après l'analyse des dossiers de patients, il a été révélé que 05 patients atteints de MICI ont une ou plusieurs personnes de leur entourage familial atteints de MICI, soit 20% des patients.

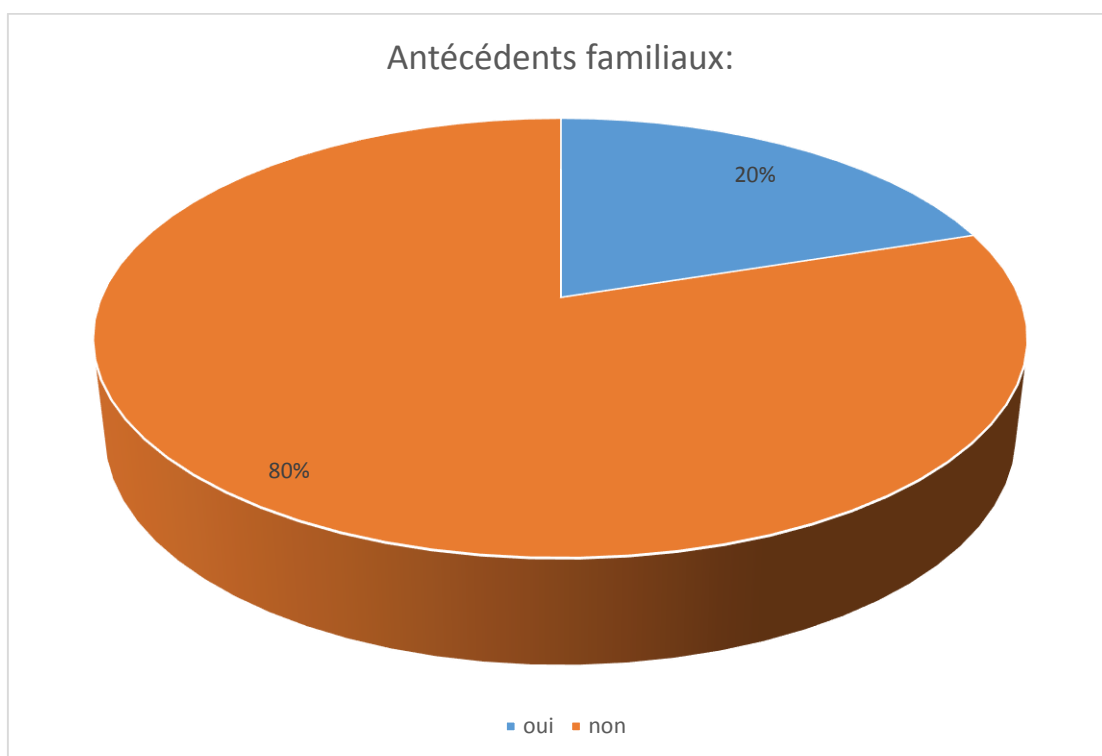


Figure 5: Antécédents familiaux chez les patients atteints de MICI.

2.2. Antécédents d'appendicectomie :

Quatre patients atteints de MICI soit 16% ont des antécédents d'appendicectomie.

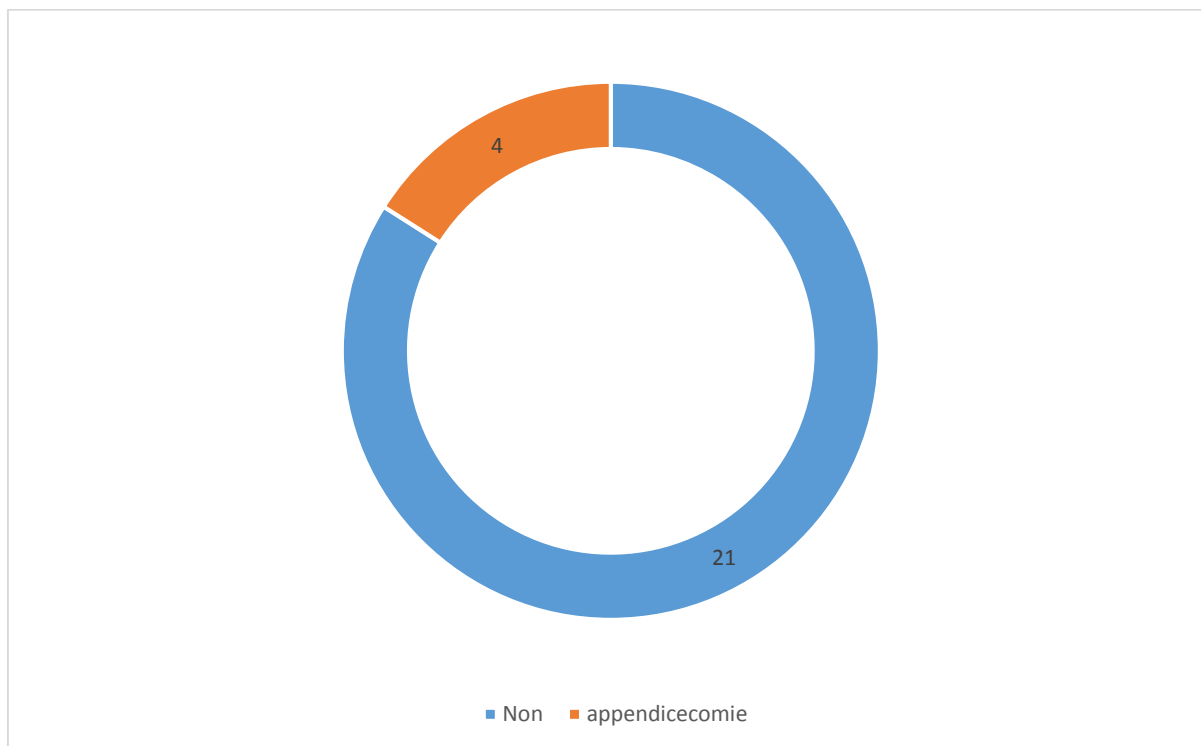


Figure 6: Antécédents d'appendicectomie des patients atteints de MICI.

2.3. Antécédents personnels :

Tableau 2: Répartition des patients selon les antécédents personnels.

Antécédents personnels	Nombre de patients	Pourcentage
Tabac	09	36%
Ethylisme	01	4%
Diabète	01	4%
Dysthyroïdie	02	8%
Tuberculose	02	8%

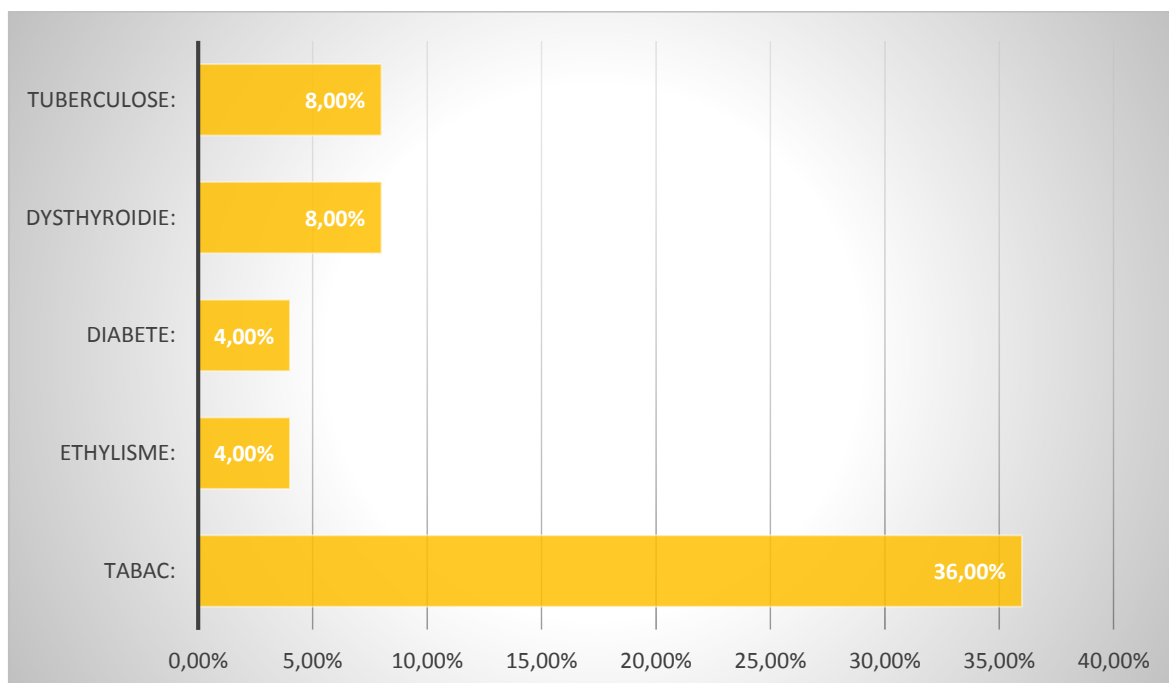


Figure 7: Répartition des patients selon leurs antécédents personnels.

3. Les données cliniques :

3.1. Répartition des patients selon le mode révélateur :

Tableau 3: Répartition des patients selon le mode révélateur des MICI.

Mode révélateur	Fréquence	Pourcentage
Diarrhée chronique	19	76%
Douleur abdominale	18	72%
Rectorragie	11	44%
Vomissement :	05	20%
Alteration de l'état général	11	44%
Syndrome pseudo-occlusif	00	0%

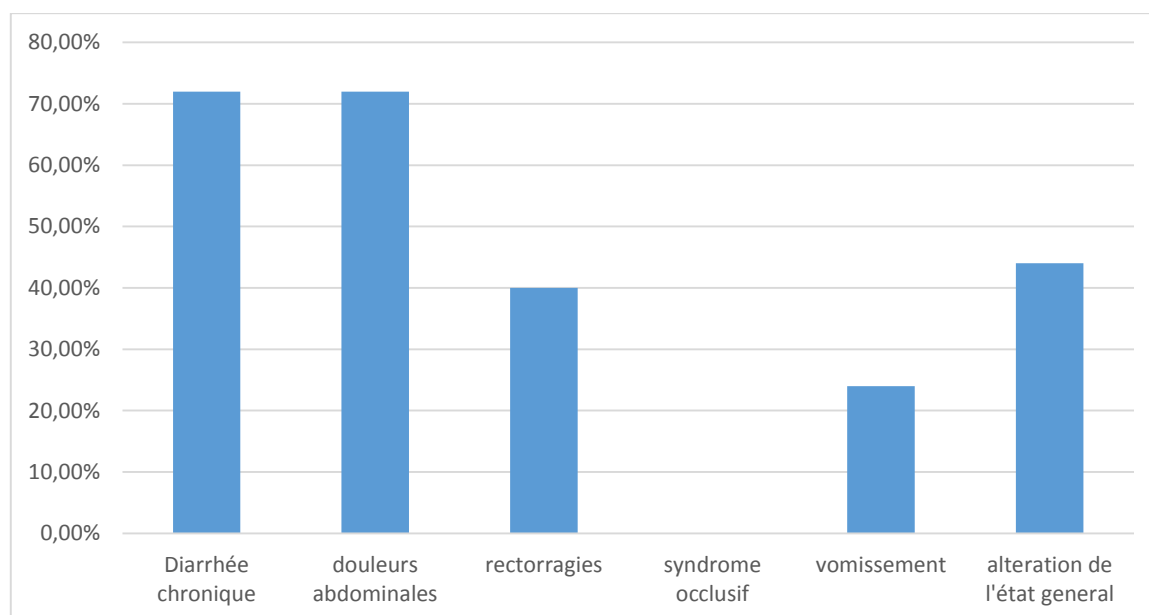


Figure 8: Répartition des patients selon le mode révélateur.

Tableau 4: Répartition des patients selon le mode de révélation de la MC et de la RCH.

	RCH	Crohn
Douleurs abdominales	66,6%	75%
Vomissements	22,2%	18,75%
Rectorragies	77,7%	25%
Diarrhées chroniques	77,7%	75%
Syndrome occlusif	0%	0%

3.2. Manifestations extra-digestives :

Dans notre série, 06 patients sur 25 (24%) ont présenté des signes extra-digestifs :

- 05 patients ont présenté des signes articulaires au moment des poussées, soit 20%.
- Un patient a présenté des signes oculaires, soit 4%.



Figure 9: Répartition des patients selon les manifestations extra-digestives.

4. Les données paracliniques :

4.1. Biologie :

4.1.1. Syndrome inflammatoire :

Tableau 5: Répartition des patients présentant un syndrome inflammatoire.

Syndrome inflammatoire	NFS Globules blancs	Hyperleucocytose	10	40%
		Taux normal	15	60%
	CRP	Elevée	11	44%
		Normale	14	56%
	VS	Elevée	11	44%
		Normale	14	56%

Dans notre étude, 44% des patients ont présenté un syndrome inflammatoire au moment du diagnostic.

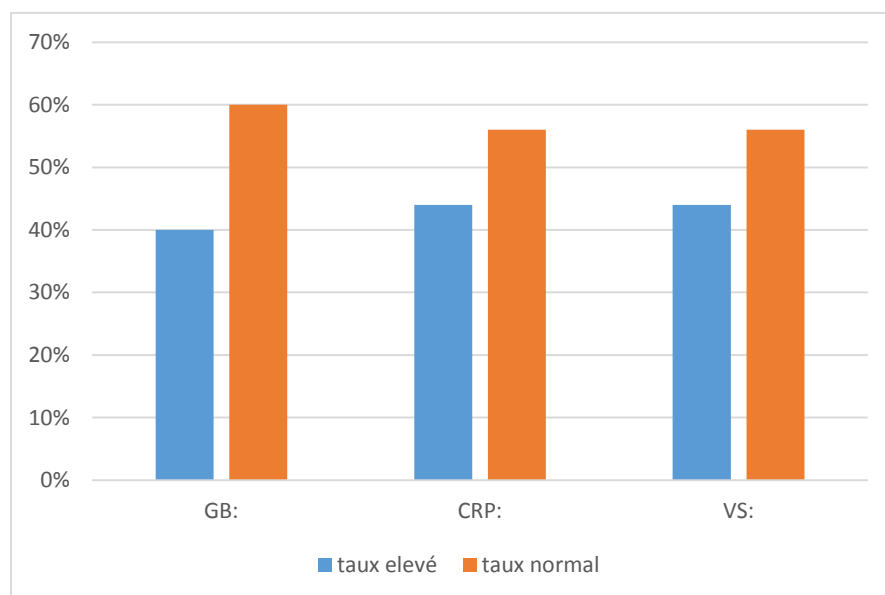


Figure 10: Répartition selon la présence d'un syndrome inflammatoire au moment du diagnostic chez les patients atteints de notre étude.

Nous avons recensé dans notre série 07 cas parmi les patients atteints de MC, soit 43,75% et 04 cas parmi les patients atteints de RCH, soit 44,4%.

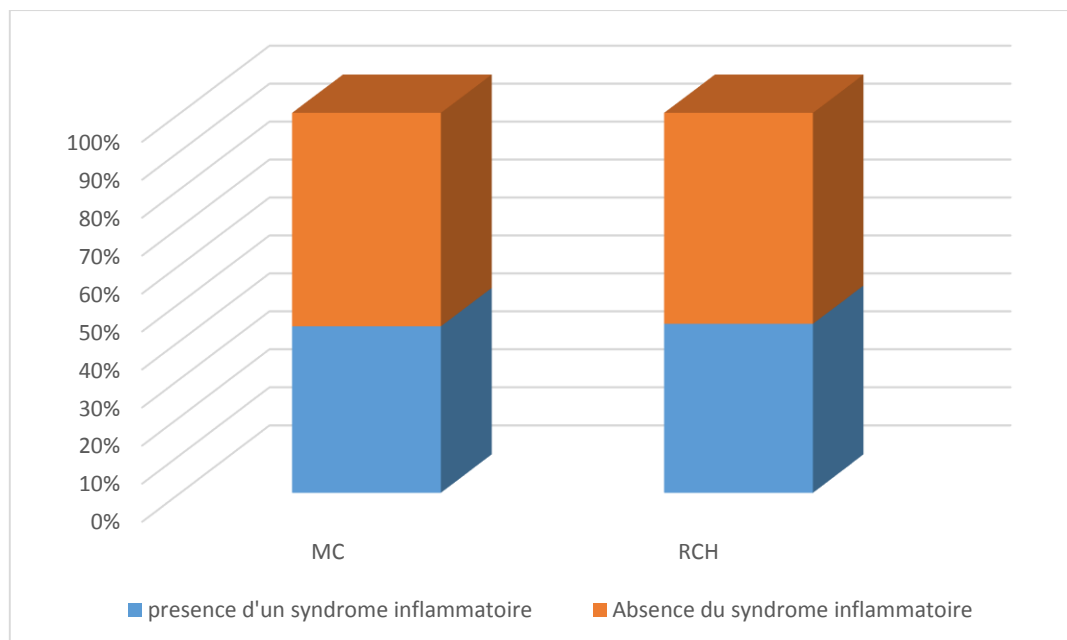


Figure 11: Comparaison de la fréquence du syndrome inflammatoire chez les malades atteints de RCH et de MC de notre série.

4.1.2. Syndrome anémique / Hypoalbuminémie :

Tableau 6: Répartition des patients selon l'hypoalbuminémie/ syndrome anémique.

Syndrome anémique	Oui	08
	Non	17
Taux d'albumine	Hypoalbuminémie	02
	Taux normal	23

Dans notre étude :

- 08 patients, soit 32% ont présenté un syndrome anémique :
 - 04/8 ayant une MC, soit 25% des patients atteints de MC de notre série.
 - 04/8 ayant une RCH, soit 44,4% des patients atteints de RCH de notre série.
- 02 patients, soit 8% ont présenté une hypoalbuminémie et tous deux ayant une MC, ce qui représente 12,5% des patients atteints de MC.

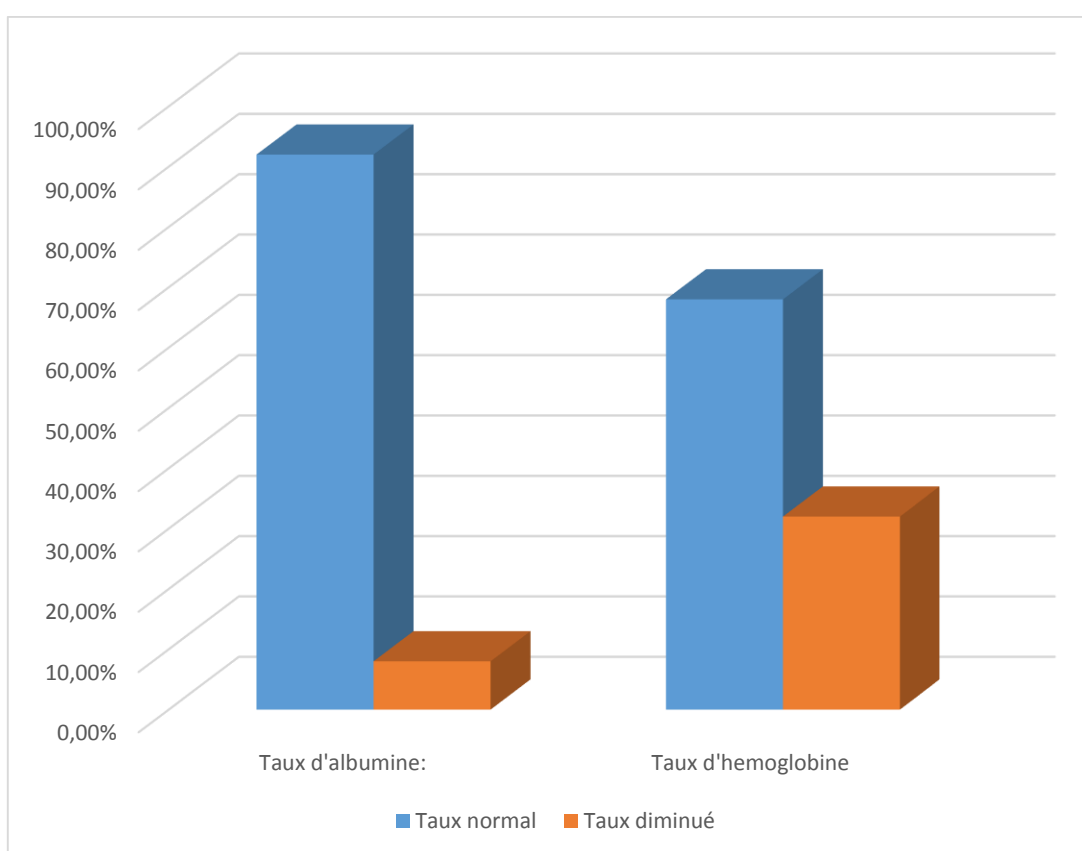


Figure 12: Répartition selon la présence d'un syndrome anémique/ hypoalbuminémie chez les patients atteints de notre série.

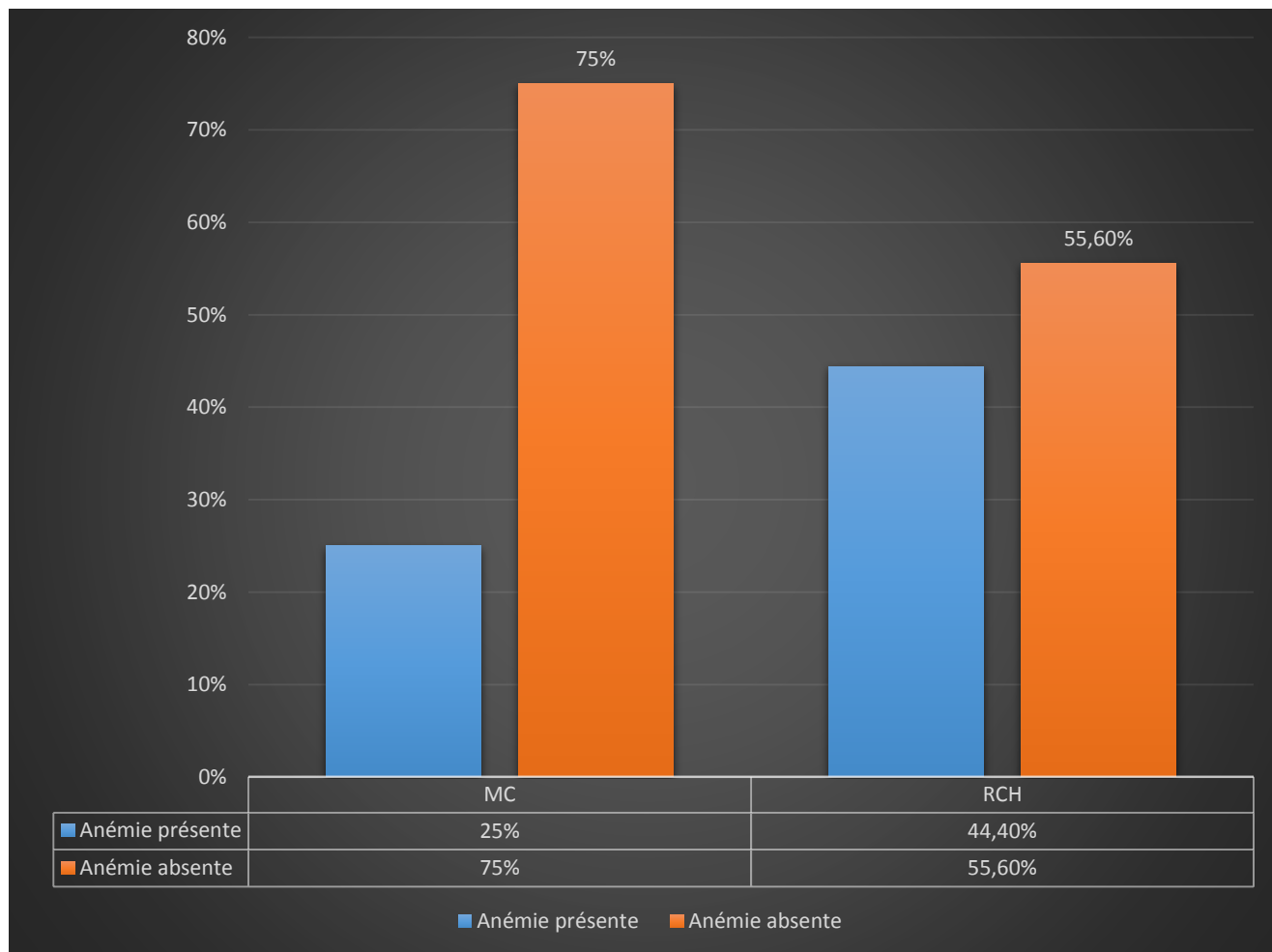


Figure 13: Comparaison de la fréquence du syndrome anémique entre les patients ayant une MC et une RCH dans notre étude.

4.2. Endoscopie

100% des patients de notre série ont bénéficié d'une endoscopie digestive basse.

4.2.1. Répartition des patients selon la topographie des lésions

4.2.1.1. RCH

Chez les patients atteints de RCH dans notre étude, nous rapportons la présence :

- D'une pancolite chez 04 patients, soit 44,4% des cas.
- D'une localisation colique gauche chez 05 patients, soit 55,6% des cas.

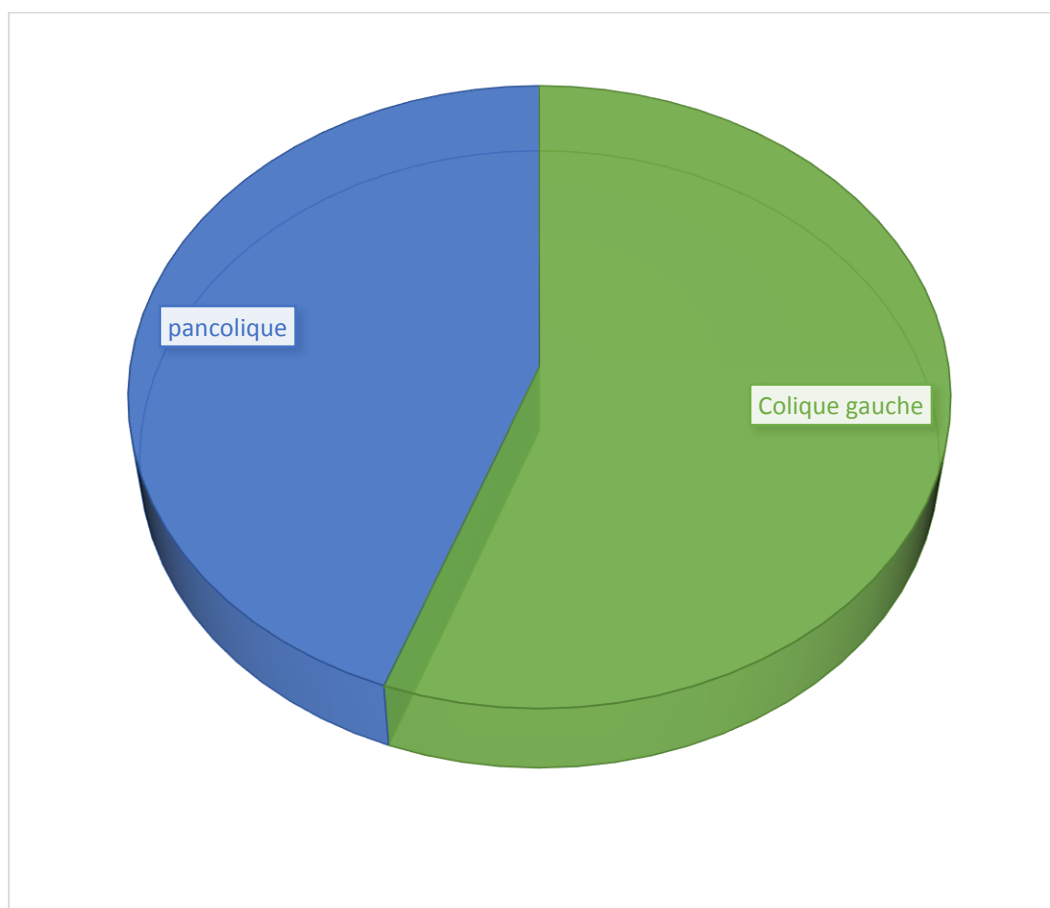


Figure 14: Répartition des patients selon la localisation des MICI.

4.2.1.2. MC

4.2.1.2.1. Topographie des lésions

Dans notre série, nous avons recensé chez les patients atteints de MC 05 cas d'atteinte colique isolée, 03 cas d'atteinte iléale et 08 cas de localisation iléo-colique.

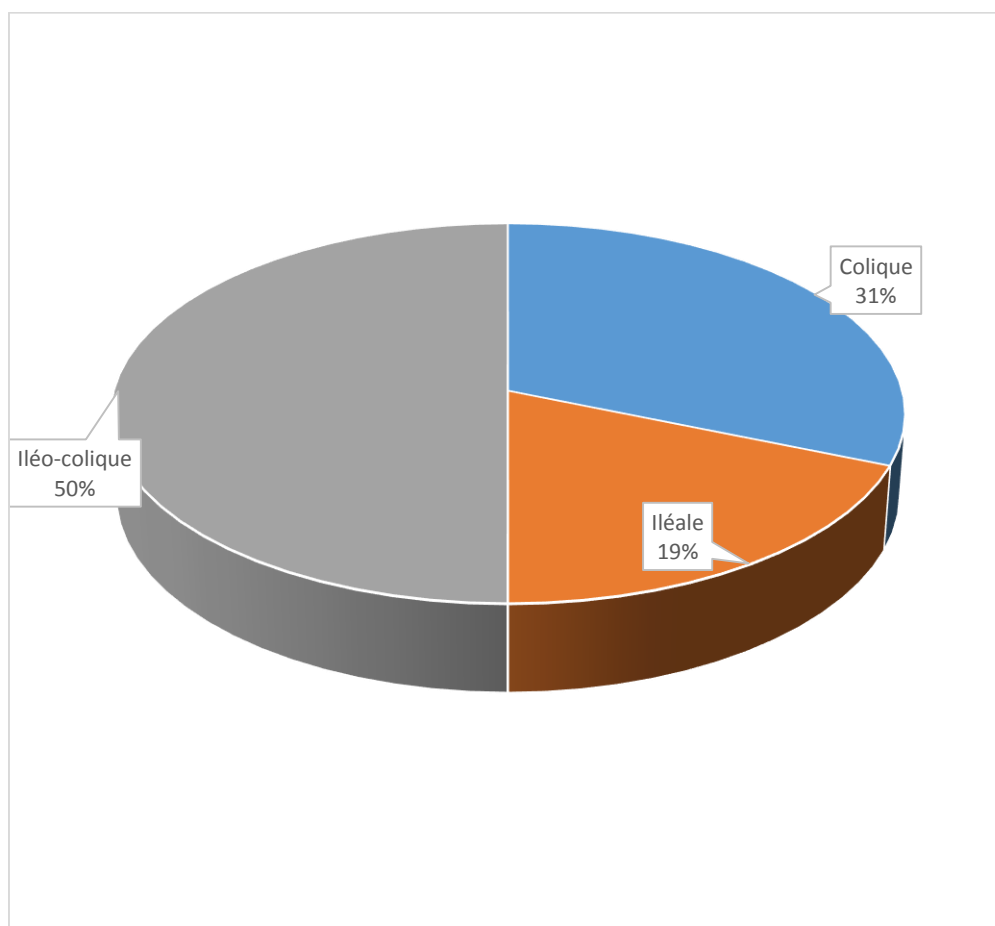
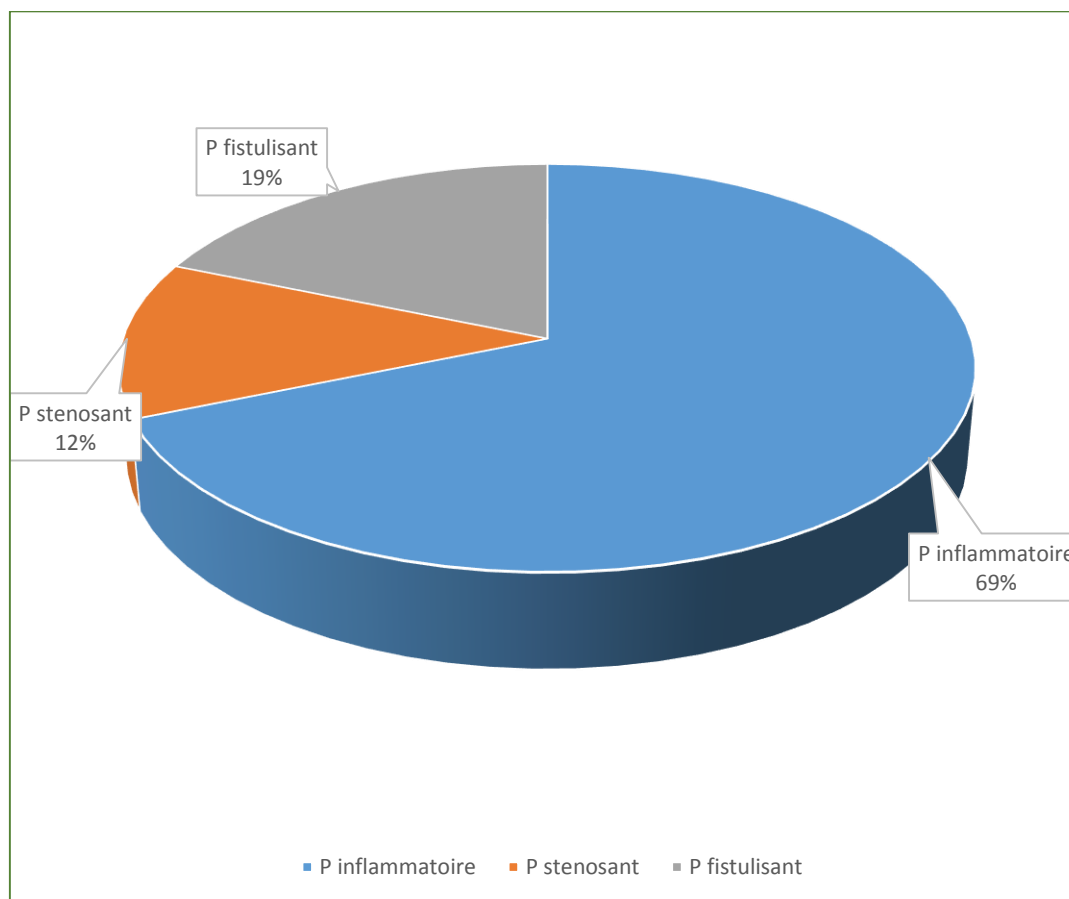


Figure 15: Topographie lésionnelle des patients atteints de MC dans notre étude.

4.2.1.2.2. Phénotype de la MC*Tableau 7: Répartition des patients selon les phénotypes de MC présents.*

	Phénotype Inflammatoire		Phénotype fistulisant		Phénotype sténosant	
	Cas	%	Cas	%	Cas	%
Notre série	11	68,75%	3	18,75%	2	12,5%

*Figure 16: Répartition des patients selon les phénotypes de MICI.*

5. Traitement par les Anti-TNF α

5.1. Stratégie thérapeutique

Dans notre étude, deux patients ont bénéficié de la stratégie Top-Down (08%), les 2 patients ont été mis sous Infliximab car ils présentaient une colite sévère. Tandis que les vingt-trois restants ont bénéficié de la stratégie Step-Up, soit 92% des cas.

5.2. Traitements pris avant la biothérapie

- 11 patients ont déjà reçu un traitement à base de dérivés salicylés, soit 44%.
- 09 patients ont déjà reçu une corticothérapie, soit 36%.
- 17 patients étaient sous immunosuppresseurs, soit 68%. Parmi les 17 patients 04 étaient sous méthotrexate (23,53%), et 13 étaient sous azathioprine (76,47%).

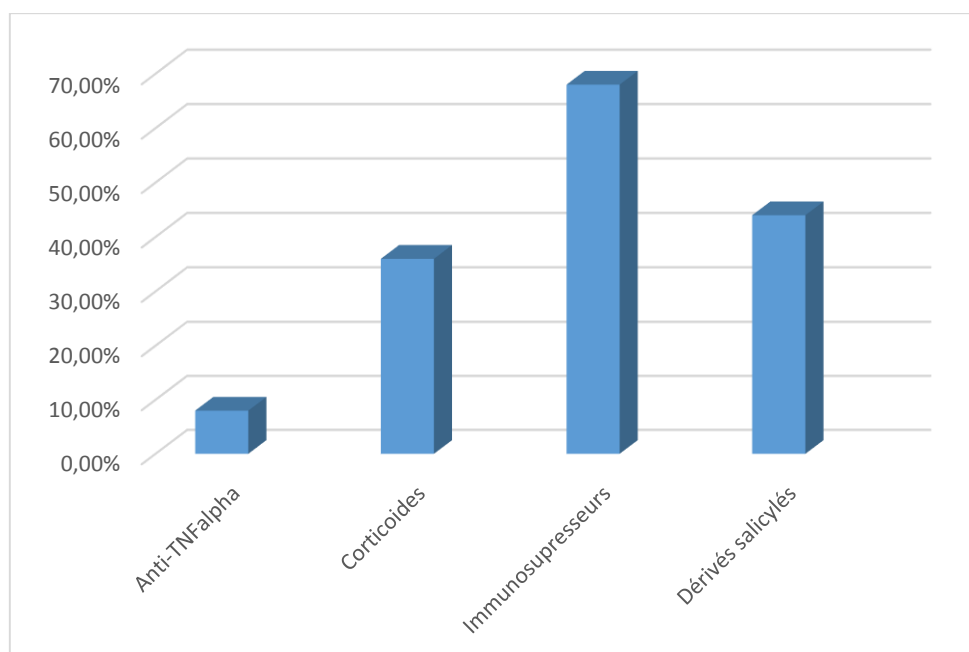


Figure 17: Répartition des patients selon le traitement en première intention.

5.3. Bilan pré-thérapeutique :

Dans notre étude, 100% des patients ont bénéficiés d'un bilan pré anti-TNF α avant l'administration de la biothérapie, à savoir :

- Sérologies virales : VIH, VHC, VHB
- Soins dentaires.
- Radiographie du thorax.
- Dosage de quantiferon.

Le bilan pré-thérapeutique a objectivé la présence d'un cas de quantiferon positif (4%), imposant la mise sous traitement anti-bacillaire pendant 03 semaines.

5.4. Répartition des patients selon les indications aux Anti TNF α :

Tableau 8: Répartition des patients selon les indications aux anti TNF α .

		Fréquence	Pourcentage	
En première intention	Colite sévère	2	8%	
En deuxième intention	Echec des IS	10	40%	
	Effets secondaires majeurs aux IS	4	16%	
	Effets secondaires des corticoïdes	Cortico-résistance	5	20%
		Cortico-dépendance	4	16%
Total		25	100%	

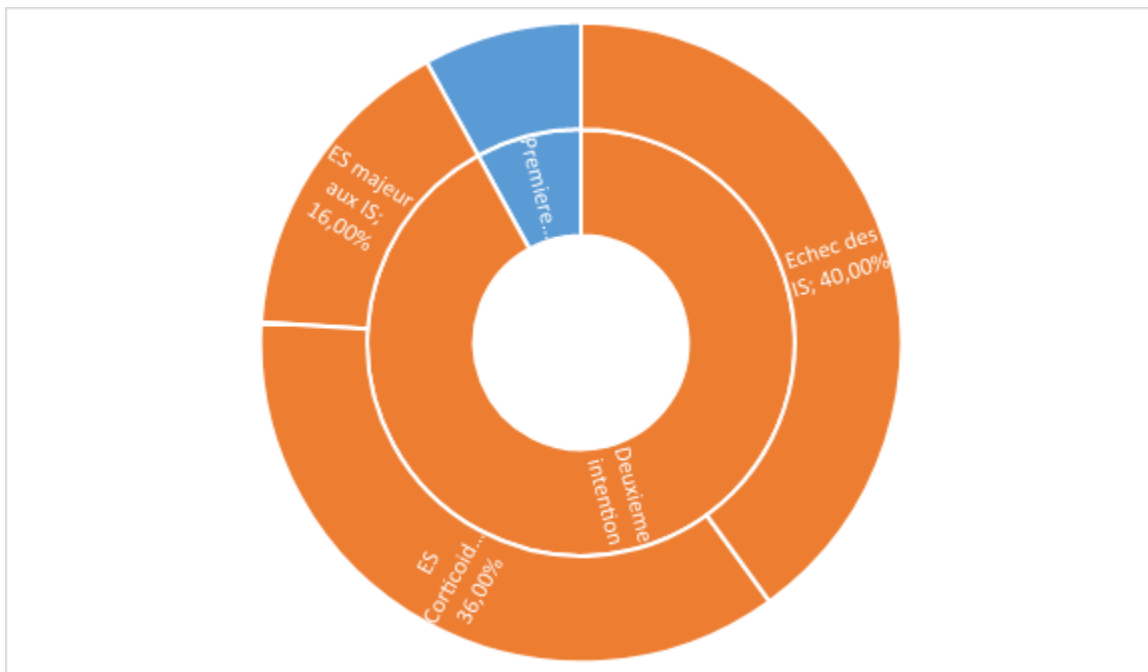


Figure 18: Répartition des patients selon les indications aux anti TNF α

5.5. Répartition des patients selon l'Anti TNF α utilisé.

Dans notre série, nous notons que sur 25 patients, 03 ont reçu Adalimumab, 21 ont reçu l'Infliximab (Remicade) et un seul patient a été mis sous Golimumab.

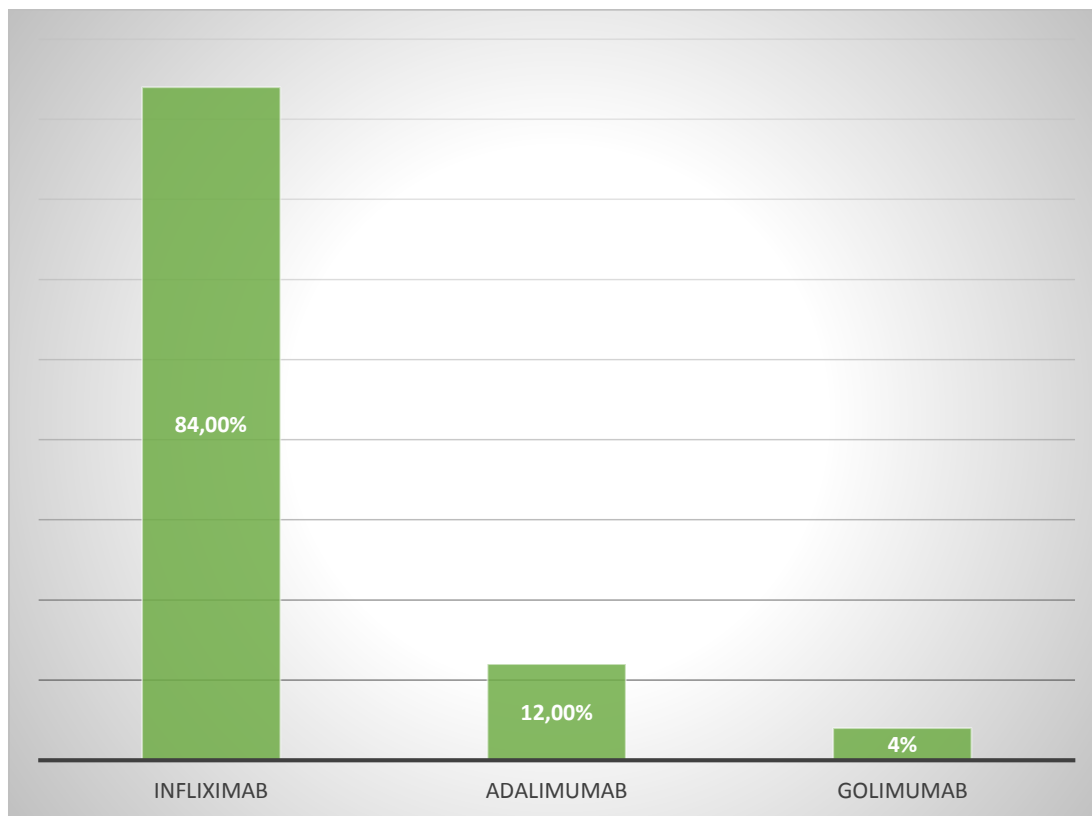


Figure 19: Répartition des patients selon l'anti TNF α utilisé.

5.6. Répartition des patients selon l'utilisation d'une monothérapie ou combo-thérapie

Nous notons que 05 de nos patients ont été mis sous monothérapie et 20 sous combo-thérapie.

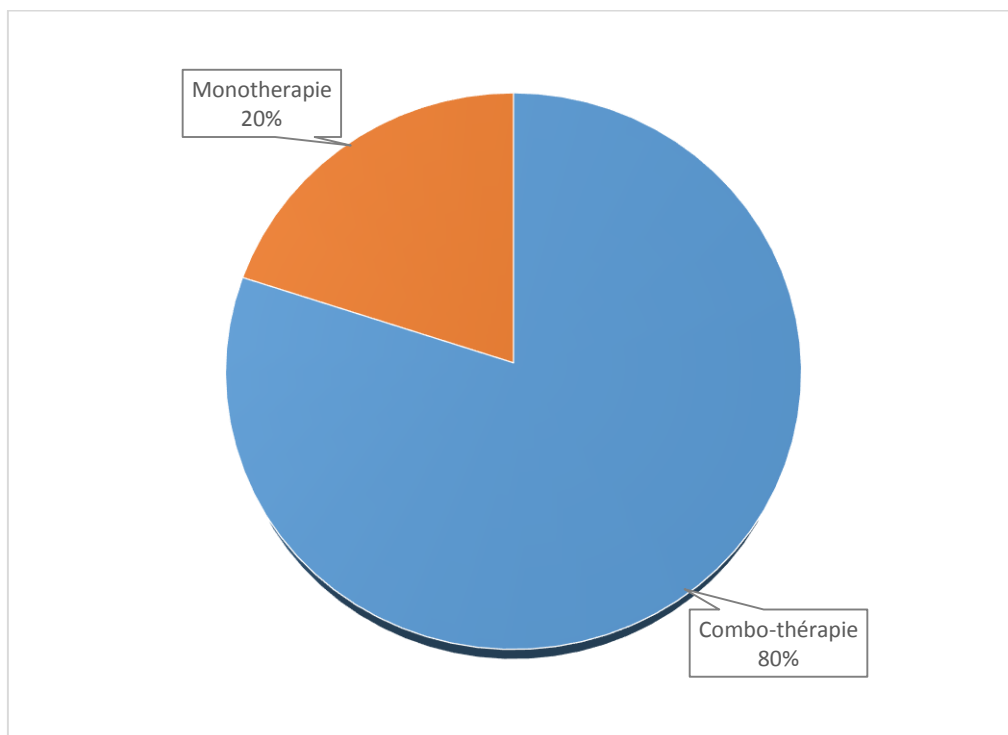


Figure 20: Répartition des patients selon le type de thérapie reçu.

5.7. Répartition des patients selon les effets secondaires du traitement par Anti TNF α :

5.7.1. Effets secondaires majeurs :

Dans notre série, trois patients ont présenté des effets secondaires majeurs, soit 12% des cas. Nous avons recensé deux cas de tuberculose pulmonaire (08%) imposant l'arrêt temporaire du traitement et un cas (4%) de thrombopénie sévère avec choc anaphylactique imposant l'arrêt définitif de l'Infliximab.

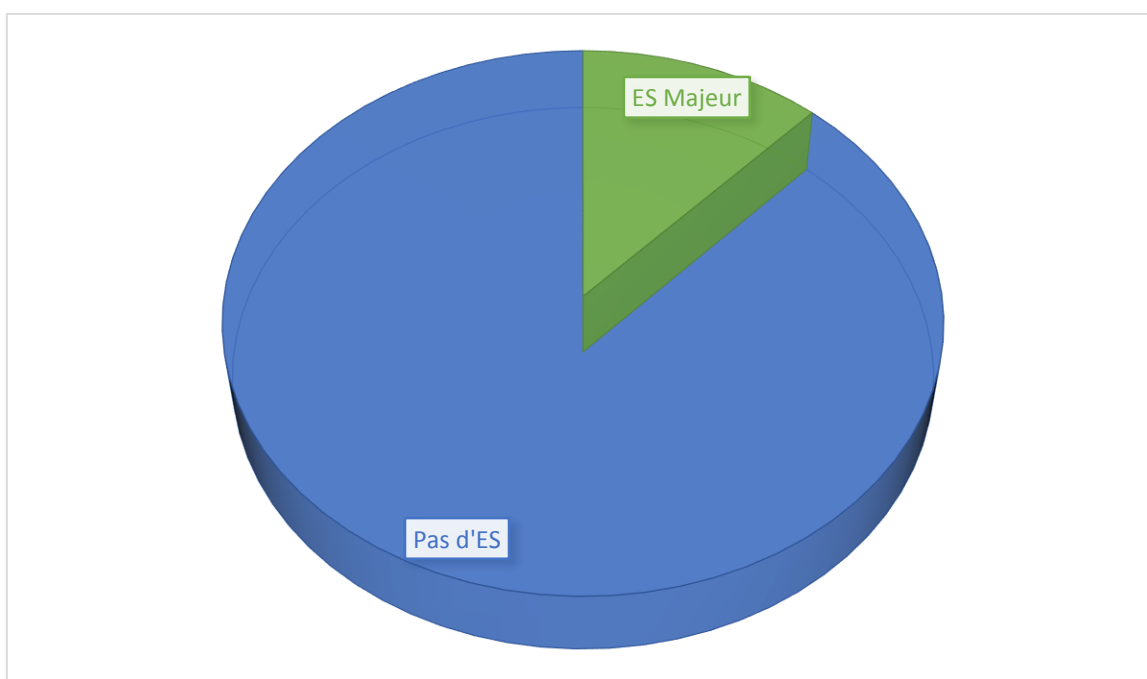


Figure 21: Répartition des patients selon l'apparition d'effets secondaires majeurs.

5.7.2. Effets secondaires mineurs :

Les effets secondaires mineurs sont apparus chez 10 de nos patients soit 40% avec parfois plus d'un effet secondaire chez le même patient :

Tableau 9: Répartition des patients selon les effets secondaires mineurs de la biothérapie.

ES mineurs	Fréquence	Pourcentage
Anémie	8	32%
Douleurs articulaires	3	12%
Céphalées	2	08%
Vertige	1	04%

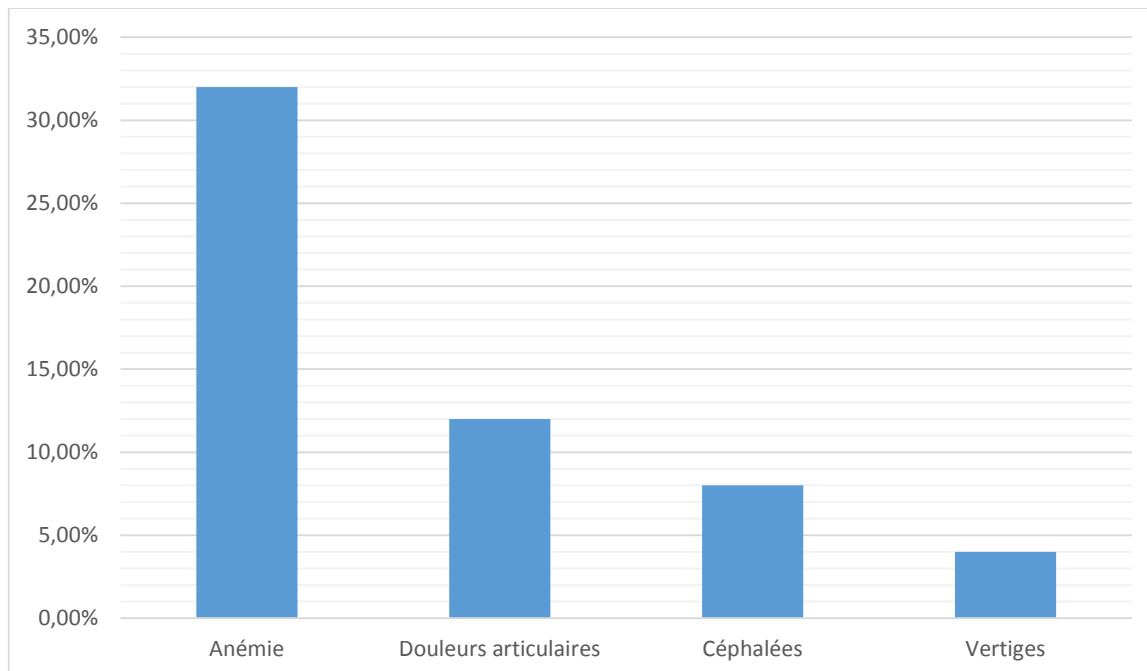


Figure 22: Répartition selon les effets secondaires mineurs des patients mis sous anti TNF α .

5.7.3. Réponse aux Anti-TNF α :

- Dans notre série, 17 patients (68%) ont eu une bonne réponse au traitement.
- 04 patients (16%) ont nécessité une optimisation thérapeutique.
- Un échec de l'anti-TNF α utilisé a été constaté chez trois patients (12%), ce qui a abouti au changement d'anti-TNF α (Switch). Parmi ces patients deux étaient sous Adalimumab et un seul était sous Infliximab.
- Un patient (4%) a développé une thrombopénie sévère avec choc anaphylactique imposant l'arrêt définitif de l'Infliximab.

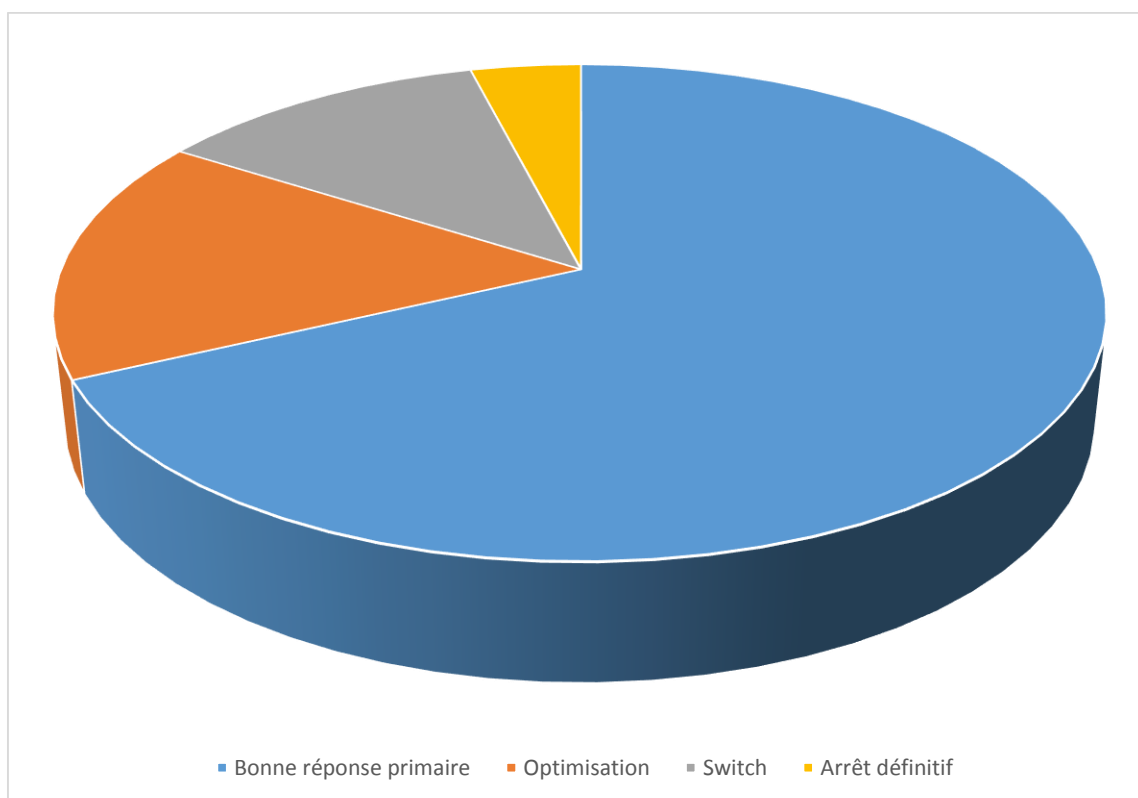


Figure 23: Répartition des patients selon la réponse à la biothérapie.

5.7.4. Evolution sous biothérapie

5.7.4.1. Evolution clinique et biologique

Une évolution clinique et biologique favorable a été constaté chez 17 patients après la troisième cure (68%), par l'amélioration de la qualité de vie, la diminution des symptômes, et par disparition du syndrome inflammatoire. Tandis que chez les sept patients qui ont nécessité un changement d'anti-TNF α ou une optimisation de traitement, l'amélioration clinique et biologique n'a été obtenue qu'après la quatrième cure (96%).

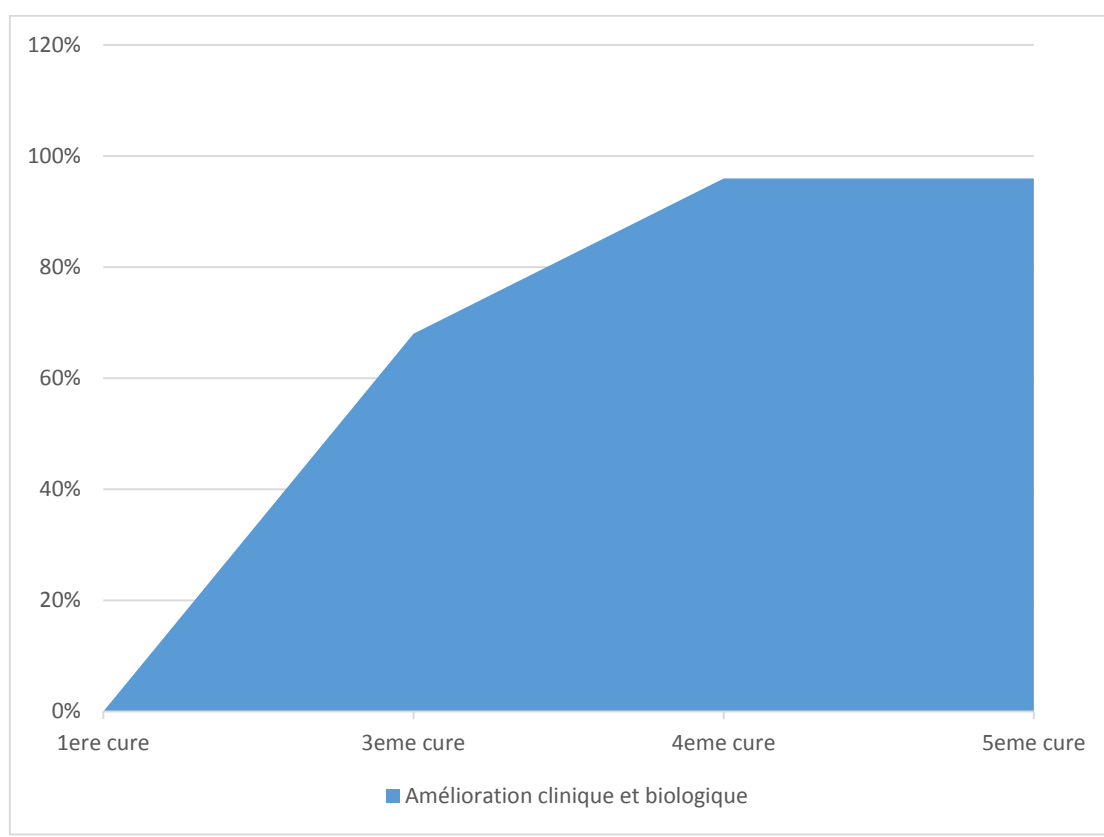


Figure 24: Répartition des malades de notre série selon l'évolution clinique et biologique.

5.7.4.2. Evolution endoscopique

Le contrôle de l'évolution endoscopique chez les patients de notre étude est effectué au bout de six mois de traitement par biothérapie.

Dans notre étude la régression ou stabilisation des lésions endoscopiques a été observé chez 19 patients, soit 76% et cela après six mois de traitement.

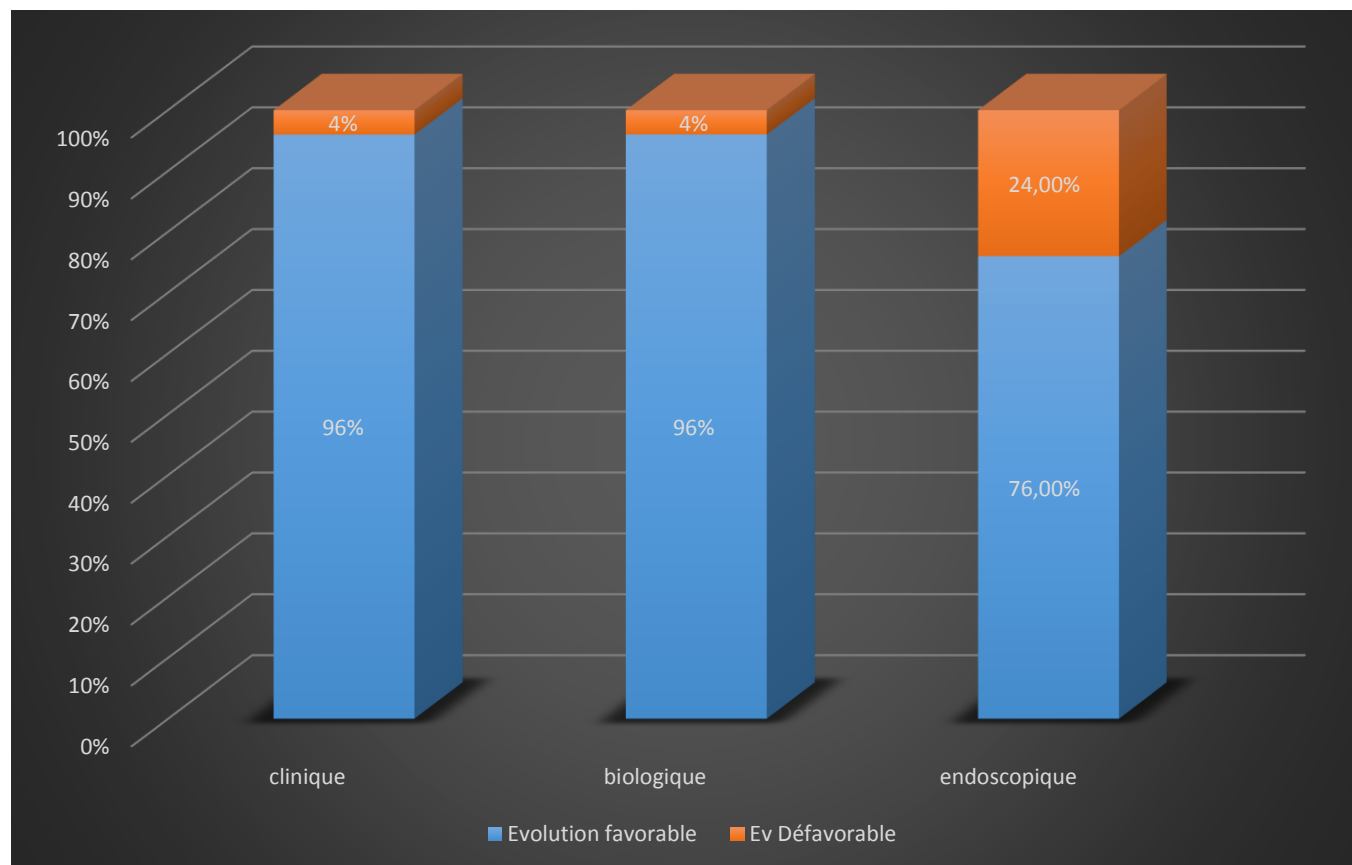


Figure 25: Evolution de la maladie chez des patients mis sous biothérapie

5.7.5. Recours à la chirurgie

Dans notre série, 5 patients ont été opérés, soit 20% des cas. 60% des malades opérés avaient une MC et 40% une RCH.

Pour les malades atteints de la maladie de Crohn les indications de la chirurgie étaient une occlusion dans 6,25% des cas (un seul cas), un abcès dans 6,25% des cas et une fistule entero-vésicale dans 6,25% des cas. Tandis que pour les patients atteints de RCH de notre série, nous avons eu recours à la chirurgie dans 22,22% des cas suite à l'échec (un cas) ou l'intolérance aux anti-TNF α (un cas).

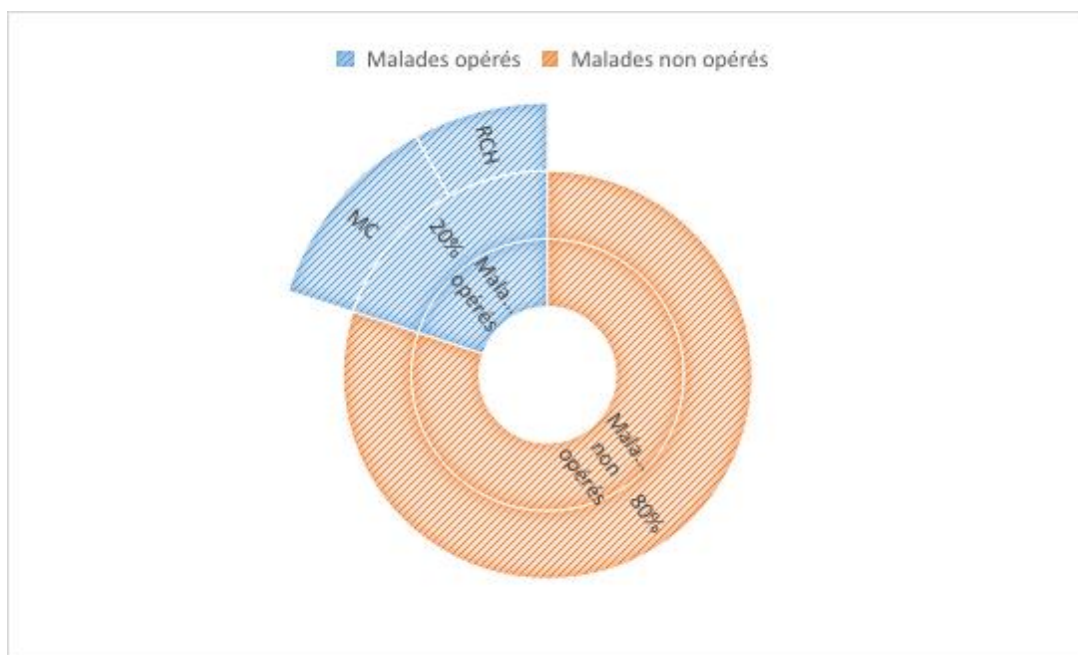


Figure 26: Fréquence des malades opérés dans notre série.

DISCUSSION

1. Historique des MICI – Epidémiologie

1.1. Historique des MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont un groupe de pathologies au nombre de deux : maladie de Crohn (MC), et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH). Cependant chez 15 % des patients, la symptomatologie ne permet pas de trancher entre RCH ou MC, il s'agit d'une colite indéterminée.¹

En effet, c'est en 1875 que Wilks et Morson décrivent pour la première fois les caractéristiques anatomocliniques de la RCH et lui donnent le nom de colite ulcéreuse. Mais ce n'est qu'en 1895 que Hale White en détermine le cadre nosologique.

Concernant la maladie de Crohn, Mosschowitz et Wilensky furent respectivement en 1923 et 1927, les premiers à la décrire comme étant un « Granulome non spécifique de l'intestin grêle », qui sera par la suite considérée comme une 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. Finalement, elle prendra le nom du gastro-entérologue Dr Burrill B. Crohn.²

Malgré l'ancienneté de cette maladie, ce n'est que récemment que des études épidémiologiques ont été réalisées vu l'augmentation significative de son incidence. A titre d'illustration, la France entre 1988–2014 a recensé près de 19266 nouveaux cas de MICI dont 59% atteints de MC, 37% atteints de RCH et 4% restent indéterminés.

1.2. Incidence

D'autant plus, l'incidence de la MC est passée de 5.3/100000 habitants entre 1988–1990 à 7.6/100000 habitants entre 2012–2014, en parallèle l'incidence de la RCH est restée stable. Ces taux sont encore plus importants chez les adolescents entre 10 et 16 ans, puisque nous avons constaté que la MC a augmenté de 126% et la RCH a augmenté de 156% durant la même période de l'étude.³

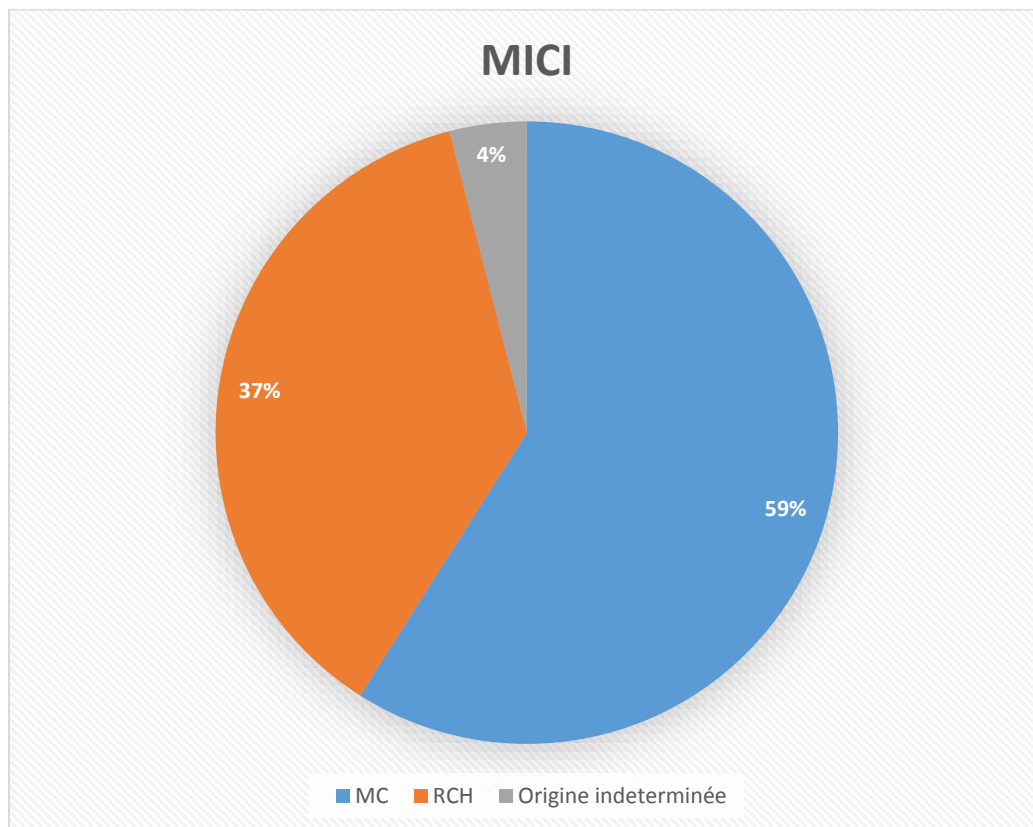


Figure 27: L'incidence de survenue des MICI entre 1988 et 2014 en France.³

✚ Troillard et al.⁴ rapportent que 66,5% des patients atteints de MICI ont la maladie de Crohn, 30,1% ont la RCH et enfin les 3,4% ont une colite indéterminée, ce qui se rapproche des résultats trouvés dans notre série, ainsi que ceux des études menées par Arcos-Machancoses et al.⁵ et par C. Melchior.⁶

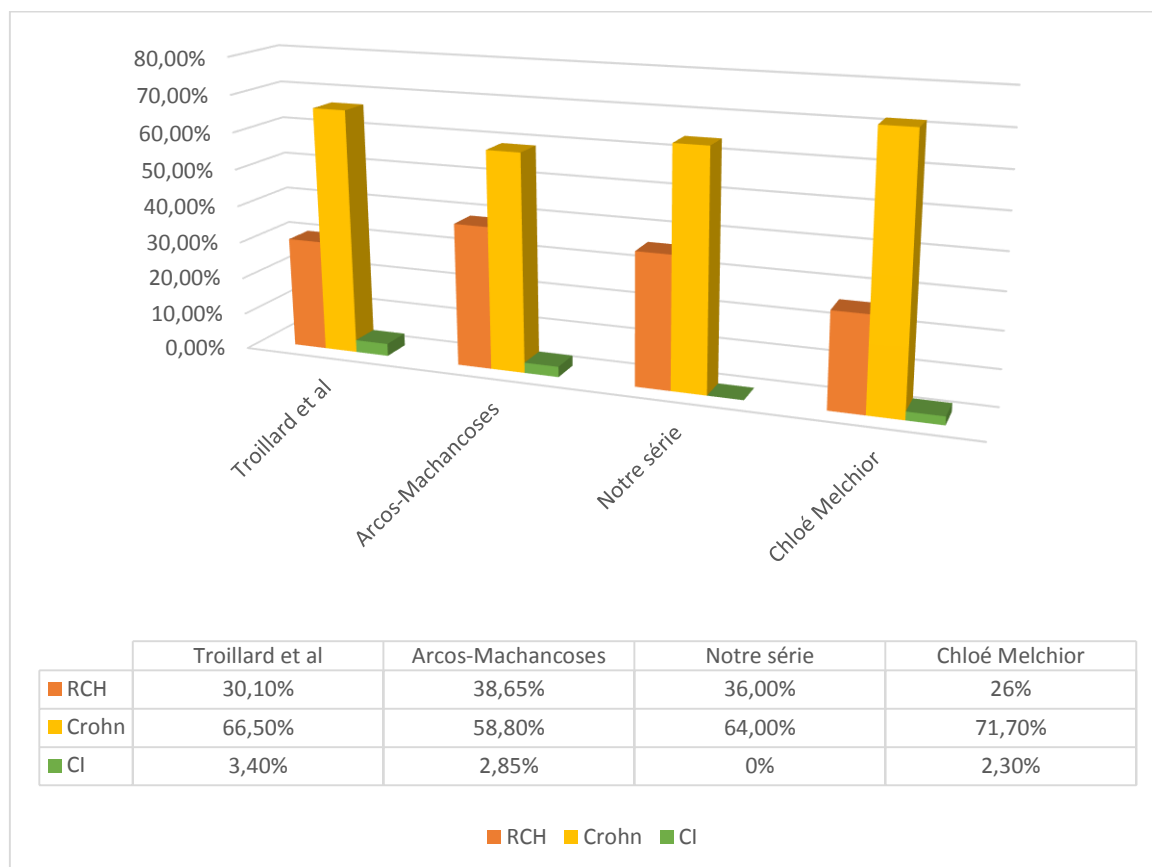


Figure 28: Comparaison de la fréquence de la RCH, la MC et la CI entre notre série et d'autres études

1.3. Répartition des MICI selon l'âge

La MC touche principalement les sujets jeunes avec un pic de diagnostic entre 15 et 35 ans. Concernant la RCH, elle apparaît essentiellement entre 30 et 40 ans, avec un second pic vers 60–70 ans.⁷

- ✚ M. T. Defretin et al.⁸ ont rapporté un âge moyen au moment du diagnostic pour la MC de 24 ans, et pour la RCH de 30 ans. Une moyenne plus élevée a été rapportée par Djilali et al.⁹ et qui était de 34.9 ans pour la MC. Tandis que Troillard et al. ont décrit dans leurs études un âge moyen des patients atteints de MC de 27,6 ans, et celui des patients atteints de RCH de 30,7 ans.

- ✚ Dans notre série, l'âge moyen diagnostique pour les patients atteints de la maladie de Crohn est de 34,31 ans, rejoignant ainsi les données de l'étude faite par Djilali et al. Alors que celui de la RCH est légèrement plus élevé que les données de la littérature, étant de 34,88 ans.
- ✚ Un pic de fréquence entre 41 et 50 ans a été observé dans notre étude ce qui est plus élevé que les données de la littérature. Avec des extrêmes allant de 17 ans à 50 ans, et un écart-type de +/- 09,9 ans.

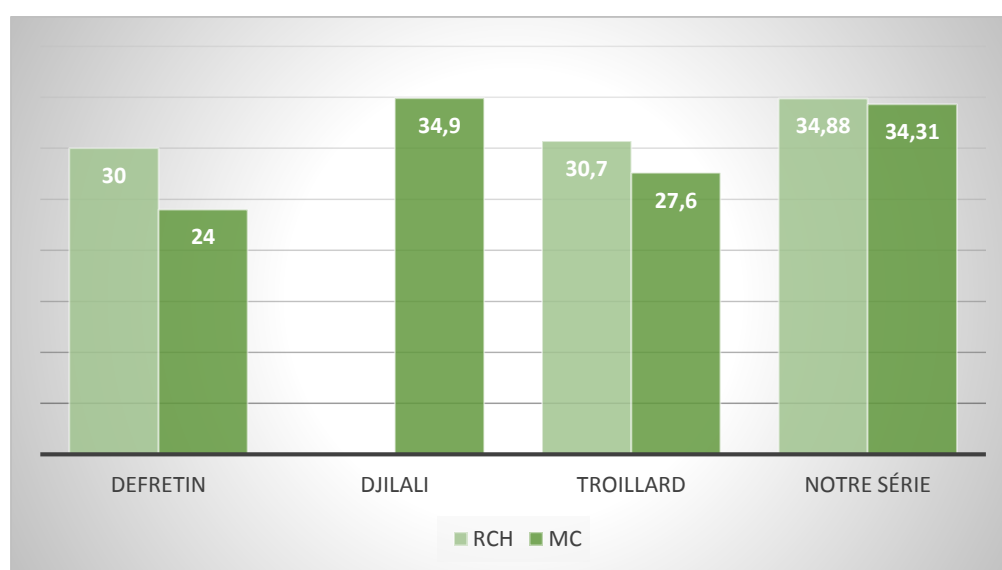


Figure 29: Moyenne d'âge de notre série en comparaison avec d'autres séries.

1.4. Répartition des MICI selon le sexe

Les MICI sont légèrement plus fréquentes chez les hommes avec un sexe-ratio (H/F) de 1,43 pour la MC et de 1,04 pour la RCH selon les résultats de l'étude menée par l'observatoire national français des MICI.⁷

✚ Cependant, trois autres travaux réalisés par Djilali et al., Troillard et al., et Defretin et al. ont rapporté respectivement un sexe-ratio de 0.66, 0.88, et 0.87.

✚ Les résultats de notre étude rapportent une légère prédominance féminine avec un sexe-ratio à 0,92 se raccordant ainsi avec les données de la littérature.

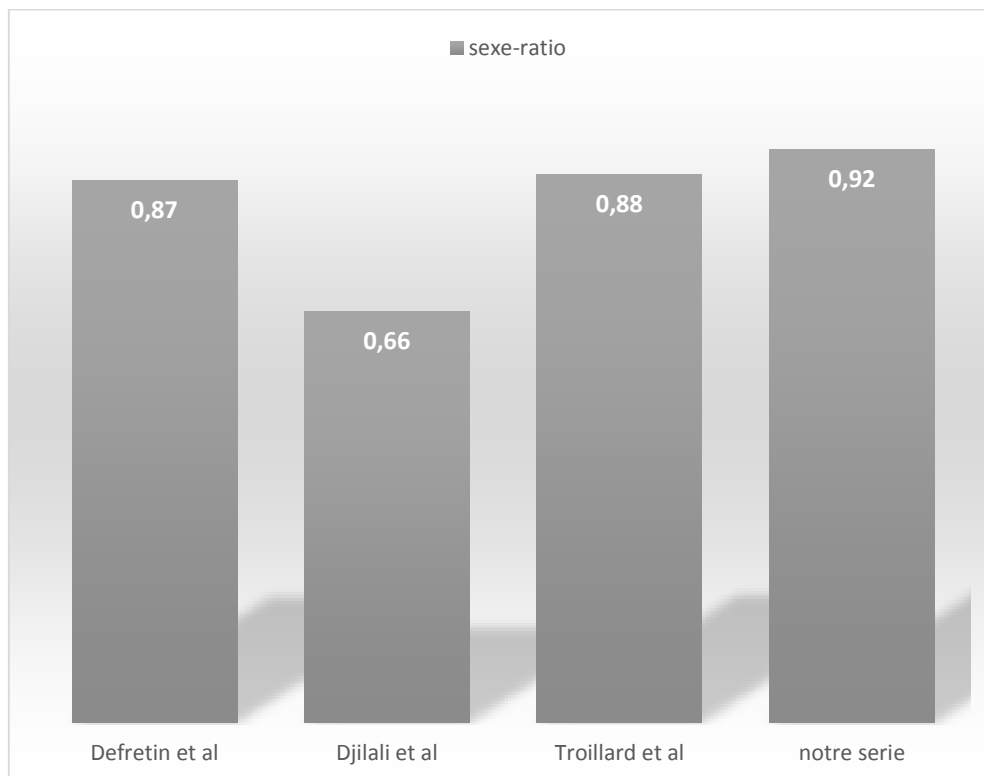


Figure 30: Sexe – ratio retrouvé dans notre étude en comparaison aux résultats d'autres études.

2. Physiopathologie des MICI

Les MICI se caractérisent par une inflammation chronique de la muqueuse du tube digestif conduisant à des troubles gastro-intestinaux. L'évolution de ces pathologies est caractérisée par l'alternance de périodes de poussées ou phases symptomatiques, et périodes de rémissions ou phases asymptomatiques.

L'exposition d'un individu génétiquement prédisposé à plusieurs facteurs de risque induit une augmentation de la perméabilité intestinale, ce qui facilite le passage de molécules étrangères à l'intérieur de la paroi intestinale, conduisant ainsi à une sur activation non contrôlée de la réponse inflammatoire par une production déraisonnée de protéines de l'inflammation.

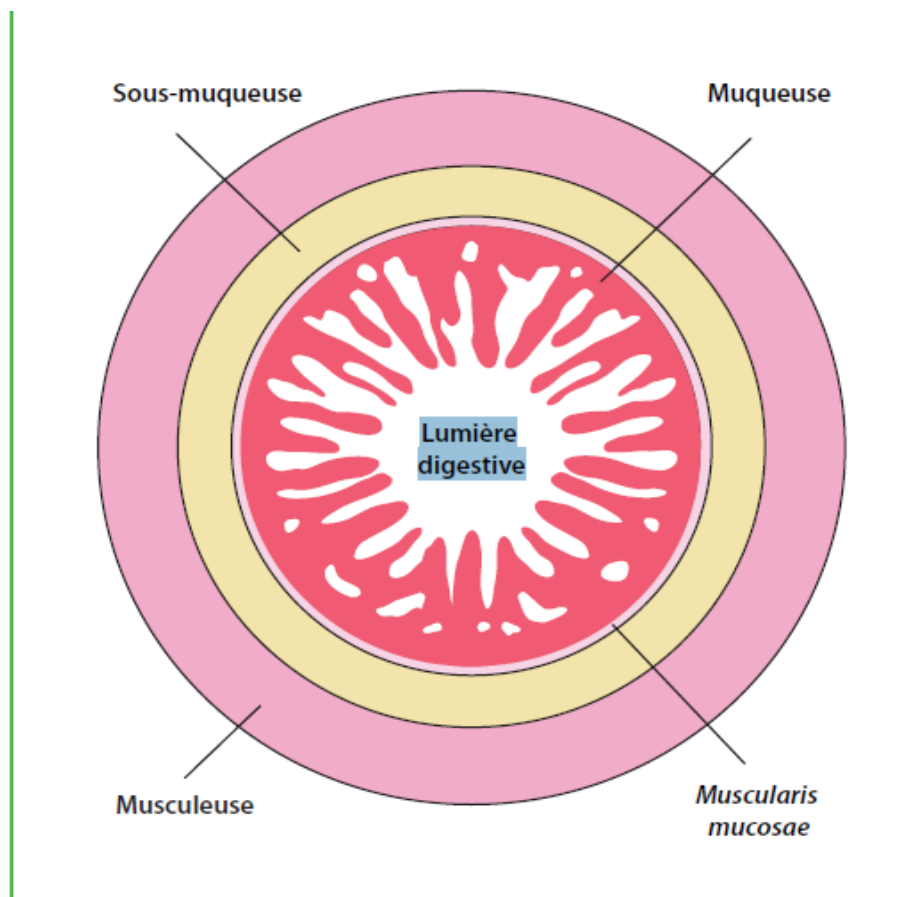


Figure 31: Coupe frontale de l'intestin grêle.²

2.1. Maladie de Crohn

Le processus inflammatoire dans la MC est caractérisé par une inflammation granulomateuse transmurale, asymétrique et segmentaire, pouvant atteindre tout le tube digestif, de la bouche à l'anus, avec des zones de discontinuité. Nous constatons une nette prédominance des lésions au niveau de l'iléon et du côlon. Cependant la répartition des lésions entre ces localisations reste relativement homogène : iléon terminal (30 %), forme colique pure (30 %) et iléo-colique (40%).¹⁰

La forme ano-périnéale, retrouvée chez moins d'un quart des patients lors du diagnostic, s'observe dans près de la moitié des cas avec l'évolution de la maladie.¹¹

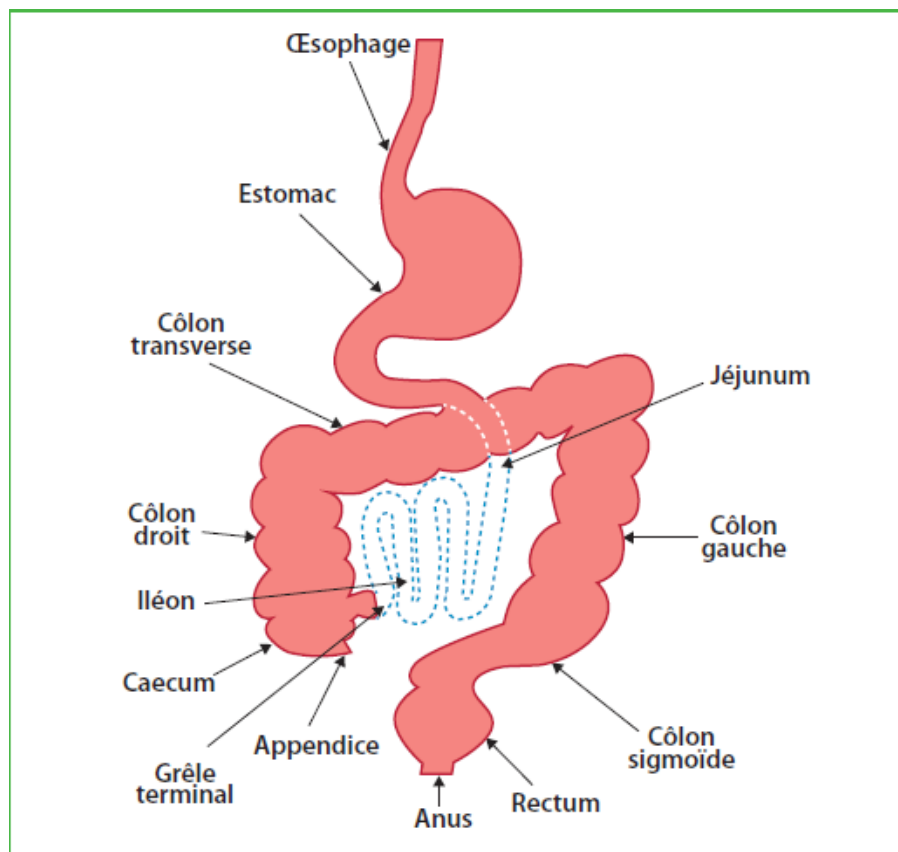


Figure 32: Schéma de l'appareil digestif.!!

L'analyse histopathologique des lésions révèle la présence d'un granulome inflammatoire, qui est absent dans la rectocolite ulcéro-hémorragique.

L'inflammation englobe l'ensemble des plans anatomiques, ganglions lymphatiques locaux y compris.

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie une altération graduelle du tube digestif va s'installer, avec épaissement de la paroi intestinale et la diminution du diamètre de la lumière intestinale conduisent à des sténoses pouvant aller jusqu'au stade de l'occlusion. Cet épaissement du mésentère sous la forme de doigts de gant est caractéristique.

À un stade avancé, une ulcération initialement contenue à la muqueuse, atteindra la sous-muqueuse, puis à la musculuse. Ce qui va aboutir à la formation

de fissures pariétales, voire des fistules gagnant divers organes adjacents (Côlon, péritoine, vessie, vagin...) et abouchant parfois à la paroi abdominale. Cette forme de maladie de Crohn est dite "fistulisante".

La maladie de Crohn peut être "localisée" quand le segment d'iléon atteint mesure moins de 30cm. À l'inverse, elle est dite "expansive" lorsque plus de 100 cm d'intestin grêle se trouvent atteints.

2.2. Rectocolite ulcéro-hémorragique

Dans la RCH l'inflammation est non granulomateuse limitée à la muqueuse, avec une disposition continue des lésions, pouvant s'étendre du rectum à l'ensemble du côlon. Contrairement à la maladie de Crohn, où les lésions sont entrecoupées de zones saines. La continuité des lésions est ainsi caractéristique. Cette inflammation qui est initialement localisée au niveau rectal va atteindre de manière rétrograde le côlon, lorsque l'ensemble du côlon est atteint nous employons le terme de pancolite. En revanche la maladie n'atteint jamais l'intestin grêle.¹²

Nous observons dans les RCH une alternance entre des phases d'infiltration par des neutrophiles au niveau de la sous-muqueuse. Cela entraîne une fibrose, ainsi que des pertes épithéliales avec diminution du nombre de cellules productrices du mucus. Et des phases de régénération conduisent à des plages d'épithélium cryptique irrégulier.

Les sténoses sont rares et les fistules absentes dans les RCH, contrairement au Crohn.

Dans la grande majorité des cas et contrairement à la maladie de Crohn, les lésions n'intéressent pas les plans profonds. La sous-muqueuse est relativement normale et la musculature est épaissie. Cependant après plusieurs années d'évolution, les bouleversements de structure de la muqueuse montrent des anomalies dysplasiques, associées à un risque élevé de carcinome.¹³

3. Facteurs de risques des MICI :

C'est la combinaison de plusieurs facteurs de risque qui prédispose à la survenue des maladies inflammatoires de l'intestin (MC et RCH) : une prédisposition génétique qui est à l'origine d'une réponse inappropriée du système immunitaire à un antigène microbien ; des facteurs environnementaux ; une anomalie touchant la flore intestinale commensale en particulier *E. Coli*.

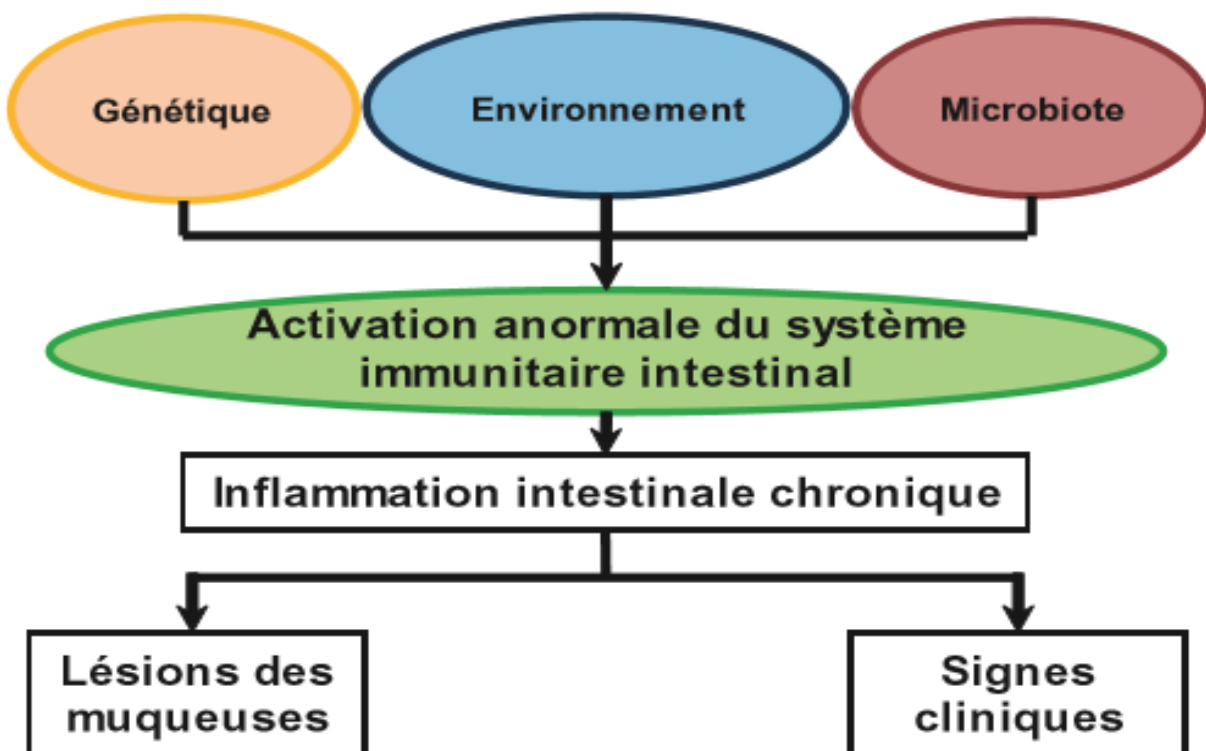


Figure 33: Représentation schématique des facteurs de risques des MICI.¹

3.1. Prédisposition génétique

La prédisposition génétique dans l'avènement des MICI est importante, puisque nous constatons qu'une personne ayant un parent du premier degré ayant une MC ou une RCH présente 10 fois plus de risques de déclencher une MICI.¹⁴

Tableau 10: Existence de facteurs génétiques impliqués dans la pathogénie des MICI.¹

	Risque de développer une MC	Risque de développer une RCH
Jumeaux monozygotes	20% à 50%	13% à 19%
Jumeaux dizygotes	10%	0% à 5%

Cette prédisposition génétique on la voie également chez les jumeaux puisque de nombreuses études ont été faite dans ce sens et ont montré que le taux de concordance pour la MC chez les jumeaux monozygotes (MZ) est de 20 à 50 % alors qu'il baisse à 10 % pour les jumeaux dizygotes (DZ) ; et celui pour la RCH entre jumeaux MZ est de 13 à 19 % et seulement de 0 à 5% entre jumeaux DZ. L'ensemble de ces données confirment une forte contribution génétique à la pathogénie des MICI.¹

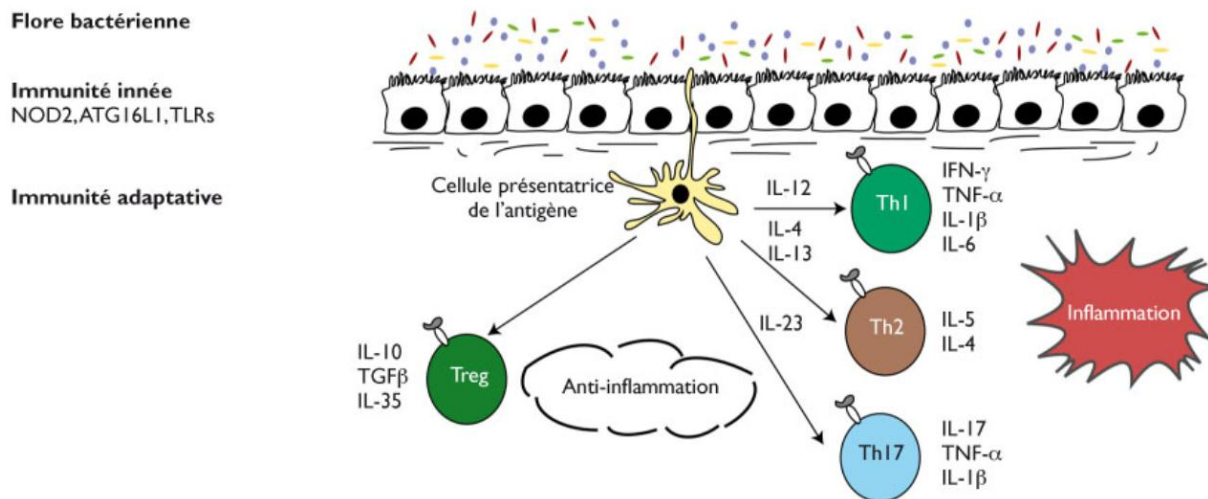


Figure 34: Schéma montrant les perturbations de la flore bactérienne et des systèmes immunitaires inné et adaptative par le processus inflammatoire des MICI.

Pour expliquer le rôle de la prédisposition génétique dans l'avènement des MICI nous allons nous intéresser à la CMH qui est une région du génome dont les gènes codent des molécules d'histocompatibilité présentes à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). La CMH est aussi appelée système HLA (Human, Leucocyte Antigens).

C'est l'haplo type HLA DRB1*0103 et DRB1*15 qui ont été mis en évidence comme facteur de risque dans la RCH. Cela concerne aussi beaucoup de variantes génétiques impliquées dans la réponse immunitaire innée et acquise contre des agents bactériens :

- Le gène *NOD2* (Nucléotide Oligomerization Domain 2) qui code un récepteur intracellulaire d'un peptidoglycane bactérien (maladie de Crohn).¹⁵
- Des gènes régulateurs de la voie interleukine 23 - Th17 impliquée dans la défense antibactérienne et l'inflammation intestinale (RCH et MC).¹⁶
- Les gènes *ATG16L1* (Autophagy 16 Like 1) et *IRGM* (Immunity Related GTPase M) codant des facteurs ayant un rôle dans la dégradation de composants intracellulaires incluant des agents pathogènes (maladie de Crohn).¹⁷

- Une prévalence accrue de l'haplo type HLA-DR2 (DRB1*15).¹⁸

D'autres études ont été faite par approche de gène candidat et d'autres sur génome entier, ont permis d'identifier des gènes qui codent pour des protéines impliquées dans diverses fonctions biologiques autre que l'immunité, comme l'autophagie, le stress du réticulum endoplasmique, l'intégrité de la barrière intestinale (Tableau 11).¹

Tableau 11: Principales fonctions biologiques impactées par les mutations géniques dans les MICI.¹

Fonctions biologiques	RCH	MC	RCH et MC
Barrière épithéliale	GNA12, HNF4A, CDH1, ERFF1	MUC19, ITLN1	
Recrutement cellule immunitaire	IL8RA, IL8RB	CCL11, CCL2, CCL7, CCL8, CCR6	MST1
Présentation antigénique		ERAP2, LNPEP, DENND1B	
Voie Th17	IL21	STAT3	IL23R, JAK2, TYK2, ICOSLG, TNFSF15
Régulation LT	IL2, IL7R, PIM3, TNFR-SF9, TNFSF8, IFNG	NDFIP1, TAGAP, IL2R	TNFSF8, IL12B, IL23, PRDM1, ICOSLG
Régulation LB	IL7R, IRF5	IL5, IKZF1, BACH2	
Tolérance immunitaire	IL1R1, IL1R2	IL27, SBNO2, NOD2	IL10, CREM
Autophagie	DAP, PARK7	ATG16L1, IRGM, NOD2, LRRK2	CUL2
Apoptose/Nécrose	DAP	FASLG, THADA	PUS10, MST1
Stress oxydative	HSPA6, DLD, PARK7	PRDX5, BACH2, ADO, GPX4, GPX1, SLC22A4, LRRK2, NOD2	CARD9, UTS2, PEX13
Stress du RE	SERINC3	CPEB4	ORMDL3, XBP1
Migration cellulaire	ARPC2, LSP1, AAMP		

- ✚ Dans ce sens, plusieurs études ont cherché l'existence d'antécédents familiaux chez les malades atteints de MICI, notamment celles de Defretin, Djilali, et Troillard qui ont rapporté respectivement des taux de 24%, 20% et 18,8%.
- ✚ Notre série comporte 20% des patients ayant des antécédents familiaux de MICI, ce qui rejoint les données de la littérature.

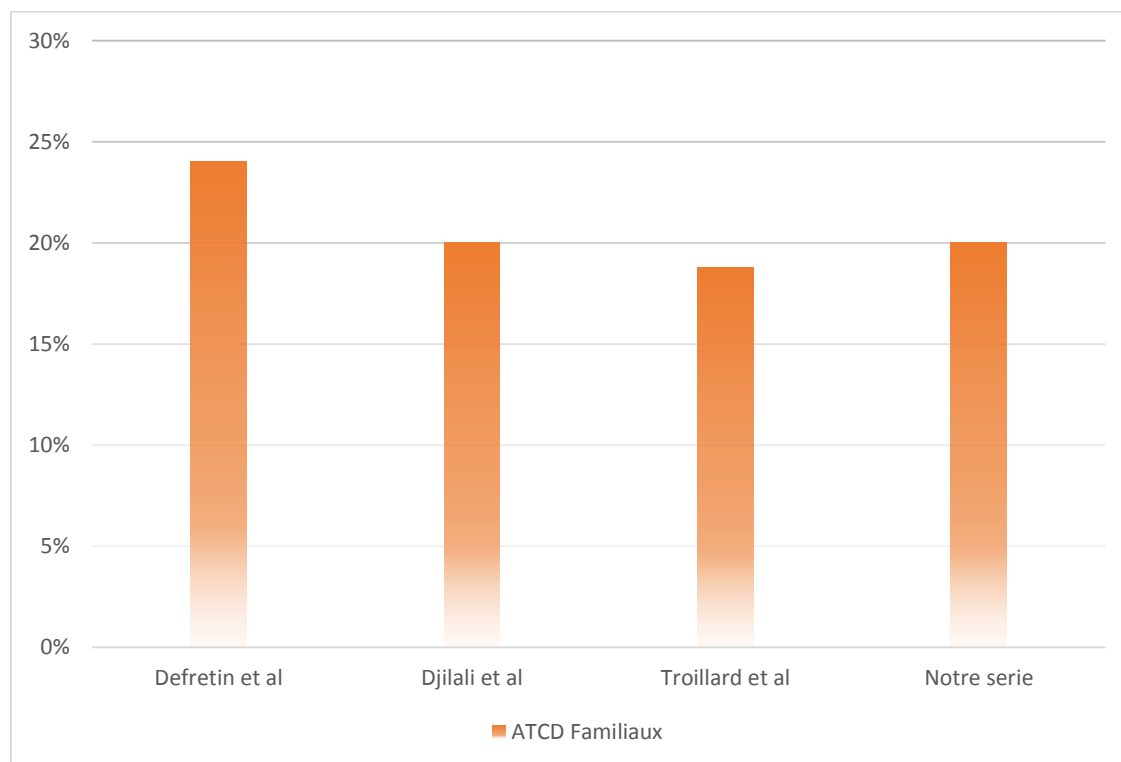


Figure 35: Fréquence des ATCD familiaux dans notre série en comparaison a d'autres.

3.2. Rôle de l'environnement

3.2.1. Mode de vie

Le mode de vie urbain joue un rôle très important sur le développement des MICI. Puisque plusieurs facteurs de risque en relation avec ce mode de vie sont mis en cause « une hygiène accrue, Le fait d'avoir développé dans le passé une gastroentérite bactérienne, respirer un air pollué, l'usage fréquent d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'usage de contraceptifs oraux. »¹⁹

3.2.2. Le tabagisme

Le rôle que joue le tabac dans les MICI est complexe. En effet, le tabac a un effet délétère sur les patients atteints de la maladie de Crohn, mais a une influence bénéfique pour les patients atteints de RCH.²⁰

L'arrêt du tabac aggrave les symptômes de la RCH, tandis qu'il améliore la clinique en cas de maladie de Crohn.

Les effets du tabac seraient la somme des effets contradictoires de différentes substances (nicotine, monoxyde de carbone) modulés par le sexe, la génétique, la localisation, l'activité de la maladie et la dose de nicotine.

Dans tous les cas, l'arrêt du tabac doit être encouragé pour tous les patients atteints d'une MICI afin de réduire les risques cardio-pulmonaires liés à la fumée de cigarette.²¹

Tableau 12: Effet du tabac sur les MICI.²²

	RCH	MC
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

- ✚ Deux études menées par Defretin et al. et Louiza et al. afin de déterminer le rôle que joue le tabac dans la survenue des MICI. La première étude menée par Defretin et al. rapporte un taux de 34% des patients atteints de MICI qui sont fumeurs ou ex-fumeurs. Et la deuxième par Louiza et al.²³ rapporte un taux de 12,5% chez les patients atteints de MC.
- ✚ Dans notre série, nous avons trouvé un taux de 36% des patients atteints de MICI qui sont des fumeurs ou ex-fumeurs, ce qui se rapproche des résultats obtenus par Defretin et al.

3.2.3. Appendicectomie

Uniquement l'appendicectomie qui est due à un état inflammatoire comme dans le cas d'une appendicite ou une lymphadénite, réduit de 70% le risque de développer une RCH avec un effet inverse chez les patients dont la chirurgie a été effectuée avant l'âge de 20ans.²⁴

Cependant, pratiquer une appendicectomie de manière systématique chez les patients présentant un risque de développer une RCH n'est pas nécessaire car le niveau de preuve qui montre l'effet protecteur de ce geste est insuffisant.²⁵

✚ Notre série conclue que 84% patients atteints de MICI n'ont pas eu d'appendicectomie dans les antécédents. Une autre étude réalisée au CHU Ibn-Sina de Rabat en 2012 vient corroborer nos résultats, puisqu'elle rapporte que 96% des patients atteints de MICI n'ont pas d'antécédents d'appendicectomie.²⁶

3.2.4. Alimentation

Le développement de la maladie de Crohn et la RCH semble être en étroite liaison avec l'hygiène alimentaire, puisqu'on constate que la consommation de sodas, de chocolat et une diminution de la consommation d'agrumes est associée à un impact négatif par rapport aux deux maladies.²⁷

3.3. Le microbiote

Le microbiote autrefois dénommé flore intestinale est en lien de différentes manières avec la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Le microbiote intestinal contient environ 10¹⁴ bactéries classées en 4 phylums bactériens : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, et *Proteobacteria*.

Ces bactéries commensales ayant une virulence accrue et une adhérence mucosale augmentée sont désormais mises en cause. Le caractère particulier de cette flore cause une forte réponse des lymphocytes T provoquant une inflammation qui évolue vers la chronicité chez des sujets génétiquement prédisposés.

Toutefois une modification de la composition du microbiote intestinal est mise en cause, contribuant ainsi à la diminution de la flore protectrice et une augmentation d'une flore pro-inflammatoire.²⁸

Ces modifications de la flore intestinale se traduisent chez les malades atteints de MICI par une concentration augmentée des bactéries et une diminution de la diversité microbienne particulièrement chez les patients en phase active de la maladie. A tous cela s'ajoute une augmentation des *Entérobactéries* notamment *E. Coli* et une diminution des *Firmicutes*.^{29,30}

4. Manifestations cliniques des MICI

Les manifestations cliniques dans les MICI peuvent être divisées en deux catégories, soit des manifestations intestinales et d'autres extra-intestinales qui sont différentes selon le type de la maladie en cause et le segment de l'intestin atteint par la maladie. Toutefois l'évolution de la symptomatologie se fait par poussée.

4.1. Manifestations intestinales

4.1.1. Maladie de Crohn

La MC peut se manifester par des diarrhées chroniques profuses souvent isolées sans rectorragies, alternants avec des périodes de constipation ; des épreintes ; des douleurs abdominales ; nausées et vomissements ; parfois un syndrome abdominal aigu.

Nous constatons également la présence de certains signes généraux accompagnateurs tels : une pâleur, une fatigabilité, une perte de poids, une dénutrition à un stade plus avancé et dans les formes touchant l'enfant la maladie se répercutera sur sa croissance par une cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale et un retard pubertaire.³¹

Souvent le tableau clinique est très polymorphe ce qui ne facilite pas la différenciation entre une MC inactive, active ou sévère ; pour cela nous avons eu recours à l'indice de Best, qui permet également de juger l'efficacité d'un éventuel traitement entrepris.³²

Tableau 13: Indice de Best.

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs abdominales : Absentes=0 ; légères=1 ; moyennes=2 ; intenses=3									2	
Bien être : Bon=0 ; moyen=2 ; médiocre=3 ; mauvais=4 ; très mauvais=5									2	
Autres manifestations :										
Arthrites et arthralgies :									20	
Iritis et uvéites									20	
EN, PG, et aphtes buccaux									20	
Fissures, fistules, abcès anal ou péri-rectal									20	
Autre fistule intestinale									20	
Fièvre > 38° dans la semaine									20	
Traitement anti-diarrhéique : Oui=1 ; Non=0									30	
Masse abdominale : Absente =0, Douteuse = 1, Certaine =5									10	
Hématocrite* : Homme : 47- Hématocrite Femme : 42 – Hématocrite									6	
Poids* : 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction										
									Total :	

Un indice de Best inférieur à 150 correspond à une maladie de Crohn inactive, compris entre 150 et 450 à une maladie de Crohn active, supérieur à 450 à une maladie de Crohn sévère.

4.1.2. La rectocolite hémorragique

Dans la RCH, l'étendu de l'atteinte intestinale joue un rôle primordial dans le type de manifestations cliniques que peut présenter le patient. Puisque dans les formes limitées au rectum (rectite) ou à l'anus (proctite) le patient aura des épreintes, des ténesmes et des faux besoins accompagnés de pertes glairo-sanglantes afécales. Alors que dans les formes étendues, les signes cliniques sont beaucoup plus prononcés et invalidants notamment au cours des pancolites qui peuvent se manifester par des diarrhées glaireuse ou glairo-sanglantes, des rectorragies, des douleurs abdominales, une perte de poids, déshydratation, anémie, une dénutrition qui est responsable chez l'enfant d'un retard de croissance staturo-pondérale et pubertaire.³³

Le score de Mayo partiel permet d'apprécier la gravité de l'atteinte clinique chez un malade ayant une RCH. On considère qu'un score < 2 équivaux à une maladie inactive, un score compris entre 3 et 5 est une maladie a faible activité, un score entre 6 et 10 est en faveur d'une activité modérée de la maladie, et enfin un score > 11 désigne une maladie a sévère activité (Figure 36).³⁴

Fréquence des selles	<input type="checkbox"/> 0 : Normale <input type="checkbox"/> 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 3 : >5 selles en plus du nombre habituel	┌┐
Présence de sang dans les selles	<input type="checkbox"/> 0 : Absent <input type="checkbox"/> 1 : < 50% des émissions <input type="checkbox"/> 2 : > 50% des émissions <input type="checkbox"/> 3 : sang pur par l'anus	┌┐
Appréciation globale de la gravité	<input type="checkbox"/> 0 : Quiescente <input type="checkbox"/> 1 : Activité légère <input type="checkbox"/> 2 : Activité modérée <input type="checkbox"/> 3 : Maladie sévère	┌┐

Figure 36: Score de Mayo partiel d'évaluation de l'activité clinique de la RCH.³⁴

Tableau 14: Comparaison des manifestations digestives entre la MC et la RCH.³⁵

<i>Clinique</i>	MC	RCH
Diarrhées	++	++
Rectorragies	+/-	++
Emission de mucus ou pus	+/-	++
Douleurs abdominales	++	+
Atteintes des parties supérieures du tube digestif	++	0
Occlusions intestinales	++	+/-
Lésions ano-périnéales	++	+/- (secondaires aux diarrhées)
Atteintes rectales	++	+++

✚ Dans notre série, les patients atteints de MC présentent le plus souvent des douleurs abdominales avec un taux de 75%. Quant à la RCH, ce sont les diarrhées chroniques et les rectorragies qui sont les plus représentées avec un taux de 77,7%. Tandis qu'aucun cas de syndrome occlusif n'a été recensé dans notre étude.

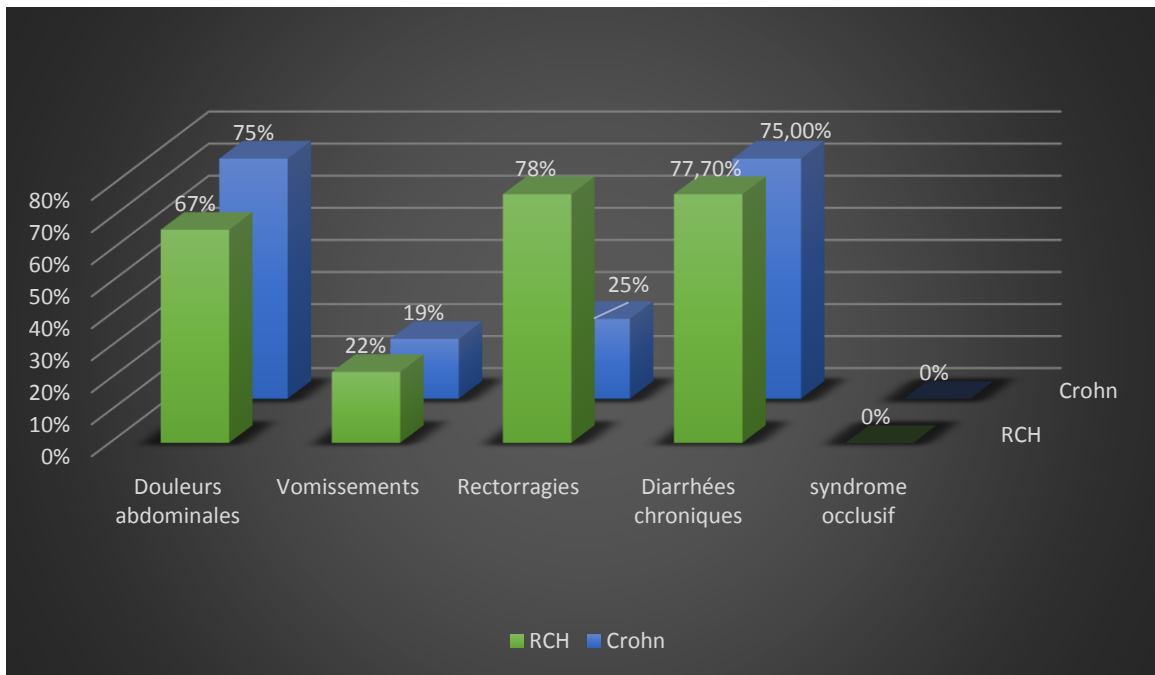


Figure 37: Comparaison de la fréquence des manifestations intestinales entre MC et RCH de notre série.

4.2. Manifestations extra-intestinales

Les manifestations extra-intestinales concernent près de 30% des patients atteints de MICI, ces dernières peuvent toucher plusieurs organes à des degrés de fréquence variable. Nous retrouvons des atteintes ophtalmologiques, cutanéomuqueuses, articulaires, neurologiques, pancréatique ou même hépatobiliaires.

4.2.1. Manifestations articulaires

En effet, 25 à 30% des patients atteints de MICI présentent une symptomatologie articulaire ; faisant ainsi de cette dernière la plus fréquente des manifestations extra-intestinales chez les sujets atteints de MICI. Toutefois, nous constatons deux types d'arthropathies : les arthropathies périphériques et le rhumatisme axial.

4.2.1.1. L'atteinte articulaire périphérique

Toutes les articulations sont concernées par l'atteinte périphérique qui se manifeste comme des arthrites aiguës, douloureuses et non déformantes. Toutefois, nous notons une atteinte préférentielle des genoux, poignets, chevilles, coudes et les articulations métacarpo-phalangiennes.

4.2.1.2. L'atteinte articulaire axiale

En ce qui concerne l'atteinte axiale, elle entre dans le cadre des spondylarthropathies inflammatoires ankylosantes qui touchent le rachis et le bassin. Cela concerne 1 à 12% des patients.

L'évolution de la symptomatologie articulaire est indépendante de l'évolution de la MICI.³⁶

4.2.2. Manifestations cutanées

4.2.2.1. Maladie de Crohn cutanée

C'est en 1965 qu'on a parlé pour la première fois de la maladie de Crohn cutanée (MCC) dite « métastatique ». C'est une dermatose inflammatoire chronique, épithélioïde, granulomateuse et géantocellulaire.^{37.38}

En effet, elle se distingue de la MC périanale par l'existence d'un intervalle de peau saine entre le tube digestif et l'atteinte granulomateuse cutanée.

La MCC est rare, survenant le plus souvent au cours de la quatrième décennie, touchant préférentiellement les patients ayant une MC colique ou rectale, contrairement à ceux avec une atteinte iléale pure. Néanmoins dans environ 20 % des cas elle peut précéder l'atteinte intestinale de la MC, avec un délai pouvant aller de trois mois à huit ans.³⁹

La sémiologie de la MCC est polymorphe, mais la lésion élémentaire est le plus souvent une papule ou plaque infiltrée.⁴⁰ Elle peut être associée à des ulcérations dans les plis, des phlyctènes ou des pustules.



Figure 38: MCC : Plaque érythémateuse infiltrée, recouverte d'une pustule rompue.

Les lésions peuvent siéger sur les membres inférieurs (38 %), le tronc (24 %) ou les membres supérieurs (15%), mais peuvent également être diffuses (4%).³⁹ Le polymorphisme sémiologique de la MCC rend le diagnostic clinique difficile.^{40.41} Celui-ci repose sur la présence de granulomes en histologie associés ou non à un infiltrat neutrophilique plus ou moins dense, dont l'évolution est inconstamment parallèle à celle de la MC intestinale.

Les diagnostics différentiels sont représentés par les infections cutanées bactériennes (notamment à mycobactérie) ou fongiques, les dermatoses neutrophiliques et les autres causes de granulomatoses cutanées.^{39.40.42}

4.2.2.2. Lésions aphtoïdes

Les lésions aphtoïdes sont nettement plus fréquentes au cours de la MC, bien qu'on puisse les trouver chez un malade atteint de RCH. Environ 10 % des patients suivis pour MC présentent des lésions aphtoïdes orales. Ces lésions associées à la

RCH ou à la MC ne sont souvent pas différenciables cliniquement de l'aphtose primitive ou de l'aphtose secondaire à la maladie de Behçet ou à l'infection par le VIH. Au cours de la RCH, ces lésions présentent l'image histologique des aphtes idiopathiques. En revanche, au cours de la MC, les lésions aphtoïdes orales peuvent présenter l'image histologique typique d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire non caséux, identique à celle qui peut être observée dans la muqueuse intestinale. Le traitement de fond de la MICI peut suffire à induire la rémission de l'aphtose.^{40.43}



Figure 39: Lésion aphtoïde linguale chez un patient atteint de MC.

4.2.2.3. Manifestations cutanées inflammatoires

Les deux manifestations cutanées inflammatoires dites « réactionnelles » les plus fréquentes au cours des MICI sont l'érythème noueux (EN) et le pyoderma gangrenosum (PG). Ces lésions peuvent survenir spontanément ou être déclenchées par un traitement médicamenteux au cours de ces maladies.⁴⁴

4.2.2.3.1. Érythème noueux

L'EN survient chez 4 à 10% des patients, avec une prévalence augmentée chez les femmes, dans la troisième décennie et au cours de la MC par rapport à la RCH. On note une installation rapide de nodules sous-cutanés profonds de 1 à 3cm de diamètre, rouges bilatéraux, chauds et douloureux, et histologiquement par une hypodermite septale.

Les lésions siègent le plus souvent sur les membres inférieurs, en particulier les jambes, mais peuvent également survenir sur toutes les parties du corps, y compris les membres supérieurs ou le tronc, ou typiquement sur les mêmes régions des atteintes articulaires associées.



Figure 40: Erythème noueux au cours d'une RCH.

Autre que l'atteinte articulaire, des signes généraux « fièvre, frissons, asthénie », ainsi que des manifestations biologiques faites d'un syndrome inflammatoire biologique et une élévation des PNN, peuvent être associés.

Chaque lésion élémentaire persiste habituellement trois à six semaines, laissant souvent place à une hyperpigmentation post-inflammatoire. Cependant, de nouvelles lésions peuvent se succéder pendant plusieurs mois. Ainsi, plusieurs lésions d'âges

différents peuvent coexister. Ce caractère spontanément résolutif et non cicatriciel de l'EN, fait que la décision thérapeutique ne repose pas sur la survenue mais plutôt sur la tolérance de ce dernier par le patient.

Les poussées d'EN ont tendance à accompagner les poussées intestinales au cours des MICI.³⁰ Par ailleurs, la survenue d'un EN n'est pas significativement associée à la gravité de l'atteinte intestinale de la MICI et donc ne justifie pas en soi un traitement systémique agressif. De plus, l'EN répond généralement au traitement de fond de la MICI.^{41.45}

4.2.2.3.2. Pyoderma gangrenosum

Le « phagédénisme géométrique » décrit par Brocq en 1908 a été rebaptisé « PG » en 1930 par Brunsting, qui soulignaient déjà sa fréquente association avec la RCH. Le PG est primitif dans environ un tiers des cas, se distinguant ainsi comme étant la dermatose neutrophilique la plus fréquemment associée aux MICI.^{46.47.48}

En effet, d'autres formes de dermatoses neutrophiliques, tels que le syndrome de Sweet, ont également été rapportées lors des MICI.⁴⁹

Le PG peut survenir avant, simultanément, ou après le diagnostic de MICI. Le PG atteint plus souvent les patients de peau noire, ceux ayant une pancolite inaugurale et ceux ayant une atteinte ophtalmique ou un EN.⁴⁸

Dans sa forme typique, le PG est unique mais peut être multiple dans sa forme maligne. Il se manifeste initialement par une papule érythémateuse ou une pustule, qui évolue vers une ulcération douloureuse, à bordure infiltrée, violacée, décollée et purulente, et à fond fibrinonécrotique. Siégeant préférentiellement au niveau du membre inférieur en particulier sur les jambes, mais peut toucher toutes les régions du corps. En revanche, chez les patients ayant bénéficié d'une stomie, le PG a tendance à survenir en zone péristomiale.

L'extension de la PG est en règle centrifuge et rapide, pouvant progresser de plus d'un centimètre par jour. Ainsi la surface de l'ulcération peut aller d'un centimètre à la totalité du membre.^{50,51}



Figure 41: Pyoderma gangrenosum au cours d'une RCH.

Nous décrivons quatre formes de PG ; à savoir l'ulcérée, la pustuleuse, la bulleuse et la végétante. Les deux premières sont habituellement celles associées aux MICI.⁵² Ainsi, la survenue d'un PG au cours des MICI pourrait témoigner de formes sévères de la maladie. En effet, dans une étude récente nous avons retrouvé une association entre le PG et la présence d'une stomie définitive, suggérant la nécessité d'une chirurgie lourde chez ces patients.⁴⁴



Figure 42: Pyoderma gangrenosum péristomial.

Le principal diagnostic différentiel est l'ulcération infectieuse, ainsi les prélèvements microbiologiques sont indispensables dans tous les cas.

Le traitement des PG comporte quatre aspects :

- La prévention des surinfections ;
- Les pansements humides, en évitant tout geste traumatisant ;
- Le traitement de la douleur (anesthésiques de contact, antalgiques systémiques)
- Le traitement spécifique, reposant en première intention sur un corticoïde local (topique sous occlusion ou intra lésionnel) ou oral (prednisone, 0,7 à 1 mg/kg par jour).

Tandis que les traitements de seconde intention comprennent la cyclosporine (3 à 5 mg/kg par jour), le mycophénolate mofétil et l'infliximab (5 mg/kg à S0, S2 et S6).^{52.53}

La greffe chirurgicale sera discutée uniquement si les deux conditions suivantes sont réunies :

- Ulcère de grande taille, invalidant ;
- Ulcère refroidi par un traitement de fond approprié.

4.2.2.4. Psoriasis

La prévalence de psoriasis a été estimée à environ 10 % chez les patients atteints de MC et à environ 6 % chez les patients atteints de RCH, versus 2 à 5% dans la population générale. Les antécédents familiaux au premier degré de psoriasis sont également plus souvent présents chez les patients atteints de MICI. Cependant Il n'a pas été retrouvé de lien entre la survenue d'un psoriasis et l'âge de début de la MICI ou la topographie de l'atteinte digestive.^{45.46} Récemment, des preuves se sont accumulées en faveur de l'existence de liens génétiques entre ces deux maladies inflammatoires.⁵⁶

4.2.2.5. Manifestations carentielles

- Une carence en vitamine A ou C peut entraîner une Hyperkératose folliculaire ;
- Une carence en vitamine C ou K peut entraîner des ecchymoses sur les zones de pression ;
- Une carence en zinc, en acides gras essentiels, ou en vitamines du groupe B peut entraîner une dermatite séborrhéique.⁵⁷

4.2.3. Manifestations neurologiques

Les atteintes neurologiques compliquant des MICI peuvent être sévères et mettre en jeu le pronostic fonctionnel et vital des patients. Leurs mécanismes ne sont pas encore clairement déterminés. Cependant ces atteintes peuvent toucher aussi bien le système nerveux central que périphérique.

Tableau 15: Manifestations neurologiques périphériques des MICI.⁵⁸

Manifestations neurologiques périphériques	MC	RCH
Neuropathies périphériques : Neuropathie axonale sensitive ou sensitivo-motrice	++	++
Neuropathies démyélinisantes :		
PRNC	++	++
PRNA	+	++
MNM	-	+
Atteinte des nerfs crâniens	+	+
Neuropathie dysautonomique	++	+
Myopathies inflammatoires	++	++
+ : Association rapportée ; ++ : Association fréquente ; - : Pas d'association rapportée.		

Tableau 16: Manifestations neurologiques centrales des MICI.⁵⁸

Manifestations neurologiques centrales :	MC	RCH
Manifestations thromboemboliques :		
TVC	++	++
AVC	+	+
Vascularite cérébrale	+	+
Atteintes démyélinisantes :		
Pseudo-SEP ; Pseudo-EMAD	+	+
Neuropathie optique	-	+
LDSB	++	++
Epilepsie	++	+
Myélopathies :		
Paraparésie spastique	++	+
Myélite transverse	+	+
+ : Association rapportée ; ++ : Association fréquente ; - : Pas d'association rapportée.		

4.2.4. Manifestations ophtalmiques

Les troubles ophtalmiques sont fréquents chez les patients souffrants de MICI, surtout la MC plus que la RCH et pendant leurs phases actives (0,3% à 13% des patients : 1,6% à 5,4% chez les patients ayant une RCH et plus fréquemment dans la MC avec 3,5% à 6,8% des patients). Ces troubles sont principalement inflammatoires tels que : l'épisclérite, l'uvéite et la sclérite.

L'épisclérite reste la manifestation oculaire la plus courante chez les patients atteints de MICI. Chez qui, elle est responsable d'un inconfort modéré, et d'une rougeur. Elle peut être uni ou bilatérale, avec apparition d'un œdème épiscléral diffus ou localisé, ainsi, elle apparaît pendant les poussées, et sa résolution est liée au traitement efficace de la maladie intestinale.

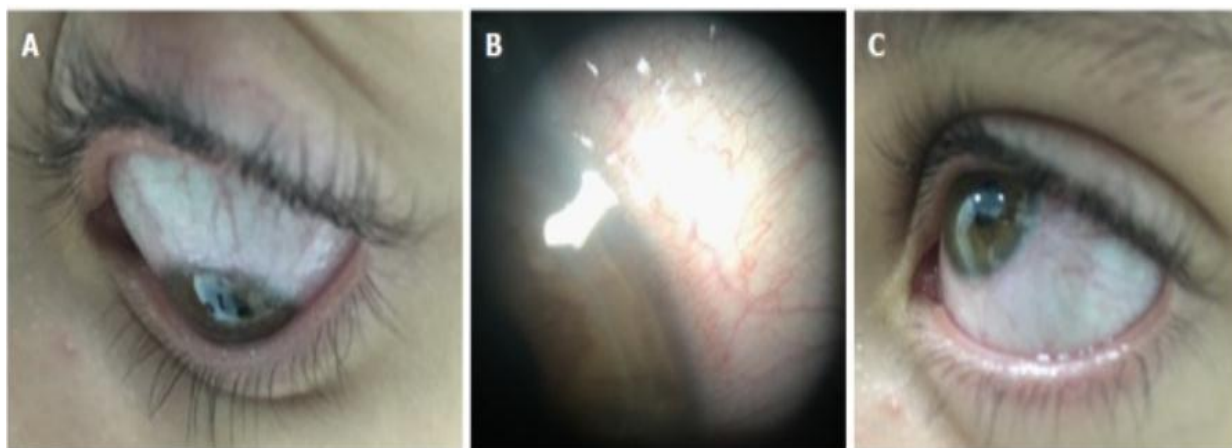


Figure 43: Episclérite diffuse sur vue supérieure, inférieure, et à l'examen à la lampe a fente.

Tandis que l'uvéite antérieure se caractérise par un début insidieux, bilatérale, et dont l'évolution est chronique et indépendante de la maladie intestinale.

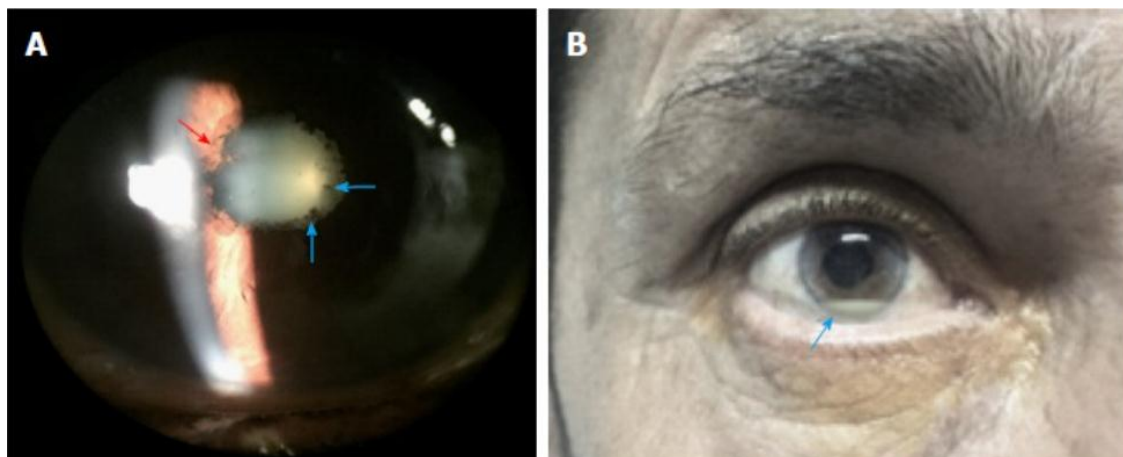


Figure 44: A : Uvéite antérieure à la lampe à fente révélant des synéchies postérieures et des dépôts de pigments sur la capsule du cristallin postérieur. B : Image montrant une inflammation dans la chambre antérieure de l'œil provoquant une hypopyon.

La sclérite provoque une douleur oculaire, qui irradie vers le visage et le cuir chevelu. De façon pathognomonique, elle s'aggrave la nuit et s'associe à une hyperémie oculaire avec une diminution de l'acuité visuelle.

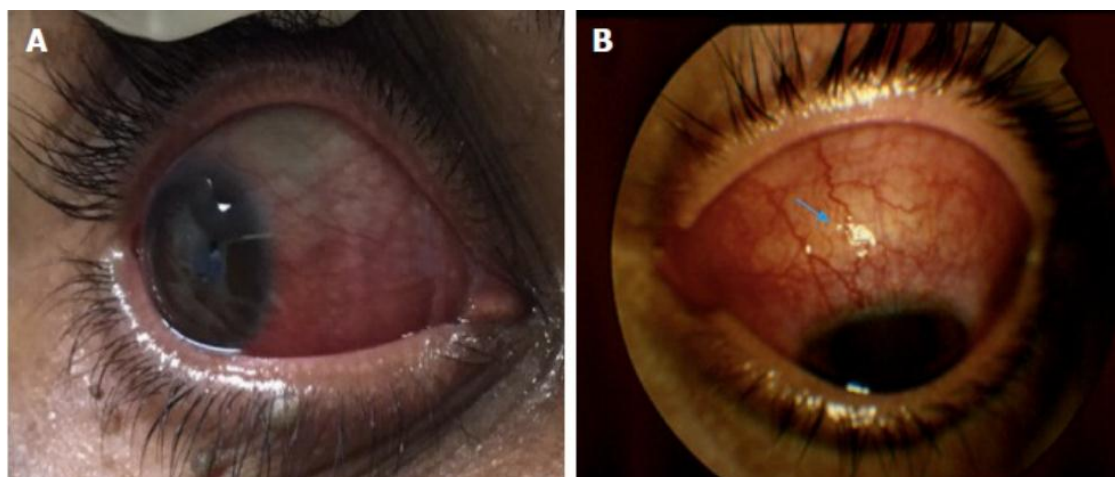


Figure 45: Images montrant une sclérite antérieure diffuse (A) et un sclérite nodulaire antérieure (B).

La sclérite et l'uvéite intermédiaire ou postérieure sont beaucoup plus rares que l'épisclérite et l'uvéite antérieure au cours des MICI. Survenant dans moins de 1% des cas, cependant elles sont graves et leur traitement doit être rapide et efficace car elles peuvent évoluer vers une perte permanente de l'acuité visuelle.⁵⁹

4.2.5. Manifestations hépatobiliaires

Les troubles hépatobiliaires sont communs lors des MICI. En effet jusqu'à 30% des tests biochimiques hépatiques reviennent pathologiques. Ces troubles peuvent être d'origine infectieuse, notamment les infections virales (hépatite B ou C), médicamenteuse vu l'hépatotoxicité potentielle des médicaments utilisés lors des MICI, ou aussi être liées au syndrome inflammatoire extra intestinal.

Les manifestations les plus courantes sont la cholé–lithiase (risque doublé de développer un calcul biliaire par rapport à la population normale), la stéatose hépatique non alcoolique et la cholangite sclérosante primitive.

1,4% à 7,5% des patients ayant une MICI développeront la cholangite sclérosante primitive. Il s'agit d'un trouble fibro–sclérotique chronique de l'arbre biliaire. La plupart des patients atteints de cette maladie sont asymptomatiques au moment du diagnostic. Tandis que chez les patients symptomatiques on retrouve une fatigue, un prurit, des douleurs abdominales, une jaunisse et une perte de poids.⁶⁰

4.2.6. Atteinte pancréatique

Les patients atteints de MICI représentent un risque plus élevé de développer une pancréatite aigüe que chez la population générale. Puisque ce risque est multiplié par 2 en cas de RCH et par 4 en cas de MC.

Les complications biliaires en cas de MC iléale, la toxicité médicamenteuse qu'exercent les 5–ASA et les thiopurines sur le pancréas, et les localisations duodénales de MC sont mises en cause.

Les pancréatites aiguës idiopathiques et chroniques sont également fréquentes, et correspondent le plus souvent à des pancréatites auto-immunes de type 2.⁶¹

- ✚ Plusieurs études permettent d'apprécier la fréquence des manifestations extra-digestives chez les patients atteints de MICI. On cite les études d'Elloumi et al.⁶², de Djilali et al., et de Melchior et al. qui rapportent que les manifestations ostéoarticulaires sont les plus fréquemment rencontrées. Ces résultats concordent avec ceux de notre étude, ayant rapporté un taux de manifestations ostéoarticulaires de 20%.
- ✚ Les quatre séries se rejoignent également en ce qui concerne les manifestations oculaires, les manifestations hépato-biliaires, les manifestations neurologiques, et l'atteinte pancréatique en rapportant un taux très bas ou une absence de cas recensés.

Tableau 17: Fréquence (%) des principales manifestations extra-digestives de notre série comparée à celles retrouvées dans la littérature.

	Elloumi et al.	Djilali et al.	C. Melchior et al.	Notre série
Manifestations ostéoarticulaires	36.3%	24%	25,6%	20%
Manifestations cutanées	24.6%	08%	7,66%	0%
Manifestations oculaires	07.8%	12%	2,33%	4%
Manifestations hépato-biliaires	03.9%	08%	0%	0%
Atteinte pancréatique	0%	0%	0%	0%
Manifestations neurologiques	0%	12%	0%	0%

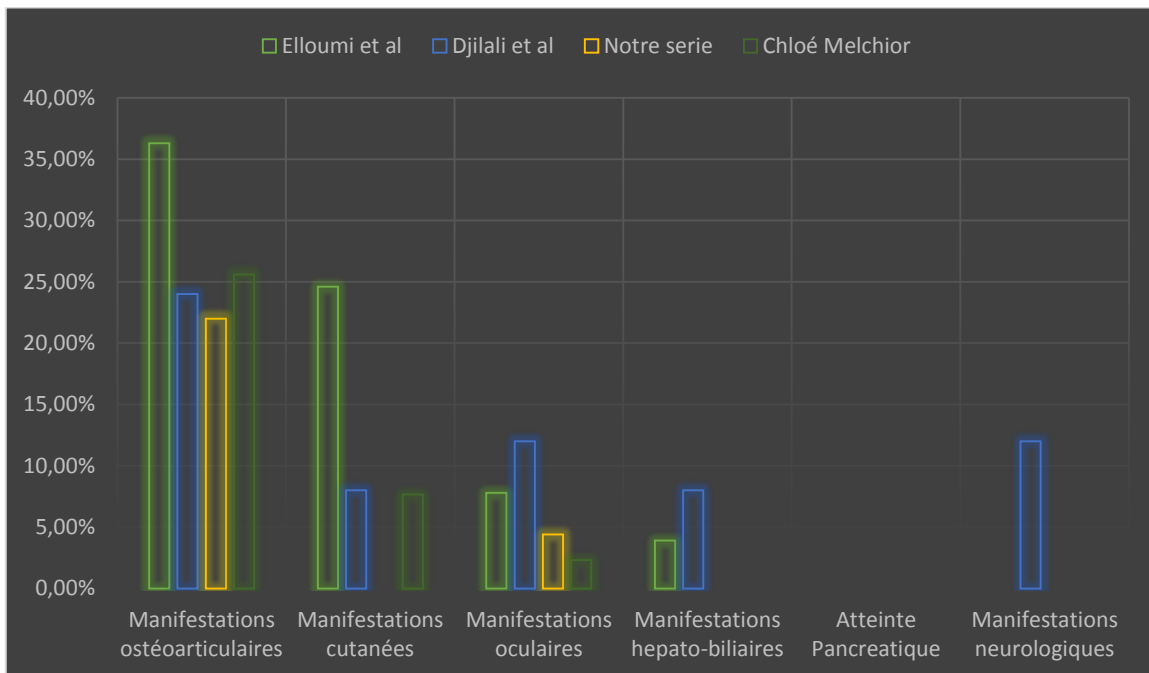


Figure 46:Fréquence (%) des principales manifestations extra-digestives de notre série comparée à celles retrouvée dans la littérature.

5. Paraclinique des MICI

5.1. Biologie

Le bilan biologique comporte :

- NFS, CRP, Ferritinémie, récepteur soluble de la transferrine qui ont pour but de rechercher la présence d'une anémie par carence martiale pure ou associée à une composante inflammatoire.
- Créatininémie, à la recherche d'une néphropathie.
- ALAT, gamma-GT pour une fonction hépatique initiale, associés ou non à la recherche des phosphatases alcalines en cas de suspicion d'une cholangite sclérosante.
- Albuminémie, Vitamine B12 et folates sériques pour évaluer l'état nutritionnel du patient.

- Une étude simultanée des ASCA et pANCA contribue à différencier une RCH d'une MC colique isolée.
- Selon la présentation clinique, coproculture et/ou examen parasitologique des selles seront réalisées.
- ✚ Louiza et al., ainsi que Mack et al.⁶³ ont mené deux études en vue de déterminé l'incidence des anomalies biologiques chez les malades atteints de MICI.
- ✚ L'études de Louiza rapporte des résultats qui se rapprochent de ceux de notre série sur le plan inflammatoire et anémique. Néanmoins, en ce qui concerne l'hypoalbuminémie les trois études rapportent des résultats différents.

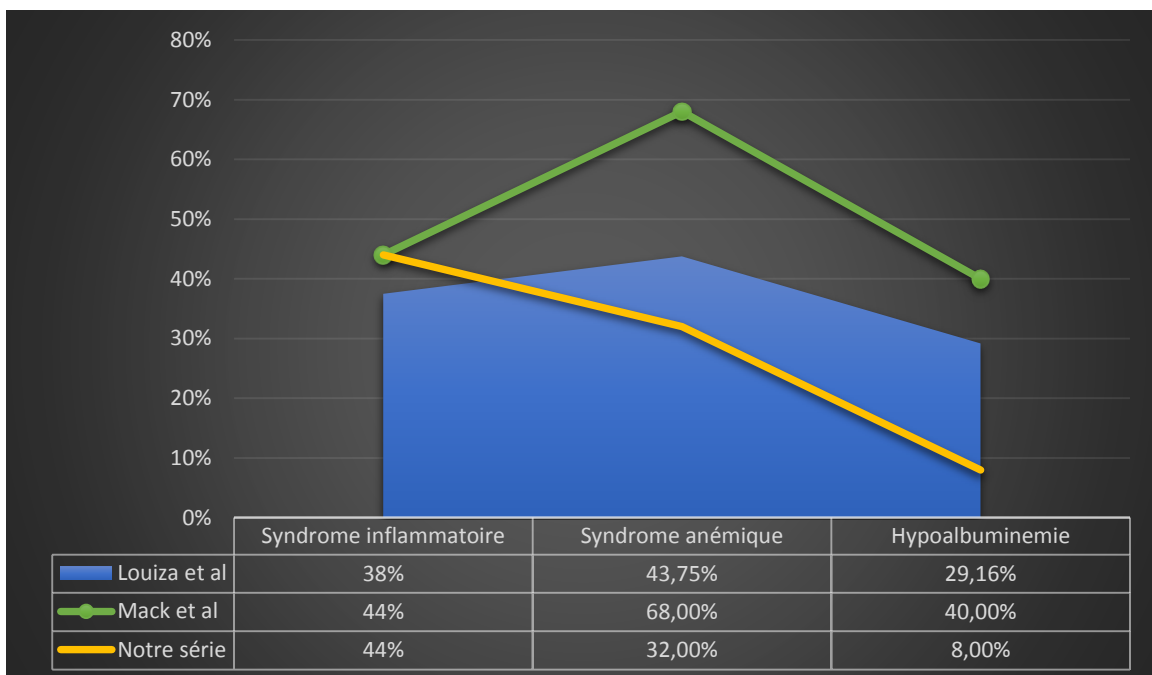


Figure 47: Comparaison des anomalies biologiques chez les patients atteints de MICI de notre série avec d'autres études.

5.2. Examen endoscopique

L'iléo-coloscopie totale sous anesthésie générale joue un rôle important dans le diagnostic et la prise en charge des MICI.

En effet, l'endoscopie permet de pratiquer des biopsies étagées pour le diagnostic topographique, de faire le bilan d'extension de la maladie, d'évaluer la sévérité des poussées, de réaliser des gestes thérapeutiques tel que la dilatation pneumatique et enfin la surveillance de la maladie.⁶⁴

- ✚ Dans notre étude 100% des patients ont bénéficié d'une endoscopie digestive permettant de les classer selon la topographie de la maladie. Ainsi, nous constatons que l'atteinte colique gauche est la plus fréquente en cas de RCH avec un taux de 55,6%. Ce qui se raccorde avec les résultats d'EPIMAD⁶⁵ qui nous rapporte que sur une période de 2 ans l'atteinte colique gauche reste la plus fréquente avec des taux variants de 58% au début de l'étude et 52% à la fin.
- ✚ Tandis qu'en ce qui concerne la MC c'est l'atteinte iléo-colique qui prédomine dans notre étude avec un taux de 50%. Ces résultats concordent avec les données de la littérature (Figure 48).

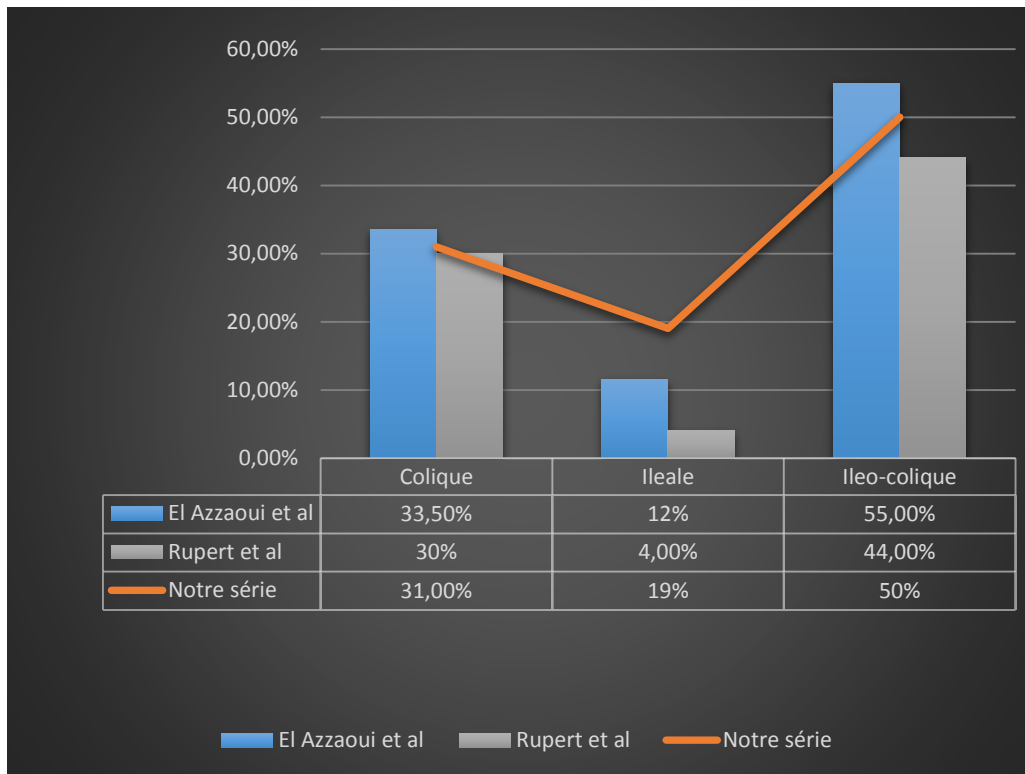


Figure 48: Comparaison de la fréquence des localisations de la MC dans notre série avec d'autres séries.

✚ Le phénotype inflammatoire est le plus représenté dans la MC selon des études menées par EL Azzaoui et al. et Louiza et al. ce qui rejoint les données récoltées dans notre série. Tandis que le phénotype perforant est absent dans les trois études.

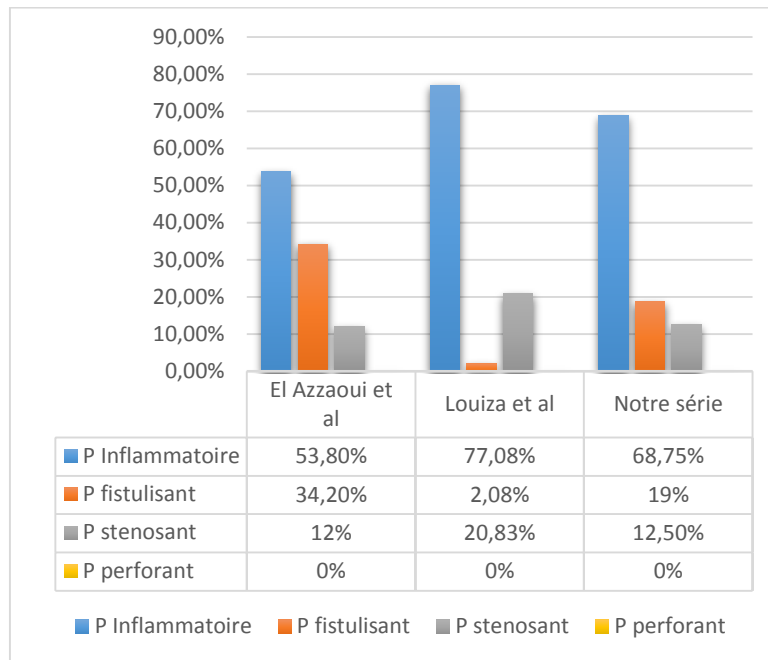


Figure 49: Comparaison des fréquences des phénotypes de la MC de notre série avec les données de la littérature.

5.3. Radiologie

L'exploration de l'intestin grêle dans le cadre des MICI peut faire appel à une échographie abdomino-pelvienne, un transit baryté de l'intestin grêle, un entéro-scanner ou une entéro-IRM, dans certains cas difficiles on peut faire appel à un examen par vidéo capsule et/ou une entéro-scopie.

L'exploration des éventuelles lésions de la région ano-périnéale peut nécessiter : une IRM ano-périnéale, une écho-endoscopie. Et enfin, dans le cadre de recherche des 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 et si besoin un scanner abdominal, en cas de suspicion de perforation et/ou de dilatation colique aiguë.⁶⁶

Il faut savoir que malgré ces grandes similitudes cliques et paracliniques entre la MC et la RCH il existe des troubles bien spécifiques à l'une ou à l'autre, permettent ainsi de les différencier, et qu'on peut résumer dans ce tableau :

Tableau 18: Caractéristiques permettant de différencier RCH et Crohn.⁶⁷

	Caractéristiques typiques de la RCH	Caractéristiques typiques de la MC
Caractéristiques cliniques	Diarrhées fréquentes de petit volume avec besoins impérieux. En général diarrhées sanglantes.	Diarrhées accompagnées de douleurs abdominales et de malnutrition. Stomatite. Masse abdominale. Lésions périanales.
Caractéristiques endoscopiques et radiologiques	Inflammation colique superficielle diffuse. Atteinte du rectum Erosion et ulcères superficiels. Saignement spontané.	Lésions asymétriques transmursales. Principalement atteinte de l'iléon et du colon droit. Aspect pavimenteux. Ulcères longitudinaux. Fissures profondes.
Caractéristiques histopathologiques	Inflammation diffuse de la muqueuse ou de la sous-muqueuse. Déformation de l'architecture des cryptes.	Inflammation granulomateuse. Fissures ou ulcères aphtoïdes présents. Inflammation transmurale fréquente.

6. Diagnostic des MICI

Le diagnostic de MICI repose sur l'association des arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, radiologiques et histologiques sus-cités. Cela induit des délais entre le début de la symptomatologie et la pose diagnostic.

- ✚ Dans ce sens, des études ont été faites par Arcos-Machancoses et al.⁶⁸ et Novacek et al.⁶⁹ rapportent respectivement que le délai entre le début des manifestations cliniques et le diagnostic est en moyenne de 2,8 mois et 5,3 mois.
- ✚ Dans notre série le délai diagnostic moyen est de 5,97 mois, avec des extrêmes allant de 2 semaines à 12 mois ce qui rejoint les données rapportées par Arcos-Machancoses et al.

7. Complications des MICI

Les complications liées aux MICI sont différentes selon le type de la maladie en cause et sa localisation. De telles façons que celles retrouvées au cours de la maladie de Crohn sont :

- Les occlusions.
- Les sténoses.
- Les fistules, les abcès et les perforations.
- Les hémorragies.
- En cas d'atteinte colique : la colite aigue grave avec parfois colectasie ; A long terme, le risque de cancer colique est plus élevé que dans la population générale, surtout si les lésions sont étendues et anciennes.
- De même, en cas d'atteinte ancienne de l'intestin grêle, le risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle est accru par rapport à celui de la population générale.
- Le retard staturo-pondéral est fréquent chez l'enfant.

Par contre, au cours de la RCH on aura surtout :

- Mégacôlon toxique : forme sévère avec distension colique aiguë nécessitant la réalisation d'un ASP.
- Perforation colique avec péritonite stercorale gravissime.
- Hémorragie digestive basse massive.
- Septicémie.

Tableau 19: Comparaison entre les complications des MICI.⁷⁰

<i>CROHN</i>	<i>RCH</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Fistules</u> : ano-périnéales, recto-vaginales, entéro-entérales, entéro-cutanées, entéro-vésicales. • <u>Abcès</u> (anal, abdominal). • Perforation en péritoine libre. • Sténose (iléale). • Hémorragie (rare). • Délabrement sphinctérien anal (incontinence). • Dénutrition. • Retard staturo-pondéral, retard pubertaire (enfant). • Syndrome du grêle court (résections étendues). • Hépatopathies. • Colite inflammatoire aiguë grave • Cancer (grêle, colon) : risque peu important, ne nécessitent pas de surveillance spécifique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Colectasie. • Perforation. • Hémorragie profuse. • Hépatopathies. • Colite inflammatoire aiguë grave. • 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

8. Diagnostic différentiel

8.1. Diagnostic différentiel d'une poussée inaugurale de MICI colique

Les principaux diagnostics différentiels d'une poussée inaugurale de MICI colique sont les colites infectieuses, médicamenteuses, ischémiques, diverticulaires et systémiques. Cependant les colites limitées au rectum et au sigmoïde doivent être distinguées du syndrome de l'ulcère solitaire du rectum, de l'endométriose et des MST.

8.1.1. Colites infectieuses

Pour les colites infectieuses le diagnostic est facile devant des coprocultures positives et évolution rapidement favorable sous antibiothérapie. Dans ce cas, l'endoscopie ne permet pas de différencier entre une poussée inaugurale de MICI colique et une colite infectieuse, à l'exception de la colite pseudomembraneuse à clostridium.

Les biopsies coliques sont en faveur d'une MICI colique si elles montrent une distorsion des cryptes ou une plasmocytose basale mais ces signes peuvent manquer surtout au début des poussées, d'où l'intérêt de répéter les biopsies surtout en cas de coprocultures positives qui ne répondent pas aux antibiotiques. Néanmoins, il ne faut pas oublier que l'association entre poussée inaugurale de MICI colique et colite infectieuse est possible.^{71.72}

Tableau 20: Les principaux agents responsables de colites infectieuses.⁷¹

Bactéries	Virus	Parasites	Levures
Salmonella	CMV	Entamoeba histolytica histolytica	Histoplasma
Clostridium difficile	Herpès	Ballantidium Coli	Candida
Campylobacter jejuni	Adénovirus	Strongyloïdes stercoralis	Aspergillus
Shigella		Schistosoma	
Klebsiella oxytoca			
E. Coli (EHEC et EIEC)			
Yersinia Enterocolitica			
BK			

8.1.2. Colites médicamenteuses

En ce concerne les colites d'origine médicamenteuses, on note l'incrimination de deux familles : les antibiotiques et les AINS.

Les molécules les plus fréquemment incriminées sont l'ibuprofène, l'indométacine et le naproxène. Les AINS sont responsables de lésions coliques variables : colites aiguës de novo, colites à éosinophiles, ischémiques, microscopiques ou diverticulose colique compliquée. Néanmoins, Ce sont colites de novo qui posent le plus de problème de diagnostic différentiel. Elles prédominent à l'iléon, au côlon droit et au rectosigmoïde, sont favorisées par la prise d'AINS à libération prolongée et elles ont une évolution favorable après l'arrêt de ces derniers ce qui permet de les différencier d'une poussée de MICI.⁷³

8.1.3. Colites ischémiques

Les colites ischémiques surviennent dans plus de 90 % des cas chez des patients de plus de 70 ans alors que les poussées inaugurales de MICI sont rares à cet âge. Elles sont dues dans la quasi-totalité des cas à un bas débit dans l'artère mésentérique inférieure. Ce qui explique que la restauration de la volémie permet une évolution favorable des lésions en quelques jours. Ce sont les rechutes, subaiguës ou chroniques qui posent problèmes. Dans ces cas, on se base sur le contexte clinique, la coloscopie et la biopsie colique pour différencier entre poussée de MICI et colite ischémique.

Chez les patients qui ont une colite ischémique, la coloscopie montre une atteinte segmentaire, le rectum est le plus souvent épargné, l'atteinte pancolique est rare. La muqueuse est pâle, il y a des hématomes sous-muqueux, des ulcérations à fond gris prédominant sur le bord mésentérique.

8.1.4. Colites chroniques diverticulaires

La colite chronique diverticulaire est une colite chronique associée à une diverticulose, qui est limitée au sigmoïde et au côlon gauche, responsable d'une symptomatologie identique à celle d'une poussée de MICI. Par contre, la coloscopie permet de les différencier en montrant une muqueuse érythémateuse, granitée, fragile, inflammatoire de façon diffuse, parfois ulcérée, néanmoins les orifices diverticulaires sont indemnes. A l'inverse de la diverticulite où l'inflammation a pour origine le diverticule et s'étend secondairement à la muqueuse péri-diverticulaire.

Cette inflammation de la muqueuse est limitée aux segments diverticulaires contrairement à une poussée de RCH sur côlon diverticulaire, où l'ensemble de la surface muqueuse est atteint y compris au-delà de la zone des diverticules.

Histologiquement, on note qu'il n'y a pas de lésion microscopique en dehors des segments atteints de diverticulose, contrairement aux poussées de MICI. Le traitement repose sur les salicylés, rarement sur une corticothérapie, qui est limitée aux formes sévères.

8.1.5. Syndrome de l'ulcère solitaire du rectum et MST

Le syndrome de l'ulcère solitaire du rectum est une pathologie de l'adulte jeune souffrant de troubles de la statique rectale. Il se manifeste par des rectorragies, des émissions glaireuses, des douleurs pelviennes à type de pesanteur, et un syndrome rectal. A l'endoscopie, on trouve l'aspect d'une rectite érythémateuse, un ulcère suspendu du rectum. Les lésions sont généralement situées à la face antérieure du rectum. À la différence d'une poussée de RCH, les premiers centimètres de muqueuse rectale sont souvent indemnes.

Les MST du rectum sont dans 85% des cas asymptomatiques lors des infections rectales à gonocoque ou chlamydia. Cependant, elles peuvent être responsables d'un syndrome rectal, de rectorragies, d'émissions glaireuses, de diarrhées ou de constipations. Des signes extra-intestinaux peuvent être de mise également tel que : une fièvre et des arthralgies. Dans ce cas l'examen physique joue un rôle important dans l'orientation diagnostic en recherchant des adénopathies inguinales, des vésicules cutanées ou un chancre orientant vers l'origine infectieuse de la symptomatologie.

Tandis que l'endoscopie retrouve une muqueuse œdématisée, érythémateuse, couverte d'un exsudat mucopurulent, saignant au contact, parfois des ulcérations ou une masse inflammatoire. Les lésions se situent dans le rectum, mais peuvent s'étendre au sigmoïde.

Le diagnostic repose sur les prélèvements rectaux, les biopsies de muqueuse rectale et les sérologies. En attendant les résultats, un traitement empirique par céphalosporine de la troisième génération, macrolide ou cyclines doit être mis en route.⁷⁴

8.2. Diagnostic différentiel d'une poussée de MC iléale ou iléo-colique inaugurale

8.2.1. La tuberculose intestinale

Le Maroc constitue une zone d'endémie tuberculeuse, ce qui fait de la TI le diagnostic différentiel qui être évoqué devant un tableau clinique fait de fièvre élevée sans abcès avec absence de lésions ano-périnéales et de rectorragies, et surtout s'il y a une autre localisation associée (pulmonaire ou péritonéale). Néanmoins il existe des cas où la TI est isolée.

Les lésions intestinales de la TI atteignent la région iléocœcale dans 90 % des cas. Ces lésions peuvent être à l'origine de sténoses, de masses et de perforations. La présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires avec de la nécrose caséuse ou des bacilles acido-alcool-résistants à la coloration de Ziehl-Neelsen n'est retrouvée que dans 30 % des cas. Des granulomes confluents, multiples de grande taille sont souvent retrouvés dans la TI que dans la MC. Un diagnostic moléculaire peut être obtenu rapidement avec la PCR de *Mycobacterium tuberculosis* sur les biopsies muqueuses ou dans les selles mais elle n'est positive que chez 40 à 75 % des patients atteints de TI. La positivité de la culture des biopsies reste l'examen de référence mais prend 3 à 8 semaines.

8.2.2. Ischémie mésentérique

Les branches iléocoliques sont les plus longues des branches de l'artère mésentérique supérieure. Ce qui rend Les territoires irrigué par ces branches particulièrement exposés en cas de sténose ou de chute du débit dans les artères mésentériques. Le terrain vasculaire et l'aspect endoscopique des lésions, qui ont un fond violine ou noirâtre, exclusivement sur le bord mésentérique permettent de suspecter le diagnostic.⁷⁴

Prise en charge des MICI

1. Objectifs thérapeutiques

Actuellement la prise en charge des MICI ne comporte aucun traitement curatif, elle repose uniquement sur des traitements suspensifs, dont le but est de réaliser : une rémission des poussées, une réduction du taux d'hospitalisation, une réduction du taux de recours au traitement chirurgical, et une cicatrisation de la muqueuse endoscopique.

L'avènement des nouvelles thérapies a permis de fixer des objectifs de prise en charge plus ambitieux.

Tableau 21: Objectifs thérapeutiques de la MC et de la RCH : passer, présent, futur.⁷⁵

		MC	RCH
Objectifs thérapeutiques historiques	Induction et maintien de la réponse clinique	Oui	Oui
	Induction et maintien de la rémission clinique	Oui	Oui
Objectifs Actuels	Rémission sans corticoïdes	Oui	Oui
	Cicatrisation endoscopique de la muqueuse	Oui	Oui
	Réduction du taux d'hospitalisation	Oui	Oui
	Réduction du taux de chirurgie	Oui	Oui
Objectifs futurs	Maintien d'une physiologie gastro-intestinale normale	Oui	Oui
	Réduction des risques d'infections sévères et de cancer	Oui	Oui
	Réduction des dégâts intestinaux	Oui	Non
	Prévention des complications	Oui	Non
	Prévention de la dysplasie et du cancer colorectal	Non	Oui

2. Stratégies thérapeutiques: step-up / top-down

La stratégie *Step-up* est caractérisée par la prescription ascendante des traitements. Les traitements les moins « agressifs » vont être prescrits en première intention. Le recours aux traitements plus « puissants » est envisagé en cas d'échec ou non contrôle de la maladie.

On utilise dans cette stratégie médicamenteuse du *Step-up* les salicylés en première ligne de traitement. On peut y adjoindre des glucocorticoïdes si l'usage seul de salicylés ne s'avère pas assez efficace.

L'usage d'immunosuppresseurs est réservé aux patients cortico-résistants ou corticodépendants. Concernant les patients dont les traitements conventionnels sont insuffisants c'est la prise en charge par anti-TNF α qui est favorisée. Tandis que la chirurgie reste la dernière arme thérapeutique à envisagé, réserver aux situations graves et résistantes à tout traitement médical ou en cas de complication.

A l'inverse dans la stratégie du *Top down* ce sont les traitements les plus « puissants » ou « efficaces » qui seront utilisés en priorité. L'objectif étant d'atteindre la cicatrisation de la muqueuse digestive le plus rapidement possible.

Ainsi dans cette stratégie *Top-down*, les anti-TNF seront utilisés en première ligne de traitement, puis les autres traitements classiques de façon dégressive.

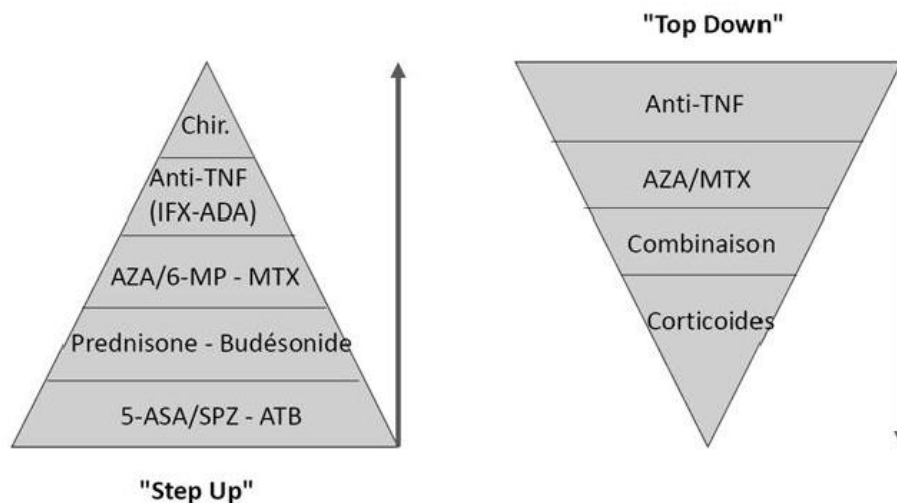


Figure 50: Stratégie du Step-up ou Top-down dans les MICI.

- ✚ Dans l'étude menée par Djilali et al. on constate que la stratégie Top-down a été adopté pour 8,32% des patients, alors que 91,68% ont bénéficié de la stratégie Step-up.
- ✚ Les résultats rapportés par Djilali et al. se rapprochent de ceux de notre série, puisque 8% de nos patients ont bénéficié de la stratégie Top-down et 92% ont bénéficié de la stratégie Step-up.

3. Les différentes thérapeutiques utilisées dans les MICI

3.1. Les dérivés salicylés

Les dérivés salicylés constituent le premier moyen thérapeutique lors de la stratégie step-up. Ils sont surtout utilisés dans les formes légères à modérées de RCH, avec une efficacité élevée.⁷⁶

Tandis que dans la MC, les dérivés salicylés trouvent leurs place en cas d'atteinte colique peu étendue et minime, et en post-opératoire.

L'acide-5-aminosalicylique (5-ASA) ou mésalazine est un anti-inflammatoire possédant une partie active dite salicylé qui permet d'arrêter la cascade arachidonique et de limiter la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires. Il permet également d'inhiber la voie de synthèse des leucotriènes, responsables du recrutement des cellules immunocompétentes. Contrairement aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens qui ne possèdent pas cette partie active, ils n'agissent pas sur les MICI, voire ils sont incriminés dans la survenue de poussées aiguës.

Le 5-ASA se caractérise par une faible stabilité en milieu acide, ce qui entraîne la dégradation de la majeure partie de la molécule lors de son passage au niveau gastrique. Cela a conduit à l'élaboration de la sulfasalazine, un hétéromère, composé d'une molécule de 5-ASA et d'un sulfamide, liés par une liaison azoïque qui rend ce complexe stable en milieu acide. Ainsi, lors du passage du médicament au niveau colique, les azoréductases d'origine bactérienne (*Escherichia coli*) détruisent la liaison azoïque et permettent de libérer le sulfamide et le 5-ASA actif.⁷⁷

Tableau 22: Noms commerciaux et présentations des principaux dérivés salicylés.⁷⁸

NOM DE LA MOLÉCULE	NOM COMMERCIAL DU MÉDICAMENT	FORMES
Sulfasalazine	Salazopyrine®	Orale à 500 mg
Mésalazine	Fivasa®	Orale à 400 et 800 mg Suppositoires à 500 mg
	Pentasa®	Orale à 500 mg, 1 g et 2 g Suppositoire à 1 g Solution pour lavement à 1 g
	Rowasa®	Orale à 250 et 500 mg Suppositoire à 500 mg
Olsalazine	Dipentum®	Orale à 250 mg et 500 mg
Acide para-aminosalicylé	Quadrasa®	Solution pour lavement à 2 g

Le traitement par les dérivés salicylés peut être proposé en cas de poussée, avec des posologies et des présentations différentes selon le type de MICI et l'étendue des lésions :

- Par voie orale à la dose de 2 à 4 g par jour pendant 1 à 2 mois en ce qui concerne la RCH.
- En cas d'atteintes limitées au rectum la forme suppositoire est indiquée avec la prescription d'un à trois suppositoires par jour.

Les présentations lavement sont actives en cas d'atteintes du rectum ou côlon sigmoïde et côlon gauche. Il est souvent utile d'associer le traitement par voie orale aux traitements topiques, en particulier lorsque les lésions touchent l'ensemble du côlon.

Les dérivés salicylés ne sont pas suffisamment efficaces pour traiter les poussées de forte intensité ou les formes graves de la maladie. Leur indication se limite aux formes minimales et modérées des MICI.

Les dérivés salicylés sont également prescrits pour prévenir les rechutes, pour cela le traitement doit être pris de façon régulière et à dose adéquate.

Effets secondaires :

Les dérivés salicylés sont souvent bien tolérés. Cependant, comme tous les médicaments, ils sont susceptibles, de provoquer des effets secondaires. A cet effet plusieurs manifestations ont été reportées suite à la prise des dérivés salicylés tel que :

- Maux de tête, nausées, vomissements qui se voient généralement en début de traitement et disparaissant par la suite, rares cas de perte de cheveux plus importante qu'à l'habitude, et diarrhée. Cette dernière est fréquemment rencontrée chez les patients sous *Dipentum*[®], et peut être diminuée en prenant ce médicament au milieu du repas.
- Exceptionnellement, on peut rencontrer des allergies qui se traduisent par de la fièvre, une pancréatite aiguë, une hépatite, une myocardite, ou encore des pneumopathies.
- De rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés d'où l'intérêt d'instaurer une surveillance de la fonction rénale au moins deux fois par an.
- La voie rectale peut également être responsable de réactions d'intolérance locale : difficultés à introduire les suppositoires ou à garder les lavements, démangeaisons, douleurs anales.

Cas particuliers de la salazopyrine® :

Le sulfamide contenu dans la *Salazopyrine*®, rend cette dernière sujette à plus d'effets indésirables que les autres dérivés salicylés. Certains de ces effets sont liés directement à la molécule et d'autres à la posologie :

- Liés à la posologie : perte de l'appétit, nausées, vomissements, céphalées, malaise, coloration brune ou orangée des urines.
- Allergiques : éruption cutanée, fièvre, hépatite, pneumopathie, anémie, diminution des globules blancs ou des plaquettes sanguines.
- On peut aussi observer une diminution du nombre des spermatozoïdes, responsable d'une baisse de la fertilité chez l'homme, régressive à l'arrêt du traitement.

La Salazopyrine® est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue aux sulfamides et de déficit en Glucose 6-phosphate déshydrogénase.

Cas de la femme enceinte ou allaitante :

Les dérivés salicylés ne sont pas incriminés dans les malformations et n'entraînent aucun autre risque pour la grossesse. Néanmoins, les données restent limitées pour les fortes doses. Pour cette raison on conseille donc de limiter leur utilisation à des doses inférieures ou égales à 3 g/j chez les femmes enceintes et de leurs associés une supplémentation en acide folique au cours de la grossesse.

Il est possible de poursuivre le traitement en cas d'allaitement.

Interactions médicamenteuses :

Globalement, les dérivés salicylés ne modifient pas l'action des autres médicaments, à l'exception de la Salazopyrine® qui a des interactions avec les anticoagulants de type antivitamines K, les sulfamides hypoglycémiant utilisés dans le traitement du diabète et la digoxine®.⁷⁹

Allergie :

Il existe une allergie croisée entre tous les médicaments contenant du 5-ASA.⁷⁹

- ✚ Dans notre étude 44% des patients ont déjà reçus un traitement à base de dérivés salicylés.

3.2. Les corticoïdes

Il existe plusieurs types de corticoïdes utilisés dans le traitement des MICI :

- Corticoïdes systémiques : méthylprednisolone, prednisolone et prednisone. Ces trois types de corticoïdes ne procurent pas le même effet à dose égale, d'où l'existence d'une chaîne d'équivalence qui montre qu'1 mg prednisone = 1 mg prednisolone = 0,8 mg méthylprednisolone.
- Corticoïdes à libération intestinale :
 - budésonide : libération iléale et colique droite
 - dipropionate de bécloметasone : libération colique gauche
- Corticoïdes topiques : suppositoires, mousses ou lavements.

Les corticoïdes constituent un moyen important dans le traitement des poussées aiguës de MICI, mais jamais dans le traitement d'entretien.

Ils sont également indiqués dans la maladie de Crohn fistulisante intestinale ou ano-périnéale.

Le type et la voie d'administration des corticoïdes dépendent de la localisation et de la sévérité des poussées puisqu'au cours des poussées modérées à sévères de la MC et des poussées modérées de RCH, quelle qu'en soit leurs localisations, les corticoïdes systémiques sont indiqués. Tandis que pour les poussées sévères de RCH le traitement se prescrit par voie intraveineuse.

Le budésonide trouve sa place dans la maladie de Crohn légère à modérée de localisation iléale et/ou colique droite. Alors que les traitements locaux par

suppositoires sont utilisés dans les rectites et les lavements dans les recto-sigmoïdites rencontrées au cours des poussées de RCH distale légères à modérées.

La posologie utilisée est variable suivant les cas. En cas de maladie sévère, le schéma le plus fréquemment utilisé comporte une période initiale de 2 à 4 semaines avec une dose de 01 mg/kg de prednisone ou de prednisolone par jour. Puis, lorsque l'effet est obtenu, on diminue peu à peu la dose par paliers de 10 ou 5 mg, chaque semaine. Jusqu'à la dose 20 mg/jour, puis l'arrêt du traitement se fait par diminution progressive des doses, par paliers hebdomadaires de 2.5 à 5 mg/jour jusqu'à l'arrêt du traitement. Alors que pour le Budésonide on donne une dose de 9 mg/jour en une prise pendant 4 semaines. Puis on réduit par paliers mensuels de 3 mg/jour.

Néanmoins, lors de l'utilisation des corticoïdes il faut redouter deux importants effets indésirables :

La Cortico-dépendance qui se définit par une rechute de la maladie ou survenue d'une poussée dans les 3 mois suivant le sevrage ou au moment de la dégression. La dose de corticoïdes au cours de laquelle la maladie rechute définit le seuil de cortico-dépendance.

La cortico-résistance qui se définit comme étant une absence de réponse dans les 2 à 4 semaines de traitement à pleine dose en cas de maladie de Crohn, et de 3 à 5 jours en cas de RCH en poussée sévère.⁸⁰

Autres effets indésirables :*Tableau 23: Effets secondaires des corticoïdes prescrits à dose élevée ou pendant une durée prolongée.⁸⁰*

Effets secondaires	Commentaires
<u>Modification de l'apparence et de la peau :</u> - Prise de poids, arrondissement du visage et apparition d'un bourrelet de graisse au niveau de la nuque. - Acné - Vergetures, fragilité de la peau avec apparition d'ecchymoses et mauvaise cicatrisation des plaies.	- Secondaires à la stimulation de l'appétit, à l'accumulation et à la redistribution de la graisse du corps. Ils sont complètement réversibles en quelques semaines ou mois après l'arrêt du traitement, et ils ne sont pas influencés par le régime sans sel. - L'acné est plus fréquente chez les sujets jeunes. Elle régresse généralement après l'arrêt du traitement. - Lorsqu'une intervention chirurgicale doit avoir lieu, il est préférable, sauf urgence, de réduire au préalable de façon progressive les doses de corticoïdes.
<u>Effets osseux :</u> - Ostéoporose pouvant se compliquer après plusieurs années d'évolution par des fractures ou des tassement vertébraux. - Ostéonécrose qui survient généralement au voisinage d'une articulation. - Retard de croissance ou de maturation osseuse chez l'enfant.	- Son dépistage se fait par mesure de la densité osseuse à l'aide d'une radiographie particulière, appelée absorptiométrie ou densitométrie osseuse. Un traitement préventif et curatif est possible. - Rare et révélé par une douleur osseuse intense et brutale.
<u>Effets oculaires :</u> - Cataracte - Glaucome	- Observés en cas de traitement prolongé, et doivent être dépistés par un examen ophtalmologique.
<u>Troubles psychiques :</u> - Névrosé, irritabilité, insomnie, euphorie, boulimie. - Très rarement : délire et hallucination.	- Fréquents, souvent gênants, mais réversibles après l'arrêt du traitement. - Imposant la diminution rapide des doses, et sont parfois le fait d'une maladie psychiatrique préexistante.
<u>Diabète</u>	- Principalement chez les sujets obèses ou prédisposés au diabète.
<u>Infections :</u> - Fréquence accrues des infections. - Augmentations du risque infectieux suite à une chirurgie quelle qu'elle soit.	- Ces infections peuvent être sévères et leur risque sous corticoïdes est au moins égal, voire plus important qu'au cours d'utilisation d'immunosuppresseurs ou des biothérapies. - Les corticoïdes doivent être arrêtés dans la mesure du possible deux semaines avant la chirurgie.
<u>Hypertension artérielle</u>	- Surtout chez les personnes prédisposées.
<u>Insuffisance de la glande surrénale à l'arrêt du traitement</u>	- Marquée par une fatigue intense, des douleurs abdominales ou musculaires, cette complication rare survient à l'arrêt du traitement, souvent prolongé. Ce dernier entraîne une mise en sommeil de la glande surrénale. Elle peut être grave, ce qui justifie l'arrêt progressif de la corticothérapie.

- ✚ 36% de nos patients ont reçu une corticothérapie comme traitement pour leurs MICI.
- ✚ 56% des patients qui étaient sous corticoïdes ont développé une cortico-résistance, tandis que les 44% restants ont eu une cortico-dépendance.

3.3. Immunosuppresseurs

3.3.1. L'Azathioprine et la 6-mercaptopurine

L'Azathioprine (Imurel®) et la 6-mercaptopurine (Purinéthol®) sont utilisés depuis 1960 et comme leurs noms l'indiquent, ce sont des médicaments freinateurs de l'immunité, qui est excessive dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Ils sont indiqués dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, modérées à sévères chez des patients ayant une cortico-dépendance. Dans 40 à 70 % des cas, une rémission est obtenue soit sans recours aux corticoïdes et on parle d'une réponse complète, ou avec une dose de corticoïdes plus faible que la dose de cortico-dépendance initiale et on parle d'une réponse incomplète. La réponse à ces médicaments est souvent lente nécessitant en moyenne un délai de 3 mois, parfois plus. Ce ne sont donc pas des médicaments susceptibles de résoudre une situation urgente.

Le Purinéthol® est un dérivé de l'Imurel® possédant une action équivalente à celle de l'Azathioprine mais a une dose différente. La durée optimale du traitement n'est pas connue mais tous les spécialistes considèrent qu'elle doit être prolongée au minimum plusieurs années (en moyenne 4 ans) si le traitement est efficace et bien toléré.

L'Imurel® et le Purinéthol® peuvent aussi être prescrits en association avec une biothérapie. On parle alors de « combo-thérapie » dont les objectifs sont à la fois d'additionner l'effet anti-inflammatoire des deux traitements, et aussi de réduire l'immunisation contre les anticorps monoclonaux grâce à l'effet immunosuppresseur de l'Imurel® et du Purinéthol®.

La dose initiale est adaptée au poids de la personne et est habituellement comprise entre 2 et 2,5 mg/kg/j pour l'Imurel® et 1 et 1,5 mg/kg/j pour le Purinéthol®. Cette dose peut être augmentée ou diminuée selon l'efficacité, la tolérance et les résultats des dosages sanguins.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI – GROSSESSE :

Comme avec tous les immunosuppresseurs, les vaccins vivants sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, peuvent être utilisés.

L'association avec l'allopurinol est possible mais doit être très prudente et nécessiter une diminution de dose car elle augmente le risque d'effets secondaires.

Les études de toxicologie chez l'animal ont conclu à un risque pour le fœtus, chez certaines espèces, ce qui justifie la recommandation de ne pas administrer le traitement en cas de grossesse. Toutefois, des études menées chez l'homme où les femmes n'ont pas montré d'augmentation significative du risque de malformation du fœtus ou d'autres complications de la grossesse par rapport au risque naturel. Ce qui nous ramène aux dernières recommandations du groupe ECCO (European Crohn's Colitis Organization), parues en 2015, qui optent pour la poursuite du traitement pendant la durée de la grossesse quand son indication de départ est indiscutable. Par précaution, l'allaitement n'est pas officiellement recommandé, mais il faut savoir que la quantité de produit passant chez l'enfant via le lait est de moins de 0,6% de la dose maternelle et les risques pour l'enfant sont probablement nuls.

Effets secondaires :

- Beaucoup d'entre eux peuvent être évités ou minimisés par une surveillance rigoureuse. Ces médicaments sont responsables d'une diminution du taux des globules blancs, plus rarement des plaquettes et des globules rouges. La détermination du génotypage TPMT, avant l'instauration d'un traitement par Imurel®, permet de dépister les patients susceptibles de faire un accident

hématologique sous Imurel® et cela concerne moins de 1% des patients. Cet effet peut se manifester dès les premiers jours, c'est pour cette raison qu'une surveillance de la Numération Formule Sanguine (NFS) est nécessaire toutes les semaines pendant les quatre premières semaines de traitement.

Par la suite, il est nécessaire de maintenir pendant toute la durée du traitement une surveillance trimestrielle par NFS.

En effet, on observe d'abord généralement une baisse lente des globules blancs, en particulier des lymphocytes, qui se stabilisent en général après plusieurs mois. Mais même après plusieurs années, une baisse des globules blancs reste possible, justifiant ainsi la poursuite de la surveillance biologique. Cette baisse tardive des globules blancs est généralement causée par des facteurs associés, comme une infection virale, la prise d'un autre médicament (allopurinol...) ou un manque en certaines vitamines... La chute des globules blancs, lorsqu'elle est profonde, peut être responsable de fièvre et d'infections.

- Par ailleurs, certaines manifestations sont d'origine allergique, survenant habituellement précocement dès le premier mois du traitement. Faites de fièvre, éruption cutanée, douleurs articulaires, syndrome grippal, ... dans ce cas on peut tenter d'utiliser le Purinéthol® au lieu de l'Imurel® et vice versa. Dans d'autres cas on peut avoir une pancréatite aigüe ce qui est grave, car elle fait croire à tort à des symptômes habituels de la maladie par la survenue de douleurs fortes et permanentes dans la partie haute de l'abdomen, ne ressemblant pas aux spasmes habituels des MICI. Le diagnostic de la pancréatite aigüe repose sur la mise en évidence d'une augmentation importante de la lipase sanguine et son traitement repose sur l'arrêt des immunosuppresseurs, qui doit être immédiat et définitif.

- Une toxicité hépatique est possible et cela concerne 1–3 % des cas. Elle est souvent asymptomatique. Il faut faire un dosage des transaminases ASAT et ALAT et de la gamma-GT avant le début du traitement, puis tous les mois pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois. Ces anomalies sont habituellement rapidement réversibles après diminution ou arrêt du médicament.
- Le risque de lymphome est réel mais très rare. La fréquence rapportée dans plusieurs séries de patients ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique traitée par Imurel® ou Purinéthol® ayant développés un lymphome est en moyenne chaque année de 1 cas pour 1 000 patients. Ce risque est plus important chez les sujets âgés > 65 ans et de sexe masculin, et en cas d'association prolongée plus de deux ans des immunosuppresseurs avec les anti-TNF.
- L'Imurel® et le Purinéthol® augmentent le risque de cancers de la peau mélanocytaires, et cela pendant le traitement et aussi après son arrêt. Pour cela, les patients sont invités à respecter les règles universelles de protection solaire, notamment éviter toute exposition solaire aux heures où les rayons ultraviolets sont les plus dangereux et d'utiliser une crème de protection solaire efficace. Une surveillance régulière par un dermatologue est aussi souhaitable.⁸¹

3.3.2. Méthotrexate

Le méthotrexate est un immunosuppresseur utilisé en deuxième intention dans la maladie de Crohn après échec ou intolérance aux autres immunosuppresseurs. Chez qui son efficacité a bien été démontrée, contrairement à la RCH. Ce médicament est habituellement réservé aux formes les plus évolutives de la maladie, tel les rechutes fréquentes, les poussées sévères, la dépendance aux corticoïdes, les lésions périnéales sévères. Au cours desquels une réponse complète est obtenue dans 40%

des cas. Cette réponse est en règle assez lente et ne convient pas pour résoudre une situation urgente.

Le méthotrexate est prescrit à des doses de 15 à 25 mg/semaine pour le traitement des MICI avec une durée optimale de traitement non connue mais tous les spécialistes considèrent qu'elle doit être longue, si le traitement est efficace et bien toléré.

Le méthotrexate se présente sous une forme injectable administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée, avec un rythme d'injection étant d'une par semaine. La voie orale existe mais semble moins efficace chez les patients atteints de MICI. La dose prescrite est en général d'une injection de 25 mg une fois par semaine ; elle peut par la suite être diminuée à 15 mg/semaine. En cas de prise orale, on utilise les mêmes posologies, en une prise un jour par semaine.

On associe toujours au méthotrexate un traitement oral par l'acide folique, afin d'améliorer la tolérance et de compenser son action anti-folique.

Les contre-indications :

Les contre-indications au méthotrexate sont la grossesse, l'allaitement, l'insuffisance rénale grave et l'insuffisance hépatique sévère.

Certains médicaments ne doivent pas être associés au Méthotrexate comme le Bactrim®, phénylbutazone et l'acide acétylsalicylique à dose antalgique, antipyrétique, ou anti-inflammatoire. Tandis que l'association a d'autres est déconseillée, car cette dernière accroît le risque de toxicité hématologique et rénale, et on cite : kétoprofène et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, pénicillines, ciprofloxacine, inhibiteurs de la pompe à protons, acitrétine et tous les médicaments néphrotoxiques.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués, alors que les vaccins inactivés sont autorisés.

EFFETS INDESIRABLES :

- Le méthotrexate peut entraîner une diminution des taux de globules blancs, des plaquettes et plus rarement des globules rouges. On surveille donc le taux de ces cellules sanguines grâce à la Numération Formule Sanguine (NFS).
- Le méthotrexate peut être hépatotoxique. Pour cela, on mesure régulièrement le taux des transaminases (ASAT et ALAT) et des gamma-GT. Les transaminases pouvant augmenter dans les 48 heures après l'injection de façon transitoire, il est préférable de faire les dosages à distance, 1 à 2 jours avant l'injection suivante.
- Comme tout médicament le méthotrexate peut être à l'origine d'une réaction allergique. Néanmoins, Il n'y a pas d'allergie « croisée » du méthotrexate avec l'azathioprine, donc même si un patient est allergique à ce dernier, il peut recevoir du méthotrexate.
- L'apparition d'aphtes buccaux ou d'une stomatite peut témoigner d'une dose trop forte.⁸²

3.3.3. La ciclosporine

La ciclosporine est un immunosuppresseur largement employé chez les patients souffrants de poussées sévères cortico-résistantes de rectocolite hémorragique, très rarement de maladie de Crohn. La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine, qui bloque la synthèse de l'interleukine 2, inhibant ainsi l'activation et la prolifération des lymphocytes T et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Hormis son efficacité dans les poussées sévères cortico-résistantes de rectocolite hémorragique. Elle permet d'éviter la chirurgie dans 70 à 80 % des cas à 3 mois.

Ce médicament est initialement administré pendant quelques jours en hospitalier, par perfusion intraveineuse à une dose de 2 mg/kg. Par la suite, il est relayé par voie orale pour une durée totale d'environ 3 mois. Le traitement nécessite une prise régulière à une heure fixe et une surveillance très précise. La ciclosporine

n'étant pas utilisée pour prévenir les rechutes, mais uniquement pour permettre de contrôler une poussée sévère. On lui associe alors un autre immunosuppresseur dont l'action est plus lente à titre d'exemple l'Imurel®, pour maintenir le résultat obtenu.

Précautions d'emploi :

Avant de débiter le traitement par ciclosporine, il faut rechercher les situations qui contre-indiquent, au moins temporairement, son emploi ou qui nécessitent des précautions particulières. Il faut donc s'assurer :

- De l'absence d'insuffisance hépatique sévère
- De l'absence d'insuffisance rénale
- De l'absence d'hypomagnésémie
- L'allaitement contre-indique son emploi. Néanmoins, dans certains cas, la ciclosporine peut être utilisée pendant la grossesse, sous surveillance stricte.

Il faut aussi être particulièrement vigilant concernant l'utilisation des AINS ou des aminosides en association avec la ciclosporine, car cela augmente le risque de toxicité rénale.

Effets secondaires :

- Hypertension artérielle : elle est à dépister lors du bilan initial, puis surveillée tous les 15 jours durant les 2 premiers mois, ensuite une fois par mois tout au long du traitement.
- Insuffisance rénale : la créatinine doit être dosée avant le début du traitement puis tous les 15 jours les 2 premiers mois, puis une fois par mois.
- Une augmentation du duvet ou de la pilosité peut être observée, cependant cet effet est complètement réversible. Il existe d'autres effets dermatologiques tels : épaissement des gencives, folliculite, acné.
- Neurologique : sensations de fourmillements dans les mains ou les pieds, des tremblements. Ou encore des crises d'épilepsie qui peuvent survenir en cas de surdosage.

- Une hypomagnésémie qu'on doit rechercher avant et après le début du traitement et corrigée au besoin par voie intraveineuse.
- Le risque d'infection est aussi accru, surtout si le médicament est associé à la corticothérapie ou à l'Imurel® ce qui est souvent le cas.⁸³

A cause de ces nombreux effets secondaires et l'avènement de la biothérapie, le traitement par la ciclosporine est rarement utilisé.

✚ Dans notre série 68% ont été traités par des immunosuppresseurs, dont 76,47% était sous Azathioprine et 23,53% sous méthotrexate.

3.4. La biothérapie

3.4.1. Introduction

Les biothérapies consistent en l'utilisation des anticorps monoclonaux, qui sont des immunoglobulines produites en réponse à un antigène au cours de la réponse immunitaire humorale. C'est durant ce processus que les immunoglobulines se fixent à un antigène pour former un complexe immun ce qui permettra d'éliminer l'antigène en cause.

C'est en 1890, lorsqu'Emil Adolf von Behring et Shibasaburo Kitasato parviennent à protéger des animaux contre des doses létales de toxine diphtérique en leur administrant du sang issu d'autres animaux préalablement immunisés par des doses non létales de toxine. Sans le savoir, ils viennent d'induire la production d'anticorps spécifiques anti-toxine qui, réadministrés chez un animal non immunisé, assurent sa protection contre la toxine diphtérique. Dès l'année suivante, ce sérum antidiphtérique employé chez l'Homme assure la guérison d'un premier enfant atteint d'angine diphtérique. Quatre ans après, Emil Roux et ses collaborateurs à l'Institut Pasteur de Paris publient une étude sur 300 enfants traités avec succès par du sérum antidiphtérique à l'hôpital des Enfants-Malades. Cet essai marque en France l'avènement de la sérothérapie, et l'emploi en thérapeutique des premières

préparations à base d'anticorps contre toutes sortes d'agents infectieux, de toxines et de venins.

Toutefois, ces préparations issues d'animaux étaient elles-mêmes très immunogènes, induisant parfois des réponses immunitaires violentes conduisant à des chocs anaphylactiques. Dans les années 1920–1930, quelques améliorations furent apportées par la purification du sérum et par l'élimination de ce qui fut plus tard appelé la portion Fc grâce à un clivage par la pepsine. Cependant, plus efficaces et mieux tolérés, les antibiotiques remplacèrent la plupart des sérums anti-infectieux après les années 1945. En parallèle, il fallut attendre 1959 pour que Porter et Edelman élucident la structure des immunoglobulines. Au cours de la décennie suivante, l'utilisation d'anticorps humains issus de plasmas se généralisa, dès lors qu'il existait des donneurs de sang immunisés ou bien vaccinés (ex. : immunoglobulines antitétaniques). Ces préparations d'immunoglobulines, encore employées aujourd'hui, sont mieux tolérées et ont une plus longue durée d'action (demi-vie augmentée) que les préparations animales.

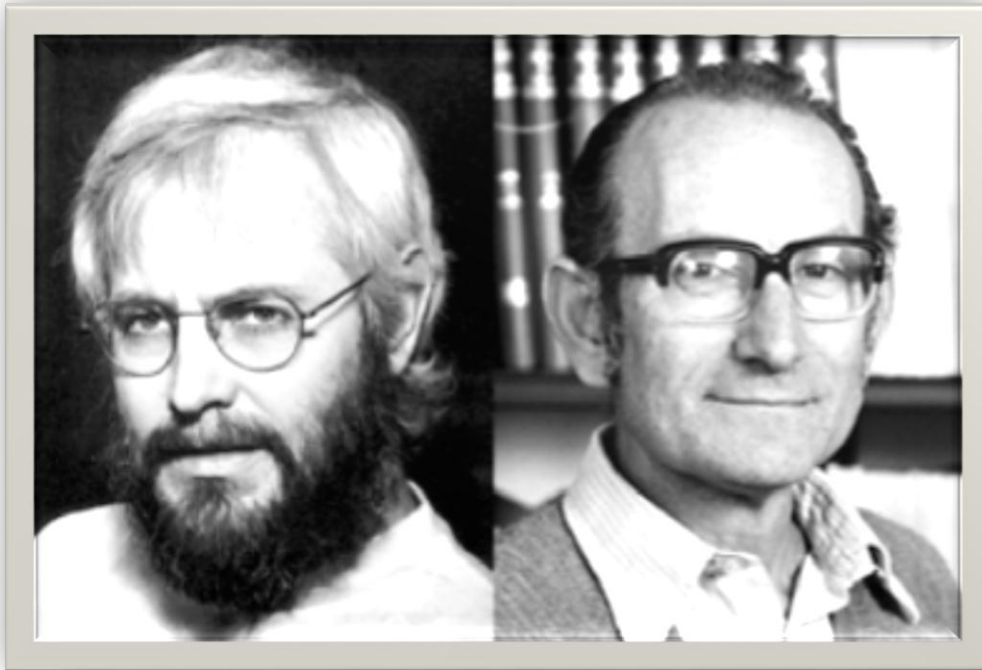


Figure 51: G. Köhler (gauche : 1946–1995) et C. Milstein (droite : 1927–2002), récompensés par le prix Nobel de Médecine et de Physiologie en 1984 pour la découverte du principe de fabrication des anticorps monoclonaux.⁸⁴

En 1975, Georges Köhler et Cesar Milstein mettent au point la technique des hybridomes. Cette méthode révolutionnaire, qui leur valut un prix Nobel en 1984, permet en effet de cultiver indéfiniment un clone de cellules productrices d'un seul type d'anticorps, appelé dès lors anticorps monoclonal.⁸⁵

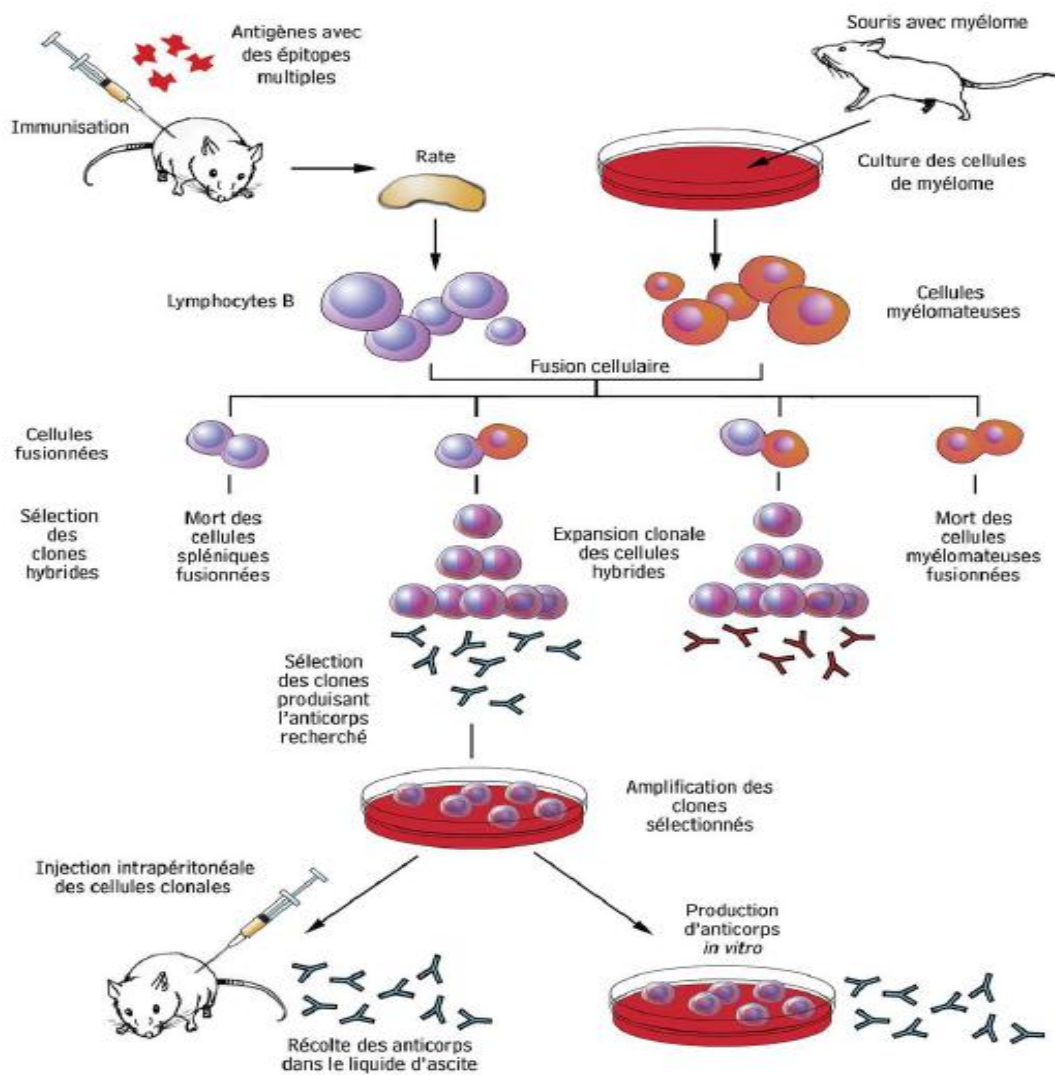


Figure 52: Production des anticorps monoclonaux par technique hybridomes.⁸⁶

Pour y parvenir, Georges J.F. Köhler et de César Milstein ont associés des lymphocytes B avec des cellules cancéreuses de la lignée B, issues de myélomes. Les premiers sont capables de se multiplier et de sécréter des anticorps spécifiques d'un antigène donné lorsque ce dernier est détecté par le système immunitaire et qui sont retrouvés en grande concentration dans la rate. Ces lymphocytes B ont une faible capacité de survie hors de l'organisme et ne prolifèrent pas en culture, quel que soit le milieu. Alors que les deuxièmes peuvent être cultivées sous forme de lignées continues.

C'est ainsi que l'idée des deux chercheurs fut d'associer l'immortalité de cellules myélomateuses sélectionnées pour ne pas produire d'anticorps, à la capacité de lymphocytes B à produire des anticorps de spécificité donnée en fusionnant ces deux cellules.

A cet effet, des cellules de rate sont extraites de souris immunisées préalablement par un antigène sélectionné. Grâce au polyéthylène glycol, ces cellules sont fusionnées avec des cellules de myélome ayant perdu la capacité de produire des anticorps, et dont le gène codant pour l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) est déficient. Cette enzyme est impliquée dans la voie de sauvetage de la synthèse des nucléotides de type purine. La sélection des cellules fusionnées se fait par ajout d'hypoxanthine, d'aminoptérine et de thymidine dans le milieu de culture (HAT). L'aminoptérine bloque la synthèse de novo des nucléotides, et oblige les cellules à utiliser la voie de sauvetage, dont les substrats sont l'hypoxanthine et la thymidine. Dans ce milieu, les cellules myélomateuses ne survivent pas sans HGPRT, et les lymphocytes B non fusionnés meurent rapidement. Le mélange est dilué et distribué dans les puits d'une microplaque de manière à ce que chaque puits contienne au plus un hybridome. Les hybridomes sont donc les seuls survivants aptes à constituer des clones au bout d'une dizaine de jours. En utilisant la méthode ELISA ou cytométrie pour connaître la spécificité des anticorps sécrétés dans le milieu, les clones qui produisent les anticorps désirés sont identifiés et multipliés. Un hybridome particulier peut être conservé dans l'azote liquide et réutilisé plus tard avec une production illimitée de l'anticorps spécifique. La multiplication des clones se fait dans un milieu de culture adapté, ou par inoculation dans la cavité péritonéale de la souris. Les anticorps monoclonaux sont finalement obtenus après purification et concentration.

Contrairement aux préparations polyclonales issues de sérum ou de plasma, de composition variable selon les lots et nécessitant de nombreux contrôles, les hybridomes permettent une production constante dans le temps d'un anticorps bien déterminé. C'est pourquoi les anticorps issus de ces hybridomes de souris furent rapidement vus comme une renaissance de l'ancienne sérothérapie animale, en même temps qu'ils ouvraient de nombreuses perspectives dans l'identification précise de structures antigéniques et la purification des substances. Le premier anticorps monoclonal thérapeutique fut ainsi autorisé en 1986 en tant qu'immunosuppresseur pour prévenir les rejets de greffes.⁸⁵

3.4.2. Les différents types d'anticorps monoclonaux

Tableau 24: Dénomination internationale des différents anticorps monoclonaux.⁸⁷

Type d'anticorps	Suffixe	% humain	Antigénicité	Exemples
Murins	« momab »	0	+++	Muromomab (Orthoclone)
Chimériques	« ximab »	60-70	+	Infliximab (Remicade)
Humanisés	« zumab »	> 90	±0	Bévacizumab (Avastin)
Humains	« mumab »	100	±0	Adalimumab (Humira)

Pour pouvoir différencier entre les anticorps monoclonaux, une nomenclature internationale a été adoptée. C'est ainsi que les anticorps monoclonaux ont reçu une dénomination commune internationale (DCI) se terminant par le suffixe « mab » signifiant « Monoclonal Antibodies ». Le suffixe permet de distinguer l'origine de l'anticorps : nous sommes passés des anticorps murins issus de souris : « mo-mab ». Aux anticorps chimériques murins-humains « xi-mab », puis aux anticorps humanisés « zu-mab » et enfin aux anticorps entièrement humains « mu-mab ».⁸⁷

Les anticorps monoclonaux se différencient aussi en fonction de la cible vers laquelle ils sont dirigés. Dans les MICI, les Anticorps monoclonaux vont par exemple cibler des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF (Tumor Necrosis Factor), l'interleukine-12 (IL-12), des facteurs de croissance ou encore des intégrines.

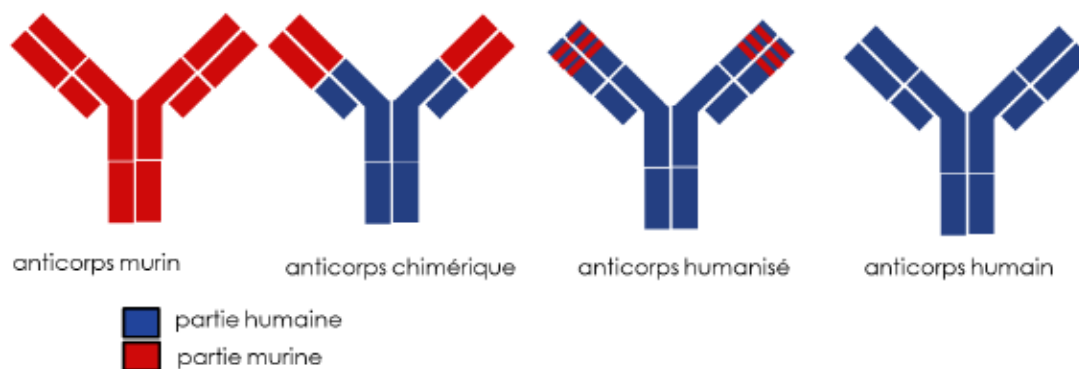


Figure 53: Les différentes générations d'anticorps monoclonaux.⁸⁸

- **Les anticorps murins (suffixe -momab)** : sont des anticorps produits chez la souris. Le principal défaut de ces anticorps est la production d'anticorps humains anti-souris (HAMA) lorsqu'ils sont utilisés comme agent thérapeutique chez l'homme. Aujourd'hui leur utilisation est limitée.
- **Les anticorps chimériques (suffixe -ximab)** : sont humains à 60%. Les parties constantes des chaînes lourdes et légères (CH et CL) d'anticorps humain sont greffées sur les parties variables respectives (VH et VL) d'un anticorps murin.
- **Les anticorps humanisés (suffixe -zumab)** : sont humains à 90%. Des parties hypervariables (CDR) d'un anticorps murin sont greffées sur une immunoglobuline humaine. L'anticorps humanisé est mieux toléré par l'organisme humain car ressemble plus « au soi ». Son efficacité est renforcée car sa demi-vie est plus longue dans l'organisme.

- **Les anticorps humains (suffixe -mumab)** : sont humains à 100%. Ils ont l'avantage de limiter l'immunogénicité et diminuent le risque de synthèse d'anticorps humains anti-souris retrouvés lorsque des anticorps chimériques et humanisés sont utilisés. ⁸⁸

3.4.3. Anti TNF-alpha

Les antis -TNF-alpha font partie de la famille des anticorps monoclonaux complètement ou partiellement humanisés, ou des protéines chimériques jouant le rôle de récepteurs solubles du TNF-alpha. Cela va conduire à la diminution du taux sérique de la TNF-alpha qui est une cytokine pro-inflammatoire libérée par les leucocytes, l'endothélium, ou d'autres tissus en réponse à une infection ou à la présence de cellules tumorales.

3.4.3.1. Les antis TNF-alpha existant

Infliximab (REMICADE®) : anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1. Des biosimilaires sont également disponibles depuis 2013 (REMSIMA®, INFLECTRA®, FLIXABI®).

Adalimumab (HUMIRA®) : anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1.

Golimumab (SIMPONI®) : anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1.

Certolizumab (CIMZIA®) : fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, conjugué à du Polyéthylène Glycol (PEG).

3.4.3.2. Physiopathologie

L'inflammation chronique résulte d'un défaut de régulation de la réponse immunitaire, ce qui provoque un excès de stimulation par des agents pro-inflammatoires tel que le TNF-alpha, phénomènes qui empêchent le retour à un niveau basal de l'immunité périphérique.

Le Facteur de Nécrose Tumorale alpha (TNF α) est formé à partir d'un précurseur tmTNF α , qui est un polypeptide converti en sTNF α par des métalloprotéinases telles que la TNF α -Converting Enzyme (TACE).

Le tmTNF et le sTNF se lient à deux types de récepteurs, le p55/TNFR1 et le p75/TNFR2 autrement appelés CD120a et CD120b. Ces récepteurs sont exprimés à la surface de toutes les cellules nucléées mais de manière variable selon les stimuli physiologiques ou pathologiques présents.

3.4.3.3. Mécanismes d'action des différents anti TNF-alpha

Les anti-TNF sont des anticorps de type IgG1 partiellement ou totalement humanisés. Ils possèdent une région constante Fc humaine, effectrice pour des fonctions cellulaires telle la cytotoxicité anticorps dépendante et/ou celle dépendante du complément, et une région de reconnaissance antigénique Fab. Pour le plus ancien anti TNF-alpha, la portion Fab de l'anticorps chimérique est totalement murine (Infliximab), alors que les plus récents (Adalimumab et Golimumab) sont totalement humains. Le Certolizumab ne possède pas de portion Fc, puisque ce dernier est constitué d'un fragment Fab d'IgG1 anti-TNF α couplé à des chaînes de polyéthylène glycol (PEG) qui protègent le fragment Fab, permettant d'en prolonger la demi-vie en l'absence de Fc et de diminuer son immunogénicité.

Ces anticorps se lient de façon spécifique et avec une forte affinité au sTNF α et au tmTNF α , inhibant la liaison du TNF α à ses récepteurs. Cette liaison possède un caractère bivalent, chaque anti-TNF α peut se lier à deux molécules de TNF α . Cette liaison va diminuer le processus inflammatoire. Ces anticorps exercent également une action cytolytique des cellules productrices de TNF α médiée par la portion Fc et par les anticorps. Le Certolizumab ne présente pas cette dernière activité par ce qu'il ne possède pas de portion Fc.

3.4.3.4. La pharmacocinétique et la pharmacodynamie des anti TNF-alpha utilisés lors des MICI

La pharmacodynamie :

Chez les patients atteints de MICI les anti TNF-alpha permettent sur le plan biologique une diminution des taux de CRP, sur le plan histologique une réduction de l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin et du côlon et sur le plan endoscopique une cicatrisation des muqueuses, montrant une diminution significative de l'inflammation.

La pharmacocinétique :

- Résorption :

Les anti-TNF sont administrés soit par voie intraveineuse, soit par voie sous-cutanée. Les mécanismes de résorption après administration sous-cutanée sont mal connus. Cette résorption est très lente. Après administration d'une dose de 40 mg, la biodisponibilité de l'Adalimumab est d'environ 65%, celle du Golimumab est d'environ 50% et celle du Certolizumab est d'environ 80%.

- Distribution :

Compte-tenu de leur hydrophilie et de leur haut poids moléculaire, il est communément admis que les anticorps monoclonaux ont une faible distribution tissulaire.

- Elimination :

L'élimination de ces médicaments ne suit pas les voies habituelles puisqu'ils ont un très haut poids moléculaire, mais diverses voies de catabolisme par captation cellulaire. 3 éléments principaux sont décrits aujourd'hui :

- Une part des anticorps serait éliminée après captation par endocytose. Les anticorps suivraient la voie de l'ensemble des protéines circulantes comme l'albumine, en pénétrant dans les cellules endothéliales vasculaires par endocytose passive pour y subir une dégradation par les lysosomes.

- Une voie importante de l'élimination des anti-TNF α est liée à l'immunisation de l'organisme. Ainsi, les anti-TNF α sont reconnus comme du non soi et peuvent générer une réponse immunitaire adaptative avec la production d'anticorps anti-idiotypique dirigés contre les anti-TNF α appelés HAMA pour <Human Anti-Mouse Antibody> ou HAHA pour <Human Anti-Human Antibody>. Leur développement peut accélérer l'élimination de l'anti-TNF α et ainsi diminuer son efficacité, voire induire des effets indésirables. L'Infliximab est l'anti-TNF α le plus immunogène, surtout lorsqu'il est prescrit en monothérapie.
- Enfin, un transport des IgG via le récepteur FcRn, récepteur endothélial décrit dans les années 70, semble contribuer à l'élimination de ces anticorps thérapeutiques. Après la captation des IgG par le FcRn (neonatal Fc receptor), l'anticorps est internalisé dans la cellule, et ainsi protégé de la dégradation lysosomale. Il est plus tard extériorisé à la surface de la cellule pour se trouver à nouveau dans la circulation générale. Ce système de recyclage retarde donc leur dégradation et prolonge leur demi-vie d'élimination.⁸⁹

3.4.3.5. Modalités d'utilisation des Anti-TNF α utilisés dans les MICI

- L'Infliximab est administré par perfusion intraveineuse de 5 mg/kg sur une durée de deux heures, suivie par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite un traitement d'entretien toutes les 8 semaines.⁹⁰
- L'Adalimumab est administré selon un schéma initial, dit d'induction, comprenant des injections sous-cutanées aux semaines 0 et 2, à des doses de 160 mg au début (S0) et de 80 mg après 2 semaines (S2). En cas de réponse au traitement d'induction, un traitement d'entretien par des injections régulières toutes les deux semaines est ensuite proposé.⁹¹

- Le Golimumab est administré selon un schéma fait de deux étapes :

En premier un traitement d'induction comprenant une injection sous-cutanée initiale de 200 mg puis une autre de 100 mg après 2 semaines. Puis un traitement d'entretien avec un rythme d'administration d'une injection toutes les 4 semaines. La dose d'entretien est variable en fonction du poids : 50 mg toutes les 4 semaines pour les sujets pesant moins de 80 kg et 100 mg toutes les 4 semaines en cas de poids supérieur ou égal à 80 kg.⁹²

- + Dans notre étude 84% des patients ont été mis sous infliximab, 12% sous Adalimumab et 4% des patients sous Golimumab.
- + Les indications à la biothérapie étaient une colite sévère chez 8% des patients, l'échec des immunosuppresseurs dans 40% des cas, l'apparition d'effets secondaires majeurs dues aux immunosuppresseurs chez 16% des patients, et enfin la survenue d'une contre-indication aux corticoïdes chez 36% des patients.
- + Parmi les patients mis sous biothérapie 80% ont été sous combo-thérapie (immunosuppresseurs + biothérapie) et 20% sous monothérapie.

3.4.3.6. Les situations à risque

Infections : Les patients sous anti-TNF α ou candidats à l'être, doivent bénéficier d'une surveillance attentive au regard des infections, y compris la tuberculose, et cela même après la fin du traitement par anti-TNF α . Les patients doivent être avertis du risque infectieux et éviter l'exposition à tout facteur de risque potentiel d'infection. Il doit être souligné que la suppression du TNF α peut masquer les symptômes d'une infection, tels que la fièvre.

La recherche d'une hépatite B doit être réalisée avant d'initier un traitement par anti-TNF α , pour éviter le risque de réactivation du virus. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, le traitement par anti-TNF α doit être interrompu et un traitement antiviral efficace doit être instauré.

Atteintes neurologiques : Chez les patients présentant des antécédents ou des manifestations récentes d'atteintes démyélinisantes, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par anti-TNF α doit être soigneusement évalué avant son initiation.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs : Il a été observé une augmentation de risque de tumeurs, notamment des lymphomes, parmi les patients ayant reçu un anti-TNF α , que chez les patients du groupe contrôle lors de nombreuses études cliniques menées en ce sens.

Insuffisance cardiaque : Les anti-TNF α sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (classification de la NYHA).

Si un patient nécessite une intervention chirurgicale pendant son traitement par anti-TNF α , il doit être étroitement surveillé vis-à-vis des infections, et des mesures appropriées doivent être prises.

Grossesse et Allaitement :

- **Infliximab** : des observations non contrôlées suggèrent que la conception et le tout début de la grossesse ne sont pas affectés par l'exposition aux anti-TNF α . D'autre part, environ 70% des femmes peuvent arrêter l'anti-TNF α au cours de la grossesse sans augmenter les risques pour la mère et le fœtus. L'évolution habituelle de la grossesse des femmes exposées aux anti-TNF α apparaît comparable à celle des femmes ne recevant pas ce type de traitement. Il y a quelques rares cas rapportés de malformations fœtales ou d'anomalies congénitales chez les femmes ayant pris des anti-TNF α durant la conception ou pendant la grossesse. Cependant, l'incidence de ces anomalies apparaît inférieure aux 3%. Un risque accru d'infections materno-fœtales (listériose, CMV, toxoplasmose...) est possible en raison de l'immunosuppression induite par le traitement, ce d'autant que le traitement peut masquer la fièvre. Si le recours à l'Infliximab est indispensable, dans la mesure du possible programmer une dernière administration au début du 3ème trimestre en

raison de sa longue demi-vie d'élimination. Le fœtus/l'enfant doit être considéré comme immunodéprimé pendant les six mois suivant la dernière injection maternelle. Les intervenants prenant en charge l'enfant devront donc être avertis afin d'adapter sa prise en charge, en particulier sur le plan infectieux, et pour éventuellement différer l'administration des vaccins vivants en fonction de la date de la dernière injection maternelle, tel est le cas du BCG qui doit être reporté à six voire douze mois de la dernière injection.

Allaitement : Au vu de divers éléments, l'utilisation de l'Infliximab est possible chez une femme qui allaite.

- Adalimumab : Toxicologie préclinique : l'Adalimumab n'est pas tératogène chez le singe et n'est pas mutagène sur les tests précliniques.

Risque malformatif : Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'Adalimumab au 1^{er} trimestre sont nombreuses et aucun élément inquiétant n'est actuellement retenu.

Aspect néonatal : l'Adalimumab passe le placenta et les concentrations néonatales sont supérieures aux concentrations maternelles. Néanmoins, malgré la poursuite du traitement par l'Adalimumab pendant le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre de la grossesse. Aucun effet particulier n'a été observé chez les enfants à la naissance.

Allaitement : pas de contre-indication.

- Golimumab : même profil que l'Adalimumab.⁸⁹

✚ Pour éviter les situations à risque et les contres indications liées à la biothérapie, 100% des patients de notre étude ont bénéficié d'un bilan pré anti-TNF α , à savoir :

- Sérologies virales : VIH, VHC, VHB.
- Soins dentaires.
- Radiographie du thorax.

- Dosage de quantiferon.

Le bilan pré-thérapeutique a été normal dans 96% des cas. Tandis que chez 4% des patients il a objectivé la présence de quantiferon positif, imposant la mise en route d'un traitement anti-bacillaire avant d'instaurer un traitement à base d'Anti-TNF α .

- ✚ Louiza et al. rapportent dans leur étude un taux de 95% de patients mis sous biothérapie et ayant présenté des effets secondaires mineurs, à type de céphalées, asthénie, arthralgies, syndrome grippal, angine et infection urinaire. Tandis que les effets secondaires majeurs n'ont été constaté que dans 10,41% des cas selon la même étude.

- ✚ Alors que Djilali et al. rapportent dans leur étude un taux de 90% de patients ayant développé des effets secondaires mineurs, néanmoins ils n'ont recensé aucun effet secondaire majeur chez les patients de leur série.

- ✚ Troillard et al. rapportent que 2,9% des patients de leurs étude ayant des effets secondaires majeurs imposant l'arrêt définitif du traitement.

- ✚ Dans notre série, 40% des patients ont présenté des effets secondaires mineurs, alors que les effets secondaires majeurs n'ont été recensé que chez 12% des patients :

66,6% des patients ayant présenté des effets secondaires majeurs ont eu une tuberculose pulmonaire, imposant l'arrêt temporaire du traitement. Tandis que les 43,4% des cas restants ont présenté une thrombopénie sévère avec choc anaphylactique imposant l'arrêt définitif de l'Infliximab.

Les résultats de notre étude se rapproche de ceux de la littérature en ce qui concerne les effets secondaires majeurs. Tandis que la fréquence de survenue d'effets secondaires mineurs reste basse par rapport aux données de la littérature.

3.4.3.7. Réponse à la biothérapie

La perte de réponse aux anti-TNF- α :

Est définie comme étant une reprise de l'activité de la maladie au cours du traitement d'entretien après un traitement d'induction efficace.⁹³

La perte de réponse est fréquente et concernerait un tiers des patients après la première année de traitement. Dans ce cas il convient de rechercher la présence de complications qui pourraient être la cause telles que les sténoses ou fistules, et d'envisager ainsi la chirurgie. En cas d'absence de complications, il est important d'essayer d'optimiser le traitement en cours pour retrouver une réponse clinique avant d'envisager le changement de traitement, chose qui limite par la suite les possibilités thérapeutiques.

Afin d'optimiser le traitement il est possible de diminuer l'intervalle d'administration à 6 voire à 4 semaines au lieu des 8 semaines habituelles, ou encore d'augmenter la dose administrée jusqu'à 10mg/kg. Lors d'une perte de réponse avec l'Adalimumab, l'administration hebdomadaire pourrait permettre d'augmenter le taux de réponse.^{94, 95}

Echec du traitement par les anticorps anti-TNF α :

Dans de nombreux cas, les patients se retrouvent en échec du traitement par anti-TNF α . Cet échec peut correspondre à deux situations : Non réponse primaire ou l'intolérance au traitement.

Dans la plupart des études la réponse clinique est définie par une réduction du score de CDAI supérieure ou égale à 70 points.

Malgré l'efficacité prouvée des anticorps anti-TNF α dans l'induction et le maintien de la rémission clinique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, des méta-analyses d'essais cliniques randomisés ont montré que la proportion de sujets dont l'état clinique n'est pas amélioré par le traitement reste considérable.

La non-réponse primaire :

C'est l'absence d'amélioration des symptômes lors de la phase d'induction du traitement ; elle doit être déterminée après 8 à 12 semaines de traitement par un anticorps anti-TNF α .

Intolérance aux anticorps anti-TNF α :

Elle est due aux réactions d'hypersensibilité sévère qui peuvent avoir des manifestations cutanées, circulatoires ou respiratoires.

Les anti-TNF α peuvent également favoriser le développement d'infections sévères qui nécessitent un traitement antibiotique ou antiviral avec l'arrêt temporaire de la biothérapie. Toutefois, après la guérison le traitement par anti-TNF α peut être repris.

Les anticorps anti-TNF α sont également susceptibles d'induire des lésions cutanées de type eczéma ou psoriasis qui sont sans gravité mais qui doivent être traitées. Cependant si ces lésions sont résistantes au traitement symptomatique, cela implique l'arrêt du traitement par l'anti-TNF α utilisé.^{96, 97}

- ✚ Dans notre série, 68% des patients ont eu une bonne réponse primaire au traitement, 16% ont nécessité une optimisation thérapeutique. En outre, on a eu un échec de l'anti-TNF α utilisé chez 12% des patients, ce qui a abouti au changement d'anti-TNF α (Switch). Enfin 4% de nos patients ont eu thrombopénie sévère avec choc anaphylactique imposant l'arrêt définitif de l'Infliximab.
- ✚ Une étude tunisienne de M. Serghini et al.⁹⁸ a montré que 75% des malades sous biothérapie ont une réponse favorable.
- ✚ L'étude menée par Djilali et al. objective un taux de réponse favorable au traitement à 70%.
- ✚ Les données de la littérature se rapproche de nos résultats avec des taux de bonne réponse au traitement élevés, allant de 70% à 78,25%.

3.4.3.8. Evolution sous biothérapie

❖ Evolution clinico-biologique :

- ✚ Une évolution clinique et biologique favorable a été constaté chez 17 patients après la troisième cure (68%) par l'amélioration de la qualité de vie, par la diminution des symptômes, et par la disparition du syndrome inflammatoire.
- ✚ Tandis que chez les sept patients qui ont nécessité un changement d'anti-TNF α ou une optimisation de traitement, l'amélioration clinique et biologique n'a été obtenu qu'après la quatrième cure, ce qui a engendré une augmentation du taux de patients ayant une évolution favorable sous biothérapie. Le dit taux est passé de 68% à 96%.

❖ Evolution endoscopique :

Le contrôle de l'évolution endoscopique chez les patients de notre étude est effectué au bout de six mois de traitement par biothérapie.

Dans notre étude la régression ou stabilisation des lésions endoscopiques a été observé chez 19 patients, soit 76% des cas.

3.5. La chirurgie

Malgré la révolution engendrée par les biothérapies dans la prise en charge des MICI, le recours à la chirurgie reste fréquent et concerne jusqu'à un patient sur deux.

C'est l'usage plus précoce des immunosuppresseurs qui a permis de réduire le recours de la chirurgie.⁹⁹

- ✚ Dans notre série, 20% patients ont été opérés.
- ✚ Pour les malades atteints de la maladie de Crohn les indications de la chirurgie étaient une occlusion dans 6,25% des cas, une fistule entero-vésicale chez 6,25% des cas, et 6,25% des cas pour un abcès.
- ✚ Pour les patients atteints de RCH de notre série, on a eu recours à la chirurgie dans 22,22% des cas suite à l'échec ou l'intolérance aux anti-TNF α .

3.6. Autres médicaments utilisés :

Antibiotiques : (Métronidazole ; Ciprofloxacine)

L'antibiothérapie reste très importante dans la prévention ou le traitement des complications infectieuses au cours des MICI. Le métronidazole Agissant principalement sur les germes anaérobies et inhibant la phospholipase A, et la ciprofloxacine, ayant une action ciblée sur les bactéries Gram négatif. Ainsi, elles représentent de part ces caractères les deux molécules les plus utilisées. Il n'existe aucune étude contrôlée concernant l'efficacité des antibiotiques dans le traitement des fistules périnéales au cours de la MICI. Il n'existe pas de recommandations précises quant à la durée du traitement, mais leur utilisation est limitée par leur tolérance à long terme (risque de neuropathie sous métronidazole). En pratique courante, ces antibiotiques peuvent améliorer significativement, mais transitoirement, les suppurations et suffire à traiter de petits abcès, difficiles à drainer. ¹⁰⁰

Traitements symptomatiques : Antalgiques, antispasmodiques, ralentisseurs du transit :

Mise appart les anti-inflammatoires non stéroïdiens, Les antalgiques tiennent un rôle important dans la prise en charge des poussées des MICI. Les antispasmodiques, tels que le Phloroglucinol, le pinavérium, témonium sont également utilisés dans le traitement symptomatique des poussées. Les antidiarrhéiques tels que le loperamide sont à éviter lors des poussées car ils favorisent la stase colique et le risque de mégacôlon toxique. Cependant, ils présentent un intérêt chez les patients ayant bénéficié d'une résection intestinale.

Correction des troubles hydro-électrolytiques :

Les poussées aiguës sévères avec diarrhées profuses et sanglantes peuvent entraîner une déshydratation. Les troubles hydro-électrolytiques doivent alors être pris en charge rapidement, sur la base des bilans ioniques. ¹⁰¹

3.7. Accompagnements des patients

Les patients souffrants de MICI peuvent avoir une vie quasi normale, néanmoins ils doivent bénéficier d'une prise régulière des médicaments et un contrôle régulier de la maladie pour diminuer le risque de complications.

Conseils diététiques : Aucun interdit alimentaire ne doit être proposé car aucun aliment ne peut être considéré comme responsable de la RCH ou de la MC.

En cas de corticothérapie il faut inviter le patient à supprimer le sel inutile, limiter l'apport en glucides et graisses et favoriser les protides. Conseiller une supplémentation en calcium et vitamine D.

Lors des poussées : il est conseillé de réduire ou supprimer l'apport en fibres en diminuant la consommation de fruits et légumes. On réduit ou on supprime également les produits riches en lactose et on privilégie les produits fermentés (yaourts, fromages).

En phase de rémission, tout régime alimentaire particulier est inutile : il faut conserver un état nutritionnel normal.

Vie personnelle et professionnelle : aucune restriction dans la vie courante n'est justifiée en ce qui concerne les loisirs, sports. Il en est de même dans la vie professionnelle. ¹⁰²

Grossesse : Il n'y a pas de problèmes particuliers en phase de rémission. En période de poussées, la fertilité est diminuée du fait de l'état inflammatoire.

Contraception : La pilule n'est pas contre indiquée, il est néanmoins préférable de choisir une pilule faiblement dosée en œstrogènes en cas de tabagisme.

CONCLUSION

Les MICI sont des pathologies digestives chroniques, de plus en plus fréquentes, graves et invalidantes. Leurs différentes manifestations, digestives et extra-digestives, nécessitent une prise en charge pluridisciplinaires adaptée à chaque patient.

L'essor de la biothérapie a représenté une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des formes sévères de MICI. Les anti-TNF α ont démontré au fil des années leurs efficacités dans le traitement des MICI, néanmoins de nombreuses questions restent toujours suspendues (durée du traitement, associations médicamenteuses, stratégies thérapeutiques...). Ce qui place les Anti-TNF α au cœur d'un grand nombre d'études cliniques à travers le monde.

L'objectif de ce travail était de décrire l'impact de la biothérapie sur l'évolution de la pathologie chez patients atteints de MICI.

Notre étude rétrospective a été menée au sein du service d'Hépatogastroentérologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Le dossier de 25 patients a été analysé. La période d'étude était de 08 ans. Les critères d'analyse ont été les suivants : profil clinique, biologique, endoscopique et histologique des patients sous biothérapie ; l'efficacité, l'échec, l'évolution, et la tolérance du traitement.

Les principaux résultats de cette étude en termes d'efficacité de la biothérapie ont montré que 96% des patients atteints de MICI sont répondeurs au traitement. L'évaluation de la tolérance de la biothérapie est faite par le recueil des effets indésirables apparus chez les patients de notre échantillon. Ce dernier a montré que 40% des patients avaient manifesté des effets secondaires mineurs, tandis que 12% avaient des effets secondaires majeurs.

Pour les patients en échec au traitement, l'étude a enregistré 4% des patients présentant des effets indésirables contre-indiquant la réintroduction du traitement, ainsi que 16% des cas nécessitant une optimisation thérapeutique, et 12% des cas nécessitant un changement d'anti-TNF α .

Enfin, d'autres biothérapies sont actuellement développées et étudiées dans les MICI, telles que les anti-interleukines 12/23 p40, les anti-IFN.

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

RESUME

Résumé :

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales restent encore peu connues du grand public malgré une augmentation rapide de leur incidence au cours des cinquante dernières années. Ces pathologies touchent des patients jeunes, peuvent être graves et particulièrement invalidantes. Leur étiologie, leur physiopathologie et leur traitement font l'objet de nombreuses études. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif. Dans ce contexte, l'essor récent des biothérapies a considérablement modifié la prise en charge de ces pathologies.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 25 patients présentant une MICI, traités par biothérapie et suivis au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. L'étude s'étale sur une période de 6 ans, entre janvier 2014 et décembre 2019.

Résultats

La moyenne d'âge de nos patients est de 34,52 ans, avec une prédominance féminine (52%). La majorité de nos patients présentaient une MC (64%) et 36% des cas avaient une RCH, tandis qu'aucun cas de CI n'a été recensé. Ainsi, 80% des patients étaient sous combo-thérapie et 20% sous monothérapie.

Les effets secondaires mineurs ont été observés chez 40% de nos patients, alors que les effets secondaires majeurs ont été présents chez 12% des patients avec un seul cas nécessitant l'arrêt définitif de la biothérapie.

La stratégie d'optimisation a été utilisée chez 16% des patients et le changement d'Anti-TNF α chez 12% des patients, ce qui a permis d'éviter une évolution clinico-biologique défavorable chez 28% des cas.

Dans ce travail, l'évolution clinique et biologique favorable a été constatée chez 96% de nos patients, tandis que l'évolution endoscopique favorable est objectivée chez 76% des cas.

Conclusion

L'avènement de la biothérapie a représenté une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des formes sévères de MICI. Les anti-TNF α ont démontré leurs efficacités dans le traitement des MICI avec un taux de bonne réponse primaire au traitement et d'évolution favorable très élevé.

Abstrat:**Introduction**

Chronic inflammatory bowel disease is still little known to the general public despite a rapid increase in its incidence over the past fifty years. These pathologies affect young patients, they can be serious and particularly disabling. Their etiology, pathophysiology and treatment are the subject of numerous studies. Currently, there is no curative treatment. In this context, the recent development of biotherapies has considerably modified the management of these pathologies.

Materials and methods

This is a retrospective study of 25 patients with IBD, treated with biotherapy and followed up at the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes. The study is spread over a period of 6 years, between January 2014 and December 2019.

Results

The average age of our patients is 34.52 years, with a female predominance (52%). The majority of our patients had CD (64%) and 36% of the cases had UC, while no cases of CI were identified. 80% of the patients were on combination therapy and 20% on monotherapy.

Minor side effects were observed in 40% of our patients, while major side effects were present in 12% of patients with a single case requiring permanent discontinuation of biotherapy.

The optimization strategy was used in 16% of the patients and the change in Anti-TNF α in 12% of the patients, which made it possible to avoid an unfavorable clinical-biological evolution in 28% of the cases. In our study, the favorable clinical and biological evolution was noted in 96% of our patients, while the favorable endoscopic evolution is objectified in 76% of the cases.

Conclusion

The advent of biotherapy represented a major therapeutic advance in the treatment of severe forms of IBD. Anti-TNF α agents have demonstrated their efficacy in the treatment of IBD with a very high rate of good primary response to treatment and favorable outcome.

.

.

ملخص:

مقدمة:

لا تزال أمراض الأمعاء الالتهابي المزمن غير معروفة للجمهور على الرغم من الزيادة السريعة في عدد المرضى على مدى السنوات الخمسين الأخيرة
تصيب هذه الأمراض على الأشخاص الصغار، ويمكن أن تكون تشكل خطرا وعائقا لدى المرضى المصابين بها.
تشكل مسبباتها وعلم وظائفها وعلاجها موضوع العديد من الدراسات حاليا. أدت التطورات الأخيرة للعلاجات الحيوية إلى تعديل كبير في إدارة هاته الأمراض

المواد والأساليب:

هذه دراسة بأثر رجعي ل 25 مريض مصاب بداء الأمعاء الالتهابي والذين تمت معالجتهم بالعلاج البيولوجي ومراقبتهم في مستشفى مولاي اسماعيل العسكري بمكناس. تمت الدراسة على مدى 6 سنوات بين يناير 2014 إلى متم ديسمبر 2019
النتائج:

متوسط عمر مرضانا هو 43,52 سنة مع تواجد نسبة إناث أكبر (52) من الذكور.
كان غالبية مرضانا مصابا بمرض كرون وذلك بنسبة 64 في حين كان لدينا 36 من الحالات مصابة بالتهاب القولون التقرحي.

80 مرضانا استفادوا من العلاج المركب فيما 20 الباقية استفادت من العلاج الأحادي

لوحظت آثار جانبية طفيفة لدى 40 من مرضانا بينما ظهرت آثار جانبية خطيرة عند 12 من المرضى حيث أن حالة واحدة منهم تطلبت التوقف الدائم عن العلاج الحيوي.

تمت مراجعة جرعة الدواء عند 16 من المرضى، فيما تم تغيير العلاج الحيوي المستعمل عند 12 من المرضى. مما مكن التطور السريري

والبيولوجي عند 28 من الحالات

لاحظنا في هاته الدراسة أن التطور السريري والبيولوجي الملائم شمل 36 من مرضانا في حين أن التطور الملائم بالمنظار شمل 76 من الحالات.

خاتمة:

يمثل ظهور العلاج الحيوي تقدما هاما في علاج الحالات الحادة من إتهاب الأمعاء الالتهابي. أثبتت العلاجات الحيوية فعاليتها في علاج هاته الأمراض وذلك بمعدلات مرتفعة للغاية فيما يخص الاستجابة الأولية الجيدة للعلاج والتطور الملائم للمرض.

ANNEXES

LA FICHE D'EXPLOITATION

Nom et prénom :

Âge :

Sexe :

Adresse :

ATCDS :

- **Personnels :**

Tabagisme :

Ethylisme :

ATCDS médicaux :

Prise de CO :

ATCDS Chirurgicaux :

Appendicectomie :

- **Familiaux :**

Formes familiales de MICI :

Oui :

Non :

SIGNES CLINIQUES REVELATEURS :

- **Signes digestifs :**

Diarrhée chronique :

Vomissements :

Douleurs abdominales :

Rectorragies :

Syndrome occlusif :

- Signes généraux :

Fièvre :

Amaigrissement :

Asthénie :

- Signes extra-digestifs :

Dermatologiques :

Articulaires :

Oculaires :

Neurologiques :

Délai entre le début des symptômes et le diagnostic :

Type de MICI :

❖ RCH :

❖ Crohn :

❖ CI :

Localisation :

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

BIOLOGIE :

❖ NFS :

❖ CRP : positive :

Négative :

❖ VS :

❖ Ferritine :

❖ Vitamine B9 :

❖ Vitamine B12 :

❖ Albumine :

❖ Bilan hépatique : ASAT :

ALAT :

Gamma GT :

INDICATION DES ANTI TNF α :

- 1. En 1ère intention :
- 2. En deuxième intention suite :

BILAN PRE ANTI TNF α

- ❖ Sérologies virales : VIH
 - VHB
 - VHC
- ❖ Soins dentaires :
- ❖ Dosage de quantiferon :
- ❖ Scanner thoraco-abdomino-pelvien :
- ❖ RX poumons :

Effets secondaires des ANTI TNF α :

- ❖ Effets secondaires mineurs :
- ❖ Effets secondaires majeurs :

Réponse aux ANTI TNF α : Optimisation

- Switch
- Intolérance

Evolution sous ANTI TNF α :

- Clinique :
- Biologique :
- Endoscopique :

Indice de best

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs abdominales : Absentes=0 ; légères=1 ; moyennes=2 ; intenses=3									2	
Bien être : Bon=0 ; moyen=2 ; médiocre=3 ; mauvais=4 ; très mauvais=5									2	
Autres manifestations :										
Arthrites et arthralgies :									20	
Iritis et uvéites									20	
EN, PG, et aphtes buccaux									20	
Fissures, fistules, abcès anal ou péri-rectal									20	
Autre fistule intestinale									20	
Fièvre > 38° dans la semaine									20	
Traitement anti-diarrhéique : Oui=1 ; Non=0									30	
Masse abdominale : Absente =0, Douteuse = 1, Certaine =5									10	
Hématocrite* : Homme : 47- Hématocrite Femme : 42 – Hématocrite									6	
Poids* : 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction										
									Total :	

SCORE DE MAYO PARTIEL

Fréquence des selles	<input type="checkbox"/> 0 : Normale <input type="checkbox"/> 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 3 : >5 selles en plus du nombre habituel	_
Présence de sang dans les selles	<input type="checkbox"/> 0 : Absent <input type="checkbox"/> 1 : < 50% des émissions <input type="checkbox"/> 2 : > 50% des émissions <input type="checkbox"/> 3 : sang pur par l'anus	_
Appréciation globale de la gravité	<input type="checkbox"/> 0 : Quiescente <input type="checkbox"/> 1 : Activité légère <input type="checkbox"/> 2 : Activité modérée <input type="checkbox"/> 3 : Maladie sévère	_

BIBLIOGRAPHIE

1. K. Tunay, et al. « Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) », Hegel 6, pages 119-129, 2016.
2. Pierre Dalibon, « Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique, de grandes similitudes Actualités pharmaceutiques », n°54 page 20, 2015.
3. Corinne Gower-Rousseau, et al. « Épidémiologie descriptive et évolution dans le temps et l'espace de l'incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le nord-ouest de la France (1988-2014) », 2019.
4. Aline Troillard, Anne-Flore Martin « 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 », pages : 82-130, 2011.
5. J.V. Arcos-Machancoses, E. Donat-Aliaga, B. Polo-Miquel, E. Masip-Simó, C. Ribes-Koninckx, A. Pereda-Pérez, « Description and study of risk factors for the diagnostic delay of paediatric inflammatory bowel disease. », pages 247-254, 2015.
6. Chloé Melchior, « Etude rétrospective de l'efficacité des traitements anti-TNF α et des stratégies d'optimisation dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. », pages 22-43, 2013.
7. Épidémiologie - Observatoire National des MICI. Available at : www.observatoire-crohn-rch.fr/bibliotheque-de-donnees/epdemiologie/, accès Mai, 2020.
8. M. Timothée Defretin, « Les biothérapies dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) », thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie université de lille, 2018.
9. DJILALI Imane ; Melle KHENOUSA Assia « 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 tolérance) au CHU de Tlemcen », université abou bekr belkaïd faculté de médecine, 2014.

10. Shanahan F. « Crohn's disease » *Lancet* ; V 359, page : 62–9, 2002.
11. Pierre Dalibon, « Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro–hémorragique, de grandes similitudes *Actualités pharmaceutiques* », n°54 page 21, 2015.
12. Farrell RJ, « Peppercorn MA. Ulcerative colitis ». *Lancet* 2002 ; V359 :331–40, 2002.
13. Pierre Dalibon, « Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro–hémorragique, de grandes similitudes *Actualités pharmaceutiques* », n°54 (2015) page 22, 2015.
14. M. Orholm et al. « Familial Occurrence of Inflammatory Bowel Disease. The new england journal of medicine » V 324, pages: 84–88 ,1991.
15. J. Wehkamp, et al. « NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal –defensin expression », *Gut* 53, 1658–1664 ,2004.
16. R. H. Duerr, et al. A Genome–Wide « Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease » *Gene. Science*, V314, 1461–1463, 2006.
17. J. D. Rioux, et al. « Genome–wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis », *Nature Genetics* 39, pages: 596–604 ,2007.
18. G. Bouma, et al. « Genetic markers in clinically well defined patients with ulcerative colitis (UC) », *Clinical and Experimental Immunology* 115, pages: 294–300, 1999.
19. Van der Sloot, K. W. J., Amini, M., Peters, V., Dijkstra, G. & Alizadeh, B. Z. « Inflammatory Bowel Diseases », *Inflamm. Bowel Dis.* 23, 1499–1509, 2017.
20. Birrenbach, T. & Böcker, U. « Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications », *Inflamm. Bowel Dis.* 10, 848–59, 2004.
21. Cosnes, J., Fan, Q., Babyatsky, M. & al., et. « Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice », *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 18, 481–496, 2004.

22. Bernard FLOURIE, « Facteurs environnementaux au cours des MICI », V 1 ; pages : 12 25. 2012.
23. Y. Louiza, « Maladie de Crohn et biothérapie », Mémoire En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine, Université A. Mira de BEJAIA, CHU Khelil Amrane de BEJAIA, pages : 134–171, 2018.
24. Andersson, R. E., Olaison, G., Tysk, C. & Ekblom, A. « Appendectomy and Protection against Ulcerative Colitis ». *N. Engl. J. Med.* 344, 808–814, 2001.
25. Ter Borg, P. C. J. & van Buuren, H. R. « Appendicectomy and ulcerative colitis ». *Gut* 52, 768 ; author reply 768–9, 2003.
26. Elazzaoui Zakia, « les aspects épidémiologiques des MICI dans une population marocaine. Expérience d'un service d'hépto–gastro–entérologie du CHU Ibn–Sina de rabat "clinique médicale b" ». Université Sidi Mohammed Ben Abdellah Fès. Thèse N° 134/12, Année 2012.
27. Russel, M. G. et al. « Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case–control study with special emphasis on nutritional factors ». *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 243–9, 1998.
28. Sheehan, D., Moran, C. & Shanahan, F. « The microbiota in inflammatory bowel disease ». *J. Gastroenterol.* 50, 495–507, 2015.
29. Frank, D. N. et al. « Molecular–phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases ». *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 13780–13785, 2007.
30. Seksik, P. « Microbiote intestinale et MICI ». *Gastroentérologie Clin. Biol.* 34, 48–55, 2010.
31. [https : www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/RectoColiteHemorragique-FRfrPub34v01.PDF](https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/RectoColiteHemorragique-FRfrPub34v01.PDF) ; Août 2010.
32. Jacques FOURNET. « Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin » *Corpus Médical- Faculté de Médecine de Grenoble*, 2 ,3,5 :33–40,1–5,1–13, 2003.

33. R. Eliakim, F. Magro et al. « Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis ». Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, pages: 965–990. 2012.
34. Rutgeerts P, et al. « Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis », *N Engl J Med*, 353: 2462–7, 2005.
35. Anne-Flore Martin, Aline Troillard, « Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI : étude rétrospective évaluant le profile et le type de prise en charge des patients traités par infliximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008 », page : 23, 2011.
36. Faure, P. « Manifestations rhumatologiques et MICI », *Cregg*, Page : 2012.
37. Parks AG, Morson BC, Pegum JS. « Crohn's disease with cutaneous involvement ». *Proc R Soc Med*, 58 :241—2, 1965.
38. Anadolu R, Calikoglu E, Karayalcin S, Gurgey E. « Cutaneous Crohn's disease: metastatic Crohn's is a misnomer », *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 13: 67—8, 1999.
39. Ploysangam T, Heubi JE, Eisen D, Balistreri WF, Lucky AW. « Cutaneous Crohn's disease in children ». *J Am Acad Dermatol*; 36: 697—704, 1997.
40. Lebwohl M, Lebwohl O. « Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease », *Inflamm Bowel Dis*; 4: 142—8, 1998.
41. Farhi D, Duriez P, Aractingi S, Cosnes J, Khosrotehrani K. « Misleading pustular plaques of the lower limbs during Crohn's disease: two case reports ». *J Med Case Reports*; 1: 109, 2007.
42. Crowson AN, Nuovo GJ, Mihm Jr MC, Magro C. « Cutaneous manifestations of Crohn's disease, its spectrum, and its pathogenesis: intracellular consensus bacterial 16S rRNA is associated with the gastrointestinal but not the cutaneous manifestations of Crohn's disease ». *Hum Pathol*, 2003; 34: 1185—92, 2003.
43. Trost LB, McDonnell JK. « Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease ». *Postgrad Med J*; 81: 580—5, 2005.

44. De Fonclare AL, Khosrotehrani K, Aractingi S, Duriez P, Cosnes J, Beaugerie L. « Erythema nodosum-like eruption as a manifestation of azathioprine hypersensitivity in patients with inflammatory bowel disease ». *Arch Dermatol*, 143: 744—8, 2007.
45. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. « Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease ». A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*, 23: 29—34, 1996.
46. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, et al. « Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum during inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients ». *Medicine (Baltimore)*; 87: 281—93, 2008.
47. Farhi D. « One century ago: the clinical and histopathological description of geometric phagedenism (pyoderma gangrenosum) by Louis Brocq », *Arch Derm*; 144: 755, 2008.
48. Farhi D, Wallach D. « The neutrophilic dermatoses », *Dermatol Nurs*; 20: 274—6. Pp. 279—82, 2008.
49. Cohen PR. « Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis ». *Orphanet J Rare Dis*; 2: 34. 2007.
50. Powell FC, Su W P, Perry HO. « Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* », 34: 395—409, quiz 410—2, 1996.
51. Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*; 43: 790—800, 2004.
52. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. « Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum ». *BMJ*; 333: 181—4, 2006.

53. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, et al. « Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial », 55: 505—9, 2006.
54. Lee FI, Bellary SV, Francis C. « Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives ». *Am J Gastroenterol*; 85: 962—3, 1990.
55. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. « Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis », *Br J Dermatol*; 106: 323—30, 1982.
56. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* ,48 : 805—21, quiz 822—4, 2003.
57. Association française de formation médicale continue en Hépatogastro-entérologie. Manifestations dermatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin- FMC-HGE. Available at: www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/manifestations-dermatologiques-au-cours-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de.
58. M. Sibai, B. El Moutawakil, N. Chourkani, M. Bourezgui, M.A. Rafai, I. Slassi. « Manifestations neurologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ». *Revue neurologique* 164, 859-865, 2008.
59. Troncoso, L. L., Biancardi, A. L., de Moraes, H. V. & Zaltman, C. « Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review ». *World J. Gastroenterol.* 23, 5836-5848, 2017.
60. Rojas-Feria, M., Castro, M., Suárez, E., Ampuero, J. & Romero-Gómez, M. « Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver ». *World J. Gastroenterol.* 19, 7327, 2013.
61. Jaïs B, Lévy P, Reimund J-M. « Pancréatites et maladies inflammatoires chroniques intestinales », 20: 6-12, 2013.

62. Elloumi, H., Hmida, M. B., Hmida, S. B., Belkhamza, A., Bouaziz, S., & Cheikh, I. « Les manifestations extra-digestives au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : étude de 76 patients ». La Revue de Médecine Interne, 37, A148-A149, 2016.
63. Mack DR, Langton C, Markowitz J et al. » Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease ». Pediatrics, 119 : 1113, 2007.
64. B. Weill, F. Batteux. « Item118 : maladie de crohn et rectocolite hémorragique Immuno-pathologie et réactions inflammatoires-deboeck », 136 :41-45, 2007.
65. Registre EPIMAD. Evolution de l'incidence de la maladie de Crohn et de la Rectocolite hémorragique (1988-1999) dans le nord de la France.
66. Dr Stéphane Beuzon et al. « Maladie de Crohn, Guide - affection de longue durée », Haute Autorité de Santé ; 6-18, 2008.
67. Dr. Charles N. Bernstein et ses collègues. « World Gastroentérologie Organisation Global Guidelines Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale » juin ; Tableau : 6 page13 ,7page14, 2009.
68. J.V. Arcos-Machancoses, E. Donat-Aliaga, B. Polo-Miquel, E. Masip-Simó, C. Ribes-Koninckx, A. Pereda-Pérez. « Description and study of risk factors for the diagnostic delay of paediatric inflammatory bowel disease », Analesdepediatria, page: 248-250, 2015.
69. Novacek, G., Gröchenig, H. P., Haas, T., Wenzl, H., Steiner, P., Waldhör, T. « Diagnostic delay in patients with inflammatory bowel disease in Austria ». Wiener Klinische Wochenschrift, 2019.
70. Dr Cabasset. « UF : Affections digestives ; Les pathologies en digestif Maladie inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) », 4 : tableau, 2007.
71. Sands, B. « From symptomto-diagnostic: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation ». Gastroenterology; 126: 1518-32. 3, 2004.

72. Koutroubakis, I. « Spectrum of non-inflammatory bowel disease and non infectious colitis. », *World J of Gastroenterology*, 14 (48): 7277-9, 2008.
73. Laine L, Smith R, Min K, Chen C, Dubois W. « Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs ». *Aliment Pharmacol Ther* ; 24 : 751-67, 2006.
74. L. Marthey, V. Laurent, O. de Boissieu, F. Carbonnel. Actualité du diagnostic des MICI Post'U (2012) 247-252, 2012.
75. Abderrahim Oussalah, Laurent Peyrin-Biroulet; « What are therapeutic goals for IBD in 2009? » *Hépatogastro*, vol. 16, 8, 2009.
76. Hanauer SB, Stromberg U. « Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials ». *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2: 379-388, 2004.
77. L. Beaugerie, P. Seksik, I. Nion-Larmurier, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease ». *Gastroenterology* ; 130 : 650-6, 2006.
78. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. DÉRIVÉS AMINOSALICYLÉS, 2016.
79. L. Beaugerie, P. Seksik, I. Nion-Larmurier, Gendre JP, Cosnes J. « Predictors of Crohn's disease ». *Gastroenterology* ; 130 : 650-6, 2006.
80. C. Reenaers. « Indications et suivi des corticoïdes ». SNFGE avril 2019.
81. GETAID. « AZATHIOPRINE - 6-MERCAPTOPYRIMIDINE », 20 SEPTEMBRE 2017.
82. GETAID. « Méthotrexate », 20 SEPTEMBRE 2017.
83. GETAID. « Ciclosporine », 2016.
84. A.J. Scheen, M. MoutSchen. « Les anticorps monoclonaux en thérapeutique. » *Revue Médicale de Liège* 2009 ; 64 : 5-6 : 233-236, 2009.
85. Manon Broutin et Hervé Watier. « Les biomédicaments 2e partie : les anticorps thérapeutiques », *apbg Biologie Géologie* n° 2, Pages : 98 - 100, 2016.

86. Roselyne L'Italien, Benoît Leblanc, P. « Production d'anticorps monoclonaux », Immunohématologie, page : 53, 2008.
87. Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. Rev. Med. Liège 1975, 244-247, 2009.
88. Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique. Mars 2015.
89. Site du collège national de pharmacologie médical www.pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha.
90. P. Bauerfeind C. Beglinger J, Infliximab – Recommandations pratiques pour le traitement de la maladie de Crohn, Revue Médicale Suisse, volume 2. 31352, 2006
91. GETAID. « Adalimumab », 2020.
92. GETAID. « Golimumab », 2016.
93. H. Yanai et al. Am Gastroenterol; 106: 685-98, 2011.
94. Dignass, Van Assche, Lindsay, 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, Volume 4, Issue 1, February, 2010.
95. Y. Louiza, « Maladie de Crohn et biothérapie », Mémoire En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine, Université A. Mira de BEJAIA, CHU Khelil Amrane de BEJAIA, pages : 91 -99, 2018.2016.
96. Danese S, Fiorino G, ReinischW. « Causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF- α therapy ». Aliment PharmacolTher, 34(1): 1-10. 2011.
97. Karmiris K, Louis E, et al. « Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects ». J CrohnsColitis, 4 : 355-66, 2010.
98. M. Serghini, S.Karoui. « Traitement de la MC par infliximab à propos de 20 cas ». La Tunisie médicale, vol 87(n09) 579-582, 2009.

99. Bouguen, G., Gizard, E. & Peyrin-Biroulet, L. « La chirurgie dans les MICI à l'ère des biothérapies », *Hépto-Gastro Oncol. Dig.* 19, 756-764, 2012.
100. Agnès Senéjoux, « La prise en charge des lésions ano-périnéales au cours de la maladie de Crohn », *La Lettre de l'Hépto-gastroentérologue* Vol. XIII, 11 : 74-91. 2010.
101. NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) La maladie intestinale inflammatoire et la nutrition, 1 :41-47, 2010.
102. Long, M. D. et al. « Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease » *J. Clin. Gastroenterol.* 50, 152-156, 2016.

