

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحوث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

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 de nov. 2013 à mai. 2014.

Présenté par :

M^{lle} DJILALI Imane ; M^{lle} KHENOUSSE Assia

Soutenu le : 11 /06/2014

Le Jury

Président : Dr. A. BELKHATIR Maître assistante en Gastroentérologie

Membres :

Pr. T. HABRI Maître de conférence de Médecine interne.

Dr. N. ABOUREJAL Maître assistante en Toxicologie.

Dr. M. ZENAKKI Assistante en Gastroentérologie.

Encadreur

Dr. F. DIB

Maître assistant en Gastroentérologie

قال الله تعالى : " وقل رب زدني علمًا " [طه: 114]

THEME

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 de nov. 2013 à mai. 2014.

Présenté par:

M^{elle} DJILALI Imane ; M^{elle} KHENOUSA Assia

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

En préambule à ce mémoire, nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux nos parents qui nous ont apporté leurs aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Nous ont données toutes les chances pour réussir et qui nous ont toujours fait confiance. Merci pour leur amour et leur présence pendant toutes ces années d'étude.

*Nous exprimons toute notre gratitude à Monsieur le Professeur **B. ARBAOUI** chef du service de Gastro Hépatologie, nous vous remercions pour votre accueil au sein du service.*

*nous tenons à remercier sincèrement Monsieur le Maître assistant et Encadreur docteur **F.Dib**, d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci pour votre disponibilité, votre patience et vos encouragements, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer Trouve dans ce travail l'expression de notre respect et de notre gratitude.*

nous tenons à remercier sincèrement les membres du jury, pour avoir accepté de juger ce travail de thèse. Il n'aurait pas été possible sans votre grande disponibilité pour la programmation et l'interprétation des examens. Soyez assurée de toute notre gratitude.

*Nous exprimons notre gratitude à tous les médecins du service d'hépatologie gastroentérologie du CHU de Tlemcen, docteurs **A.Snoussaoui** et **K.Manaa** résidents au service d'épidémiologie qui nous ont tant appris durant notre internat.*

Nous tenons à remercier sincèrement tous nos enseignants pour la richesse et la rigueur de leurs enseignement tout au long de notre étude a la département de pharmacie .

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours soutenues et encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous et à toutes

***Khenoussa Assia**
et
Djilali Imane*

TABLE DES MATIERES:

LISTE DES ABREVIATIONS	i
LISTE DES FIGURES.....	iv
LISTE DES TABLEAUX.....	vi
INTRODUCTION.....	2
PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE	3
CHAPITRE 1 : DESCRIPTION DES MICI	4
1-PRESENTATION	4
2- EPIDEMIOLOGIE	5
3- ETIOLOGIE	6
4- MANIFESTATION EXTRA DIGESTIF	8
5- EXPLORATION GENERAL	10
5-1 DIAGNOSTIQUE DU RCH	10
5-2 DIAGNOSTIQUE DU CROHN	11
6- DIAGNOSTIQUE DIFFERENTIELLE.....	12
7- COMPLICATION ET EVOLUTION	14
CHAPITRE 2 : PRISE EN CHARGE DES MICI.....	16
1- CRITERES DE CHOIX THERAPEUTIQUE	16
2- TRAITEMENT MEDICAL	17
2-A- LES DERIVES AMINOSALICYLES.....	18
2-B- GLUCOCORTICOÏDES	21
2-C- IMMUNOSUPPRESSEURS.....	27
2-D- AUTRES MEDICAMENTS UTILISES AU COURS DES MICI	30
3- TRAITEMENT CHIRURGICAL	31
4- BIOTHERAPIES : ANTICORPS ANTI-TNF	33
4-1-DEFINITION :.....	33
4-2-MODE D'ACOTIN	33
4-3-BILAN PRE THERAPEUTIQUE AVANT DE DEBUTER ANTI-TNFA.....	34
4-4- CLASSIFICATION	34
4-4-1-INFLIXIMAB (REMICADE)	35
4-4-2-ADALIMUMAB (HUMIRA)	37

4-5- DUREE DU TRAITEMENT PAR ANTI-TNFA.....	38
4-6-EFFET SECONDAIRE ET REACTIONS AU TRAITEMENT	39
4-7-CONTRE-INDICATIONS.....	40
4-8- GROSSESSE ET ALLAITEMENT	41
4-9- PERTE DE REPONSE A L'ANTI-TNFA	41
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE.....	42
I- INTRODUCTION DE L'ETUDE CLINIQUE	43
II- OBJECTIF	44
III- MATERIELS ET METHODES	45
1- CONDUITE GENERALE DE L'ETUDE	45
2- CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	46
3- CONTRAINTES.....	46
4- EXPRESSION DES RESULTATS.....	46
IV- BILAN PRE THERAPEUTIQUE	47
V- MODALITES	50
VI- RESULTATS	51
VI -1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES GLOBALES.....	51
VI-1.1. PREVALENCE ET L'INCIDENCE DES MICI.....	51
VI -1.2. TYPE DE MICI	52
VI -1.3. L'AGE DE DIAGNOSTIQUE	53
VI -1.4. LE SEXE.....	54
VI-1.5. REPARTITION DE LA MALADIE EN FONCTION DE SEXE	55
VI-1.6. LA LOCALISATION.....	56
VI-1.7. ANTECEDENTS FAMILIAUX DE MICI DES PATIENTS.....	57
VI-1.8. ANTECEDENTS CHIRURGICAUX DES PATIENTS	58
VI-1.9. MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES	59
VI-1.10. PHENOTYPE DE MC	60
VI-1.11. REPARTITION DES PHENOTYPES EN FONCTION DE SEXE ...	61
VI-1.12. LESIONS ANO-PERINEALES	62
VI-1.13. REPARTITION DES MAP EN FONCTION DE SEXE	63

VI.2. TYPE DE TRAITEMENT	64
VI. 3. TRAITEMENTS SUIVIS AVANT L'INTRODUCTION DES ANTI-TNFA	65
VI.4. DELAI D'INTRODUCTION DE L'IMMUNOSUPPRESSEUR ET DES ANTI-TNF	66
VI.5. LES INDICATIONS DE LA BIOTHERAPIE EN FONCTION DE TYPE DE MICI	67
VI.6. INDICATIONS DE L'ANTI TNFA EN FONCTION DE TYPE DE LA MALADIE ET DU SEXE	68
VI.7. EVOLUTION DE MALADIE SOUS ANTI-TNFA	69
VI.8. EVOLUTION DE LA MALADIE SELON LE SEXE	70
VI.9. EVOLUTION DE L'INFLAMMATION SOUS ANTI TNFA	71
VI.10. DUREE D'APPARITION DE L'EFFICACITE SOUS ANTI TNFA	72
VI.11. CHANGEMENT DE TRAITEMENT	73
VI.12. EFFETS INDESIRABLES LIEES A L'ANTI TNF ALPHA	74
VI.12.2.1 MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES	75
VI.12.2.2 .4. INFECTION	81
VI.12.2.5.MANIFESTATION DERMATOLOGIQUES	83
VI12.2.7.MANIFESTATION ARTICULAIRE ET MUSCULAIRE	86
VI.12.2.9.HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE	89
VI.12.2.11.CEPHALEES	91
VI.12.2.13.NAUSEE ET VOMISSEMENT	94
VI.12.2.15.FRISSEMENT	97
VI.12.2.16. RECTORRAGIES	100
VI.12.2.17. ATTEINTE HEPATIQUE	101

VII. DISCUSSION	102
VIII. CONCLUSION	113
IX. RECOMENDATIONS	115
BIBLIOGRAPHIE	117
ANNEXES.....	126



4-ASA : Para-aminosalicylate de sodium

5-ASA : Acide-5-aminosalicylique

6-MP : 6-mercaptopurine

AAN : anticorps antinucléaires

Ac : Anticorps

ADA : Adalimumab

ADN, DNA : acide désoxyribonucléique

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

ALAT : alanine aminotransferase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ASAT : aspartate aminotransferase

ASCA : Anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*

ASP : abdomen sans préparation

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

AZA : Azathioprine.

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BK : Bacille de Koch

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CDAI : Crohn's disease activity index

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CI : Colite indéterminée

CMV : Cytomégalovirus

CRP : C-reactive protein

DALM : dysplasies associées à une lésion ou une masse

EBV: virus d Epstem Barr

Fab : Fraction antigen binding

Fc : Fraction cristallisable

G6PD : (Glucose 6-phosphate deshydrogénase)

Gamma GT : gamma glutamyl transpeptidase

GETAID : le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif

Hb : hémoglobine

HPV : *Papilloma* virus humain

HSI : hyper sensibilité immédiate

HSV : herpès simplex virus

IDR : Intra-dermoréaction

IFX : Infliximab

IgG : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IM : intramusculaire

IO : Infections opportunistes

IQR : interquartile range

IRM : imagerie par résonance magnétique

IS : immunosuppresseur

IV : intraveineuse

LA : lymphocyte A

LAP : Lésions ano-périnéales

LB : lymphocyte B

MAP : manifestations ano-pariétales

MC : maladie de Crohn

MED : Manifestations extra-digestives

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales.

mTOR : mammalian target of rapamycine

MTX: méthotrexate

NFS: numération formule sanguine

NYHA : New York heart association

pANCA : Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies

PR : polyarthrite rhumatoïde

RCUH : rectocolite ulcéro-hémorragique.

RI : réponse immunitaire

ROR : Rougeole-Oreillons-Rubéole

SC : sous cutané

SIDA : syndrome de l'immunodéficience acquise

SII : Syndrome de l'intestin irritable

SNFGE : société nationale française de gastro-entérologie

SP : Spondylarthrite rhumatoïde

SPA: Spondylarthrite rhumatoïde ankylosante

TAILS: TNF alpha antagonist induced lupus like syndrome

TB: tuberculose

TH: (lymphocyte) T helper

TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

TPMT : thiopurine-méthyl-transférase

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VS : Vitesse de sédimentation

VZV : varicelle zona virus

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Comparaison entre les deux MICI
- Figure 2** : Carte mondiale de l'incidence des MICI
- Figure 3** : Objectifs thérapeutiques au cours de la maladie de Crohn et de RCH
- Figure 4** : taux de cicatrisation muqueuse à 2 ans en fonction d'une stratégie step up ou top down
- Figure 5** : structure des trois types d'anti TNF-alpha
- Figure 6** : structure d'infliximab
- Figure 7** : Rythme des perfusions REMICADE sur 7 mois
- Figure 8** : structure d'adalimumab
- Figure 9** : Rythme d'administration d'Humira
- Figure 10** : la répartition des patients en fonction de type de MICI
- Figure 11** : répartition des MICI selon l'âge de diagnostique
- Figure 12** : la répartition des patients en fonction de sexe
- Figure 13** : répartition de la maladie en fonction de sexe
- Figure 14** : Répartition de la localisation de MC
- Figure 15** : Antécédents familiaux de MICI, en fonction du type de pathologie
- Figure 16** : Antécédents chirurgicaux des patients
- Figure 17**: Différentes manifestations extra-digestives présentes lors de MICI
- Figure 18**: Phénotype des patients atteints de MC
- Figure 19** : Répartition des phénotypes de MC en fonction de sexe
- Figure 20** : Fréquence des complications ano-périnéales chez les patients atteints de MC
- Figure 21** : Répartition des MAP en fonction de sexe
- Figure 22**: la répartition des patients en fonction de type de médicament
- Figure 23** : Récapitulatif des traitements suivis avant l'introduction des anti-TNF α
- Figure 24** : Récapitulatif de l'introduction respective des médicaments immunosuppresseurs et anti-TNF α à partir de la date du diagnostic en fonction du type de pathologie
- Figure 25** : principales indications des anti TNF α
- Figure 26** : indication des anti TNF α en fonction de type de la maladie et du sexe
- Figure 27**: Evolution de maladie sous anti-TNF α
- Figure 28** : Amélioration de l'état des patients en fonction de sexe

- Figure 29:** surveillance des paramètres biologiques inflammation (CRP ; Vs) chez un patient
- Figure 30 :** courbe d'amélioration des fistules en fonction de temps (j)
- Figure 31:** Changement de traitement anti TNF α
- Figure 32 :** Effets indésirables liées à l'anti TNF alpha
- Figure 33 :** Les manifestations hématologiques causées par anti TNF alpha
- Figure 34 :** Les manifestations hématologiques causées par biothérapie en fonction du sexe.
- Figure 35 :** Les manifestations hématologiques causées par biothérapie en fonction du type de traitement
- Figure 36 :** Variation du taux d'hémoglobine en fonction du temps chez un patient sous biothérapie
- Figure 37:** Variation du taux de lymphocytes en fonction du temps chez une patiente sous biothérapie
- Figure 38:** Variation du taux de plaquettes en fonction du temps chez une patiente sous biothérapie
- Figure 39:** infections causées par biothérapie en fonction du sexe
- Figure 40 :** l'apparition des manifestations dermatologiques selon le sexe et la maladie
- Figure41:** l'apparition des manifestations dermatologiques selon le sexe et le type de traitement
- Figure 42 :** l'apparition des manifestations articulaires selon le sexe et la maladie
- Figure43:** l'apparition des manifestations articulaires selon le type de traitement
- Figure 44 :** apparition des réactions d'hyper sensibilité immédiate en fonction de sexe.
- Figure45:** apparition des réactions d'hyper sensibilité immédiate en fonction de type de traitement
- Figure46 :** apparition des céphalées en fonction de maladies et de sexe
- Figure47 :** apparition des céphalées en fonction de type de traitement et de sexe.
- Figure 48 :** apparition des nausées et vomissements en fonction de sexe
- Figure 49:** apparition des nausées et vomissements chez les deux sexes en fonction de type de traitement
- Figure 50 :** présence de fièvre chez les deux sexes en fonction de la maladie
- Figure 51:** courbe de variation des températures en fonction de temps
- Figure 52 :** apparition des réctorragies chez les patients traités par anti TNF α
- Figure 53 :** évolution des transaminases lors du traitement par anti TNF α

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Effets du tabac en cas de MICI

Tableau II : résume les principales manifestations (liées à la maladie) et complications (liées aux traitements) extradigestives des MICI

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

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

Tableau V : comparaison entre les deux MICI

Tableau VI : noms commerciaux et dosages des principaux dérivés de l'acide aminosalicylique.

Tableau VII : Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes

Tableau VIII: la répartition des patients en fonction de type de MICI.

Tableau IX : la répartition des patients en fonction de sexe

Tableau X: répartition de la maladie en fonction de sexe

Tableau XI : Répartition de la localisation en fonction de sexe

Tableau XII : Répartition des phénotypes de MC en fonction de sexe.

Tableau XIII : Répartition des MAP en fonction de sexe.

Tableau XIV : la répartition des patients en fonction de type de médicament

Tableau XV : résumé des variables statistiques concernant l'introduction respective des IS et anti TNF α

Tableau XVI: Amélioration de l'état des patients en fonction de sexe

Tableau XVII: surveillance des paramètres biologiques inflammation (CRP ; Vs) chez un patient.

Tableau XVIII : les manifestations hématologiques selon la maladie et en fonction de sexe

Tableau XIX : Les manifestations hématologiques causées par biothérapie en fonction du sexe

Tableau XX : Les manifestations hématologiques causées par biothérapie en fonction du type de traitement

Tableau XXI: l'apparition des manifestations dermatologiques selon le sexe

Tableau XXII : apparition des manifestations dermatologiques selon le type de traitement

Tableau XXIII : l'apparition des manifestations articulaires selon le sexe et la maladie

Tableau XXIV: l'apparition des manifestations articulaires selon le type de traitement

Tableau XXV : apparition des réactions d'hyper sensibilité immédiate en fonction de sexe.

Tableau XXVI: apparition des réactions d'hyper sensibilité immédiate en fonction de type de traitement

Tableau XXVII : apparition des maux de tête chez les deux sexes en fonction de type de maladies

Tableau XXVIII: apparition des céphalées en fonction de type de traitement et de sexe

Tableau XXIX : apparition des nausées et vomissements chez les deux sexes en fonction de type de maladies

Tableau XXX: apparition des nausées et vomissements chez les deux sexes en fonction de type de traitement

INTRODUCTION

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 d'études nombreuses.

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 les MICI. 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.

Dans un deuxième temps, nous présenterons notre étude rétrospective menée sur des patients atteints de MICI et traités par les anti-TNF α au CHU de Tlemcen. Après une description des données démographiques et cliniques des patients, nous nous intéresserons à leurs parcours thérapeutiques antérieurs, au traitement par infliximab ou adalimumab 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 biothérapie.

PREMIERE PARTIE : ETUDE THEORIQUE

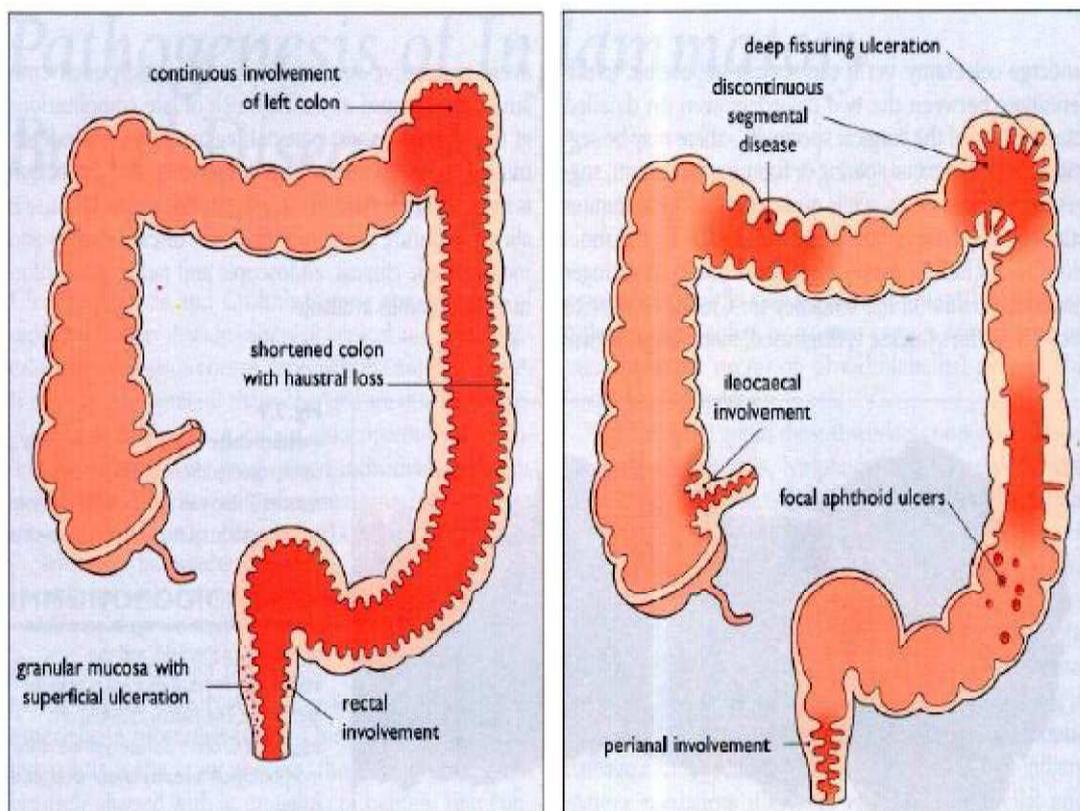
CHAPITRE 1 : DESCRIPTION DES MICI**I-1- Présentation :**

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) représentent un groupe de maladies idiopathiques caractérisées par une inflammation chronique de l'intestin ⁽¹⁾.

Les MICI sont une entité regroupant la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et les colites indéterminées (10 % à 20 %) ⁽²⁾.

Ces maladies invalidantes durent toute la vie et sont jusqu'à ce jour incurables pour la MC ou au prix d'une colectomie totale pour la RCH⁽³⁾. L'évolution des deux affections est imprévisible, se faisant classiquement vers la chronicité ponctuée de récurrences et de périodes de rémission⁽⁴⁾.

La colite ulcéreuse provoque des ulcérations et des inflammations de la muqueuse du gros intestin seulement, commençant au rectum (proctite) et progressant en amont de l'intestin. La maladie de Crohn peut affecter n'importe quelle partie du tube digestif, mais elle atteint la région la plus faible de l'intestin grêle (iléon) ou du gros intestin⁽⁵⁾.

**RCUH****MC****Figure1 : Comparaison entre les deux MICI**

I-2- Epidémiologie :

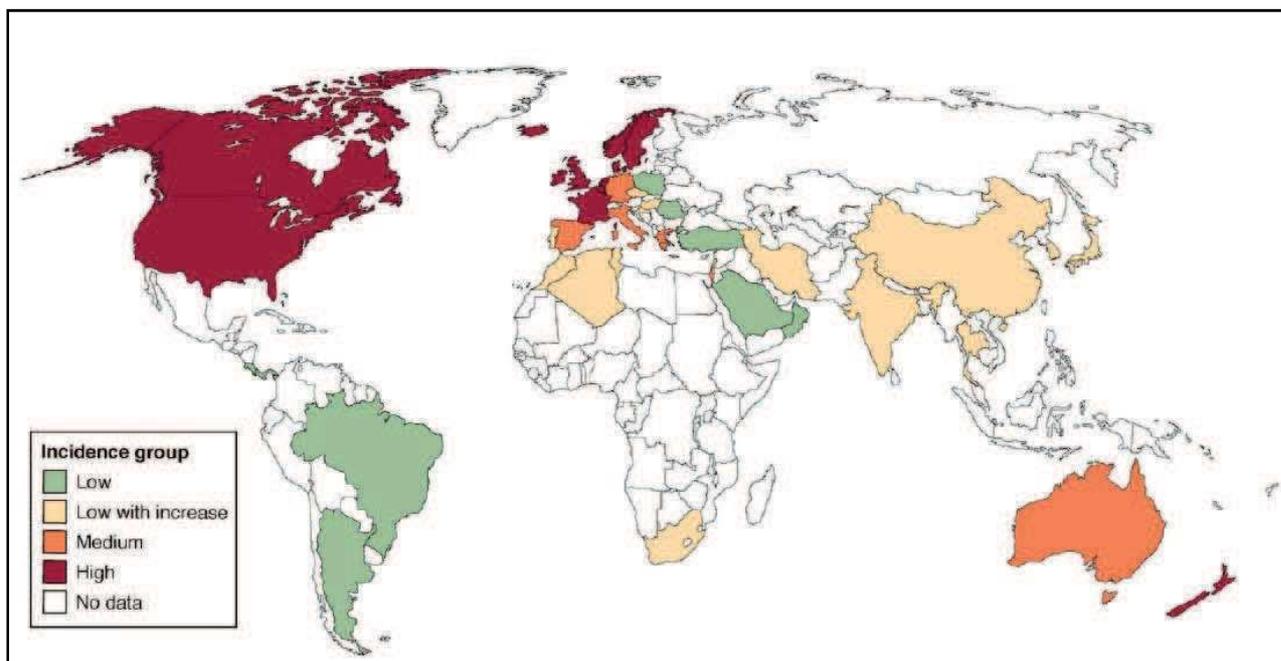


Figure 2 : Carte mondiale de l'incidence des MICI. La couleur rouge réfère à une incidence annuelle supérieure à 10/100 000, la couleur orange à une incidence entre 5 et 10/100 000, la couleur verte à une incidence inférieure à 4/100 000, la couleur jaune à une incidence croissante. L'absence de couleur indique l'absence de données. ⁽¹¹⁾

La répartition des MICI est ubiquitaire, mais inégale ; prédominant dans les pays Occidentaux, à niveau de vie élevé (USA, Pays Nordiques), moins fréquente en Europe du Sud et dans les pays en voie de développement ⁽⁶⁾. La prévalence de la MC et la RCUH est la plus élevée dans le Nord Amérique, Europe du Nord, et le Royaume-Uni, avec moyennes allant de 100 à 200 cas par 100 000 ⁽⁷⁾. Dans la majorité des études épidémiologiques, la colite ulcéreuse est légèrement plus fréquente que la maladie de Crohn. Ces maladies sont nettement plus fréquentes dans les pays ayant un «mode de vie américano-européen» par rapport aux autres régions du monde. Toutefois, leur incidence est également en forte augmentation entre autres dans les pays asiatiques, qui connaissent un développement fulgurant et dont le mode de vie «s'occidentalise» ⁽⁸⁾.

Actuellement, l'incidence des MICI tend à progresser en Asie et en Amérique latine ; en Afrique et en Algérie, les études épidémiologiques sont très rares ⁽⁹⁾.

En Algérie, la prévalence de MC et son incidence ne cessent d'augmenter, depuis les années 70, au détriment de la tuberculose intestinale. Les statistiques hospitalières font état d'une progression croissante de la MC, plus fréquemment rencontrée, actuellement, que la colite ulcéreuse.

L'incidence, évaluée sur la période 2003–2006, a été estimée, en moyenne, à 1,49.105/an et une prévalence de 22,35.105 dans la région d'Alger. Ces résultats traduisent une incidence et une prévalence faibles. ⁽⁶⁾

Selon une étude prospective observationnelle descriptive de tous les patients adultes, résidents en permanence dans le département de Constantine, consultant pour la première fois au service d'hépatogastroentérologie du CHU de Constantine entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre

2007 pour des symptômes compatibles avec le diagnostic de MICI, 299 cas de MICI ont été enregistrés, incluant :

- 180 cas de malades de Crohn (MC) [60,20 %],
- 100 cas de RCH (33,44 %)
- 19 cas de colites chroniques inclassables (CCI) [6,35 %].

L'incidence annuelle moyenne (pour 100 000 habitants) brute était de

- 5,87 pour la MC et
- 3,29 pour la RCH.

Le pic d'incidence de la MC était de 21,21 dans la tranche d'âge 35–39 ans et celui de la RCH de 17,34 dans la tranche d'âge 50–54 ans.

Le sex-ratio F/H était de 1,11 pour la MC et de 1,27 pour la RCH.

L'âge médian au moment du diagnostic initial était de 36 ans pour la MC et de 42 ans pour la RCH. ⁽⁹⁾

La classification de Vienne permet de distinguer les différentes localisations anatomiques de la MC. Au moment du diagnostic, l'iléon terminal est la région la plus fréquemment touchée (47 % des cas), puis le côlon (28 % des cas) et l'iléo-côlon (21 % des cas). A l'inverse, les atteintes de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal ne concernent que très peu de patients (3 % des cas) ⁽¹⁰⁾.

I-3- Etiologie :

les causes des MICI ne sont pas encore clairement identifiées malgré les recherches passées et actuelles, des progrès importants ont été faits dans la compréhension des différents mécanismes de survenue de ces maladies, en particulier dans le domaine de la génétique⁽¹²⁾, l'hypothèse physiopathologique actuelle plaidant en faveur d'une prédisposition génétique à développer une « suractivation » de la réaction immunitaire intestinale, responsable des lésions inflammatoires et des altérations anatomiques.⁽¹³⁾

• Facteurs génétiques :

Le rôle de facteurs génétiques a initialement été suspecté devant l'existence de cas familiaux de la maladie (10% des cas). Le risque relatif d'être atteint de maladie de Crohn, pour un parent du premier degré d'un sujet atteint, est de 10. Un enfant d'un sujet atteint a environ 2% de risque d'être lui-même un jour atteint. Une histoire familiale de maladie de Crohn est le facteur de risque le mieux établi. Le risque pour un jumeau homozygote de développer la maladie est de l'ordre de 60 %. Plusieurs travaux ont suggéré un risque plus élevé dans la population juive ashkénaze. Partant de ces observations, une recherche a été menée sur le génome, comparant des familles de sujets où un seul membre était atteint et des familles où plusieurs membres étaient atteints.

Ceci a abouti à identifier plusieurs loci chromosomiques associés à un risque accru de développer la maladie, tout particulièrement au niveau du chromosome 6. Les facteurs

génétiques identifiés à ce jour ne sont cependant ni nécessaires, ni suffisants, pour développer la maladie. ⁽¹⁴⁾

La fréquence des formes familiales de MICI et la concordance de 50- 60% pour la MC observée chez des jumeaux monozygotes, illustrent l'importance des facteurs génétiques.

Cependant, la susceptibilité génétique ne peut à elle seule tout expliquer car le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes n'est pas de 100% (comme pour une maladie purement génétique) mais respectivement de 58 % et 6 % pour la MC et la RCH. La part environnementale dans l'étiologie des MICI est donc importante, en particulier pour la RCH. ⁽¹⁵⁾

- **Facteurs environnementaux :**

On remarque que l'incidence des MICI est plus élevée dans les pays industrialisés et tend à augmenter depuis 1950. Cela laisse croire que des facteurs environnementaux, probablement liés au mode de vie occidental, pourraient avoir une influence importante sur l'apparition de la maladie. Cependant, aucun facteur spécifique n'a encore été décelé.

Le rôle de l'alimentation a souvent été évoqué sans pour autant être confirmé. De même, on a longtemps pensé que le stress pouvait déclencher des crises. Cependant, les études réalisées jusqu'à présent semblent réfuter cette hypothèse. ⁽¹⁶⁾

- **Le tabac :**

Le tabac a des effets opposés au cours des MICI : il protège contre la RCH et améliore son évolution, mais favorise le développement de la maladie de Crohn (plus dans sa forme iléale que colique) et aggrave son évolution.

L'effet du tabac est seulement suspensif, car le risque de survenue d'une RCH est augmenté chez les ex-fumeurs par un facteur 1,7 ; il est particulièrement augmenté dans l'année ou les 2 premières années suivant le sevrage, surtout s'il s'agit d'un homme dont la consommation de tabac était importante. ⁽¹⁷⁾

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

Tableau I : Effets du tabac en cas de MICI

- **Appendicectomie :**

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

Une fois la RCH déclarée, le bénéfice d'une appendicectomie réalisée dans le but d'atténuer la maladie n'est pas établi. ⁽¹⁷⁾

- **AINS :**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'aspirine, l'ibuprofène (Advil®, Motrin®) ou le naproxène (Aleve®) sont contre-indiqués chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn, car ils peuvent aggraver les symptômes ou déclencher une crise aiguë ^(18 ; 16).

- **Rôle de la flore intestinale :**

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

Chez environ 40 % des patients, on retrouve par exemple une nouvelle famille d'*Escherichia Coli* plus adhérente aux cellules épithéliales intestinales. En outre, d'autres travaux ont montré que certaines bactéries peuvent agir sur l'immunité de l'hôte en déclenchant l'expression de protéines impliquées dans l'inflammation. ⁽¹⁹⁾

I-4- Manifestations extra digestifs :

Les manifestations extra-intestinales s'observent chez environ un tiers des patients et surtout chez ceux présentant une RCH périanale. Elles peuvent être dermatologiques, articulaires, oculaires, hépatobiliaires ou urologiques. Ces patients sont également à risque de pathologie thrombo-embolique, d'ostéoporose, de manifestations cardio-pulmonaires et d'insuffisance rénale. ⁽²⁰⁾

Si certaines de ces manifestations évoluent parallèlement à la maladie digestive, d'autres évoluent pour leur propre compte. Parfois, elles peuvent même précéder de plusieurs mois l'apparition des manifestations intestinales posant alors des problèmes diagnostiques ⁽²¹⁾. On évoque l'intervention de prédispositions génétiques et du contenu bactérien luminal dans la survenue de ces manifestations extra-digestives

Il faut bien sûr rappeler que certains médicaments peuvent aussi donner des complications neurologiques, pulmonaires ou autres. Ces données doivent nous inciter à la prudence dans nos choix thérapeutiques. ⁽²²⁾

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

Tableau II : résume les principales manifestations (liées à la maladie) et complications (liées aux traitements) extradigestives des MICI. ⁽²³⁾

I-5- Exploration général :

Pour pouvoir poser un diagnostic de MICI il est impératif de procéder à un examen clinique complet et à une anamnèse soigneuse. Divers examens parmi lesquels prises de sang, examen des selles, endoscopie, biopsies et imagerie peuvent être utiles pour exclure d'autres origines à la symptomatologie et pour confirmer le diagnostic ⁽¹⁾.

I-5-1- Diagnostic du RCH :

I-5-1-1- Diagnostic Clinique :

- **Signes principaux :**
 - Douleurs rectales avec ou sans diarrhée, réctorragie, syndrome dysentérique, ténésme, épreintes.
 - En cas de forte poussée, des douleurs abdominales et des signes généraux (fièvre, altération de l'état général, amaigrissement) peuvent être observés.
 - Chez l'enfant et l'adolescent : une cassure des courbes staturo-pondérales et/ou un retard pubertaire sont parfois notés.
- **Autres signes (rarement au premier plan) :**
 - Rhumatologiques : rhumatismes articulaires périphériques, d'évolution corrélée à la poussée, ou rhumatismes axiaux de type sacro-iléite ou spondylarthrite ankylosante, d'évolution chronique.
 - Dermatologiques : aphtes buccaux, érythème noueux, pyoderma gangrenosum.
 - Oculaires : uvéite antérieure, plus rarement épisclérite.
 - Hépatobiliaires : stéatose, rares cholangites sclérosantes.
 - Hématologiques : anémie, le plus souvent par carence martiale et/ou inflammatoire accompagnée d'une thrombocytose.
 - D'autres atteintes sont plus exceptionnelles : pancréatique, rénale, pulmonaire, thrombose artérielle ou veineuse profonde.

I-5-1-2 - Diagnostic Paraclinique :

- **Biologie :**

L'anémie, par carence martiale pure ou associée à une composante inflammatoire : NFS ; CRP ; Ferritinémie, éventuellement complétée d'une recherche de récepteur soluble de la transferrine.

- Créatininémie, à la recherche d'une néphropathie
- ALAT, gamma-GT, pour une fonction hépatique initiale, avec les phosphatases alcalines en cas de suspicion d'une cholangite sclérosante
- ASCA et pANCA. L'étude simultanée de ces deux examens contribue à différencier la RCH d'une maladie de Crohn colique isolée.
- Selon la présentation clinique, coproculture et/ou examen parasitologique des selles

- **Examens endoscopiques :**

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

- **Autres examens paracliniques : ASP** et si besoin un scanner abdominal, en cas de suspicion de perforation et/ou de dilatation colique aiguë. ⁽²⁴⁾

I-5-2- Diagnostic du crohn :

I-5-2-1- Diagnostic Clinique :

Les signes suivants sont diversement associés :

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

I-5-2-2- Diagnostic Paraclinique :

- **Biologie :**

Anémie, par carence martiale pure ou associée à une composante inflammatoire :

- NFS ; CRP ; Ferritinémie, éventuellement complétée d'une recherche de récepteur soluble de la transferrine
- Créatininémie, à la recherche d'une néphropathie
- ALAT, gamma-GT, pour une fonction hépatique initiale, avec les phosphatases alcalines en cas de suspicion d'une cholangite sclérosante

État nutritionnel et recherche de carences en vitamines et micronutriments :

- Albuminémie
- Vitamine B12 et folates sériques
- ASCA (*hors nomenclature*) et pANCA. L'étude simultanée de ces deux examens contribue à différencier la RCH d'une maladie de Crohn colique isolée.
- Selon la présentation clinique, coproculture et/ou examen parasitologique des selles

- **Examens endoscopiques :**

L'iléo-coloscopie totale sous anesthésie générale permet un diagnostic topographique des lésions et la recherche des signes de gravité⁽²⁵⁾.

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

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

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

- **Autres examens paracliniques :**

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

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

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

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

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

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

L'ASP ne garde d'indication que dans le cadre de l'urgence. ⁽²⁶⁾

I-6- Diagnostic différentielle :

I-6-1- Comment faire la différence entre RCH et MC :

Des tests médicaux sont nécessaires afin de déterminer si un patient souffre d'une colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn et d'écarter les autres causes des symptômes. ⁽²⁷⁾

	Caractéristiques typiques de la RCH	Caractéristiques typiques de la MC
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 péri-anales
Endoscopiques et radiologiques	Inflammation colique superficielle diffuse Atteinte du rectum mais peut être inégale Erosions et ulcères superficiels Saignement spontané	Lésions asymétriques transmursales Principalement atteinte de l'iléon et du côlon droit Aspect pavimenteux Ulcères longitudinaux Fissures profondes
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 transmursales fréquente

Tableau III : Caractéristique permettant de faire la différence entre la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC) ⁽²⁹⁾

I-6-2 Diagnostic différentiel d'une MICI (Autres causes possibles de colites) :

Le diagnostic d'une MICI est, dans la majeure partie des cas, réalisé au cours d'un épisode de poussée. Un diagnostic précis et une description fine du stade de la maladie permettent de poser les indications adéquates en terme de traitement qu'il soit médical ou chirurgical. Le diagnostic différentiel doit exclure les autres causes de colites qu'elles soient d'origine infectieuse ou non infectieuse, à fortiori quand il s'agit de la première poussée.

- **Colites d'origine infectieuse :**

Bactérienne : Campylobacter spp, Salmonella spp, Shigella spp, Clostridium difficile, Escherichia coli, Yersinia spp, gonococcie, Chlamydia trachomatis, Mycobacterium tuberculosis, mycobactérie atypique

Parasitaire : Entamoeba histolytica, Cryptospora spp, Isospora spp, Trichuris trichura, Strongyloïdes

Virale : Cytomégalovirus, herpes simplex (dans les proctites), VIH

Fongique : Candida spp, Aspergillus spp

- **Colites d'origine non infectieuse :**

Inflammatoire : diverticulite, colite microscopique, gastroentérite à éosinophiles, réaction du greffon contre l'hôte, radiothérapie, maladie de Becet, sarcoïdose

Toxique : diversion colique post-opératoire, perte de sels biliaires, iatrogène (usage d'anti-inflammatoire non stéroïdien, usage ou abus de laxatifs, traitement par chimiothérapie)

Maligne : Carcinome colo-réctal, carcinome de l'intestin grêle, tumeurs neuroendocrines, lymphome, métastases intestinales

Vasculaire : Colite ischémique, vascularite. ⁽²⁸⁾

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

Tableau IV : Principaux diagnostics différentiels pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn⁽²⁹⁾

I-6-3- Diagnostic différentiel avec la tuberculose :

Fréquente au début du vingtième siècle, la tuberculose intestinale est devenue, au milieu du vingtième siècle, rare dans les pays développés, du fait de l'apparition des traitements antituberculeux, et de la diminution progressive des contaminations par *Mycobacterium bovis* (pasteurisation du lait, contrôles vétérinaires).⁽³⁰⁾

Il est impératif d'exclure une tuberculose intestinale avant de poser un diagnostic de MICI.

- L'hypothèse d'une association causale entre *Mycobacterium paratuberculosis* et MICI n'a pas été prouvée.
- Dans les populations à haut risque, un traitement antituberculeux d'épreuve est justifié s'il n'a pas été possible d'exclure une TB, et les stéroïdes doivent être arrêtés.
- La séquence de symptômes dans la TB est la suivante : fièvre, douleurs abdominales, diarrhée ; dans la MC la séquence est la suivante : douleurs abdominales, diarrhée et fièvre (cette dernière est souvent absente).
- En ce qui concerne le diagnostic différentiel entre TB et MC, l'évaluation de la TB est continue tandis que la MC connaît des rémissions et des récurrences.
- Une ascite et une hépato splénomégalie peuvent être présentes dans une TB, toutes deux sont inhabituelles dans la MC.⁽²⁹⁾

I-7- Complication et évolution :

I-7-1-Maladie de crohn :

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

Les poussées évolutives sont moins nettes que dans la RCH mais existent néanmoins : (l'indice de Best permet de chiffrer le niveau d'activité de la maladie).⁽³²⁾

Les complications les plus fréquentes sont :

- Les occlusions.
- Les sténoses.
- Les fistules.
- Les abcès et les perforations.
- Les hémorragies (plus rarement).
- En cas de maladie de Crohn colique, la colite aiguë grave avec parfois colectasie;
- A long terme, le risque de cancer colique, en cas d'atteinte étendue et ancienne du colon, est plus élevé que dans la population générale. De même, en cas d'atteinte ancienne de l'intestin grêle, le risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle est accru par rapport à celui, spontanément bas, de la population générale ;
- Chez l'enfant, le retard staturo-pondéral est fréquent.⁽³¹⁾

I-7-2- RCH :

- **Evolution**

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

Une pancolite d'emblée est un facteur de gravité pour l'évolution ultérieure.

- **Complications**

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

<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

Tableau V : comparaison entre les complications des deux MICI ⁽³³⁾

CHAPITRE 2 : PRISE EN CHARGE DES MICI

I- CRITERES DE CHOIX THERAPEUTIQUE :

Les principaux buts du traitement sont d'induire une rémission rapide et de la maintenir, d'assurer une bonne qualité de vie au patient et de préserver un état nutritionnel adéquat.

Le traitement des MICI est d'abord et avant tout médical. La chirurgie est réservée aux patients présentant des complications et à ceux ne répondant pas au traitement médical. ⁽³⁴⁾

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

		MC	RCH
Objectifs thérapeutiques historiques	Induction et maintien de la réponse clinique	Oui	Oui
	Induction et maintien de la rémission clinique	Oui	Oui
Objectifs thérapeutiques actuels	Rémission sans corticoïdes	Oui	Oui
	Cicatrisation muqueuse endoscopique	Oui	Oui
	Réduction du taux d'hospitalisation	Oui	Oui
	Réduction du taux de chirurgie	Oui	Oui
Objectifs thérapeutiques 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 (sténose, fistule, abcès)	Oui	Non
	Prévention de la dysplasie et du cancer colorectal	Non	Oui

Figure 3 : Objectifs thérapeutiques au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique : passé, présent, futur (d'après ⁽³⁵⁾).

Suite au diagnostic de MC ou de RCUH, un traitement médical est proposé d'emblée. En fonction de la sévérité des lésions, deux types de stratégies médicales peuvent être proposés ⁽³⁶⁾.

La stratégie de traitement actuellement recommandée est une stratégie ascendante (**step-up**) avec incrémentation des traitements « à la demande » en fonction de la réponse thérapeutique et de l'évolutivité de la maladie. Ainsi, il est proposé de traiter les poussées de faible gravité par antibiotiques et/ou 5ASA ; de traiter les poussées moyennes ou sévères par corticoïdes ou assistance nutritionnelle ; de réserver les immunosuppresseurs aux maladies sévères, très évolutives ou corticodépendantes et finalement de n'utiliser les anti-TNF qu'après échec de cette escalade thérapeutique.

Ainsi, une stratégie agressive d'emblée (**top-down**), associant immunosuppresseurs et corticoïdes dès la première poussée, s'est révélée entraîner une rémission sans corticoïde à 1 an chez plus de 90 % des enfants contre environ 50 % des enfants suivant une stratégie step-up.

Cette première étude publiée en 2000 a fait couler beaucoup d'encre. Les partisans de la stratégie top-down mentionnent que les enfants traités à fortes doses expérimentent moins de poussées et ont donc une meilleure qualité de vie.

Les partisans de la stratégie step-up avancent au contraire que près de 50 % des enfants sont sur-traités avec un risque notable de complications iatrogènes sans bénéfice individuel prouvé et avec un coût plus élevé. La discussion sur ce rapport bénéfice/risque reste toujours d'actualité même si les arguments ont progressé dans les deux camps ⁽³⁷⁾.

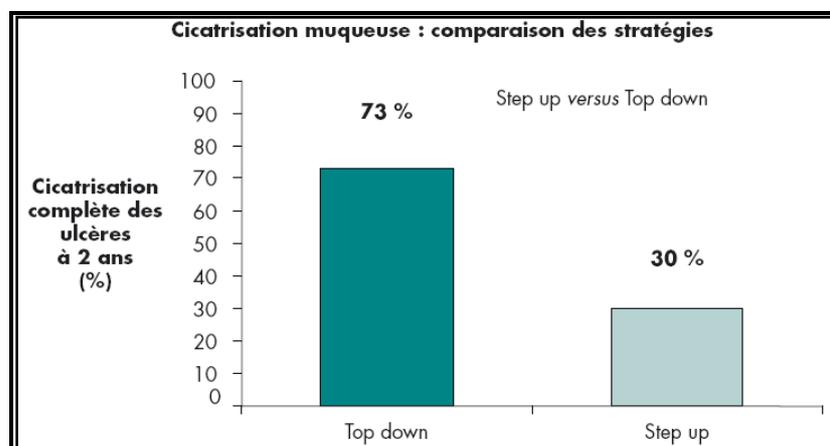


Figure 4 : taux de cicatrisation muqueuse à 2 ans en fonction d'une stratégie step up ou top down ⁽³⁶⁾

II- Traitement médical :

Le traitement médical des MICI porte sur trois objectifs :

- la réduction de l'inflammation locale ;
- le traitement des manifestations liées à la maladie aiguë (déshydratation, douleurs) ;
- le traitement des manifestations dues à la chronicité de la maladie (carences nutritionnelles, manifestations extra-digestives, pathologies induites).

Le traitement médical des MICI est basé sur les médicaments et les différents types de nutrition. Il existe un large éventail de médicaments utilisés dans le traitement des MICI, regroupés en plusieurs classes thérapeutiques. On distingue les anti-inflammatoires, les immunosuppresseurs et les antibiotiques. Pour la majorité des traitements, la voie entérale reste la voie d'administration privilégiée, soit *per os* soit par voie rectale en fonction du stade évolutif et de la localisation des lésions. Cependant certains médicaments nécessitent une administration parentérale, ou d'autres utilisés classiquement par voie entérale, peuvent être administrés par voie parentérale, afin d'accroître leur biodisponibilité et leur rapidité d'action.

A. LES DERIVES AMINOSALICYLES :

Les dérivés de l'acide aminosalicylique (4-ASA et 5-ASA) ou aminosalicylés sont utilisés depuis de très nombreuses années dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique.

Nom de la molécule	Nom commercial du médicament	Formes
Sulfasalazine	Salazopyrine [®]	Orale à 500 mg
Mésalazine	Fivasa [®]	Orale à 400 et 800 mg Suppositoire à 500 mg
Mésalazine	Pentasa [®]	Orale à 500 mg, 1 g et 2 g Suppositoire à 1 g Solution pour lavement à 1 g
Mésalazine	Rowasa [®]	Orale à 250 et 500 mg Suppositoire à 500 mg
Olsalazine	Dipentum [®]	Orale à 250 mg et 500 mg

Tableau VI : noms commerciaux et dosages des principaux dérivés de l'acide aminosalicylique⁽³⁸⁾

1. Modes d'action

Les aminosalicylés exercent une *action anti-inflammatoire locale directe* sur les muqueuses de l'intestin grêle et du côlon des patients. Ils n'ont aucun lien avec les médicaments de la famille de la cortisone, ou avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques utilisés pour les douleurs et les rhumatismes. Ils sont également différents de l'acide acétylsalicylique (Aspirine[®])⁽³⁹⁾.

2. Indications :

a. Rectocolite hémorragique :

Traitement des poussées

Les aminosalicylés sont actifs dans les poussées d'intensité faible à modérée de rectocolite hémorragique, par voie orale à la dose de 2 à 4 g par jour pendant 1 à 2 mois. Sous forme de suppositoires (1 à 3 suppositoires par jour), ils sont actifs en cas d'atteintes limitées au rectum. Sous forme de lavement (1 à 2 lavements par jour), ils sont actifs en cas d'atteintes du rectum ou de la partie gauche du côlon (côlon sigmoïde et côlon gauche). Il est souvent utile d'associer des traitements par voie orale et par voie rectale, en particulier lorsque les lésions touchent l'ensemble du côlon.

Les aminosalicylés ne sont pas suffisamment efficaces pour traiter les poussées de forte intensité ou les formes graves de la maladie.

Prévention des rechutes

Par voie orale, par suppositoires ou lavements, les aminosalicylés sont efficaces pour diminuer le risque de rechute de la rectocolite hémorragique. Le traitement doit être pris de façon régulière et à dose adéquate (variable d'un patient à l'autre). Des études ont en effet bien montré qu'une prise irrégulière était plus souvent associée à un risque de rechute. Il est aussi probable que ce traitement diminue le risque de cancer du côlon au cours de la rectocolite hémorragique.

Ils ont un rôle aussi dans la prévention de la dégénérescence.

b. Maladie de Crohn :Traitement des poussées :

Les dérivés de l'acide aminosalicylique sont modérément actifs dans les poussées d'intensité faible à modérée de maladie de Crohn, en particulier sur les lésions de la partie terminale de l'intestin grêle et sur le côlon.

Ils sont prescrits par voie orale à la dose de 4 g par jour pendant 1 à 2 mois.

Les dérivés de l'acide aminosalicylique ne sont pas suffisamment efficaces pour traiter les poussées de forte intensité.

Prévention des rechutes :

Les aminosalicylés diminuent légèrement le risque de rechute après intervention chirurgicale pour maladie de Crohn. La durée du traitement peut être prolongée sur de nombreuses années⁽⁴⁰⁾.

3. Effets secondaires potentiels :

Les aminosalicylés sont le plus souvent très bien tolérés. Cependant, comme tous médicaments, ils sont susceptibles, dans de rares cas, de provoquer des effets secondaires. En moyenne, à l'exception de la Salazopyrine[®], ces effets secondaires sont aussi fréquents que ceux observés dans les études avec un placebo.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés :

1. Maux de tête, nausées, vomissements (généralement en début de traitement et disparaissant par la suite), perte de cheveux plus importante qu'à l'habitude (mais jamais très sérieuse) et diarrhée. Cette dernière est plus fréquemment observée avec le Dipentum[®] et peut être diminuée en prenant ce médicament au cours du repas.
2. Exceptionnellement des allergies sont possibles. Elles peuvent se traduire par de la fièvre, une pancréatite aiguë, une hépatite, une myocardite, ou encore des pneumopathies.
3. De rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés (risque inférieur à 1/500); aussi une surveillance de la fonction rénale par dosage de la créatinine sanguine (deux fois par an) est recommandée.

Par voie rectale on peut parfois également observer des réactions d'intolérance locale : difficultés à introduire les suppositoires ou à garder les lavements, démangeaisons, douleurs anales⁽⁴¹⁾.

Cas particuliers de la Salazopyrine[®]

La Salazopyrine[®] a plus d'effets indésirables que les autres aminosalicylés car elle contient une autre molécule (un sulfamide : la sulphapyridine) en plus du 5-ASA.

Certains sont liés à la dose, d'autres (allergiques) ne le sont pas :

1. Liés à la posologie : perte de l'appétit, nausées, vomissements, céphalées, malaise, coloration brune ou orangée des urines.

2. Non liés à la posologie (allergique) : 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 une enzyme, la G6PD (Glucose 6-phosphate déshydrogénase)⁽⁴²⁾.

Grossesse et allaitement

Les dérivés de l'acide aminosalicylique ne provoquent pas de malformations et n'entraînent pas d'autre risque pour la grossesse. Les données restent cependant limitées pour les fortes doses. Pour cette raison on conseille donc de limiter leur utilisation à des doses inférieures ou égales à 2 g/j chez les femmes enceintes.

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

Interactions médicamenteuses

Globalement, les aminosalicylés ne modifient pas l'action d'autres médicaments, à l'exception de la Salazopyrine[®] qui a des interactions avec les anticoagulants de type antivitamines K, les sulfamides hypoglycémifiants utilisés dans le traitement du diabète (risque de potentialisation), et la digoxine (réduction de la digoxinémie)⁽⁴³⁾.

Allergie

Il ne semble pas exister d'allergie croisée avec les médicaments contenant de l'Aspirine[®] ; en revanche il existe une allergie croisée entre tous les médicaments contenant du 5-ASA

Important :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'aspirine, l'ibuprofène (Advil[®], Motrin[®]) ou le naproxène (Aleve[®]) sont contre-indiqués chez les personnes atteintes de MICI, car ils peuvent aggraver les symptômes ou déclencher une crise aiguë.⁽⁴⁴⁾

B. GLUCOCORTICOÏDES :

1. Introduction :

Les corticoïdes sont des médicaments dérivés de la cortisone, hormone naturellement sécrétée dans l'organisme par les glandes surrénales.

La cortisone, découverte en 1935, a transformé l'évolution de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes qui étaient auparavant constamment mortelles.

Depuis, la cortisone a été abandonnée au profit de nouvelles molécules encore plus efficaces et provoquant moins d'effets secondaires ; de nombreux progrès ont été faits pour prévenir ces derniers.

- On entend par corticothérapie générale (ou systémique) l'administration de corticoïdes par voie orale (par la bouche), intramusculaire ou intraveineuse (piqûres).

- La prévention des possibles complications passe par une sorte de check-up comprenant tout d'abord la quantification du tabagisme, la mesure du poids, de la taille, de la tension artérielle, du pouls, l'étude du fonctionnement du cœur...

Des prises de sang sont aussi demandées à la recherche d'un diabète ou d'un pré diabète [glycémie à jeun et après un repas riche en sucres (glycémie dite postprandiale) et le dosage de l'hémoglobine glyquée], d'une anomalie des graisses (cholestérol, triglycérides), d'une hépatite virale...

La découverte d'un facteur de risque de la corticothérapie générale : obésité, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, glaucome, diabète ou pré diabète, hypercholestérolémie et/ou hypertriglycéridémie, ostéoporose.... nécessite une consultation auprès du spécialiste concerné (cardiologue, endocrinologue, rhumatologue, gynécologue..) pour mise en route rapide d'un traitement spécifique avant le début de la corticothérapie générale si possible. Les doses seront réajustées une fois la corticothérapie générale débutée. Le traitement d'une hypertension artérielle par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion est à éviter car ils peuvent induire des pemphigus.

La découverte d'un facteur favorisant les complications des corticoïdes, ce que nous appelons une contre-indication relative, ne doit pas faire renoncer à la corticothérapie générale. C'est néanmoins dans ces cas que l'on peut être amené à proposer d'emblée des immunosuppresseurs en association à la corticothérapie générale, en espérant pouvoir baisser les doses de corticoïdes plus vite, dès que les immunosuppresseurs deviennent efficaces. Les complications des immunosuppresseurs s'ajoutent alors à celles des corticoïdes. ⁽⁴⁵⁾

Les corticoïdes ont une action *anti-inflammatoire puissante*, c'est pourquoi ils sont prescrits dans le traitement des poussées des MICI. Deux classes de corticoïdes sont utilisées dans ces maladies:

- les corticoïdes classiques
- les corticoïdes qui ont essentiellement une action locale intestinale.

CORTICOÏDES CLASSIQUES :

Les corticoïdes classiques sont utilisés pour traiter les poussées des MICI d'intensité moyenne à sévère. Ils sont le plus souvent utilisés par voie orale.

Ils sont d'abord prescrits à forte dose pour faire régresser les symptômes, puis les doses sont réduites progressivement, par paliers, après quelques semaines. C'est ce qu'on appelle le "sevrage".

Dans les formes de MICI limitées au rectum ou à la partie terminale du côlon, les corticoïdes classiques peuvent être administrés par voie rectale (lavement, mousse, suppositoire).

Avantage :

Quand la poussée est d'intensité moyenne à sévère, les corticoïdes classiques constituent le traitement le plus rapidement efficace, quelle que soit la région du tube digestif atteinte.

Inconvénients :

Les corticoïdes classiques peuvent provoquer des effets indésirables parce qu'ils passent dans la circulation sanguine. Ces effets s'observent surtout lors de traitements à forte dose et prolongés. Lors d'une prescription limitée au traitement d'une poussée de MICI (c'est-à-dire pendant quelques semaines), ils sont parfois responsables d'une prise de poids liée à une stimulation de l'appétit, d'un gonflement du visage, d'une surexcitation avec insomnie et d'une acné. Ces manifestations disparaissent après l'arrêt du traitement.

En cas de traitements prolongés, d'autres modifications de l'aspect physique sont possibles : vergetures, augmentation de la pilosité, atrophie de certains muscles. Les corticoïdes peuvent aussi déstabiliser un diabète, aggraver une hypertension artérielle et faciliter certaines infections en diminuant les défenses immunitaires de l'organisme. Lorsqu'ils sont pris pendant plusieurs mois, ils peuvent entraîner une déminéralisation des os et, chez l'enfant, un retard de croissance.

Pendant la prise de ces médicaments, les glandes surrénales se mettent au repos. À l'arrêt du traitement, si celui-ci a été prolongé, il faut vérifier par des tests qu'elles reprennent bien une activité normale. Un traitement par corticoïdes classiques est parfois difficile à arrêter car les symptômes réapparaissent dès que les doses sont diminuées. C'est ce qu'on appelle la corticodépendance.

Précautions à prendre :

Les corticoïdes classiques doivent être pris de préférence en une seule fois le matin pour ne pas perturber le sommeil. Il ne faut jamais les arrêter brutalement car cela peut déclencher une rechute et un risque d'insuffisance surrénalienne.

Pour éviter la prise de poids et le gonflement, au cours des MICI, un régime sans sel ne sert à rien. Il faut simplement ne pas trop manger et réduire les aliments qui font grossir (graisses, sucreries...). La prise de calcium et de vitamine D est nécessaire dans les traitements prolongés pour prévenir la déminéralisation osseuse. Les vaccins "vivants" (tels que ceux par exemple contre la rubéole, la rougeole, la fièvre jaune) sont interdits.

CORTICOÏDES À ACTION INTESTINALE LOCALE :

Ce type de corticoïdes est utilisé pour traiter les poussées de maladie de Crohn d'intensité légère ou modérée, touchant la fin de l'intestin grêle et/ou la partie initiale du gros intestin (région iléocolique droite). Ils s'administrent par voie orale. Les gélules qui les contiennent sont conçues pour libérer le médicament au niveau de la muqueuse intestinale atteinte. L'arrêt du traitement doit se faire en diminuant progressivement les doses.

Ces corticoïdes ne passent que très peu dans la circulation sanguine. Ils sont donc mieux tolérés que les corticoïdes classiques, même en cas de traitements prolongés. Même si des effets indésirables comparables à ceux des corticoïdes classiques peuvent être observés, ceux-ci sont deux fois moins fréquents.

Ces médicaments ne peuvent pas servir à traiter toutes les formes de MICI. Ils sont réservés au traitement des poussées de la maladie de Crohn de l'adulte, lorsqu'elles ne sont pas trop sévères et lorsqu'elles ne touchent que la région iléocolique droite. ⁽⁴⁶⁾

2. Pharmacocinétique :

- Absorption digestive rapide de la prednisone (environ 80 % par voie orale après dose unique).
- Fixation aux protéines à 90% pour la prednisone et la prednisolone et 77% pour la méthylprednisolone.
- Métabolisme hépatique
- Demi-vie plasmatique : 3 heures 1/2.
- Excrétion est rénale. ⁽⁴⁷⁾

3. Les effets des glucocorticoïdes**a. Les effets centraux :**

Les glucocorticoïdes diminuent la douleur et pourraient avoir un effet sur la diminution de la fatigue et la perception de la douleur.

b. Les effets anti-inflammatoires :

Les glucocorticoïdes peuvent diminuer les réactions inflammatoires au niveau du muscle.

c. Les effets métaboliques :

Les glucocorticoïdes augmentent la synthèse de glycogène musculaire, et favorisent l'utilisation des lipides, éléments très intéressants au niveau du métabolisme énergétique du muscle chez un sportif. Une étude réalisée en 2004 - dont l'objectif n'était pas de mesurer la performance – a montré que, chez des sujets sains ayant pris pendant six jours de la prednisone orale à 0,5mg/kg/j, l'IGF1 a augmenté de 35 % à l'issue de cette corticothérapie. Il s'agit donc bien d'un facteur d'anabolisme musculaire.

d. Les effets ergogènes :

Les travaux menés en expérimentation animale mettent en évidence des effets des glucocorticoïdes sur la performance. Ainsi, des rats ayant un accès volontaire à une roue d'activité augmentent de façon très significative leur activité dans la roue (en nombre de km courus par 24h) quand on leur injecte en sous-cutané de la corticostérone (l'analogue du cortisol chez le rat). Cet effet serait lié à une stimulation de la production de dopamine au niveau du

nucleus accumbens (mais aussi à l'activation d'autres régions du cerveau impliquées dans l'activité motrice).⁽⁴⁸⁾

4. Principaux effets indésirables :

La plupart des effets indésirables des corticoïdes sont inhérents à leurs propriétés pharmacologiques (« effets secondaires »). Leur fréquence et leur gravité dépendent de la posologie quotidienne et/ou de la durée du traitement, mais aussi de la susceptibilité individuelle et du terrain physiopathologique du malade, d'où la notion de « facteurs prédisposant » pour l'une ou l'autre complication. La nature du dérivé et la voie d'administration interviennent également dans certains cas.

- **Hypercorticisme iatrogène :** Il associe à des degrés divers :

- une obésité facio-tronculaire ;
- une hypokaliémie et une rétention hydrosodée (œdèmes, augmentation de la pression artérielle) pour les dérivés pourvus d'une action minéralocorticoïde.
- une intolérance au glucose, d'où l'éventuelle révélation ou décompensation d'un diabète ;
- une hyperlipidémie, qui à long terme contribuerait au développement de l'athérosclérose ;
- des manifestations cutanées, fréquentes lors d'un traitement prolongé même à faible dose, consistant en une atrophie cutanée, une fragilité de la peau et des capillaires (lésions purpuriques, ecchymoses) surtout marquée chez les personnes âgées, une acné, une hypertrichose, des vergetures, des folliculites, un retard à la cicatrisation des plaies ;
- un retard de croissance chez l'enfant ;

Finalement, la freination prolongée de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien peut aboutir à une insuffisance ou une atrophie surrénale – dont il convient de prévenir l'expression clinique.

- **Complications digestives**

Les corticoïdes sont volontiers responsables de dyspepsie et ils favorisent les perforations intestinales, notamment en cas de diverticulose colique, fréquente chez le sujet âgé. Concernant la muqueuse gastroduodénale, les corticoïdes sont peu ulcérogènes en eux mêmes, notamment à faible dose, mais ils potentialisent l'ulcérogénicité des AINS. Ainsi, un ulcère gastroduodéal ne contre-indique pas la corticothérapie systémique à condition d'associer le traitement antiulcéreux approprié.

- **Risque infectieux**

Les infections sont la conséquence d'une moindre résistance aux agents bactériens, viraux parasitaires ou fongiques, induite par les corticoïdes manifeste à partir de 20 mg par jour d'équivalent prednisone et, éventuellement, l'immunodépression liée à la maladie sous jacente ou aux thérapeutiques et états morbides associés. Il peut s'agir de la reviviscence d'une infection latente, « enclose » (tuberculose, anguillulose, toxoplasmose, herpès, zona, etc.) ou d'une surinfection, quelquefois due à un germe opportuniste. La sémiologie d'appel des surinfections est souvent pauvre : il faut en évoquer l'hypothèse devant toute fièvre isolée persistante. Comme les corticoïdes entraînent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, cette perturbation biologique ne saurait constituer à elle seule un argument en faveur d'un processus septique.

- **Manifestations neuropsychiques**

Les corticoïdes exercent une action insomniante et excitatrice chez certains patients. Aux posologies élevées, généralement supérieures à 40 mg par jour d'équivalent prednisone, ils

peuvent provoquer des troubles psychiatriques (dépression, délire, hallucinations, agitation maniaque) de survenue précoce.

- **Complications oculaires**

La cataracte postérieure sous-capsulaire est une complication tardive, mais commune (> 10 %) des corticoïdes même à faible dose. Longtemps asymptomatique, elle est dépistée par la surveillance ophtalmologique annuelle recommandée lors d'une corticothérapie prolongée, notamment chez le sujet âgé. Les glaucomes sont bien plus exceptionnels et se rencontreraient surtout sur un terrain prédisposé (diabète, myopie, antécédent familial de glaucome).

- **Complications particulières aux infiltrations**

Les infiltrations de corticoïdes exposent à des effets généraux liés à la diffusion systémique du médicament. Certains sont particuliers à cette voie : flush (bouffée vasomotrice, céphalées) et réactions d'hypersensibilité immédiate (éruption, œdème de Quincke, voire choc) parfois dues à des conservateurs (sulfites) présents dans des préparations injectables.

Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes en suspension se compliquent rarement d'une arthrite aiguë microcristalline, qui se déclare dans les 24 heures suivant le geste et s'estompe en 1 à 2 jours. Les arthrites septiques sont exceptionnelles (moins de 1 pour 10 000 infiltrations) quand on respecte les contre-indications et précautions d'asepsie. Leur délai d'apparition est plus long (supérieur à 24 heures) ; l'analyse bactériologique du liquide synovial est impérative.

Des ruptures tendineuses et des atrophies cutanées localisées sont possibles après une infiltration. La corticothérapie générale peut aussi conduire à une fragilisation tendineuse (tendons d'Achille surtout).

- **Complications cardiovasculaires**

La corticothérapie au long cours augmente le risque de mortalité cardiovasculaire. Par exemple, dans la polyarthrite rhumatoïde, le risque est réel et augmente en fonction de la dose journalière (risque au-dessus de 0,15 mg/kg/j).

5. Contre-indications :

Les contre-indications sont essentiellement représentées par :

- une infection générale ou locale, articulaire ou de voisinage, y compris cutanée ;
- des troubles de la coagulation (coagulopathie) ;
- une hypersensibilité à l'un des constituants (principe actif ou excipient) de la préparation.

Certaines précautions doivent être prises lors de l'association avec les anticoagulants, Notamment pour les gestes au niveau rachidien. ⁽⁴⁹⁾

6. Mode d'utilisation et efficacité

Il existe différentes formes de corticoïdes. Les plus employés sont la prednisone (Cortancyl[®]) et la prednisolone (Solupred[®]) qui se donnent par voie orale. Dans les poussées les plus fortes, on utilise parfois aussi des formes injectables (voie intramusculaire ou intraveineuse), par exemple le Solumédrol[®] ou le Célestène[®].

Lorsque la maladie touche le rectum ou la partie sus-jacente du côlon, on peut aussi administrer les corticoïdes par voie rectale sous forme de mousse (Colofoam[®]), de lavements (Betnesol[®] ou lavements reconstitués de Solupred[®]) ou de suppositoires (suppositoires reconstitués de Solupred[®]).

En cas de maladie sévère, le schéma le plus fréquemment utilisé comporte une période initiale de quelques semaines avec 40 à 60 mg de prednisone ou de prednisolone par jour. Puis, lorsque l'effet est obtenu, on diminue peu à peu la dose, en faisant des «paliers» de 10 ou 5 mg, chaque semaine.

Il ne faut pas interrompre un traitement corticoïde brutalement pour deux raisons:

- 1) cela favorise les rechutes de la maladie ;
- 2) il existe un risque dû au sevrage des corticoïdes.

7. Précautions d'emploi

Les véritables précautions à l'emploi des corticoïdes sont rares : infections évolutives sévères, glaucome et cataracte, ainsi que certaines maladies psychiatriques. Le diabète n'est pas une contre-indication absolue, mais les corticoïdes risquent de le déséquilibrer temporairement, ce qui justifie parfois d'utiliser des injections d'insuline. Il faut éviter ou limiter l'usage des corticoïdes en cas d'ostéoporose ou d'hypertension artérielle sévère. Les corticoïdes peuvent être utilisés pendant la grossesse. ⁽⁵⁰⁾

Nature	Spécialités	Effet anti-inflammatoire	Effet minéralo-corticoïde	Demi-vie biologique
Cortisol*	<i>Hydrocortisone</i>	1	1	8-12 heures
Prednisone	<i>Cortancyl</i>	4	0,8	18-36 heures
Prednisolone	<i>Solupred</i>	4	0,8	18-36 heures
Méthylprednisolone	<i>Médrol</i>	5	0,5	18-36 heures
Triamcinolone	<i>Kénacort Retard</i>	5	0	36-54 heures
Bétaméthasone	<i>Betnesol</i>	25-30	0	36-54 heures
Dexaméthasone	<i>Dectancyl</i>	25-30	0	36-54 heures

Tableau VII : Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes ⁽⁴⁹⁾

C. IMMUNOSUPPRESSEURS :

1. Généralité :

Un traitement immunosuppresseur (IS) est utilisé un jour ou l'autre chez près des 3/4 des patients atteints de maladie de Crohn (MC) et une partie plus faible chez des patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH).

Les trois médicaments ou classes les plus utilisés sont les analogues des purines (azathioprine (Imurel[®]) ou 6 mercaptopurine (Purinéthol[®])) le méthotrexate et la ciclosporine. La fréquence de l'hépatotoxicité de la 6-thioguanine (Lanvis[®]) a stoppé son développement, le mycophénolate mofétil[®] s'est avéré inefficace dans un essai contrôlé.

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine (analogues des purines) ont une efficacité démontrée dans la MC notamment dans les poussées traitées par corticoïdes pour faciliter le sevrage corticoïde, dans les formes chroniques actives, et chez les malades en rémission pour éviter la rechute. Cinquante à 75 % des patients traités par azathioprine ou 6-mercaptopurine ont une réponse clinique favorable ; le délai d'action médian est de 3 mois. Il est possible que ces médicaments soient capables de cicatriser les lésions de la MC après plusieurs années de traitement. Un effet bénéfique sur les lésions ano-périnéales est aussi possible bien qu'assez faible.

Le méthotrexate à une efficacité prouvée dans les formes chroniques actives, notamment corticodépendantes de maladie de Crohn, et peut être efficace chez les malades non répondeurs ou intolérants à l'azathioprine. Son délai d'action est peut être un peu plus court ou similaire à celui des analogues des purines. Son efficacité dans la RCH n'est pas démontrée mais les essais qui concluaient à son inefficacité n'étaient pas optimaux (car ils testaient une faible posologie et une voie d'administration orale). Il a donc une place potentielle au cours de cette affection en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux analogues des purines.

La ciclosporine a une grande efficacité à court et moyen terme au cours de la RCH grave cortico-résistante et permet d'éviter 80 % des colectomies en urgence. Elle est en général utilisée pendant quelques jours par voie veineuse puis de 3 à 4 mois *per os*.

Ce traitement pris isolément s'avérant décevant au bout de quelques mois (ne permettant souvent pas d'éviter la colectomie dans l'année), il a été proposé de l'associer à un analogue des purines et cette stratégie désormais consensuelle est efficace dans plus de 50% des cas. ⁽⁵¹⁾

De manière générale, les immunosuppresseurs possèdent une marge thérapeutique étroite, leur pharmacocinétique est très variable, leur efficacité difficile à déterminer et les risques de sous-traitements ou de toxicité non négligeables (néphrotoxicité, cardiotoxicité, effets neurologiques et augmentation du risque d'infections). ⁽⁵²⁾

Les principales familles d'immunosuppresseurs sont :

- Les **inhibiteurs de la calcine urine** : ciclosporine, tacrolimus, pimécrolimus
- Les **inhibiteurs de mTor** : sirolimus
- Les **anti-métabolites** : azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil, acide mycophénolique
- Les **alkylants** : cyclophosphamide

Leur délai d'action est de quelques jours à semaines, selon le médicament.

2. Utilisations :

Comme leur nom l'indique, ils ont pour fonction de diminuer voire supprimer l'activité du système immunitaire. En cas de maladie inflammatoire (auto-immune ou auto inflammatoire, par exemple), ces médicaments peuvent calmer la maladie.

Un équilibre doit être trouvé entre ce but, et le corolaire de la baisse d'activité du système immunitaire, à savoir les infections et certaines tumeurs.

Les immunosuppresseurs servent aussi à prévenir le rejet de greffe.

3. Effets secondaires :

Le principal risque en prenant des immunosuppresseurs est la survenue d'infections, raison pour laquelle la mise à jour des vaccins voire la prise de médicaments pour prévenir certaines infections est nécessaire.

L'apparition de cancers est un peu plus fréquente que chez les personnes ne prenant pas ces traitements, raison pour laquelle un suivi médical régulier est nécessaire.

Ce suivi est aussi important afin de vérifier la bonne tolérance de ces médicaments.

Voici des exemples typiques d'effets secondaires de certains immunosuppresseurs, lorsqu'administrés par voie générale :

Ciclosporine, tacrolimus : hypertension artérielle, insuffisance rénale, tremblements, crampes, épaissement des gencives, augmentation des lipides (cholestérol), risque de crise de goutte, manque de magnésium, manque de potassium

Sirolimus : nausées, insuffisance rénale, atteinte du foie

Azathioprine : manque de globules rouges, de globules blancs, de plaquettes, atteinte du foie, nausées, vomissements maux de ventre, cancers de la peau (bien se protéger du soleil)

Méthotrexate : manque de globules rouges, de globules blancs, de plaquettes, atteinte hépatique, nausées, vomissements maux de ventre, toux, difficulté à respirer.

Acide mycophénolique, mycophénolate mofétil : manque de globules rouges, de globules blancs, de plaquettes, atteinte hépatique, nausées, vomissements maux de ventre.

Cyclophosphamide : manque de globules rouges, de globules blancs, de plaquettes, atteintes du foie, nausées, vomissements maux de ventre, sang dans les urines, perte de cheveux. ⁽⁵³⁾

Il est maintenant généralement reconnu que les immunosuppresseurs favorisent la réactivation virale B et C. Il fait donc partie des pratiques, maintenant usuelles, de tester systématiquement les patients concernant ces infections virales. ⁽⁵⁴⁾

4. Immunosuppresseurs et vaccins :

Les médicaments suivants sont considérés comme immunosuppresseurs :

- Corticoïdes à plus de 20 mg/j pendant plus de 2 semaines
- Azathioprine et 6-mercaptopurine
- Méthotrexate
- Ciclosporine, mycophénolate mofétil
- Anti-TNF : infliximab et adalimumab

- Sous immunosuppresseurs, les *vaccins vivants atténués* sont **contre-indiqués** :

- R.O.R
- Varicelle
- Fièvre jaune (anti-amaril)
- Polio orale

Les vaccins vivants atténués sont à réaliser 3 semaines avant le début des immunosuppresseurs ou 3 mois après leur arrêt.

- Sous immunosuppresseurs, les *vaccins inactifs et recombinants* sont *sans risque* :

- Diphtérie, Tétanos, Polio, Coqueluche
- Hépatite A et B
- Fièvre typhoïde
- Méningocoque A et C
- Pneumocoque, Haemophilus, grippe saisonnière et H1N1
- HPV (Human Papilloma Virus). ⁽⁵⁵⁾

Les précautions à prendre sous Traitement par immunosuppresseur :

Préférentiellement prendre les immunosuppresseurs à jeun.

- Sous ciclosporine (Neoral® ou Sandimmun®) :

Éviter les aliments riches en potassium (chocolat, banane, poissons, choux, laitue, avocat, datte, fruits et légumes secs..), en acide urique (alcool, viandes faisandées, abats, épinards, asperges, légumes secs, poissons et fruits de mer...) et garder une bonne hygiène bucco-dentaire.

- sous sirolimus (Rapamune®) :

Prendre toujours au même moment de la journée (soit toujours pendant les repas, soit toujours entre les repas).

Si en association avec ciclosporine, respecter toujours un intervalle de 4 heures entre les deux médicaments.

- sous azathioprine (Imurel®) :

Prendre le médicament pendant les repas pour éviter les troubles Gastro-intestinaux.

- sous tacrolimus (Prograf®)

Prendre le traitement 1 heure avant ou 2 à 3 heures après le repas. ^(56, 57)

D. AUTRES MEDICAMENTS UTILISES AU COURS DES MICI :

1. Antibiotiques : *métromidazole (Flagyl)*, *ciprofloxacine (Ciflox)* :

Le rôle principal de l'antibiothérapie correspond au traitement des complications infectieuses au cours des MICI. Elle est justifiée en première ligne de traitement d'une MC fistulisée, ou en cas de pouchite après anastomose iléo-anale, dans la RCUH. Le métronidazole (*Flagyl*), agissant principalement sur les germes anaérobies et inhibant la phospholipase A, et la ciprofloxacine (*Ciflox*), ayant une action ciblée sur les bactéries Gram négatif, 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 MC. L'utilisation de la ciprofloxacine (1 g/j) ou du métronidazole (1 à 1,5 g/j) dans cette situation repose sur des essais non contrôlés. 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). Leur effet n'est souvent que suspensif : une récurrence des symptômes est observée dans plus de 50 % des cas à l'arrêt du traitement. En pratique courante, ces antibiotiques peuvent améliorer significativement, mais transitoirement, les suppurations et suffire à traiter de petits abcès, difficiles à drainer ⁽⁵⁸⁾.

D'autres antibiotiques (céphalotine, gentamicine, vancomycine) peuvent être prescrits, notamment lors des complications infectieuses des MICI comme le mégacolon toxique avec fièvre.

2. *Thalidomide*

La thalidomide est surtout connue pour son risque tératogène. Ce médicament connaît un intérêt nouveau en raison de ses propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et anti-angiogéniques. Ce médicament est utilisé dans certaines pathologies inflammatoires. Cette molécule est utilisée de façon expérimentale dans le traitement de la MC chez certains patients en impasse thérapeutique. Les mécanismes par lesquels la thalidomide module les réponses immunitaires pourraient passer par une inhibition du TNF α et d'autres cytokines proinflammatoires. Cependant, la gravité de ses effets indésirables (paresthésies, neuropathies, hépatotoxicité ...) limite fortement son utilisation. ⁽⁵⁹⁾

3. Traitements symptomatiques

3.1. *Antalgiques, antispasmodiques, ralentisseurs du transit*

Les antalgiques, en dehors des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tiennent un rôle important dans les poussées de MICI. Les antispasmodiques, tels que le phloroglucinol (*Spasfon*), le pinavérium (*Dicetel*), témonium (*Viscéralgine Forte*) sont également largement utilisés dans le traitement symptomatique des poussées de MICI.

Les antidiarrhéiques tels que le loperamide sont à éviter lors des poussées car ils favorisent la stase colique et le risque de mégacolon toxique. Cependant, ils présentent un intérêt majeur dans les suites de résection intestinale lorsque le transit est fortement accéléré.

3.2. *Correction des troubles hydro-électrolytiques*

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

3.3. Nutrition : On recommande souvent un régime à teneur calorifique élevée, ainsi que la prise de fer et d'autres substances nutritives pour aider à atténuer les effets d'une colite ulcéreuse. Il faut ajouter de l'acide folique si le patient est traité avec un médicament anti-inflammatoire comme de la sulfasalazine ou du méthotrexate.

Il faut éviter les aliments qui aggravent les symptômes. ⁽⁶⁰⁾

3.4. Traitements non spécifiques et règles hygiéno-diététiques

Dans la MC, l'arrêt du tabac est fondamental. En effet, il supprime le risque évolutif au cours de la MC et aurait la même efficacité dans le traitement que la prise d'azathioprine ou d'un corticoïde.

III. TRAITEMENT CHIRURGICAL:

Près de 70 % des patients qui souffrent de la maladie de Crohn et 40 % de ceux qui sont atteints de colite ulcéreuse devront subir une chirurgie à un moment ou à un autre de leur vie. La chirurgie ne doit pas être considérée comme le dernier recours dans le traitement d'une MICI, ni comme l'échec de votre thérapie. En réalité, la chirurgie constitue une autre forme de traitement dans la prise en charge d'une maladie de Crohn et d'une colite ulcéreuse.

La chirurgie devient nécessaire lorsque les médicaments ne sont plus efficaces (maladie réfractaire aux médicaments) et lorsque surviennent des complications telles que des fistules, des abcès, des cicatrices ou un rétrécissement de l'intestin ou si une dysplasie (cellules précancéreuses) ou un cancer du côlon est détecté. ⁽⁶¹⁾

Plusieurs circonstances peuvent conduire à envisager une opération chez un patient atteint d'une MICI, notamment lorsque :

- une complication survient,
- le traitement médicamenteux est inefficace, surtout s'il s'agit d'une forme sévère de la maladie,
- le traitement est insuffisamment efficace et ne permet pas d'éviter un retentissement important de la maladie sur l'état général et sur la qualité de vie,
- des doses importantes de médicaments étant nécessaires pour contrôler la maladie, elles entraînent des effets secondaires gênants. ⁽⁶²⁾

Le type de chirurgie pour la maladie de CROHN et RCH est différent et les indications le sont également :

- sur la RCH, un traitement chirurgical permet seul une guérison définitive de la maladie en ôtant le colon.

But de la chirurgie : réaliser une colectomie totale, c'est-à-dire de retirer la totalité du colon.

- sur la MC, un traitement chirurgical ne permet pas une guérison définitive mais permet de retirer une partie malade et d'être alors en rémission, mais attention être en rémission ne signifie pas malheureusement être guéri mais cela signifie qu'il faut mettre toutes les chances de son côté pour que la maladie ne revienne pas.

But de la chirurgie : retirer la partie malade.

Les complications relèvent d'un traitement chirurgical :

Il est fait appel au chirurgien, principalement dans les circonstances suivantes :

- traiter certaines lésions ulcérées : les ulcérations exposent en effet à diverses complications - perforations, obstructions intestinales, hémorragies -, mais ces ulcérations cèdent souvent facilement au traitement médical ; si bien que le chirurgien n'intervient que dans 20% des cas environ,
- en cas d'hémorragie grave ou de colectasie (dilatation brutale et importante du côlon). La chirurgie en urgence s'impose alors,
- traitement de la plupart des fistules (communication entre deux organes intra abdominaux) et surtout des abcès.
- intervenir sur les rétrécissements intestinaux (sténoses) souvent présents dans la maladie de Crohn. La décision opératoire est prise si des douleurs abdominales ou un risque potentiel d'occlusion existent. Deux techniques chirurgicales sont possibles. La résection du segment lésé est proposée si les sténoses ne sont pas trop étendues. A l'inverse, la technique conservatrice, qui permet de laisser la zone malade en place est préférable lorsque les rétrécissements sont nombreux et dispersés. Le chirurgien élargit alors le diamètre de l'intestin, grâce à des incisions ou en le calibrant par un procédé mécanique.
- Dans certains cas, le rétrécissement peut être atteint par un endoscope. La dilatation (dilatation endoscopique) sera alors effectuée à l'aide d'un ballonnet gonflable sans qu'il soit nécessaire de pratiquer une intervention chirurgicale. ⁽⁶²⁾

Chirurgie par laparoscopie

Depuis son introduction en chirurgie digestive, à la fin des années 1980, la chirurgie laparoscopique s'est imposée progressivement comme la voie d'abord de référence dans un nombre croissant de pathologies. ⁽⁶³⁾

La chirurgie par laparoscopie est une intervention qui implique l'utilisation d'un mince tube optique muni d'une caméra et d'instruments spéciaux qui permettent une chirurgie « peu invasive » dans l'abdomen. Elle est souvent privilégiée par les jeunes car elle laisse de petites cicatrices, contrairement à la chirurgie ouverte. De plus, elle cause moins de douleurs postopératoires et le rétablissement est plus rapide.

IV. BIOTHERAPIES : ANTICORPS ANTI-TNF

Les anti-TNF α représentent le résultat de recherches spécifiquement conduites pour améliorer le traitement des pathologies inflammatoires chroniques et appartiennent à la catégorie des biothérapies. ⁽⁶⁴⁾

Depuis 1999 l'utilisation des Ac monoclonaux est possible en pratique clinique, avec la première autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'IFX en 1999, puis celle de l'ADA en 2007. Ces indications ont eu des conséquences importantes notamment d'obtenir une rémission complète et prolongée chez des patients atteints d'une maladie active ayant résisté au traitement médical conventionnel (corticoïdes, IS).

Les anti-TNF ont démontré une diminution du recours à la chirurgie, une diminution du nombre d'hospitalisation, une augmentation du sevrage des corticoïdes, une cicatrisation muqueuse endoscopique, une amélioration de la qualité de vie, et une persistance de la rémission. Il semblerait que les anti-TNF pourraient lorsqu'ils sont donnés précocement modifier l'histoire naturelle des MICI.

1. Définition :

Les anti-TNF α sont le résultat de recherches spécifiquement conduites pour améliorer le traitement des pathologies inflammatoires chroniques et appartiennent à la catégorie des biothérapies. Le blocage du TNF α permet de lutter contre l'inflammation mais également contre ses conséquences néfastes à long terme (détérioration du cartilage, de l'os, déformations articulaires, sténoses des muqueuses du tube digestif, ...). ⁽⁶⁵⁾

Il existe deux anti-TNF ayant une autorisation d'utilisation dans la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) : l'infliximab (IFX) et l'adalimumab (ADA). Ces deux molécules peuvent être utilisées pour le traitement de la MC et seul l'IFX a pour l'instant obtenu une autorisation d'utilisation pour le traitement de la RCH. Un troisième anticorps, le certolizumab, n'a pas obtenu d'autorisation européenne d'utilisation au cours de la MC alors qu'il fait partie des traitements utilisables aux états-Unis. ⁽⁶⁶⁾

2. Mode d'action :

Schématiquement, les outils biologiques développés dans les maladies inflammatoires peuvent avoir comme objectifs :

- 1) de bloquer une cytokine pro-inflammatoire (le TNF-alpha ou l'interleukine-1) en utilisant soit un anticorps monoclonal, inhibiteur « artificiel », soit un récepteur soluble, inhibiteur « physiologique ». A titre d'exemple, les inhibiteurs du TNF α sont des anticorps monoclonaux (adalimumab et infliximab) ou des récepteurs solubles qui ont démontré leur efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les spondylarthropathies (SP).

- 2) d'utiliser un inhibiteur capable de neutraliser une cellule. A titre d'exemple, le rituximab est un anticorps monoclonal capable d'éliminer des lymphocytes B malins (lymphomes), mais aussi des LB autoréactifs dans différentes maladies autoimmunes (PR, lupus).
- 3) de neutraliser l'activité d'une cellule.
- 4) d'utiliser une protéine recombinante ayant des pouvoirs anti-inflammatoires ou immunomodulateurs. A titre d'exemple l'interleukine-10 humaine recombinante a été utilisée dans la PR, sans démontrer toutefois une efficacité clinique suffisante.
- 5) de bloquer un mécanisme important de l'inflammation, comme le recrutement des cellules proinflammatoires (inhibiteurs des chémokines, inhibiteurs des protéines d'adhésion) ou l'angiogenèse (inhibiteurs de l'angiogenèse). Cette stratégie est en cours de développement dans de nombreuses maladies inflammatoires.
- 6) de favoriser un mécanisme régulateur, comme l'apoptose des cellules lymphocytaires anormalement activées. Pour l'instant, cette option thérapeutique est en cours d'exploration.
- 7) d'induire une réaction immunitaire régulatrice ou inhibitrice par l'injection d'un antigène à la manière d'une vaccination. Cependant, cette possibilité thérapeutique, très élégante, n'en est qu'à ses balbutiements. ⁽⁶⁷⁾

3. Bilan pré thérapeutique avant de débiter anti-TNF alpha :

– Tuberculose

Interrogatoire détaillé du patient permettant d'évaluer le risque de tuberculose latente ou active. Réalisation d'une intradermoréaction à la tuberculine à 5UI, et/ou d'un test Quantiferons®.

Réalisation d'une radiographie pulmonaire.

- *Foyer infectieux* : dentaire, ORL, urinaire, digestif (abcès en cas de fistule), d'infection récurrente (en particulier de surinfection de BPCO, d'herpès génital, etc.).
- *Antécédent personnel ou familial de cancer ou de lymphome*
- *Antécédent de sclérose en plaques, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante.*
- *Antécédent d'affection préneoplasique (polypose, BPCO, œsophagite).*
- *Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite).*
- *Insuffisance respiratoire (pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère).*
- *Insuffisance cardiaque (dyspnée d'effort).*
- *Vaccination récente avec un vaccin vivant (fièvre jaune, BCG).*
- *Grossesse, désir de grossesse.* ⁽⁶⁸⁾
-

4. Classification :

Actuellement, deux médicaments appelés anti-TNF α , ont des indications validées au cours des MICI : l'infliximab (*Remicade*®) et l'adalimumab (*Humira*®). Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux capables de reconnaître spécifiquement les formes solubles et transmembranaires du TNF, de s'y lier en formant des complexes stables, et ainsi d'inhiber son action.

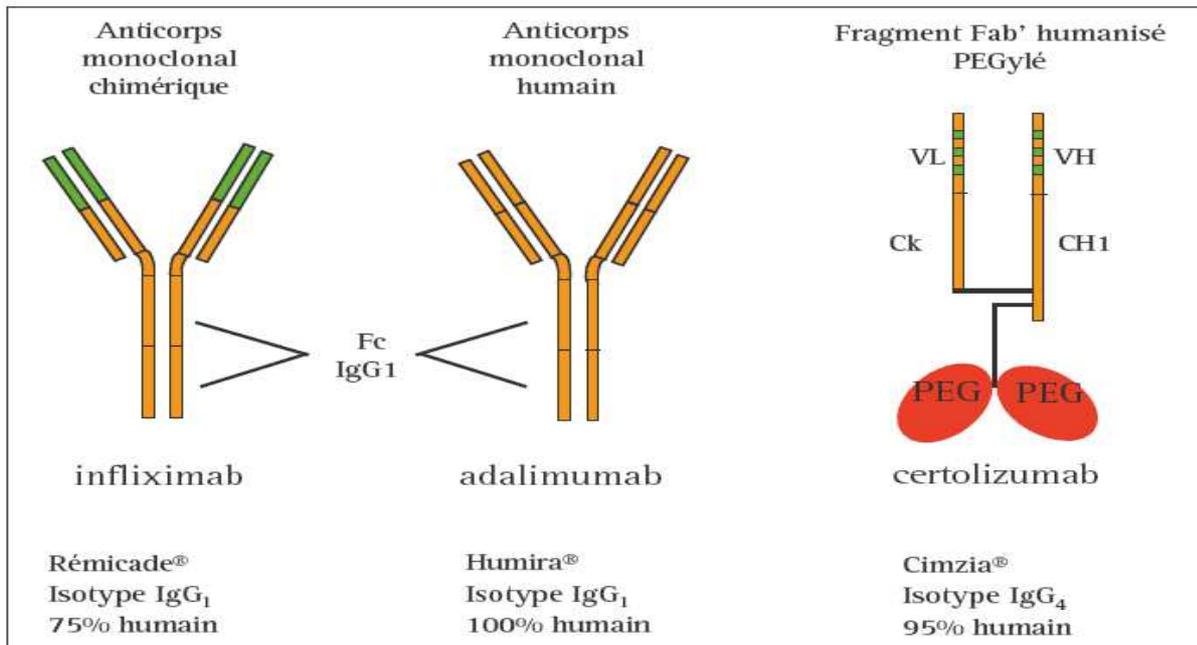


Figure 5 : structure des trois types d'anti TNF-alpha

a. Infliximab (Remicade) :

1. Structure :

L'infliximab est **un anticorps monoclonal**, c'est-à-dire une molécule très ciblée, produite grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF". On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine (elles assurent la fabrication d'environ 75% de la molécule) et provenant de souris (25%), ce qui aboutit à un anticorps dit «chimérique». Lorsque l'on effectue une perfusion d'infliximab, il reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois, avant d'être détruit. ⁽⁶⁹⁾

2. Mode d'action :

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes soluble et transmembranaire du TNF (*Tumor Necrosis Factor*)-alpha⁽⁷⁰⁾ molécule favorisant l'inflammation⁽⁷¹⁾, mais pas à la lymphotoxine alpha (TNF- β)⁽⁷²⁾.

3. Indication :

En rhumatologie :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondylarthrite ankylosante
- Rhumatisme psoriasique

En dermatologie :

- Psoriasis. ⁽⁷³⁾

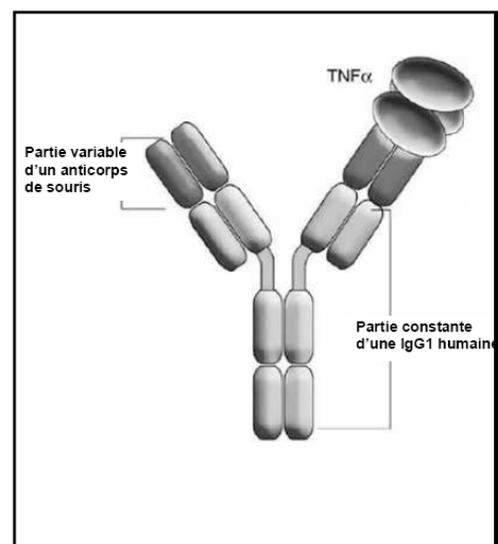


Figure 6 : structure d'infliximab

En gastro-entérologie :

Maladie de Crohn chez l'adulte

Remicade est indiqué dans :

-le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

-le traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive).

Maladie de Crohn chez l'enfant

Remicade est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. Remicade a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur.

Rectocolite hémorragique

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

Rectocolite hémorragique chez l'enfant

Remicade est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active sévère chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans. ⁽⁷⁴⁾

Parmi les anti-TNF, seul l'infliximab a l'indication pédiatrique lors de traitement du RCH. ⁽⁷⁵⁾

4. Schéma thérapeutique :

Le traitement d'administration retenu par les études est de 5 mg/Kg en perfusion intraveineuse (IV) à la semaine 0 (S0), S2, S6 puis toutes les 8 S.

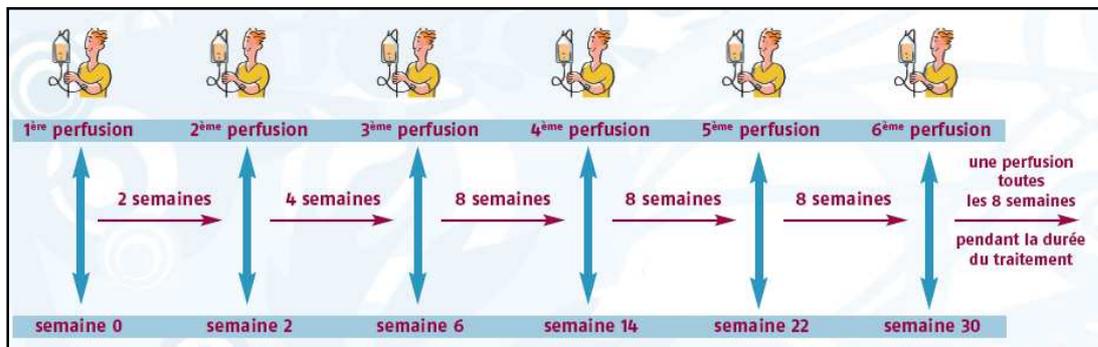


Figure 7 : Rythme des perfusions REMICADE[®] sur 7 mois

5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interactions avec d'autres médicaments n'a été conduite⁽⁷³⁾

6. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Des doses uniques allant jusqu'à 20 mg/kg ont été administrées sans effets toxiques. ⁽⁷⁴⁾

b. Adalimumab (Humira[®]) :

1. Structure :

Anticorps monoclonal produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

Humira est le seul traitement biologique dans la maladie de Crohn active sévère se présentant sous forme d'injection sous-cutanée permettant une auto administration à domicile après une formation correcte à la technique d'injection.

Humira est un anti-TNF α qui permet une rémission rapide et durable de la maladie de Crohn. La possibilité du traitement en ambulatoire, représente un bénéfice réel pour les patients en majorité jeunes et actifs. ⁽⁷⁶⁾

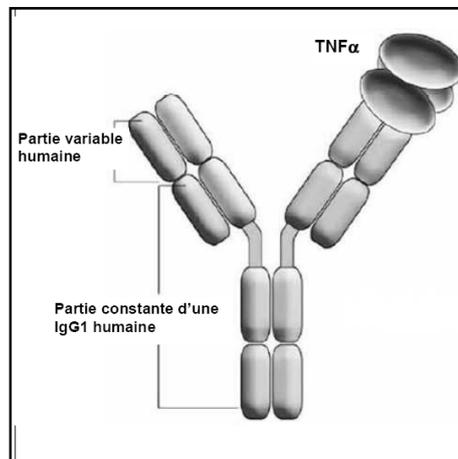


Figure 8 : structure d'adalimumab

2. Indication :

- Chez l'adulte : Seringue préremplie à 40 mg et stylo prérempli à 40 mg

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Spondyloarthrite axiale

Rhumatisme psoriasique (RPs)

Psoriasis

Maladie de Crohn (MC)

Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

Rectocolite hémorragique (RCH) :

Humira est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. ⁽⁷⁷⁾

- Chez l'enfant :

Humira existe sous forme de Seringue préremplie à 40 mg, stylo prérempli à 40 mg et flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique ; il est indiqué lors de :

Arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire ;

Maladie de Crohn chez l'enfant et l'adolescent :

Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un

corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués⁽⁷⁸⁾.

Schéma thérapeutique :

Le schéma d'administration retenu par les études est 160 mg à S0, 80 mg à S2, puis 40 mg toutes les 2 S en injection SC.

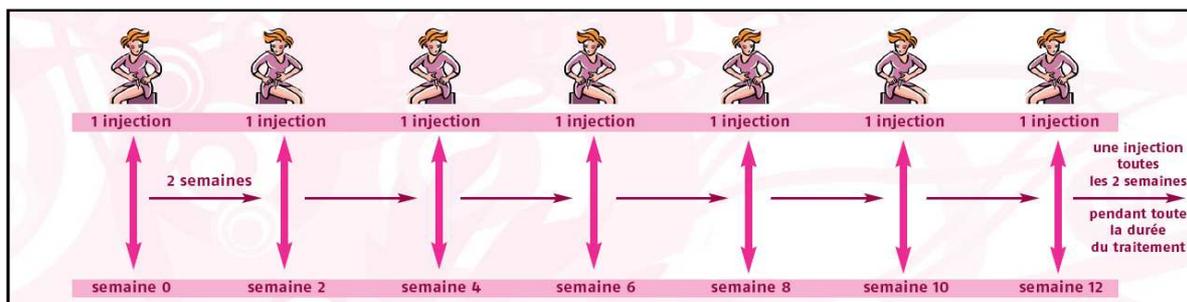


Figure 9 : Rythme d'administration d'Humira

3. Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Humira a été étudié chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique prenant Humira en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du méthotrexate. La formation d'anticorps était plus faible lorsque Humira était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec son utilisation en monothérapie. L'administration d'Humira sans méthotrexate a entraîné une augmentation de la formation d'anticorps, une augmentation de la clairance et une réduction de l'efficacité de l'adalimumab.

L'association d'Humira et d'anakinra n'est pas recommandée.

L'association d'Humira et d'abatacept n'est pas recommandée.⁽⁷⁹⁾

4. Surdosage

Aucune toxicité liée à la dose n'a été observée dans les essais cliniques. La plus forte dose évaluée était constituée de doses répétées de 10 mg/kg en IV, ce qui représente 15 fois environ la dose recommandée.⁽⁷⁸⁾

5. Durée du traitement par anti-TNF α

Tous les essais cliniques randomisés contre placebo qui ont conduit à l'obtention d'une AMM pour les anti-TNF α dans les MICI ont une durée maximale d'un an⁽⁸⁷⁾. On ne dispose donc pas de données sur la durée du traitement préconisée sous anti-TNF. Les experts s'accordent pour dire que le traitement d'entretien doit être poursuivi au-delà d'un an, sans pour autant donner de date limite⁽⁸⁸⁾. L'étude STORI a tenté d'évaluer l'intérêt de la poursuite du traitement par infliximab en association avec un immunosuppresseur pour une durée supérieure à un an.

Après arrêt de l'infliximab, le taux de rechute était de 45% à 12 mois. Parmi les patients ayant rechutés, 71% ont pu être retraités par infliximab avec obtention d'une rémission dans 97% des cas⁽⁸⁹⁾.

Selon une étude rétrospective portant sur 440 patients atteints de MC, plus de 60 % des patients présentaient un bénéfice thérapeutique après un traitement de 4 ans par infliximab.⁴ Cette même étude montrait une efficacité rapide de l'infliximab, mais à long terme, un patient sur cinq était non répondeur au traitement et nécessitait un changement d'anti-TNF α ou un recours à la chirurgie. ⁽⁹⁰⁾

6. Effet secondaire et Réactions au traitement

a. Réactions à l'infliximab

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

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

b. Réactions à l'adalimumab

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

c. Risque infectieux

Les MICI constituent en soi une situation d'immunodépression

-Infection banale chez un malade immunodéprimé

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

-Infections opportunistes (IO)

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

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

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

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

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

d. Risque de maladies inflammatoires induites par les anti-TNF

✓ Manifestations dermatologiques paradoxales :

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

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

✓ Manifestations auto-immunes :

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

e. Manifestations articulaires paradoxales

Comme les lésions dermatologiques induites, des cas de rhumatismes paradoxaux ont été récemment décrits sous anti-TNF. A l'inverse des rhumatismes inflammatoires associés aux MICI qui répondent favorablement aux anti-TNF, il s'agit ici de manifestations qui apparaissent sous traitement.

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

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

f. Manifestations neurologiques

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

g. Risque carcinologique

La mortalité des MICI étant voisine de celle de la population générale, le risque d'induire une affection maligne par les anti-TNF constitue une crainte majeure. ⁽⁷⁹⁾

7. Contre-indications

- Tuberculose ou autre infection sévère (sepsis, abcès, infections opportunistes).
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA grade III/IV).
- Antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab. ⁽⁸⁰⁾

8. Grossesse et allaitement

Grossesse : aucune donnée sur les grossesses exposées n'est disponible. L'administration anti TNF α n'est pas recommandée pendant la grossesse. Il est fortement conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception appropriée pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par anti TNF α .

Allaitement : Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par anti TNF α .⁽⁸⁰⁾

9. Perte de réponse à l'anti-TNF α

Bien qu'ayant une efficacité semblable, l'échec d'un anti-TNF α n'empêche pas l'efficacité d'un autre.

En cas de perte de réponse à un traitement anti-TNF α , la première stratégie envisageable est d'optimiser le traitement avant de réaliser un switch de molécule. En effet, en France, seuls l'infliximab (AMM dans la MC luminale et fistulisante et la RCUH) et l'adalimumab (AMM dans la MC luminale) sont actuellement disponibles dans les MICI.

Pour optimiser le traitement, il existe deux types de stratégies : la réduction de l'intervalle entre les administrations ou l'augmentation de la posologie de l'anti-TNF α . L'association des deux peut également être proposée. Aucune étude n'a, à ce jour, pu démontrer la supériorité d'une stratégie sur l'autre, que ce soit pour l'infliximab ou l'adalimumab.

La pratique veut que lorsque les symptômes réapparaissent dans les deux semaines précédant l'injection suivante, l'intervalle entre les perfusions d'infliximab soit raccourci à 6 semaines. Lorsque le patient signale des symptômes invalidants à plusieurs reprises entre deux perfusions, et notamment en dehors des deux semaines précédant l'injection suivante, il est préférable d'augmenter la posologie de l'infliximab à 10 mg/kg toutes les 8 semaines. Mais aucun consensus n'est actuellement établi.

A l'inverse, pour l'adalimumab, la réduction de l'intervalle entre les injections à une semaine est plus souvent réalisée, en pratique clinique, que le doublement de la posologie. Cependant, comme pour l'infliximab, il est également possible d'effectuer un raccourcissement des intervalles couplé à une augmentation de la posologie.

Les troubles fonctionnels intestinaux, fréquents chez ces malades (30 à 50%), ne doivent pas être considérés d'emblée comme une perte de réponse. En effet, certains patients atteints de MICI peuvent développer une colopathie fonctionnelle qui se manifestera par des symptômes proches de ceux de la MICI.

DEUXIÈME PARTIE : ETUDE PRATIQUE

I- Introduction de l'étude clinique

Les molécules anti-TNF α ont démontré leur efficacité dans le traitement de la MC et de la RCH. L'infliximab a ainsi obtenue plusieurs AMM dans le traitement des MICI, dont la première en Août 1999 dans le traitement de la MC luminale réfractaire active, et dans le MC fistulisée. En Juillet 2007, une indication de l'infliximab est obtenue dans la RCUH active, modérée à sévère.

L'infliximab, premier médicament anti-TNF α utilisé dans le traitement des MICI, a révolutionné la prise en charge des colites inflammatoires sévères réfractaires aux traitements conventionnels, avec des résultats très satisfaisants à court et à moyen terme. Ces résultats ont ensuite été confirmés au cours de nombreuses études de pratique clinique. Il a été démontré que les anti-TNF α , diminuaient le nombre d'hospitalisations et le recours à la chirurgie, permettaient un sevrage et/ou un moindre recours aux corticoïdes, une cicatrisation endoscopique de la muqueuse digestive, et amélioraient la qualité de vie des patients.

Les études à long terme, sur des cohortes de patients importantes ont permis d'affirmer la bonne tolérance de la molécule. Des questionnements restent cependant en suspens, quant à la durée du traitement par anti-TNF α , l'intérêt d'une association de l'anti-TNF α à un immunosuppresseur, l'utilisation de critères de sévérité validés orientant vers une prise en charge plutôt *step up* ou *top down* des patients.

II- Objectif :

L'objectif de l'étude est de décrire le profil et analyser la prise en charge des patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) et traités par infliximab ou adalimumab, au CHU de Tlemcen, dans le service d'Hépatogastroentérologie.

L'étude avait également pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance au traitement par anti-TNF α à long terme en pratique courante, de recenser les effets secondaires.

III- Matériels et méthodes :

1- conduite générale de l'étude :

L'étude s'est déroulée dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Tlemcen, entre Octobre 2013 et Mai 2014.

Une série de 10 patients (4 hommes et 6 femmes) porteurs d'une MICI a été soumise sous biothérapie (anti-TNF α) en conformité avec les recommandations données par le laboratoire fabricant.

Les dossiers des patients atteints de MICI ayant été traités par anti-TNF α , ont été analysés de manière rétrospective et prospective. Les patients ont été convoqués régulièrement au service de Gastro-entérologie pour remplir la fiche d'exploitation. (Annexe 1: Grille de recueil des données des patients atteints de MICI)

Pour cette étude, deux types de traitement anti TNF α ont été utilisés : infliximab (REMICADE®) et adalimumab (HUMIRA®).

Les enquêteurs étaient libres d'adapter le traitement à certains de leurs patients selon leur situation clinique. Les doses ont été respectées en fonction du poids du patient et on respectant le schéma thérapeutique de chaque traitement.

La thérapeutique a été suivie tout au long de la durée du traitement. Les effets secondaires ont été notés à chaque visite. Les enquêteurs ont posé des questions ouvertes pour rechercher les effets indésirables.

L'échec ou l'échappement au traitement par anti-TNF α a été évalué par plusieurs critères :

- un abandon du traitement pour raison d'échec au traitement explicitement mentionné dans le dossier de patient
- un doublement des doses administrées ou un rapprochement des perfusions
- un changement d'anti-TNF α , pour une raison autre que l'hypersensibilité ou la volonté du patient
- une réintroduction des corticoïdes par voie générale
- un recours à la chirurgie pour pathologie insuffisamment contrôlée par le traitement médical.

2- critères d'inclusion et d'exclusion :

Les patients inclus étaient atteints de MC luminale ou fistulisée, de RCUH ou de CI, et ayant été traités par au moins une perfusion d'infliximab ou adalimumab durant la période d'étude.

3- contraintes :

- La durée courte pour une étude d'aussi grande importance.
- Difficulté des malades d'expression à propos des symptômes manifestés à cause du traitement
- rupture de traitement temporaire au cours de notre étude.
- nombre des malades très réduit pour obtenir une bonne discussion.

4- Expression des résultats

Les résultats sont présentés, sauf exception, en nombre de patients suivis de la valeur en pourcentage ainsi qu'en moyenne accompagnée de la médiane et des extrêmes.

IV- Bilan pré thérapeutique

Récemment, en partenariat avec le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif (GETAID), la SNFGE a publié une Check List des mesures à respecter avant de débiter un traitement anti-TNF au cours d'une MICI(81) (Annexe 2 :Check-list systématique des antécédents)

1 Interrogatoire : vérifier l'absence de :

- Antécédent de cancer solide, hémopathie, lymphome
- Antécédent ou contact avec un cas de tuberculose
- Antécédent de sclérose en plaque, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante
- Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (Bactériennes, virales)
- Antécédent d'affection pré néoplasique (polyposie, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), œsophagite)
- Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite)
- Pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère
- Dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque
- Vaccination récente avec vaccin vivant (fièvre jaune, BCG)
- Grossesse, désir de grossesse (83)

2- Examen physique :

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

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

3- Bilan pré-anti TNF:

- Hémogramme : leucopénie, neutropénie
- Electrophorèse des protéines (risque de pathologie lympho-proliférative)
- Bilan hépatique, CRP, Vs
- Sérologie virales B, C (risque de réactivation virale)
- Sérologie VIH, HSV, VZV, CMV (infection opportuniste)
- Anticorps anti –DNA natif (Si Ac. Anti-nucléaire \uparrow)
- Beta HCG (femme, période d'activité génitale)
- Réalisation d'une intradermoréaction à la tuberculine à 5UI et d'un test Quantiferons®

4- Demande d'avis médicaux :

- cardiologue : Insuffisance cardiaque
- neurologue : Maladie démyélinisant sclérose en plaques
- pneumologue : pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère, IDR à tuberculine et radio pulmonaire

5- Contrôle et mise à jour des vaccins :

toutes les vaccinations sont possibles lorsqu'on utilise des vaccins réalisés à partir de virus inactivé (Polio injectable, Hépatite A, Choléra, Grippe) ou de toxines détoxifiées (Diphtérie, Tétanos, Méningite) ou de bacilles inactivés (Coqueluche, Rage) ou d'antigène protéique (Hépatite B, Typhoïde).⁽⁸³⁾

Il est souhaitable de s'assurer que toutes les vaccinations nécessaires ont été effectuées avant de débiter le traitement par anti-TNF α

- si l'IDR à la tuberculine est négative, le BCG est strictement contre-indiqué avant de débiter la biothérapie (risque de bécégite).

- La vaccination anti-pneumococcique doit être proposée à tous les patients et encore plus s'ils présentent un facteur de risque associé de survenue d'infection invasive à pneumocoque

-La vaccination annuelle contre la grippe doit être systématiquement proposée ⁽⁸⁴⁾

En revanche les vaccins réalisés à partir de virus ou de germes atténués (BCG, Polio oral, Fièvre Jaune, Varicelle, Rougeole, Oreillons, Rubéole, Encéphalite Japonaise, Encéphalite à tique) ne sont pas autorisés chez les patients traités par anti-TNF α ⁽⁸³⁾

V- Modalités

L'objectif de ce travail est de fournir des conseils d'utilisation pour les traitements anti-TNF ainsi que des recommandations de bonne pratique selon les dernières données à disposition. En plus les indications de cette classe thérapeutique, de même que les éventuelles adaptations posologiques seront discutées dans ce travail. ⁽⁸⁵⁾

L'infliximab (Remicade®) et adalimumab (Humira®) ne sont disponibles qu'en milieu hospitalier. Leurs reconstitutions et leurs administrations sont réalisées selon un protocole strict.

Les deux 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 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.

L'Adalimumab en traitement d'attaque à raison de 160 mg en sous-cutané à la semaine 0, 80 mg à la semaine 1 et 40 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 repose principalement sur l'interrogatoire, l'examen clinique, la NFS voire le bilan hépatique⁽⁸¹⁾ ; L'évaluation de la réponse clinique a été basée sur le score CDAI et la réponse biologique sur le dosage de la CRP

(Annexe 3 : le score CDAI calculer par l'indice de best)

VI- Résultats

VI -1. Données épidémiologiques globales:

VI-1.1. Prévalence et l'incidence des MICI :

En Algérie, sa prévalence et son incidence ne cessent d'augmenter, depuis les années 70, au détriment de la tuberculose intestinale. Les statistiques hospitalières font état d'une progression croissante de la MC, plus fréquemment rencontrée, actuellement, que la colite ulcéreuse. L'incidence, évaluée sur la période 2003–2006, a été estimée, en moyenne, à $1,49.10^5$ /an et une prévalence de $22,35.10^5$ dans la région d'Alger. Ces résultats traduisent une incidence et une prévalence faibles ⁽⁶⁾.

Concernant la wilaya de Tlemcen ⁽⁸⁶⁾ :

L'incidence pour la maladie de crohn est de 8.85/100000 habitants

L'incidence pour la rectocolite hémorragique est de 7.5/100000 habitants

VI -1.2. Type de MICI:

Dans notre série on n'a révélé aucune RCH.

	N de patients	Percent%
MC	9	90
CI	1	10

Tableau VIII: la répartition des patients en fonction de type de MICI.

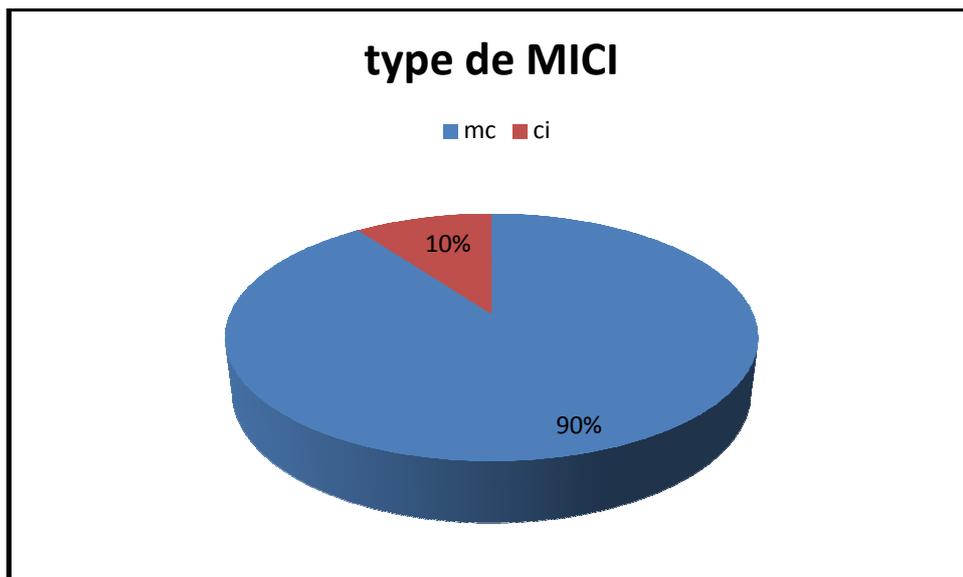


Figure 10 : la répartition des patients en fonction de type de MICI.

VI -1.3. L'âge de diagnostic :

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 34.9 ans avec un écart type de +/- 13.262 ans; (Médiane 34.5 ; extrêmes : 18-64 ; et un mode de 40 ans).

L'âge au moment du diagnostic est plus jeune pour la MC avec une moyenne de 35.66 ans.

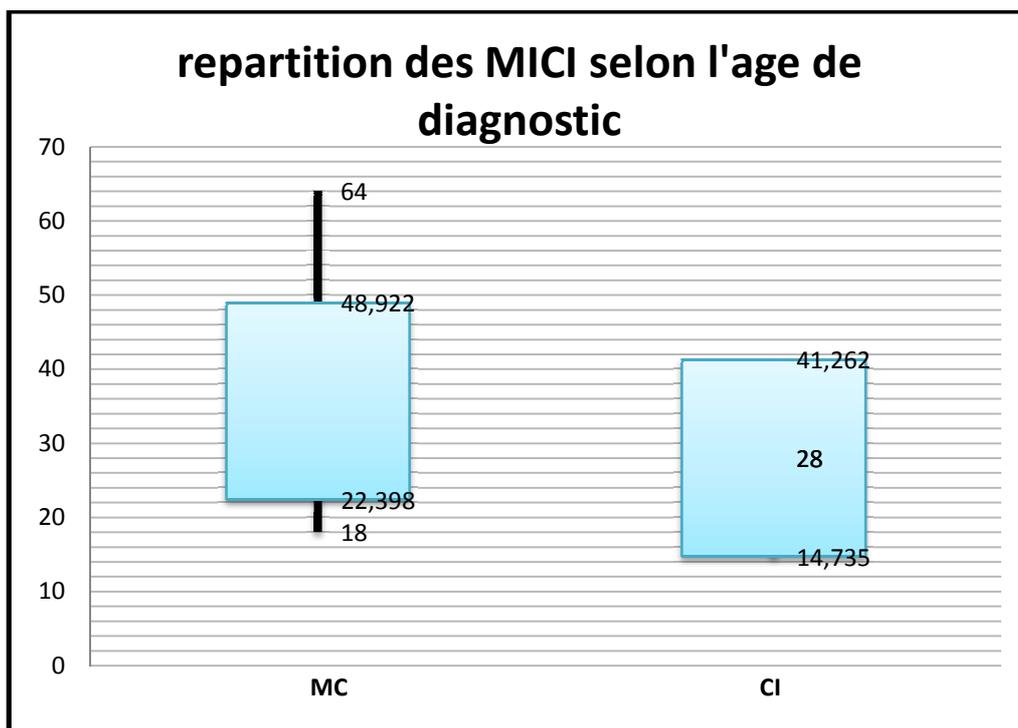


Figure 11 : répartition des MICI selon l'âge de diagnostique

VI -1.4. Le sexe :

On note que les MICI dans notre série sont répartis comme suit:

- 06 femmes, soit 60 %
- 04 hommes, soit 40 %
- Une sex-ratio de 0,66 (12 H/18F).

Dans notre série, les MICI sont présents chez les hommes et les femmes. Une Prédominance non significative est pour les femmes.

sexe	n malades	%
femmes	6	60
hommes	4	40
total	10	100

Tableau IX : la répartition des patients en fonction de sexe.

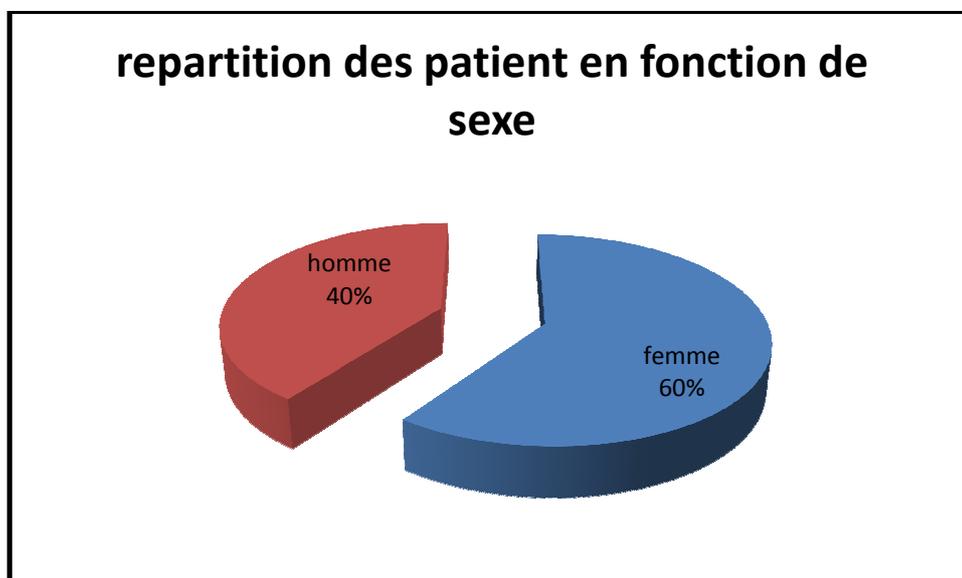
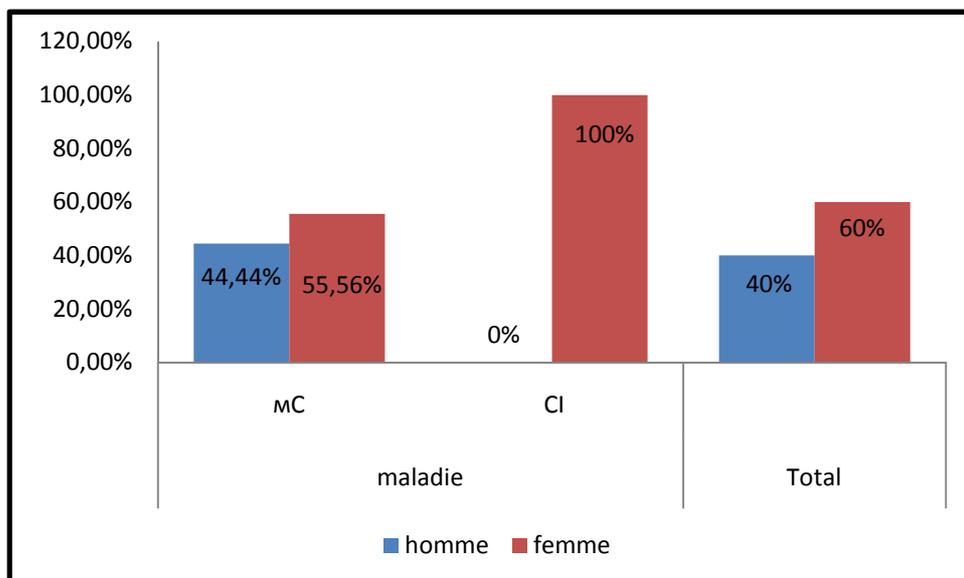


Figure 12 : la répartition des patients en fonction

VI-1.5. Répartition de la maladie en fonction de sexe :

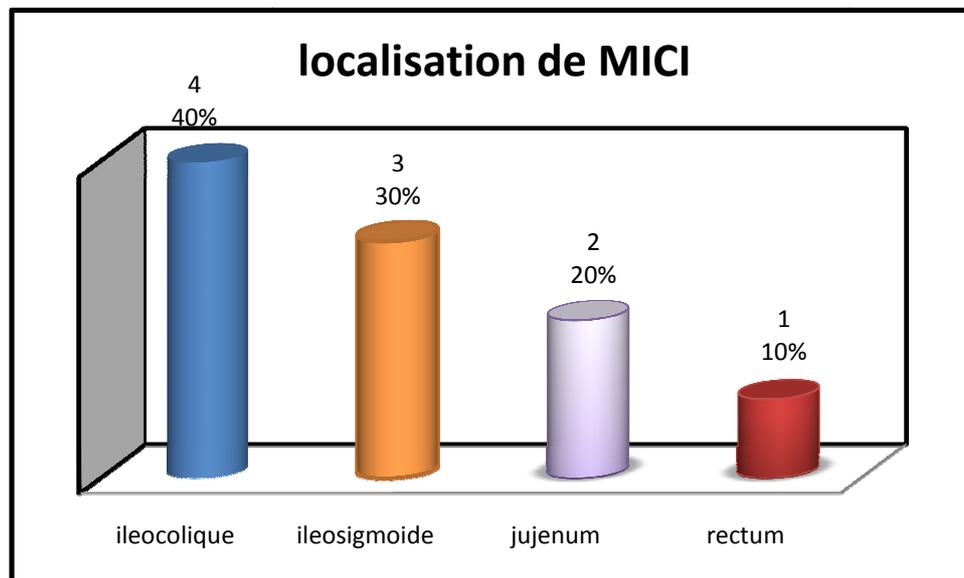
Dans notre série on remarque la présence de MC chez les deux sexes avec une prédominance chez les femmes que les hommes avec un pourcentage de 44,44% et 55.56% mais dans la CI on a présence uniquement chez le sexe féminin et absence total chez le sexe masculin.

		maladies		Total
		mC	CI	
SEXE	hommes	44.44%	0%	40%
	femmes	55.56%	100%	60%
Total		100%	100%	100%

Tableau X: répartition de la maladie en fonction de sexe**Figure 13 :** répartition de la maladie en fonction de sexe

VI-1.6. La localisation :

		LOCALISATION				Total
		iléocolique	Iléosigmoïde	jéjunum	rectum	
SEXE	hommes	3	1	0	0	4
	femmes	1	2	2	1	6
Total		4	3	2	1	10

Tableau XI : Répartition de la localisation en fonction de sexe**Figure 14 :** Répartition de la localisation de MC

VI-1.7. Antécédents familiaux de MICI des patients:

D'après l'analyse des dossiers de patients, il a été révélé que 2 patients atteints de MC ont une ou plusieurs personnes de leur entourage familial atteints de MICI, confondues soit 20% des patients.

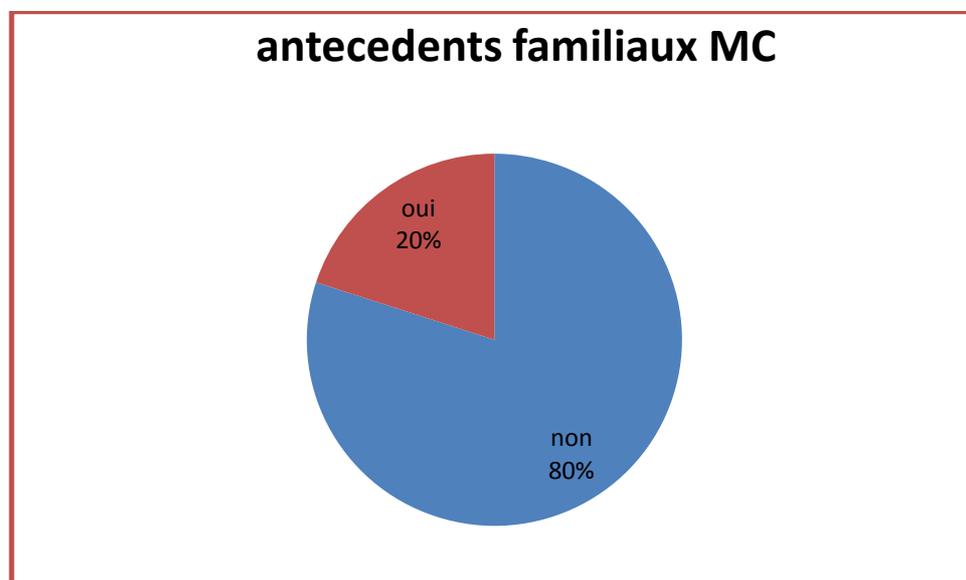


Figure 15 : Antécédents familiaux de MICI, en fonction du type de pathologie

VI-1.8. Antécédents chirurgicaux des patients:

Six patients atteints de MC soit 60% ont des antécédents de résection chirurgicale (de type résection intestinale, colectomie, proctectomie ou coloproctectomie) et cinq patients atteints de MC ont des antécédents de chirurgie ano-périnéale soit 50 %
Ces observations regroupent la totalité de la période de l'étude soit avant, pendant ou après traitement par anti TNF α .

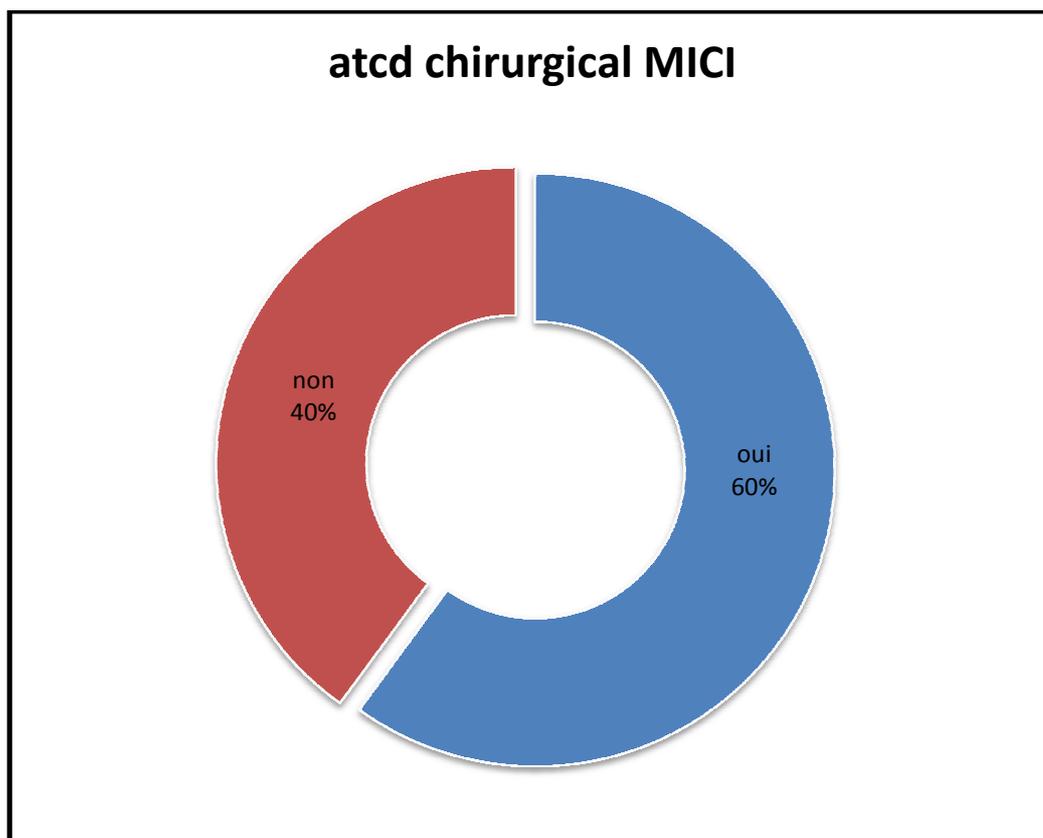


Figure 16 : Antécédents chirurgicaux des patients

VI-1.9. Manifestations extra-digestives:

Au cours de l'étude, les manifestations extra-digestives présentées par les patients ont été recueillies de façon ouverte. Toutes manifestations confondues, ces pathologies concernent 9 patients atteints de MICI (soit 90%), dont 8 patients atteints de MC (soit 88.88%), et un patient atteint de CI (soit 100%). Les plus fréquemment retrouvées sont les manifestations articulaires, puis les manifestations hématologiques et, les troubles hépatiques.

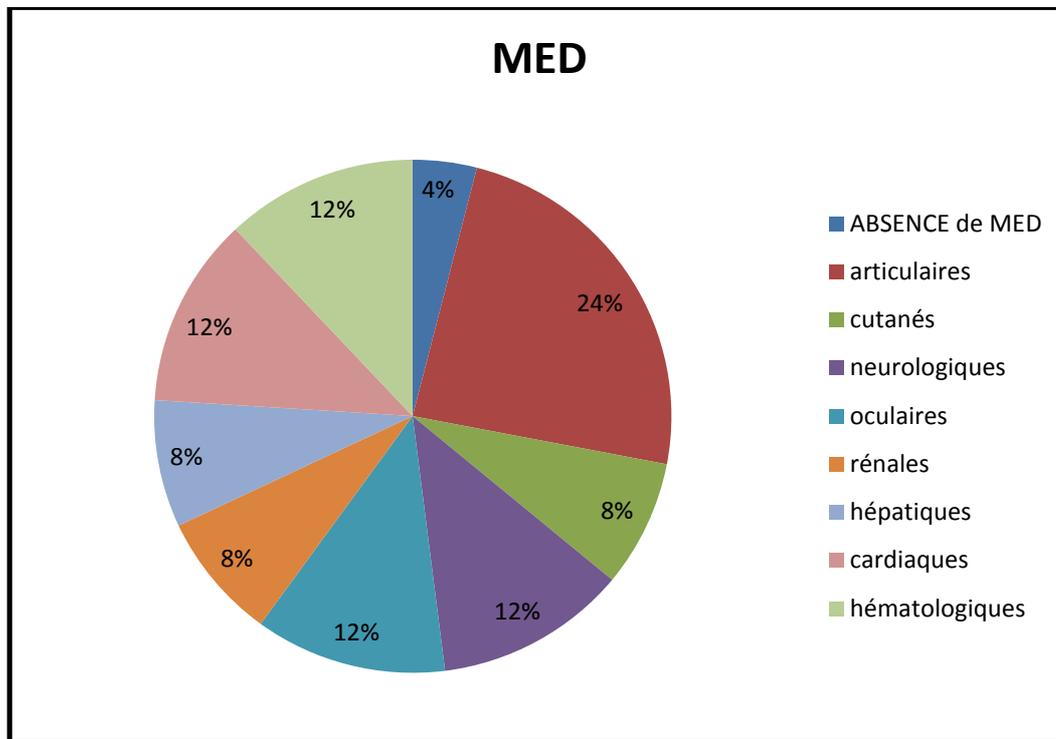


Figure 17: Différentes manifestations extra-digestives présentes lors de MICI

VI-1.10. Phénotype de MC :

Neuf patients présentent un phénotype perforant (sous forme de fistules).

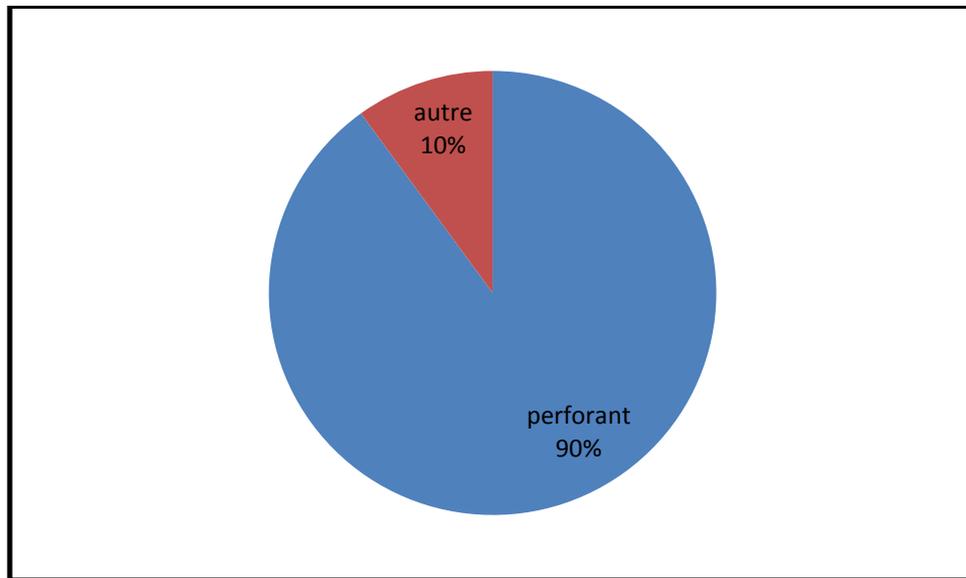


Figure 18: Phénotype des patients atteints de MC

VI-1.11. Répartition des phénotypes en fonction de sexe :

	inflammatoire	sténosant	perforent
femme	50%	66.66%	83.33 %
homme	75%	50%	100 %

Tableau XII : Répartition des phénotypes de MC en fonction de sexe.

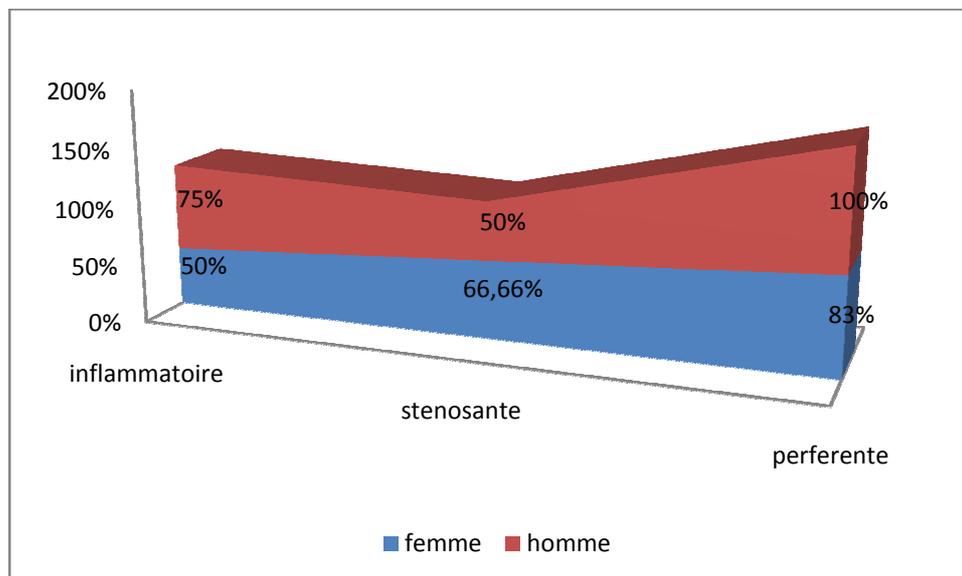


Figure 19 : Répartition des phénotypes de MC en fonction de sexe

VI-1.12. Lésions ano-périnéales:

Les lésions ano-périnéales (LAP) sont une complication fréquente de la MC. Les dossiers patients étudiés ont indiqué des LAP chez 9 patients atteints de MC (soit 90%). Des ulcérations anales ont été décrites chez 3 patients (soit 30%), des fistules chez 9 (soit 90%). un abcès chez 6 patients soit 60% et des hémorroïdes chez 10% des cas.

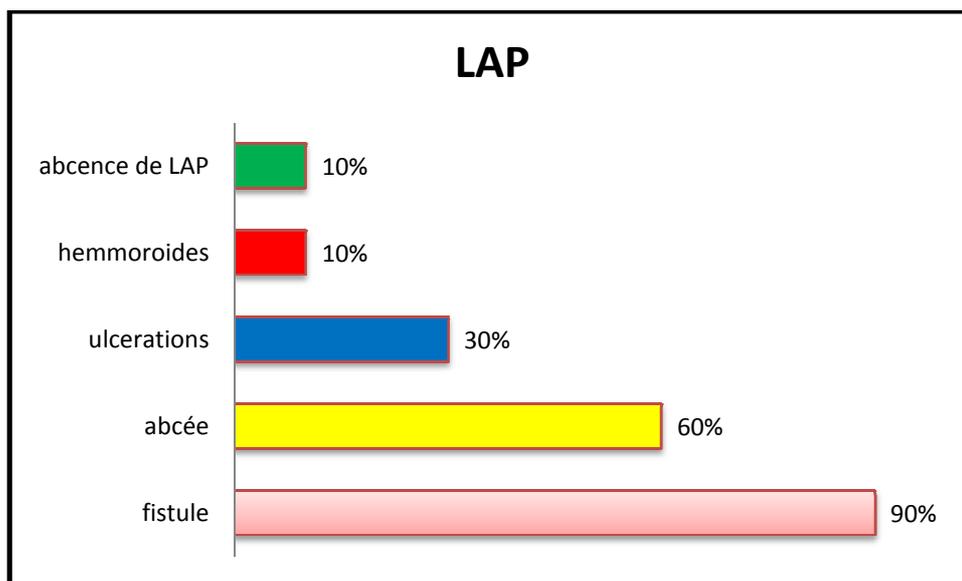
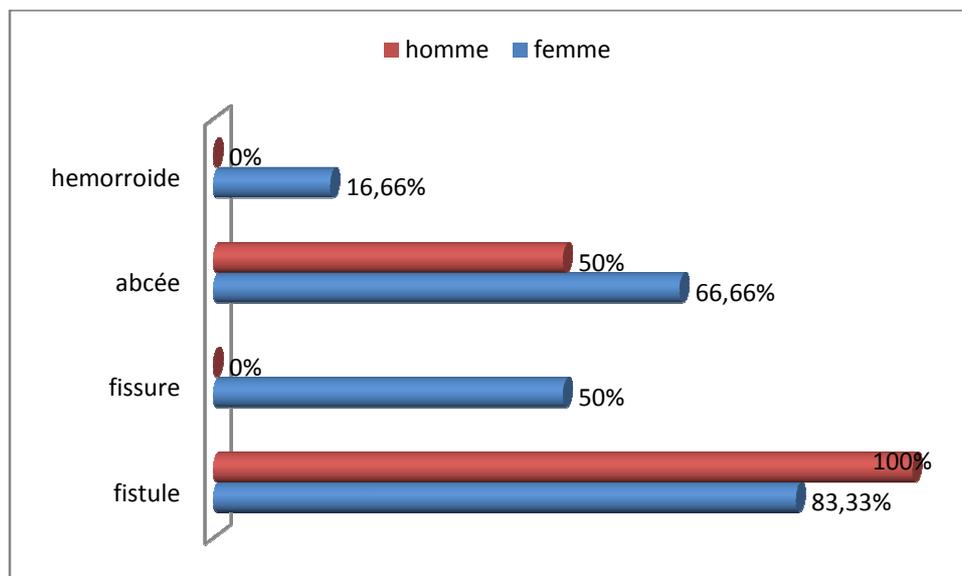


Figure 20 : Fréquence des complications ano-périnéales chez les patients atteints de MC

VI-1.13. Répartition des MAP en fonction de sexe :

	fistule	fissure	abcès	hémorroïdes
femme	83.33%	50%	66.66%	16,66%
homme	100%	0%	50%	0%

Tableau XIII : Répartition des MAP en fonction de sexe.**Figure 21** : Répartition des MAP en fonction de sexe

VI.2. Type de traitement :

On remarque une répartition égale entre l'anti TNF Remicade® et Humira®

	N de malades	Percent%
Remicade®	5	50,0
Humira®	5	50,0

Tableau XIV : la répartition des patients en fonction de type de type de médicament.

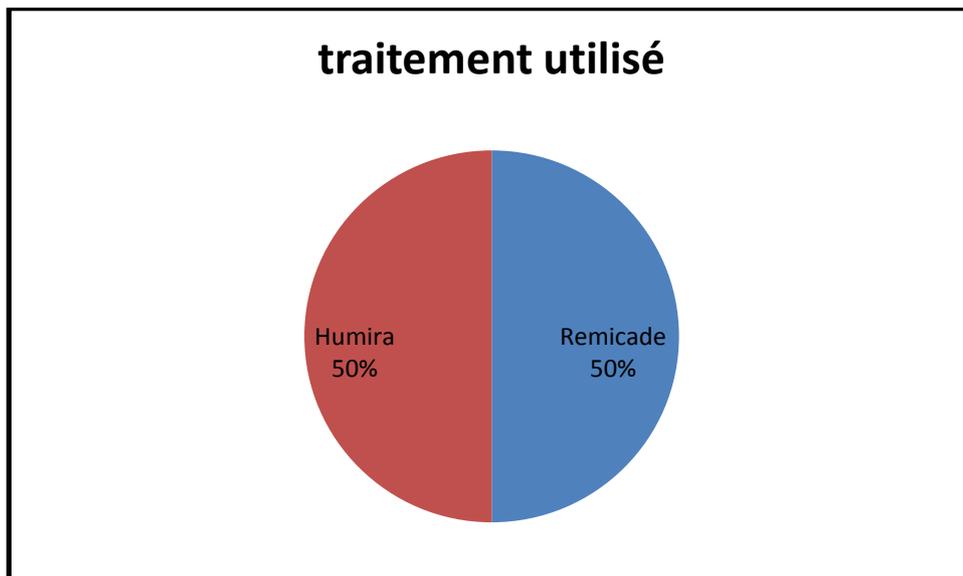


Figure 22: la répartition des patients en fonction de type de type de médicament.

VI. 3. Traitements suivis avant l'introduction des anti-TNF α :

Dans notre série aucun cas n'est exclu de traitements conventionnels selon la stratégie step up.

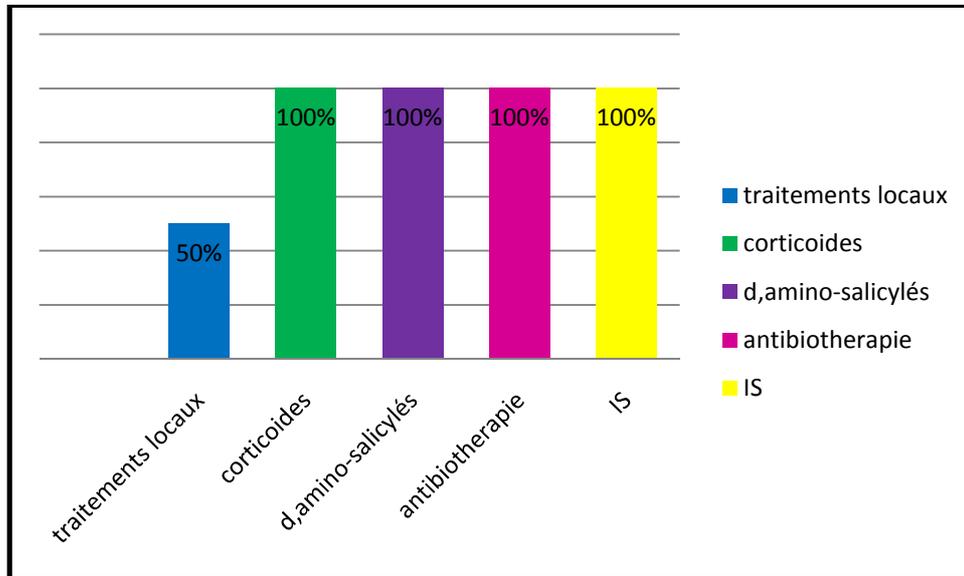


Figure 23 : Récapitulatif des traitements suivis avant l'introduction des anti-TNF α

VI.4. Délai d'introduction de l'immunosuppresseur et des anti-TNF :

	délai de traitement avec IS	Délai de traitement avec anti TNF α
Moyenne	359j	390,5j
Erreur std. de la moyenne	97,95j	109,18j
Médiane	244j	312,5j
Mode	244j	70j
Ecart-type	309,75j	345,26j

Tableau XV : résumé des variables statistiques concernant l'introduction respective des IS et anti TNF α .

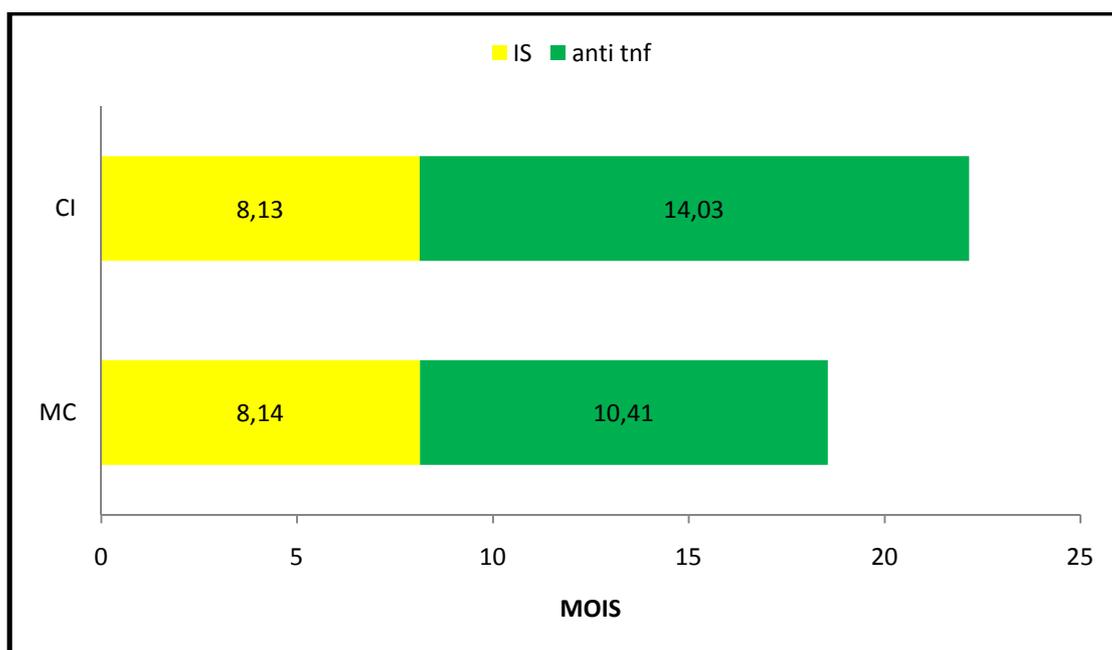


Figure 24 : Récapitulatif de l'introduction respective des médicaments immunosuppresseurs et anti-TNF α à partir de la date du diagnostic en fonction du type de pathologie

VI.5. Les indications de la biothérapie en fonction de type de MICI:

Dans notre série, les indications de l'anti-TNF α sont de plus en plus les fistules suivies de l'échec du traitement par IS. Par contre, dans la CI, les principales indications restent la corticodépendance.

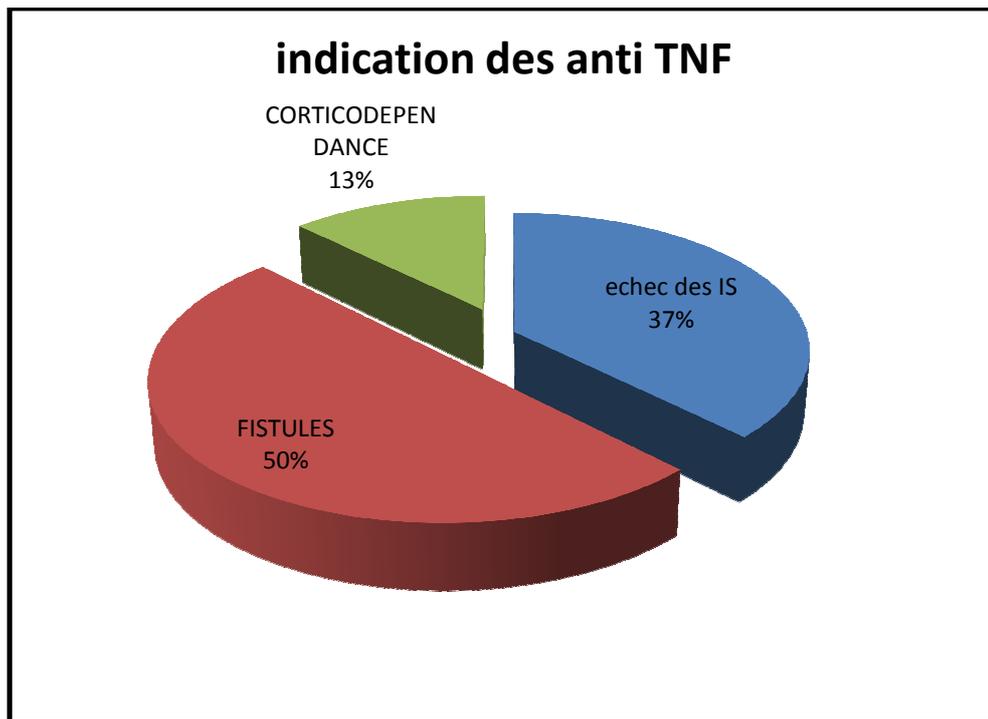


Figure 25 : principaux indication de l'anti TNF α

VI.6. Indications de l'anti TNF α en fonction de type de la maladie et du sexe :

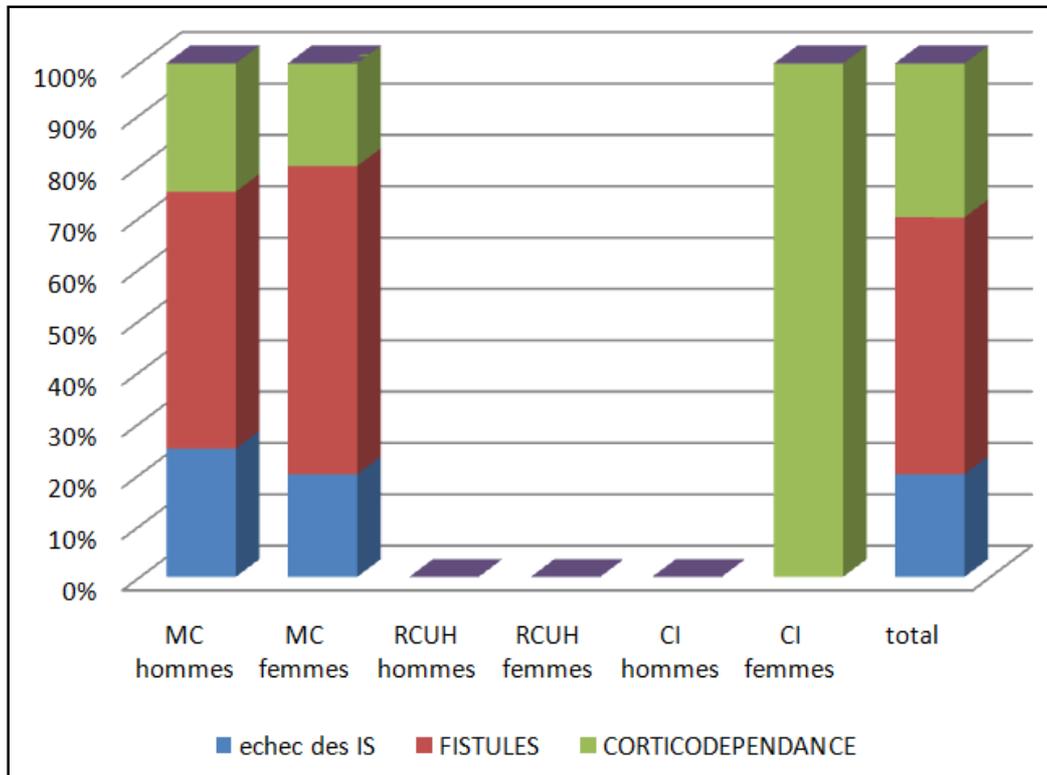


Figure 26 : indication de l'anti TNF α en fonction de type de la maladie et du sexe

VI.7. Evolution de maladie sous anti-TNF α :

Sept patients soit 70% ayant une fermeture complète des fistules alors que les Switch est constaté chez 3 patients dont 2 avec changement de ADA pour IFX et un patient de IFX vers ADA.

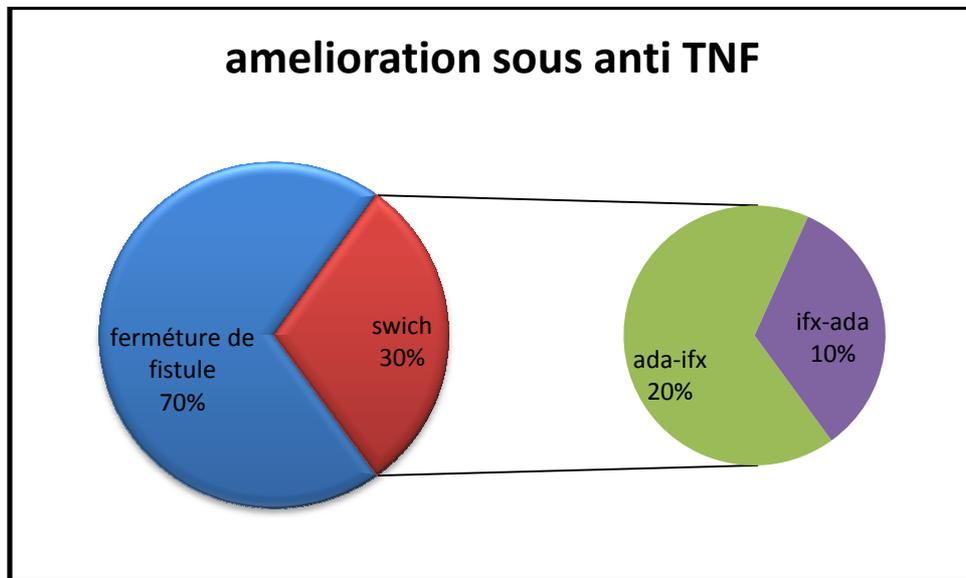


Figure 27: Evolution de maladie sous anti-TNF α

VI.8. Evolution de la maladie selon le sexe :

Dans cette série ; on a une prédominance de 100% d'amélioration d'état avec fermeture de fistule chez tout les hommes ; mais les femmes ont avoir seulement 66.66% cas d'amélioration.

	homme	femme
amélioration	100%	66,66%
échec	0%	33,34%
total	100%	100%

Tableau XVI : Amélioration de l'état des patients en fonction de sexe

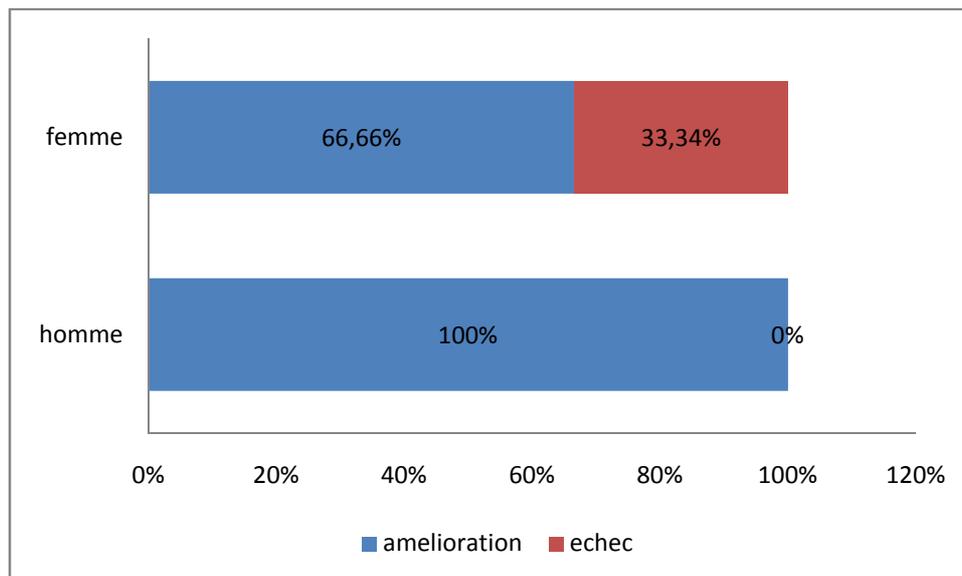


Figure 28 : Amélioration de l'état des patients en fonction de sexe

VI.9. Evolution de l'inflammation sous anti TNF α :

	CRP	Vs
début trt	37,3	42
15j	6	16
30j	5	12
60j	2	9
90j	1,33	8

Tableau XVII: surveillance des paramètres biologiques inflammation (CRP, Vs) chez un patient.

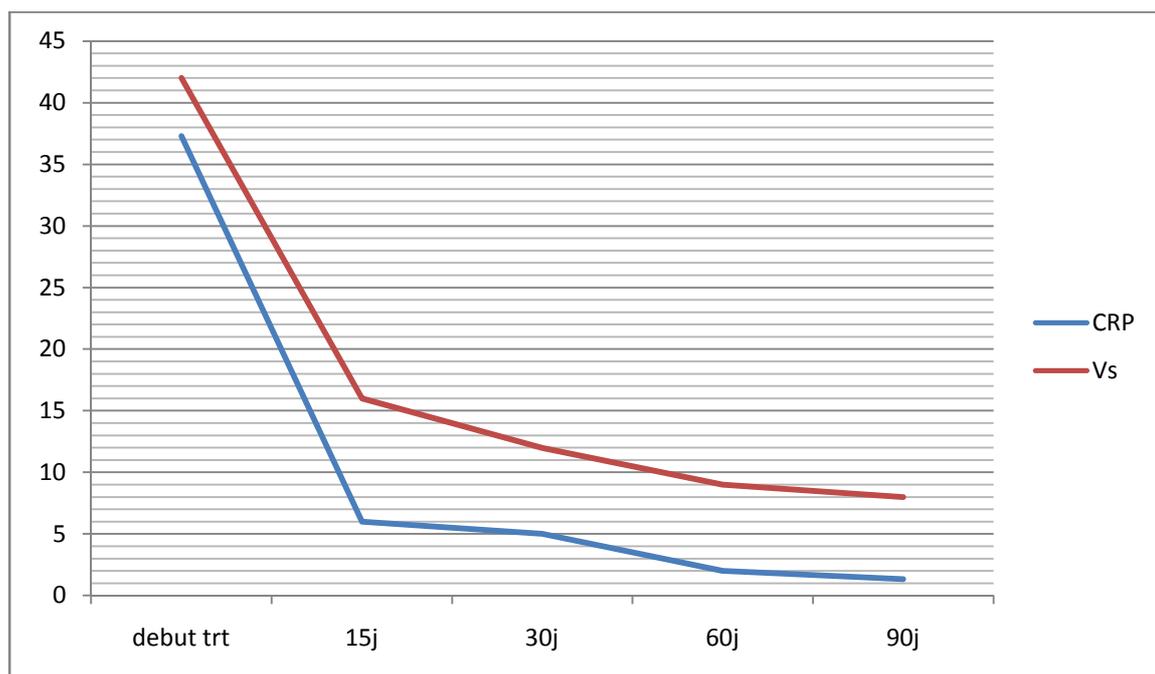


Figure29: surveillance des paramètres biologiques inflammation (CRP ; Vs) chez un patient.

VI.10. Durée d'apparition de l'efficacité sous anti TNF α :

On a défini le délai d'efficacité de l'anti TNF α comme le délai de fermeture complète des fistules.

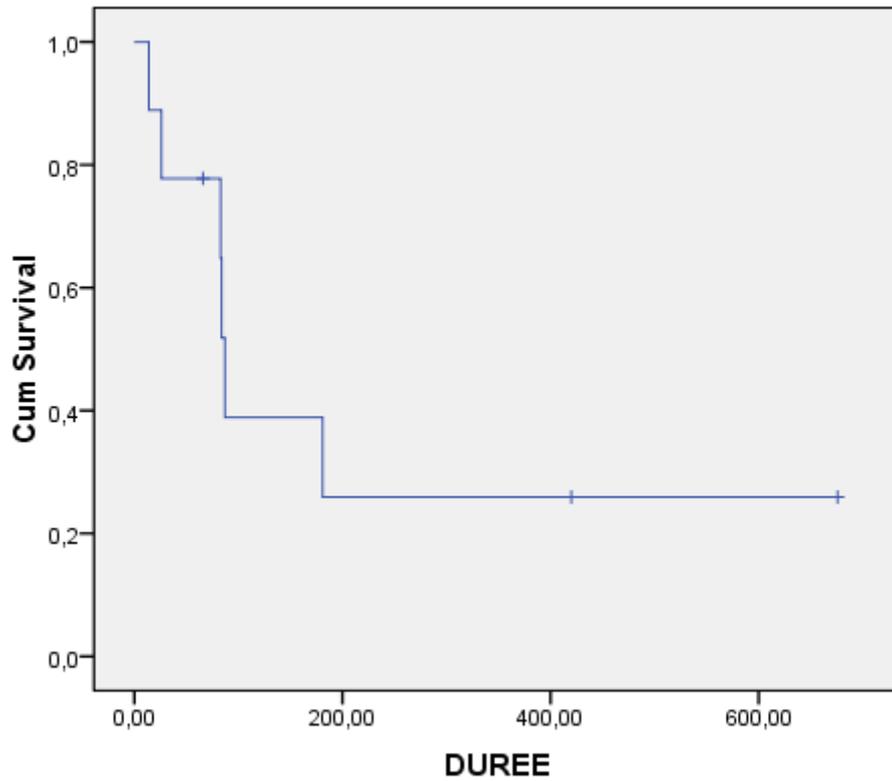


Figure 30 : courbe d'amélioration des fistules en fonction de temps (j)

VI.11. Changement de traitement:

Durant l'étude le traitement par infliximab a été arrêté à la suite d'une rupture.

3 patients ont été bénéficié d'un Switch soit 30%.

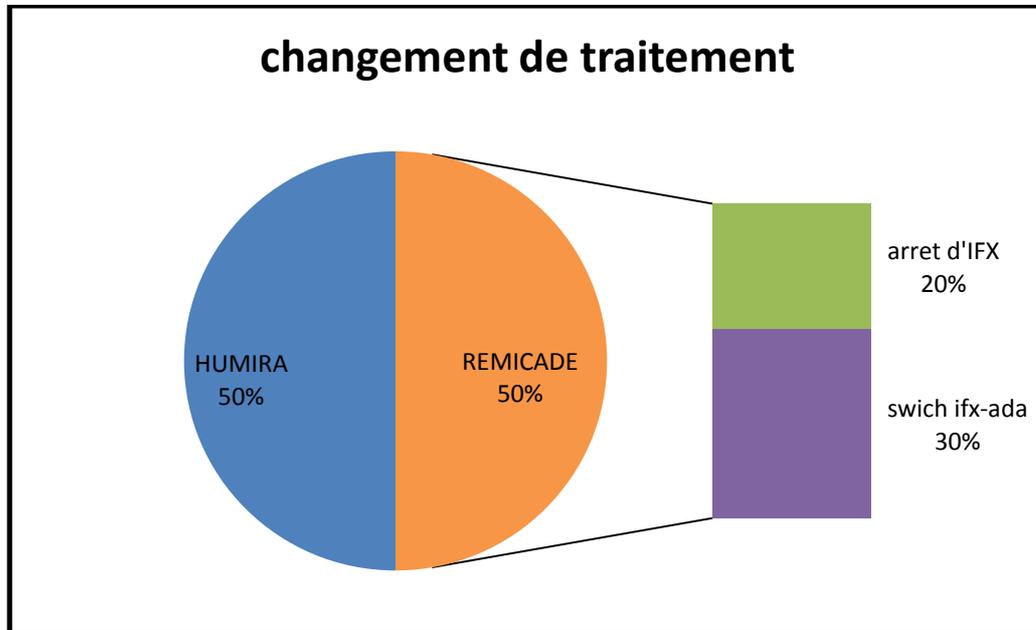


Figure 31: Changement de traitement anti TNF α

VI.12. Effets indésirables liés à l'anti TNF alpha :

VI.12.1. En général :

Neuf patients inclus dans l'étude (soit 90%) ont manifesté des effets indésirables sous traitement par anti-TNF α , avec une proportion plus importante chez les femmes que chez les hommes (100% vs 75%).

Les effets indésirables rapportés sont majoritairement bénins. Ils sont essentiellement dermatologiques (éruptions cutanées locales) et hématologique. Les cas de myalgies, asthénie et douleurs articulaires sont fréquents concernant 20% des patients.

Cependant ces symptômes sont difficiles à distinguer des manifestations de la pathologie elle-même. Des épisodes d'infections pendant l'intercure ont été rapportés par 10% des patients traités (N=1). Ces épisodes ont régressé spontanément ou sous antibiothérapie.

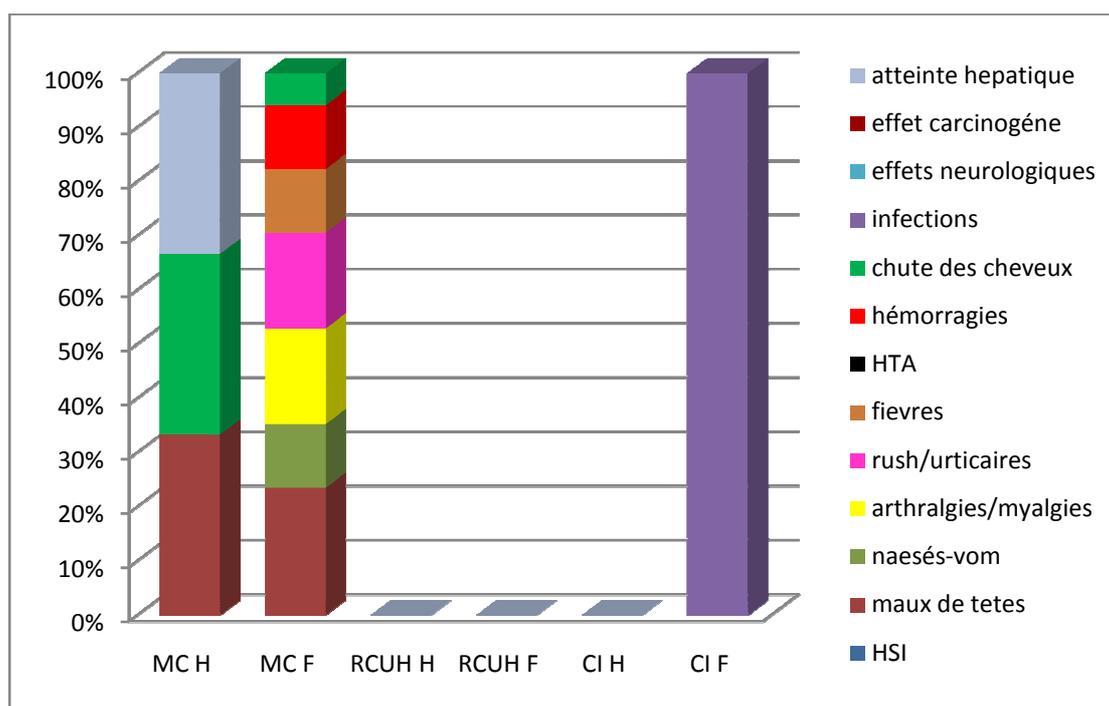


Figure 32 : Effets indésirables liés à l'anti TNF alpha

VI.12.2. Etude des effets indésirables:

VI.12.2.1 Manifestations hématologiques :

	MC	%	CI	%	total	%
Homes	1	25	0	0	4	100
Femmes	4	80	0	0	6	100

Tableau XVIII : les manifestations hématologiques selon la maladie et en fonction de sexe

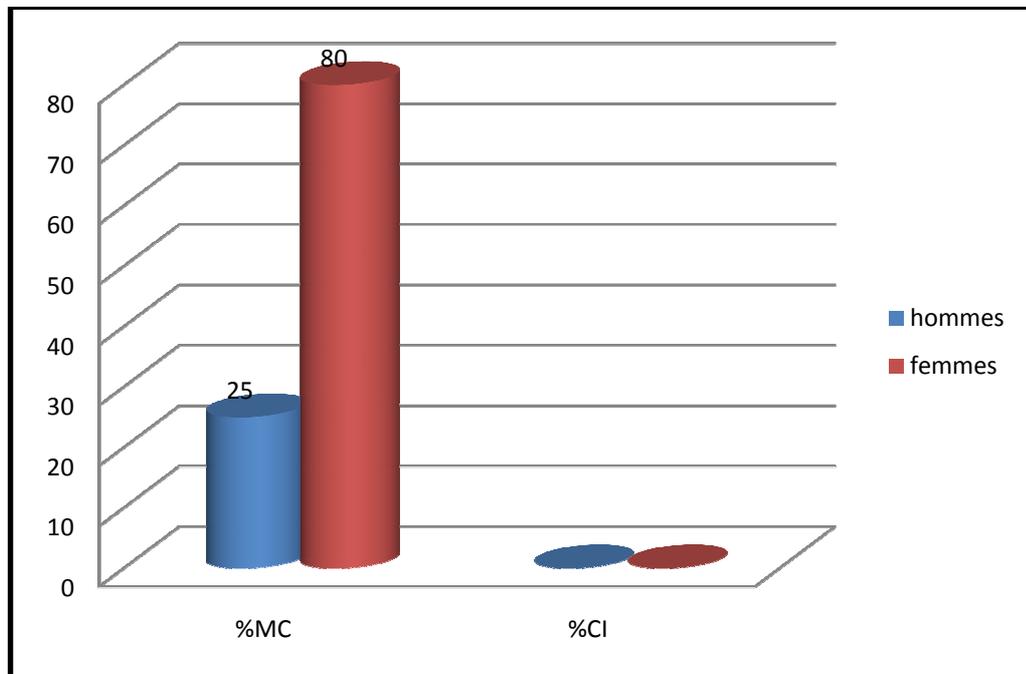


Figure33 : Les manifestations hématologiques causées par anti TNF alpha

**VI.12.2 .2. Les manifestations hématologiques causées par
biothérapie en fonction du sexe :**

	N malades	% des malades	% femmes	% hommes
anémie	5	50	83.33	25
lymphopénie	2	20	16.66	25
thrombopénie	3	30	50	0
pancytopénie	1	10	16.66	0

Tableau XIX : Les manifestations hématologiques causées par biothérapie en fonction du sexe

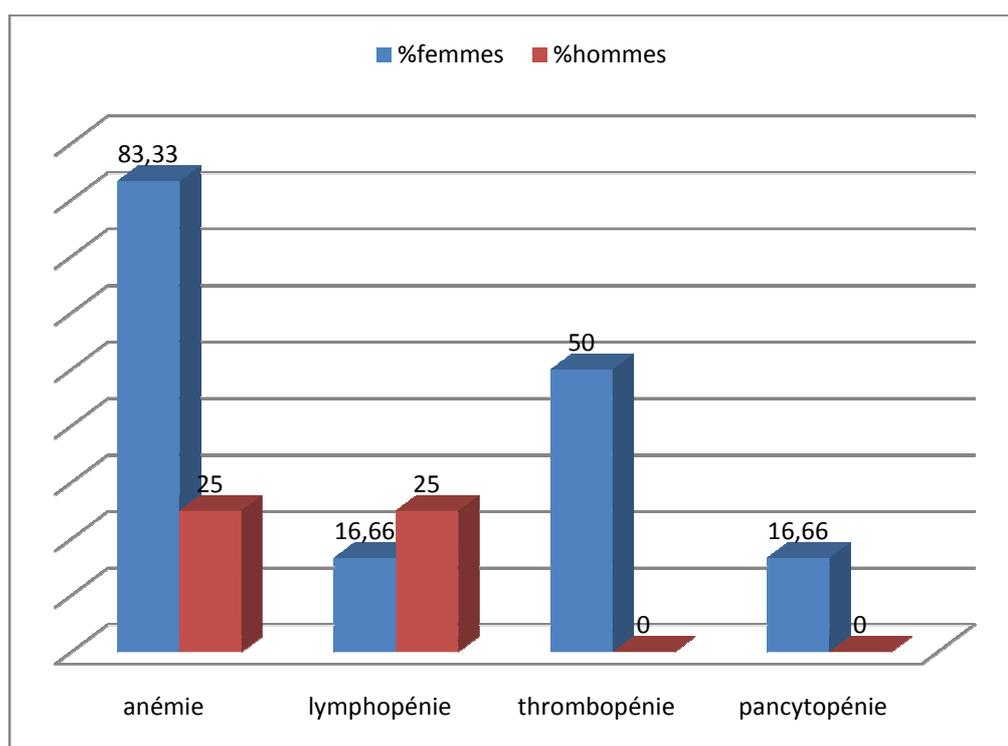


Figure 34 : Les manifestations hématologiques causées par biothérapie en fonction du sexe

VI.12.2 .3. Les manifestations hématologiques causées par biothérapie en fonction du type de traitement :

	REMICADE	HUMIRA
anémie	60%	40%
lymphopénie	20%	40%
thrombopénie	60%	0%
pancytopénie	20%	0%

Tableau XX : Les manifestations hématologiques causées par biothérapie en fonction du type de traitement.

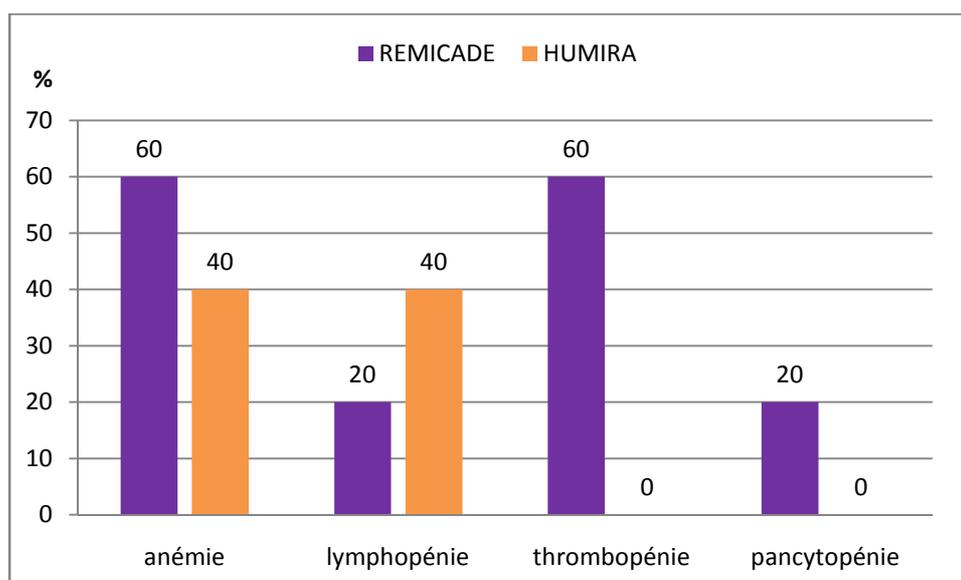


Figure 35 : Les manifestations hématologiques causées par biothérapie en fonction du type de traitement.

A) Variation du taux d'hémoglobine en fonction du temps chez un patient sous biothérapie :

Etude d'un cas :

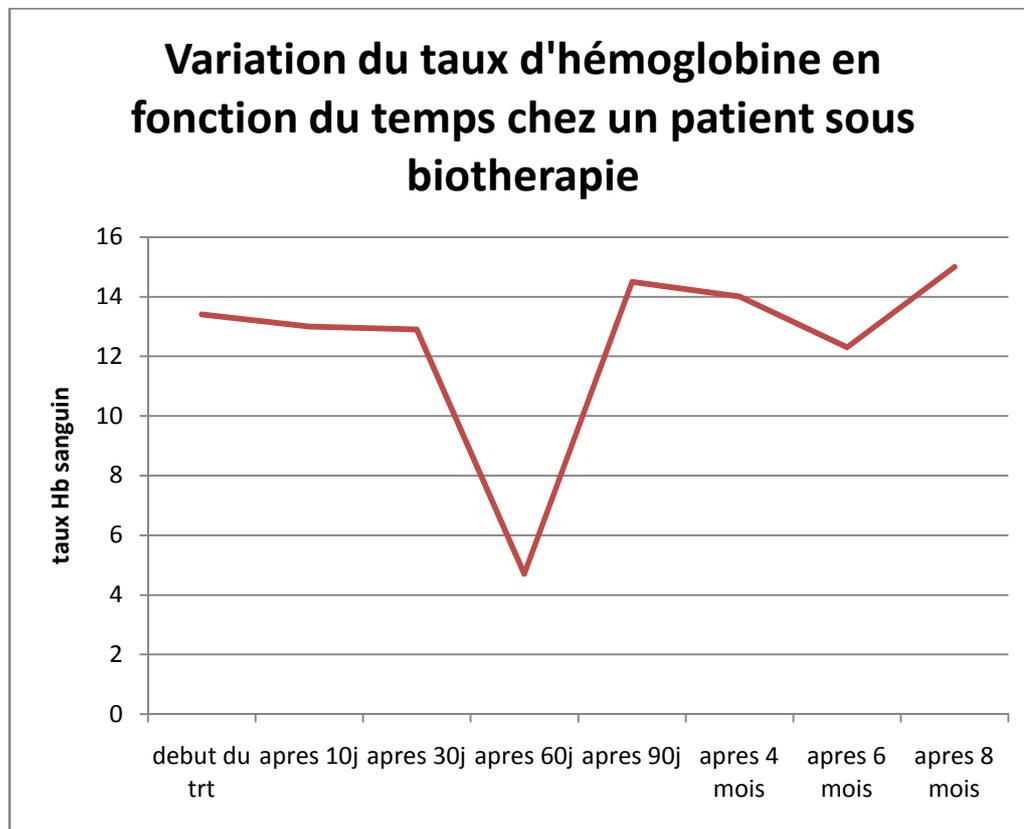


Figure 36 : Variation du taux d'hémoglobine en fonction du temps chez un patient sous biothérapie

B) Variation du taux lymphocytes en fonction du temps chez un patient sous biothérapie :

Etude d'un cas :

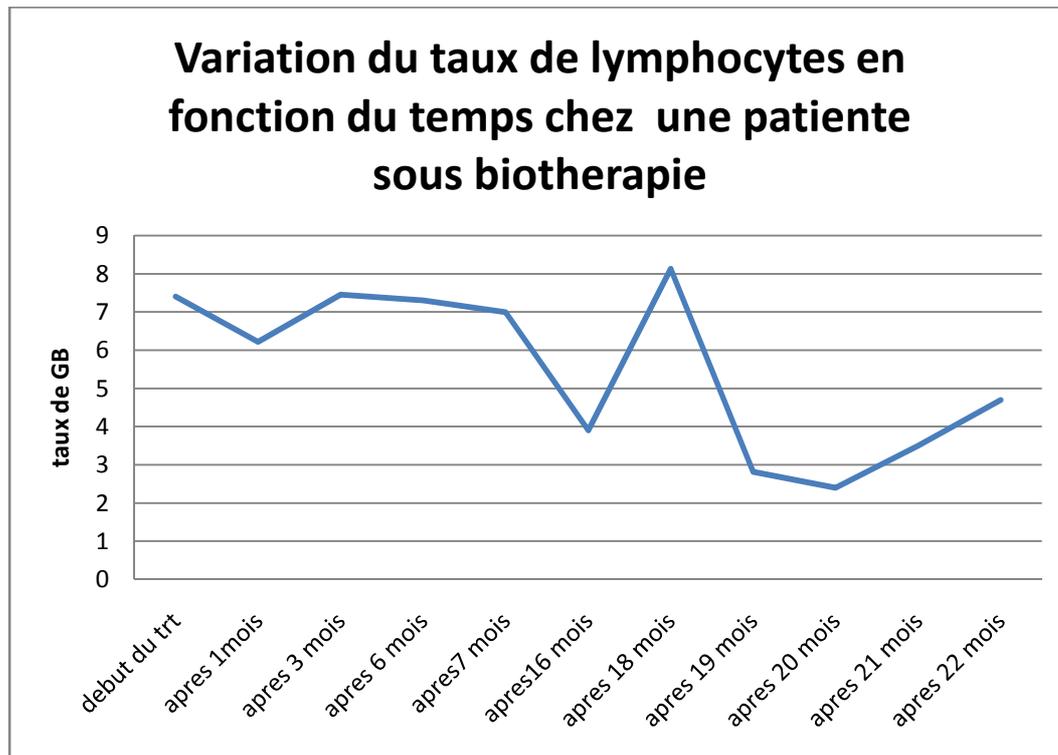


Figure 37 : Variation du taux de lymphocytes en fonction du temps chez une patiente sous biothérapie

C) Variation du taux de plaquettes en fonction du temps chez un patient sous biothérapie :

Etude d'un cas :

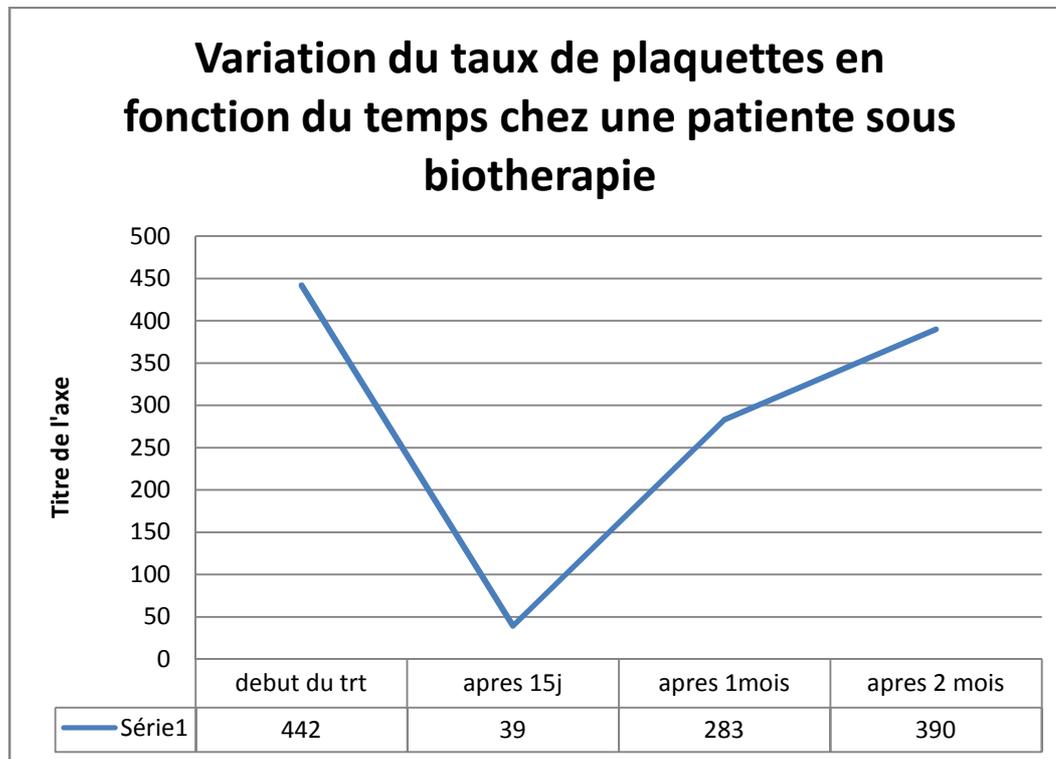


Figure 38: Variation du taux de plaquettes en fonction du temps chez une patiente sous biothérapie

VI-1.23.2 .4. Infection :

Des épisodes d'infections pendant l'intercure ont été rapportés par 17% des femmes traités (soit un seul cas) sous forme d'infection fongique. Ces épisodes ont régressé spontanément ou sous antibiothérapie. Dans tous les cas ces épisodes ont été sans conséquence pour la suite du traitement.

Ce cas est présente une CI et traitait par Humira[®].

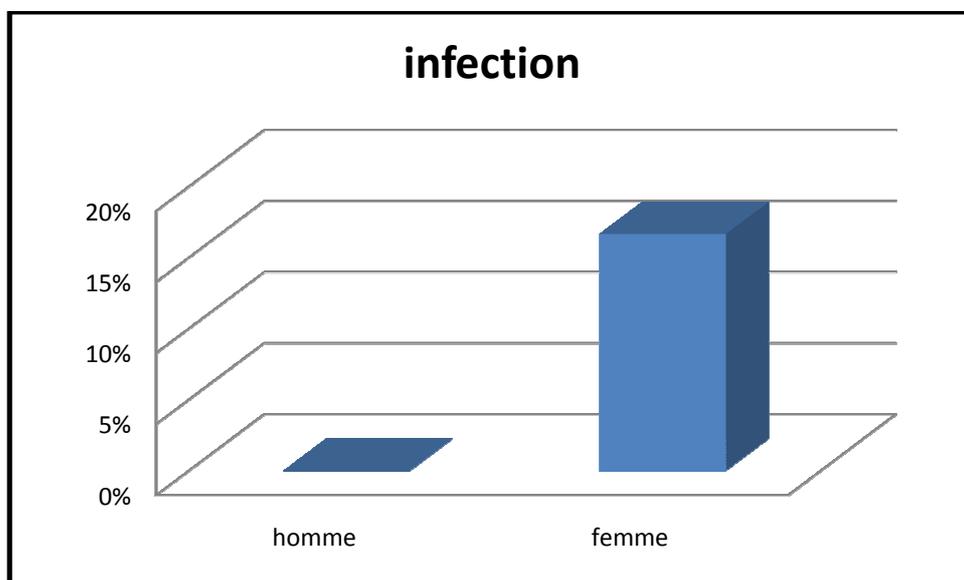


Figure 39: infections causées par biothérapie en fonction du sexe.

Gestion des infections:

- Infections fongiques:

Prescription:

- Amphotéricine B - FUNGIZONE®: 1,5 à 2g /24h.

VI.12.2.5. Manifestation dermatologiques :

Les manifestations dermatologiques chez la plupart des patients sont résultent d'une hyper sensibilité retardé.

Dans cette série l'apparition des manifestations dermatologiques (chute de cheveux, rush, urticaire) selon le type de MICI et en fonction de sexe est comme suite :

- Dans la MC 60% des femmes et 0 %hommes
- Dans la CI 0% dans ci chez les deux sexes.

	Rush/urticaire	Chute de cheveux	Total
Hommes	0	1	4
Femmes	4	1	6

Tableau XXI : l'apparition des manifestations dermatologiques selon le sexe

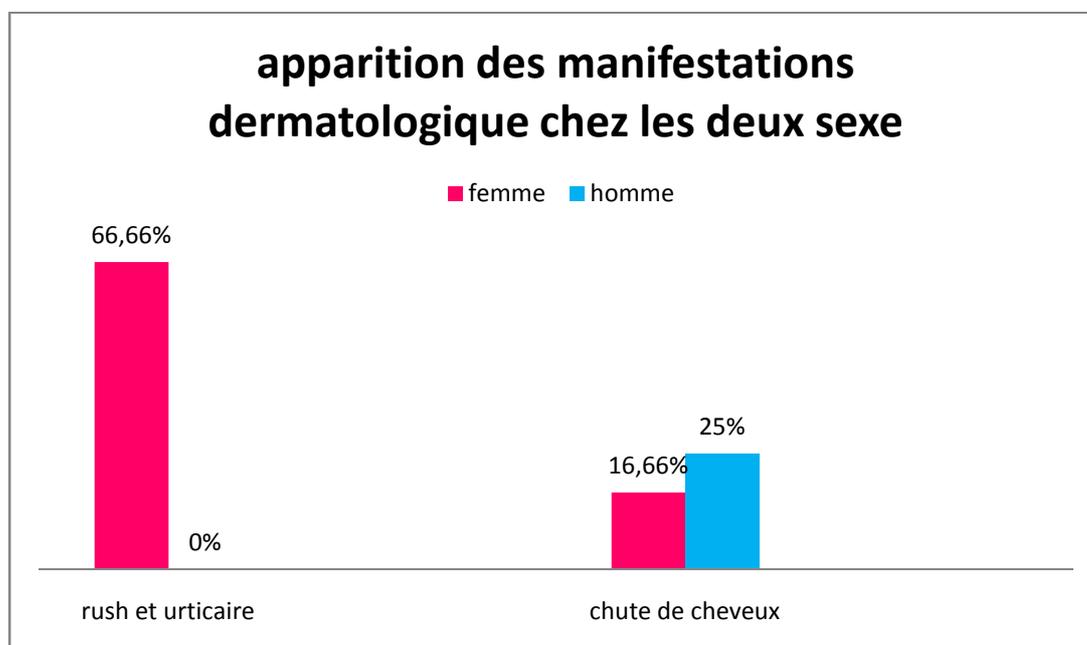


Figure 40 : l'apparition des manifestations dermatologiques selon le sexe et la maladie

VI.12.2.6. Répartition des manifestations dermatologiques en fonction de traitement :

	Humira®	Remicade®
hommes	20%	0%
femmes	20%	80%
total	40%	80%

Tableau XXII : apparition des manifestations dermatologiques selon le type de traitement.

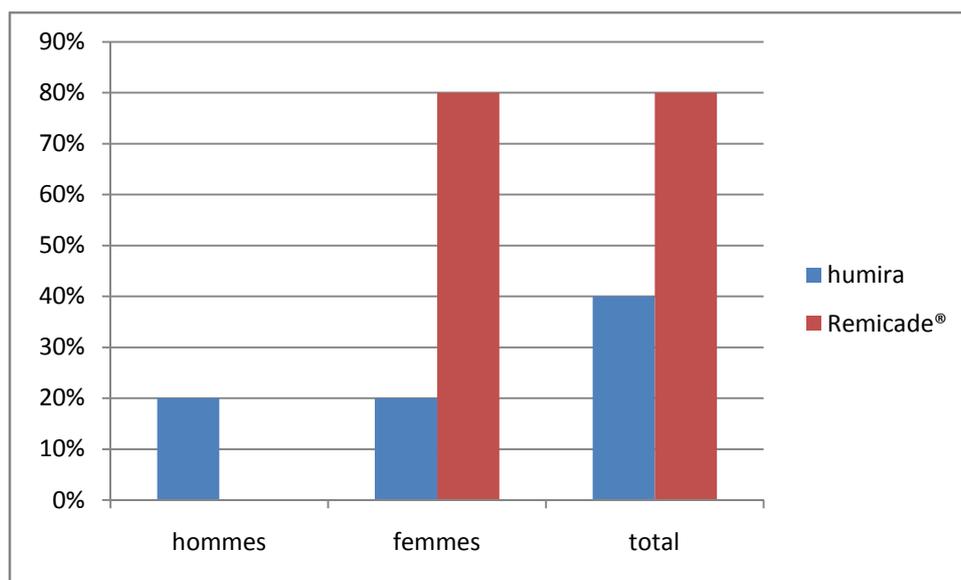


Figure 41 : l'apparition des manifestations dermatologiques selon le sexe et le type de traitement.

Gestion des manifestations dermatologiques :**=>Antihistaminiques:**

- Dexchlorphéniramine cp2mg HISTAGAN®
- Loratadine Cp 10 mg CLARYTINE®
- Cétirizine Cp 10 mg ZYRTEC®

=> Corticoïdes locaux:

- Bétaméthasone crème 0,05% DIPROSONE®
- Hydrocortisone 17-butyrate crème 0,1% LOCOID®

VI12.2.7. Manifestation articulaire et musculaire:

Dans cette série l'apparition des manifestations articulaires selon le type de MICI et en fonction de sexe, on a une prédominance féminine atteinte MC.

	MC	CI	Total
hommes	1	0	4
femmes	3	0	6

Tableau XXIII : l'apparition des manifestations articulaires selon le sexe et la maladie

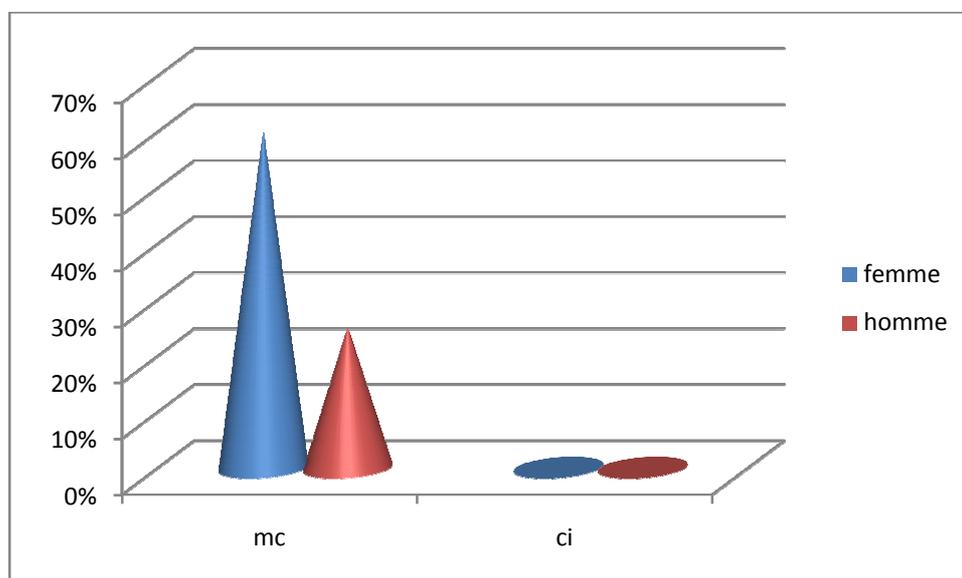
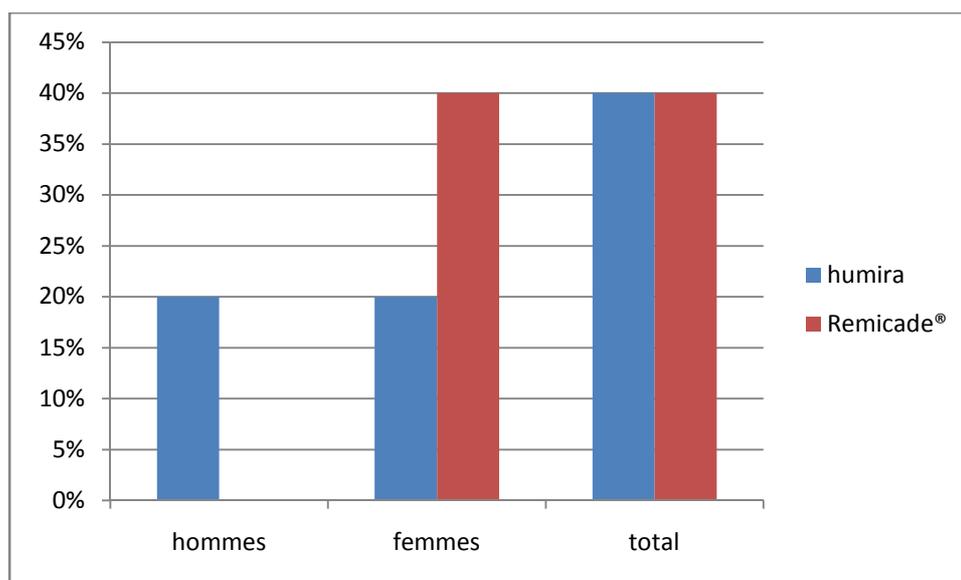


Figure 42 : l'apparition des manifestations articulaires selon le sexe et la maladie

VI.12.2.8. Répartition des douleurs articulaires en fonction de type de traitement :

	Humira®	Remicade®
hommes	20%	0%
femmes	20%	40%
total	40%	40%

Tableau XXIV: l'apparition des manifestations articulaires selon le type de traitement



Figur43 : l'apparition des manifestations articulaires selon le type de traitement.

Gestion Manifestation articulaire et musculaire :

Dans notre série, les douleurs articulaires sont généralement modérées nécessitant un simple traitement à base de médicaments cités ci dessous :

- Ibuprofène Cp 400mg (Prof®)
- Tramadol 50 mg (Tramadol(k))
- Paracétamol 400mg/codéine 80mg (Codoliprane^(R))
- Paracétamol 1g (Doliprane®)

Les douleurs musculaires n'ont nécessité pas un traitement dans aucun des cas

VI.12.2.9.Hypersensibilité immédiate :

Ces réactions sont à type de rougeur au pont d'injection.

	N de malades	%
Hommes	1	25
Femmes	2	33.33

Tableau XXV : apparition des réactions d'hyper sensibilité immédiate en fonction de sexe.

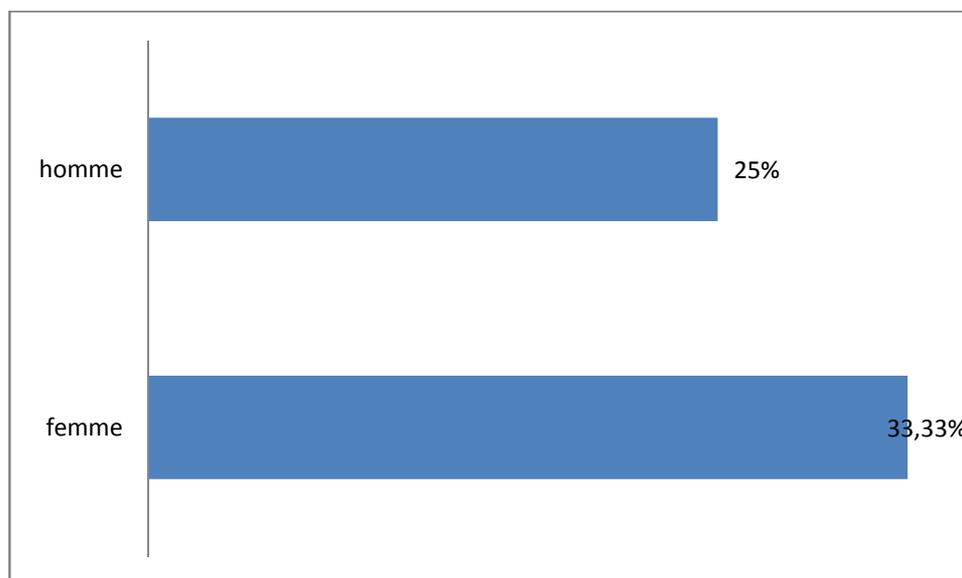


Figure 44 : apparition des réactions d'hyper sensibilité immédiate en fonction de sexe.

VI.12.2.10. Répartition des réactions d'hypersensibilité en fonction de type de traitement :

	Humira®	Remicade®
hommes	20%	0%
femmes	20%	20%
total	40%	20%

Tableau XXVI: apparition des réactions d'hyper sensibilité immédiate en fonction de type de traitement.

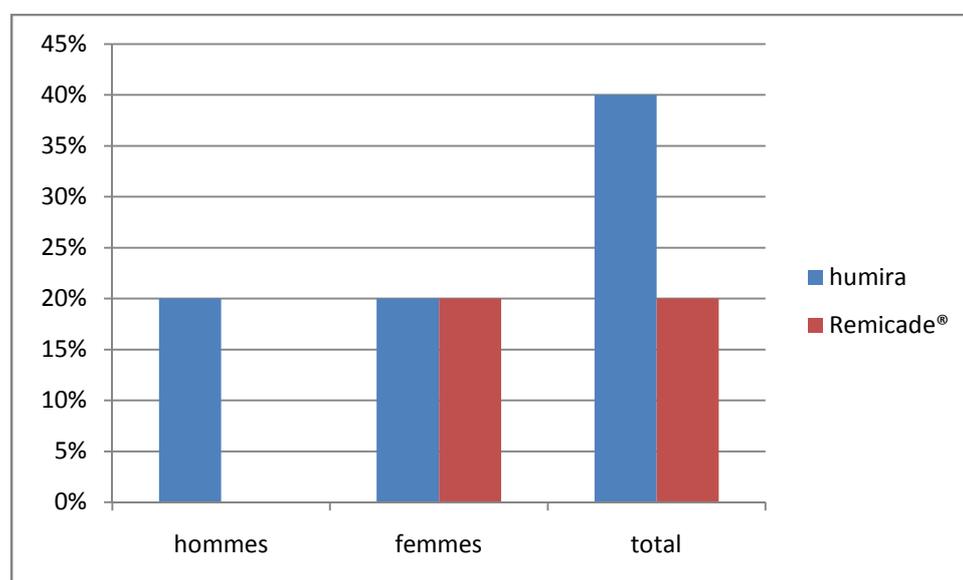


Figure 45: apparition des réactions d'hyper sensibilité immédiate en fonction de type de traitement.

VI.12.2.11.Céphalées :

Dans cette série l'apparition des maux de tête selon la maladie et en fonction de sexe est comme suite : 80% des femmes atteintes de MC et 25 %hommes ; 0% dans ci chez les deux sexes.

	N de malades avec MC	N de malades avec CI	Total de malades
Homes	1	0	4
Femmes	4	0	6

Tableau XXVII : apparition des maux de tête chez les deux sexes en fonction de type de maladies

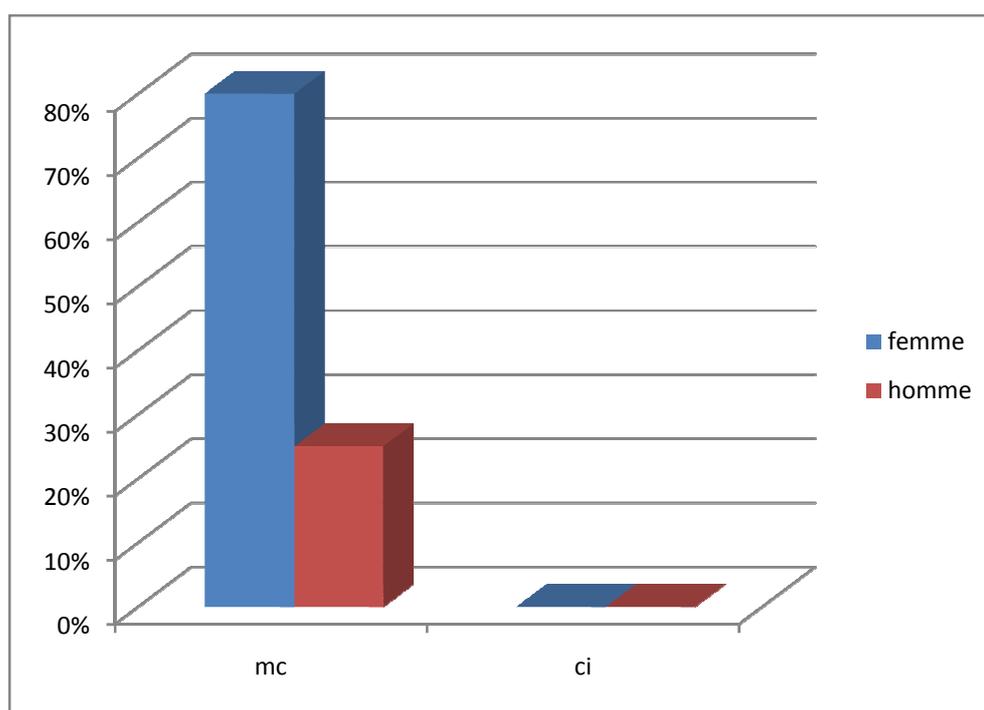


Figure 46: apparition des céphalées en fonction de maladies et de sexe.

VI.12.2.12. Répartition des céphalées en fonction de type de traitement :

	Humira®	Remicade®
hommes	20%	0%
femmes	20%	60%
total	40%	60%

Tableau XXVIII: apparition des céphalées en fonction de type de traitement et de sexe.

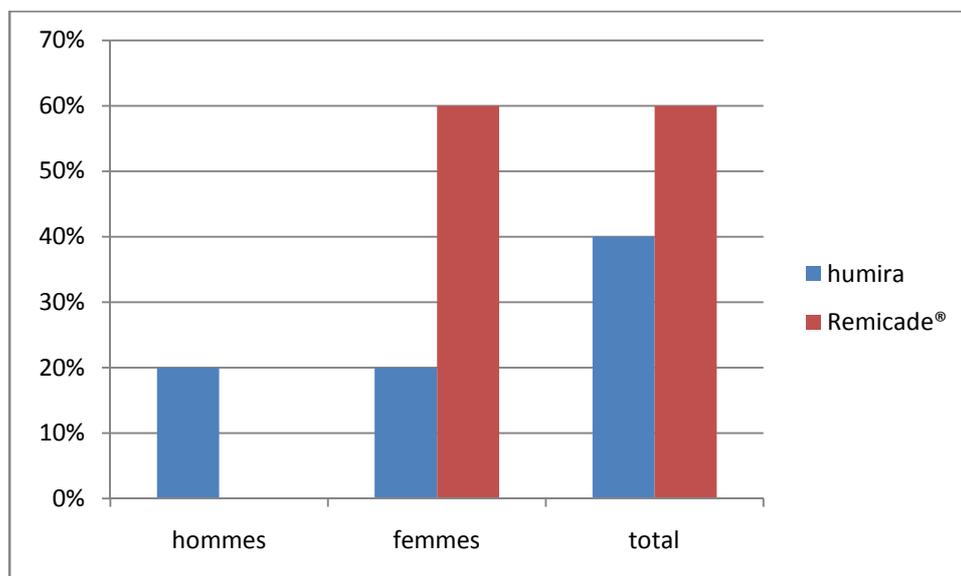


Figure 47 : apparition des céphalées en fonction de type de traitement et de sexe.

Gestion des céphalées:

- Ibuprofène 400mg PROF®
- Paracétamol 400mg Codéine 20mg CODOLIPRANE®
- Tramadol 50mg TRAMADOL®
- Hydroxychloroquine 100 mg PLAQUENIL®

VI.12.2.13.Nausée et vomissement :

Dans cette série l'apparition des nausées et vomissements selon la maladie et en fonction de sexe est comme suite :

- Dans la MC 60% des femmes et 25 % hommes
- Dans la CI 0% dans ci chez les deux sexes.

	N de malades avec MC	N de malade avec CI	Total de malades
Hommes	1	0	4
Femmes	3	0	6

Tableau XXIX : apparition des nausées et vomissements chez les deux sexes en fonction de type de maladies

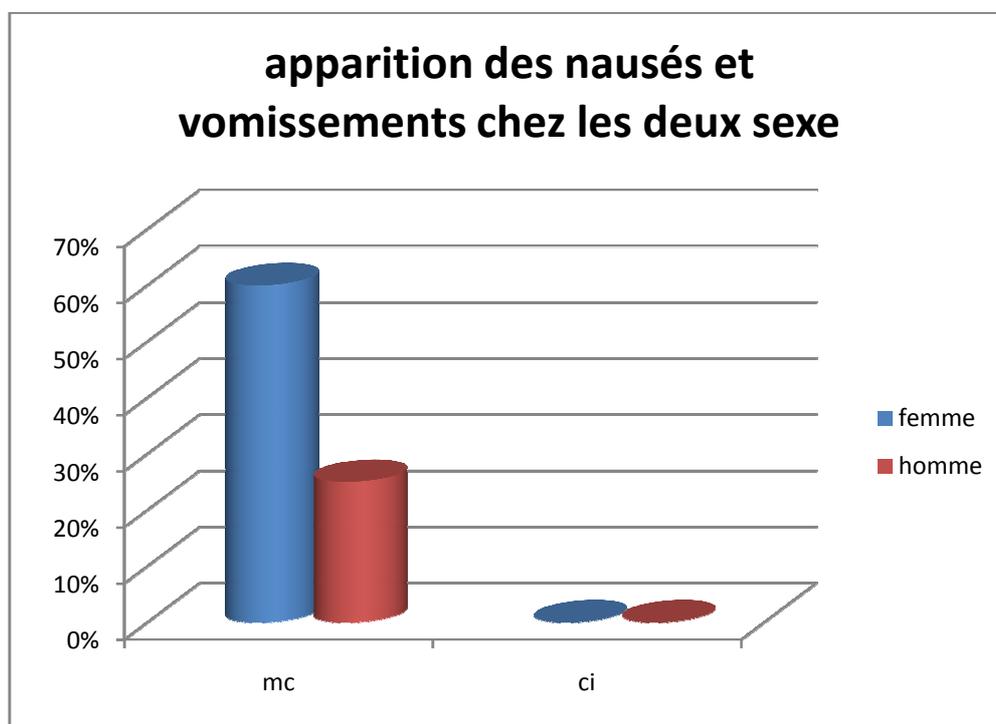


Figure 48: apparition des nausées et vomissements en fonction de sexe

VI.12.2.14. Répartition des nausées vomissements en fonction de type de traitement :

	Humira®	Remicade®
hommes	20%	0%
femmes	20%	40%
total	40%	40%

Tableau XXX: apparition des nausées et vomissements chez les deux sexes en fonction de type de traitement.

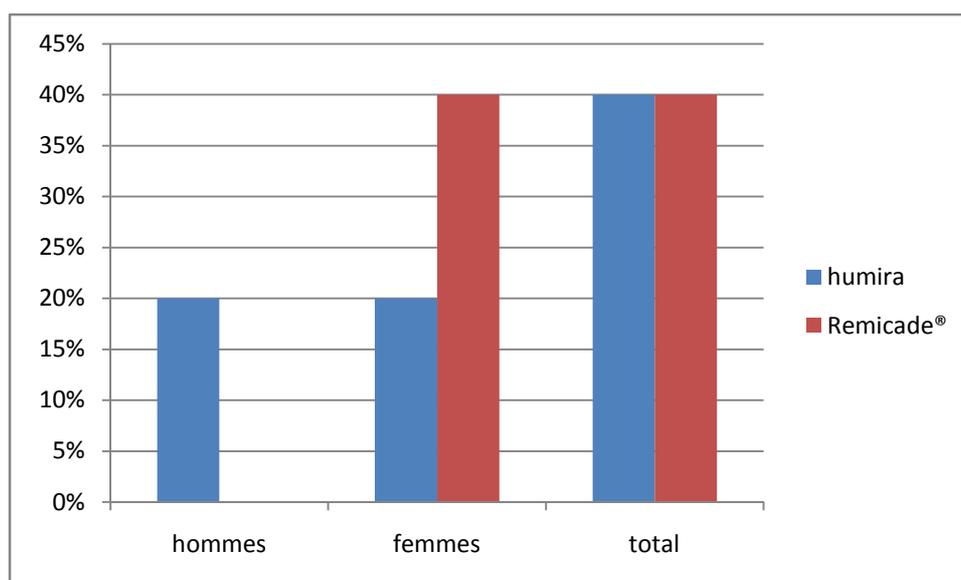


Figure49: apparition des nausées et vomissements chez les deux sexes en fonction de type de traitement.

Gestion des nausées et vomissements:

Si **Nausées/Vomissements** graves: => Métopropramide Cp 10 mg PRIMPERAN®,
Dompéridone 10 mg Cp MOTILIUM® pendant une bonne durée de temps.

VI.12.2.15.Frisson:

Dans cette série on a suivi les variations de température des patients.

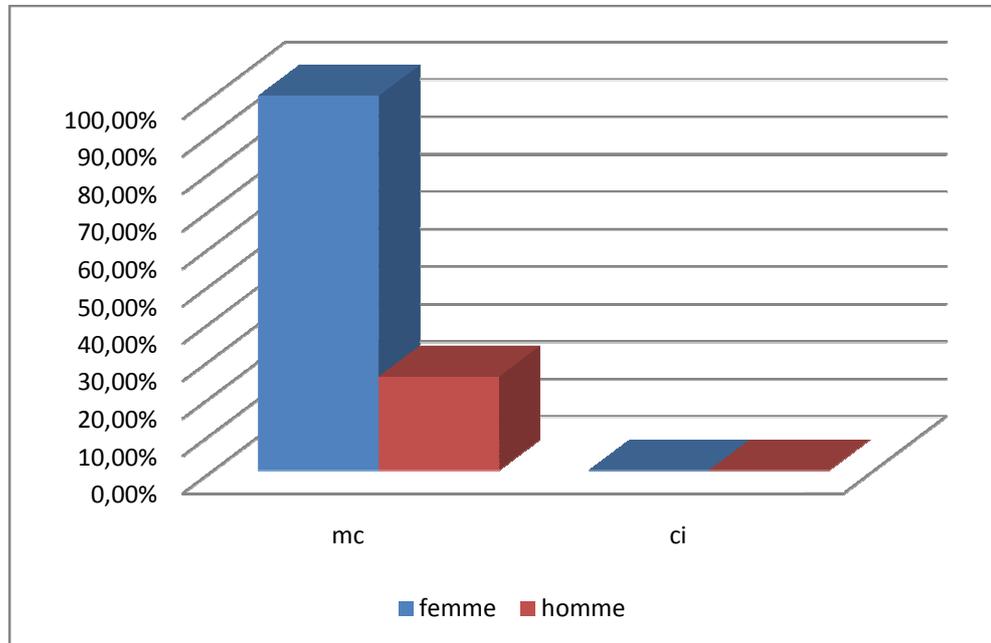


Figure 50 : présence de fièvre chez les deux sexes en fonction de la maladie

Etude d'un cas :

La courbe suivante représente le suivi d'un patient traité par anti-TNF α .

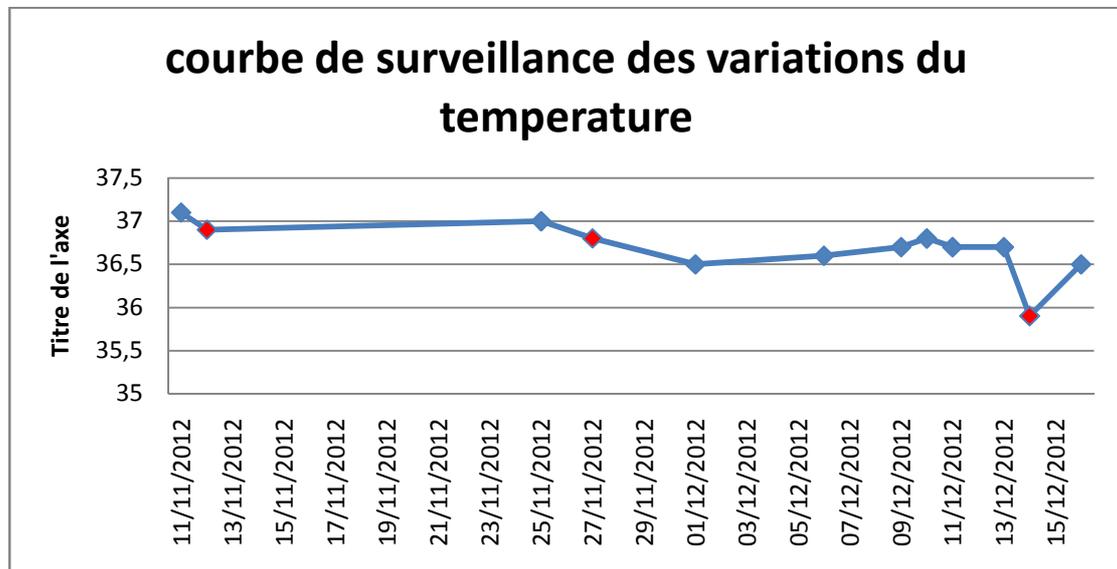


Figure 51: courbe de variation des températures en fonction de temps

Les points en rouge représentent les dates d'injections du traitement

Gestion des frissons:

- Réchauffer le malade
- Consommation de vitamines

En cas d'élévation de fièvre Le traitement est le suivant :

- Ibuprofène Cp 400mg. PROF[®]
- Paracétamol 400mg / Codéine 20mg Cp CODOLIPRANE[®]

VI.12.2.16. Réctorragies :

Les hémorragies rectales sont présentes dans notre série d'étude chez deux femmes et pour les deux types de biothérapies.

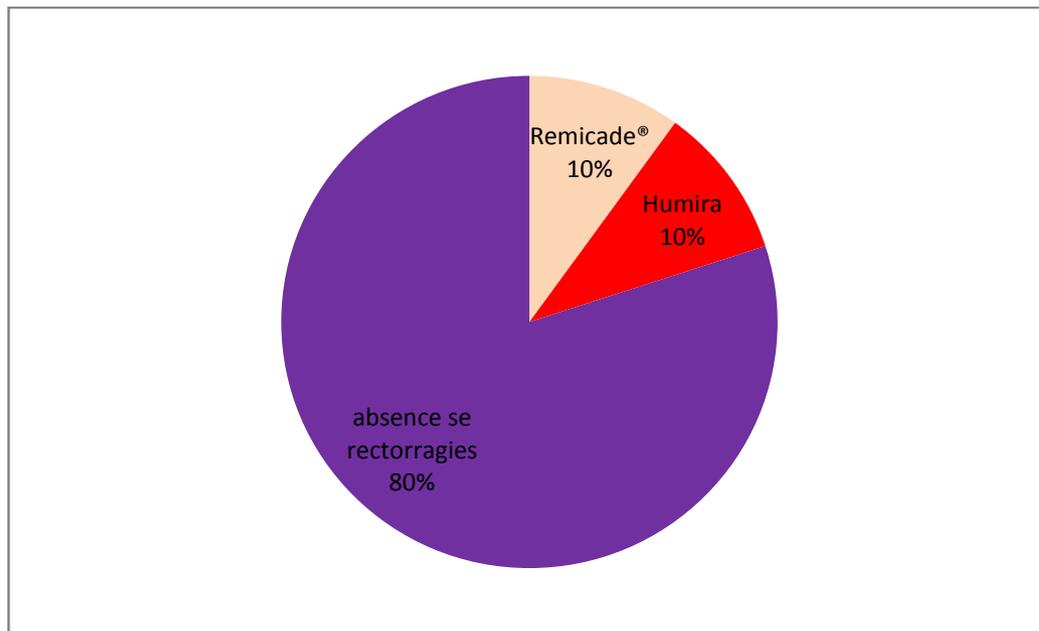


Figure 52 : apparition des réctorragies chez les patients traités par anti TNF α

VI.12.2.17. Atteinte hépatique :

L'augmentation du taux des enzymes hépatiques est marquée seulement chez un cas dans la série.

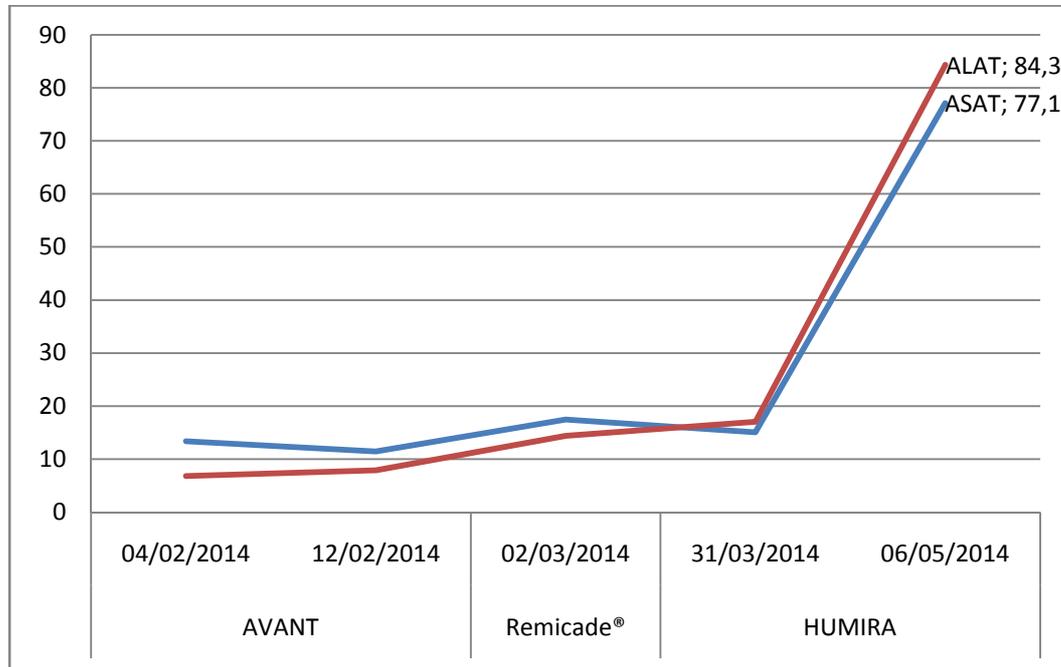


Figure 53 : évolution des transaminases lors du traitement par anti TNF α .

VII- Discussion :

Notre étude avait pour but de déterminer le devenir des patients suivis pour une MICI sous anti-TNF qui est une nouvelle thérapie. Le premier objectif était de suivre l'évolution de la maladie chez les patients traités par anti-TNF ainsi que d'évaluer les effets secondaires engendrés par ce type de traitement ; malgré la période réduite donnée pour cette étude.

1. La prévalence et l'incidence:

La prévalence des MICI algérienne est de $22,35 \cdot 10^5$ /an⁽⁶⁾, avec une incidence dans la wilaya de Tlemcen est de $8.85/10^5$ habitant pour la MC et de $7.5/10^5$ habitant pour la RCH en 2012⁽⁸⁶⁾. Ceci signifie une incidence et une prévalence faibles mais en continuel augmentation.

2. Type de MICI :

Dans notre série on a colligé 10 patients ; il n'y a aucun cas RCH ; avec un seul cas de C I. Dans l'étude tunisienne M.Ksiaa a trouvé 16 patients soit 100% MC⁽⁹¹⁾.

Alors que parmi 69 patients dans l'étude de C.Gragniere et L.Beauberie avait 67 cas de crohn et 2 cas de CI)⁽⁹³⁾. Alors que dans l'étude menée dans le chu de Rouen⁽⁸²⁾ on trouve que sur 300 patients 71.7% (soit 215) souffrent d'une MC ; 78 cas de RCH et 7 cas de CI.

Ces résultats montrent que le recours à la biothérapie est très rencontré chez les malades de Crohn que la RCH.

3. L'âge :

La moyenne d'âge de nos malades était de 34.9 ± 13.262 ans avec des extrêmes allant de 18 à 64 ans. Ces résultats sont approximatives de celles trouvés par M. Chloé (dont l'âge moyen était de 37 ± 11 ans)⁽⁸²⁾ et M. Serguini et S.Karoui (dont l'âge moyen est de 32.9 avec des extrêmes de [15-60] ans)⁽⁹⁴⁾

De même que celle de M.Ksiaa dont l'âge varie entre [16-60] ans⁽⁹¹⁾.

Tous ces résultats confirment que les MICI en général sont l'apanage de l'adulte jeune.

Ces résultats sont comparables avec la littérature où l'âge médian au moment du diagnostic initial était de 36 ans pour la MC.

4. Sexe-ratio:

	Notre étude	Etude tunisienne 1 (91)	C. Gagniere, L. Beaugerie (93)	Etude tunisienne 2 (94)
Hommes	4	9	22	13
femmes	6	7	47	7

Dans la plus part des études il ya une prédominance féminine, et cette fréquence se voie biens dans notre étude, malgré le nombre réduis des patients.

Le sexe ratio de la MC dans notre étude est de : 0.8 (4/5).

5. Localisation :

Dans notre série la localisation Iléocolique semble être la localisation de prédilection de la MC avec 40% (dont 75% du sexe masculin et 25% féminin). Tandis que la localisation Iléo-sigmoïdienne elle n'est présente que chez 30% des cas.

Dans la série étudiée par M. Chloé il y avait une localisation Iléocolique dans 62% des cas⁽⁸²⁾.

Dans la série étudié par M.Ksiaa: 3 cas (25%) MC colique et 3 cas (25%) MC iléale⁽⁹¹⁾.

6. Antécédents familiaux et personnel de MICI des patients :

La théorie génétique semble possible dans la MC avec 20% des patients de notre série qui ont des antécédents familiaux de MC du premier degré ou du deuxième degré.

Parmi les 60% des patients ayant un antécédent chirurgical dans cette série d'étude on trouve : Six patients qui ont des antécédents de résection chirurgicale (de type résection intestinale, colectomie, proctectomie ou coloproctectomie)

Cinq patients ont des antécédents de chirurgie ano-périnéale soit 50% des cas.

Nos patients semblent avoir des maladies très compliquées pour aboutir à la chirurgie qui reste une alternative de dernière intention de complication de MC.

7. Manifestations extra-digestives :

Ils concernent 9 patients atteints de MICI (soit 90%), dont 8 patients atteints de MC (soit 88.88%), et un patient atteint de CI. Les plus fréquemment retrouvées sont les manifestations articulaires (soit le quart), puis les manifestations hématologiques, et les troubles hépatiques.

Les autres MED voire les manifestations hématologiques, les troubles hépatiques, les manifestations dermatologiques ...sont aussi présentes mais de moindre fréquence.

Dans la série de M. Chloé⁽⁸²⁾ les MED sont présentes dans 1/3 des cas. Ceci dit dans notre étude les MED sont plus importantes et plus compliquées.

8. Phénotype de MC :

Dans cette étude les patients atteints de MC présentaient une pathologie sévère avec un phénotype perforant et/ou sténosant dans 90% des cas. Ces atteintes sont plus sévères que dans la population générale des patients porteurs de MC, où les phénotypes sténosant et perforant représentent 13% des patients au moment du diagnostic ⁽⁸²⁾.

Il faut savoir que la forme perforante est majoritaire dans les phénotypes de maladie de Crohn. Les phénotypes sténosants et inflammatoires sont aussi présents même chez les patients ayant préalablement un phénotype perforant.

La MC évolue au cours du temps, en passant de la forme inflammatoire à la forme sténosante et/ou perforante. Les patients hospitalisés présentent le plus souvent des formes évoluées et/ou sévères et correspondent à la population incluse dans cette étude, ce qui explique les résultats retrouvés en terme de sévérité de la pathologie.

9. manifestation ano-périnéales :

Les lésions ano-périnéales (MAP) sont une complication fréquente de la MC. Les dossiers patients étudiés ont révélés des MAP chez 9 patients atteints de MC (soit 90%) le plus souvent avec des fistules chez 9 (soit 90% : 4H/5F). Des ulcérations anales ont été décrites chez 3 patients (soit 30% = 3 femmes), un abcès chez 6 patients soit 60%(2H/4F) et des hémorroïdes chez 10% des cas.

M. Ksiaa trouve une atteinte périanale dans 20% des cas ⁽⁹¹⁾ alors que M. Chloé en trouve 44% ⁽⁸³⁾.

Dans la deuxième étude tunisienne les lésions fistulisantes avec des MAP étaient présentes chez 75% (15 cas) ⁽⁹⁴⁾.

Ces résultats nous montrent que les MAP sont présentes chez le sexe féminin plus que le masculin et que tous les hommes dans notre étude ont des fistules.

En effet, l'une des indications majeure de la biothérapie par anti TNF α est le traitement des fistules. Les patients inclus dans l'étude répondent aux indications de ce traitement.

10. Type de traitement :

Nos malades ont bénéficié des anti TNF α après un suivi correct de tous les autres thérapies selon les recommandations internationales. Ce qui fait que tous les patients de notre série passent, par voie systémique, à 100% par :

- salicylés
- corticoïdes
- immunosuppresseurs (azathioprine)
- quelques cures d'antibiotiques en cas de nécessité.

Dans notre étude on a pris 50% des cas sous ifx et 50% sous ada.

L'infliximab est le premier anti TNF α utilisé avec une proportion de 74% ⁽⁸²⁾

Alors que dans l'étude tunisienne de M.Ksiaa il y avait 12 cas sous ifx et 4 sous ada ⁽⁹¹⁾

Ces résultats montrent que le recours au Remicade est très marqué en cas de traitement de MC.

11. Les indications de la biothérapie en fonction de type de MICI:

Dans notre série, les indications de l'anti-TNF α sont de plus en plus les fistules (avec 50% des cas soit 5 malades) ; par contre la cortico-dépendance est de moindre indication.

La première étude tunisienne de M. Ksiaa a comme indications des anti TNF α ⁽⁹¹⁾ :

ifx	Ada
8 cas échec Imurel	1 cas échec Imurel
3 cas de corticorésistance	1 cas toxicité pancréatique
1 cas de toxicité hépatique	
	1 cas aplasie médullaire ⁽⁹¹⁾

Tandis que la deuxième étude tunisienne de Serguini et S.Karoui il y a 3 cas de résistance aux corticoïdes ⁽⁹⁴⁾.

12. Le traitement par IS :

Près de 80% de nos patients avaient une association IS-anti TNF α selon les recommandations internationales (dont leur efficacité est entre le 4^e et 6^e mois (180j))

Dans notre série, certains patients y sont soumis pendant une année.

Une efficacité a été prouvée chez 50% des patients sous l'association ifx-Imurel.

Le traitement concomitant par Imurel diminue le risque de rechute ⁽⁹¹⁾, et d'apparition d'HSI⁽⁹⁶⁾.

Les anti TNF α sont associés à une bonne tolérance et une bonne efficacité soutenus au long cours chez plus de la moitié des patients. ⁽⁹⁹⁾

13. Evolution de maladie sous anti-TNF α :

Tous les patients traités par anti TNF α ont eu une amélioration favorable de leurs maladie ; cette amélioration se présente par : arrêt de diarrhée, prise de poids et disparition des douleurs.

Dans notre série sept patients soit 70% ont eu une fermeture complète des fistules. Le Switch est constaté chez 3 patients. Mais a cause de la durée très courte de l'étude on a considéré dans notre travail que le changement d'un anti TNF α a un autre, comme un échec épidémiologique.

Dans l'étude tunisienne e M.Ksiaa : 4 patients sous ifx avaient une rechute après 8 mois ce qui a conduit a un traitement chirurgical et 1 cas sous ada présentait une poussée grave précoce après 4 mois de traitement ⁽⁹¹⁾

Dans l'étude publié dans JFHOD mars 2014 de C. Gagniere, L. Beaugerie on trouve après 14 mois de traitement 39 perte d'efficacité, 16 intolérances, 6 échecs primaires.

La reprise de l'infliximab chez des patients déjà traités par infliximab semble être une option thérapeutique efficace⁽⁹³⁾

La deuxième étude tunisienne de M. Serguini, S.Karoui a montré :

- 75% des malades ont une réponse favorable
- Les cas ayant la corticodépendance comme indication vue une amélioration après la 3^e perfusion
- Les patients présentant des MAP (fistules) 10/15 avaient une réponse positive : 8 cas diminution du nombre de fistules, 2 cas fermeture après la 2^e ou la 3^e perfusion ⁽⁹⁴⁾ .
- 2 cas de persistance des fistules précédentes
- 3 cas de réapparition des fistules dans les 4 mois⁽⁹⁴⁾ .

Selon l'étude de M.ALLEZ :

- Le taux de rechute à un an de traitement est de l'ordre de 50%.
- Les principaux facteurs prédictifs de rechute dans la MC sont :
 - L'absence de cicatrisation muqueuse
 - Augmentation du taux de CRP et calprotectine fécale. ⁽⁹⁹⁾

14. L'évolution de l'inflammation :

Le taux de CRP suivit chez un cas de notre série monte qu'au bout de 15 j et après la première injection celles ci se normalisent, nos résultat sont approximatives a celles de l'étude de G. Bouguen et D. Laharie qui ont trouvé que le taux initial médian de CRP a diminué de 14,5 mg/L à l'inclusion (IQR : 4,5 à 35) à 5,9 mg / L (IQR : 2-20) à la semaine 4. ⁽¹⁰⁰⁾

Les anti TNF α semblent être une très bonne thérapeutique touchant l'inflammation des malades ; l'action est immédiate au bout de 15j pour se normaliser totalement après un mois de traitement.

15. La durée d'apparition de l'efficacité sous anti TNF α :

La fermeture des fistules sous biothérapie est très marquée au bout de 200j (6 mois) après la première injection chez 70% des patients.

L'étude publiée dans la JFHOD mars 2013 par G. Bouguen et D. Laharie montre qu'a la quatrième semaine, 26 % des patients étaient en rémission clinique et 45 % présentait une réponse clinique⁽¹⁰⁰⁾.

16. Changement de traitement :

A cause de rupture temporaire de Remicade[®] 30% des patients ont bénéficié d'un Switch pour Humira[®], afin d'éviter l'échec thérapeutique.

Les raisons d'interruption des anti TNF α sont :

- Le cout du médicament.
- Les effets indésirables.
- Une intolérance légère a modérée.
- Le choix des patients. ⁽⁹⁹⁾

17. Les effets indésirables liées à l'anti TNF alpha :

Les anti TNF α ne semblent pas dénuer d'effets secondaires parce que 9 (90%) patients ont présenté des manifestations bien qu'ils soient bénins nous les avons recensées. La notification des effets indésirables a été faite d'après l'étude des dossiers patients, selon les faits rapportés par les patients lors de l'anamnèse avant chaque nouvelle perfusion. Les effets indésirables sous traitement ont été rapportés quelle que soit la pathologie pour laquelle les patients sont traités.

Les hommes semblent présenter comme EI des céphalées et des chute de cheveux ; tandis que 1/3 des femmes présentes des céphalées et les autres présentes des effets multiples.

On a remarqué aussi que le sexe féminin présente plus d'EI que le sexe masculin.

Ces EI sont essentiellement dermatologiques (éruptions cutanées locales, chutes des cheveux...) et hématologique. Les cas de myalgies, asthénie et douleurs articulaires sont moins fréquents et concernent 20% des patients. Cependant ces symptômes sont difficiles à distinguer des manifestations de la pathologie elle-même. Des épisodes d'infections virales ou bactériennes pendant l'inter cure ont été rapportés par 20% des patients traités (N=2). Ces épisodes ont régressé spontanément ou sous antibiothérapie.

Concernant l'étude de C. Duron et A.Buisson 80% des patients ont développés des EI. Cette étude nous a montré que l'âge ainsi que les antécédents familiaux, personnels, chirurgicaux, et allergiques ne sont pas des facteurs prédictifs des EI. Par contre un phénotype non sténosant, non perforant de la maladie de Crohn est un facteur de risque. ⁽⁹²⁾

Un Décès est survenu après la 2^e perfusion d'infliximab, selon l'étude tunisienne de M. Serguini et S.Karoui. ⁽⁹⁴⁾

Les anti TNF α sont parmi les traitements les plus lourd des MICI. Ils présentent souvent des EI mais avec une efficacité très grande.

17.1. Effet hématologique :

Dans notre série, on a signalé la présence marquée de l'anémie chez nos malades (50%); avec une prédominance chez les femmes (83.33%).

Remicade® semble être la cause de 60% des anémies, 60% des thrombopénies et 20% de pancytopénie. Par contre Humira® présente des chiffres moins importants.

A) Variation du taux d'hémoglobine en fonction du temps chez un patient sous biothérapie :

L'anémie semble chuter dès le 20^e j pour aboutir à un maximum dans le 50^e j.

B) Variation du taux des lymphocytes en fonction du temps chez un patient sous biothérapie :

Les lymphocytes semblent osciller au début de traitement. Une diminution importante peut survenir même après 2 mois de traitement.

C) Variation du taux de plaquettes en fonction du temps chez un patient sous biothérapie :

Les plaquettes chutent au 15^eme j après la 1^e injection jusqu'à 39000 pour se normaliser 1 mois après.

17.2. L'infection :

Dans notre série on a un seul cas d'infection soit 10% (de type fongique) qui a régressé spontanément ou sous antibiothérapie.

Une étude faite par la Mayo Clinic trouve 41/500 cas qui ont développé une pneumopathie, septicémie, abcès abdominal et ano périnéal avec 4 décès.

Et 11 cas d'infections et 2 décès pour l'étude faite par Stockholm. ⁽⁹⁶⁾

Ces résultats montrent que le bilan pré thérapeutique ainsi que la surveillance stricte des patients a permis de lutter contre les conséquences fatales des infections qui peuvent être envisager par un traitement immunosuppresseur ou par les anti TNF α .

Les infections sont quand même rares dans notre étude.

17.3. Manifestation dermatologiques :

Six patients inclus dans l'étude (soit 60%) ont manifesté des effets indésirables dermatologiques sous traitement par biothérapie, avec une proportion plus importante chez les femmes que chez les hommes (83.33% vs 25%).

Remicade® semble être la source des manifestations dermatologiques à 80% chez les femmes.

Par contre :

- L'étude publié dans la Tunisie médicale 2009 ne trouve qu'un seul cas de rash cutané après la 1^e perfusion⁽⁹⁴⁾.
- Parmi 206 patients 22% développent des signes cutanés essentiellement eczéma, psoriasis, pustules palmoplantaires dont 75% étaient traités par ifx
Atteinte des plis, chute des cheveux, chez les malades de crohn sous ifx

Ifx responsable de 45% des lésions très compliquées chez les malades, amène le plus souvent à l'arrêt de traitement⁽⁹⁵⁾

- Les rash cutanés sont plus fréquents chez les femmes dans l'étude de D. Laharie⁽⁹⁶⁾
- L'équipe belge de Louvain ont trouvé que 20% des patients ont présenté des manifestations dermatologiques.
- Dans le GETAID : une série de 85 cas (69 MC) ont développé une dermatose paradoxale sévère induite par anti TNF α dont 73% étaient des femmes qui avaient des antécédents personnels et familiaux de dermatoses inflammatoire⁽⁹⁶⁾.

17.4. Manifestation articulaire et musculaire:

Les douleurs articulaires et musculaires sont trouvés chez 4 cas soit 40% dans notre travail ; représentés essentiellement par Les myalgies, asthénie et douleurs articulaires par contre :

- M. Serguini et S.Karoui trouvent un seul cas dans leur série⁽⁹⁴⁾
- 7% des patients avec une fréquence féminine élevée dans la série d'A. Pariente⁽⁹⁶⁾.
- 21 cas (1.6%) ont présenté des manifestations articulaires dont 62% sont de sexe féminin. pour la série de D. Laharie⁽⁹⁶⁾

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

Les deux type de biothérapie incluse dans notre étude provoquent à des proportions égales des douleurs articulaires.

17.5 Hypersensibilité immédiate :

Les rougeurs au point d'injection étaient présentes chez 30% (3 cas) dont 40% des patients traités par ada et 20% par ifx. Les réactions lors de la perfusion sont fréquentes mais généralement bénignes dans tous les cas.

L'équipe belge de Louvain a trouve que :

ifx	ada
17% des réactions d'HSI après la 1 ^e perfusion	5% sous forme de douleurs et rougeur

Ces manifestations sont résolutive par corticoïdes et anti histaminiques. ⁽⁹⁶⁾

On remarque que l'apparition des réactions d'hypersensibilité se présente de même façon et fréquence chez les deux sexes.

Ce type de réaction est plus fréquents théoriquement ; mais on a pu réduire ces manifestations après éducation des personnels de santé dans notre service; ce qui se traduit par des pourcentages faibles.

Dans notre série on remarque que Humira[®] provoque toujours ces effets en proportion doublé par rapport au Remicade[®], cela peut être expliqué par la modalité d'administration de ce médicament par rapport à l'autre.

Donc les réactions d'HSI sont plus ou moins rares.

17.6. Les céphalées :

Cinq patients disent qu'ils souffrent de céphalées après l'injection du traitement. Elles sont présentes avec un sexe ratio (H/F) de 0.25 pour les malades de Crohn; et absence chez la malade de la CI. Ces résultats sont très élevés en comparant avec une étude faite dans le CHU de Grenoble de 2000 à 2008 et qui trouve seulement 4.4 %(9 cas) avait des céphalées. ⁽²⁸⁾

Ces effet secondaires apparaissent dans les 24H après l'injection, et persistent au maximum 48H.

On remarque que 60% des patients traités par Remicade[®] se plaignent de céphalées ; tandis que l'Humira[®] provoque seulement 40% d'effets.

Ces résultats sont approximativement identiques pour les deux traitements.

17.7. Nausée et vomissement :

Quatre patients (soit 40%) se plaignent de nausées et de vomissements, notre résultat semble être très élevé par rapport a l'étude de Anne-Flore MARTIN (4 (1.9%) cas de nausées vomissements) ⁽²⁸⁾. Cela peut être dû au nombre très réduit de notre série.

Dans cette série d'étude l'apparition des nausées et vomissements chez les malades de Crohn se présente avec un sexe ratio (H/F) de 0.33 ; et absence chez la malade de la CI.

L'effet de la biothérapie sur le tractus gastro-intestinal se manifeste fréquemment sous forme des nausées et vomissements ; avec une répartition égale entre les deux types de traitements chez nos patients.

17.8. Les frissons :

Dans notre série on a une variation de température qui se présente seulement chez les malades de Crohn avec une prédominance féminine de 83.33% un sexe ratio (H/F) de 20% (1/5).

La chute de température est visible à chaque injection mais redevient normale dans les jours suivants.

Par contre un seul cas de fièvre était trouvé dans l'étude tunisienne de M. Serguini et S.Karoui.

L'étude d'Anne-Flore MARTIN a trouvé quant a elle que l'apparition des fièvres était entre le 1^e et le 14^e j après la perfusion ⁽²⁸⁾.

17.9. Les réctorragies :

Le problème des réctorragies est aussi présent dans notre série, touchant deux femmes l'une sous Humira® et l'autre sous Remicade®.

Ce type d'EI nécessite une prise en charge immédiate.

17.10. Atteinte hépatique :

Ce genre de troubles hépatiques est survenu chez un seul cas.

L'élévation du taux des transaminases a été marquée à deux fois la normale après le switch ifx-ada. Tout est rentré dans l'ordre dans les semaines qui ont suivies.

VIII- Conclusion de l'étude:

La maladie de Crohn fait partie, avec la RCH des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).

- 1- L'évolution de la maladie de Crohn est très souvent imprévisible et sa morbidité est lourde.
- 2- L'Algérie a une incidence faible suite au gradient nord-sud.
- 3- L'essor des biothérapies a représenté une avancée thérapeutique majeure dans le traitement médicamenteux des formes sévères de MICI.
- 4- Le recours à la biothérapie est très rencontré chez les malades atteints de Crohn que ceux atteints de RCH.
- 5- Les résultats confirment que les MICI en général sont l'apanage de l'adulte jeune.
- 6- Les femmes sont plus sujettes aux formes compliquées.
- 7- La localisation Iléo-colique semble être la localisation de prédilection de la MC.
- 8- Il existe des formes familiales de MICI.
- 9- Les manifestations extradigestives sont très fréquentes.
- 10- Les formes fistulisantes de la maladie de Crohn sont fréquentes avec souvent des MAP.
- 11- Le traitement concomitant anti TNF et Imurel diminue le risque de rechute et d'apparition d'effets secondaires.
- 12- Les principaux facteurs prédictifs de rechute dans la MC sont :
 - L'absence de cicatrisation muqueuse
 - Augmentation du taux de CRP et calprotectine fécale.
- 13- Les anti TNF α semblent être une très bonne thérapeutique touchant l'inflammation des malades.
- 14- Les principaux résultats de cette étude en termes d'efficacité de la biothérapie ont montré que 70% des patients atteints de MC sont répondeurs au traitement d'entretien par infliximab ou adalimumab (selon les indices de best et fermeture des fistules).
- 15- Si l'efficacité et la tolérance des anti TNF sont actuellement bien démontrées, de nombreuses questions restent toujours en suspend (durée du traitement, associations médicamenteuses, stratégies thérapeutiques...)
- 16- L'évaluation de la tolérance de la biothérapie, par un recueil ouvert des effets indésirables a montré que 90% des patients étaient concernés.
- 17- Les femmes sont plus sujettes aux complications hématologiques.

- 18-** Le risque infectieux est à surveiller par des bilans réguliers.
- 19-** Les manifestations dermatologiques sont l'apanage des femmes.
- 20-** on a pu réduire les manifestations allergiques au point d'injection après éducation du personnel de santé dans notre service.
- 21-** Les céphalées apparaissent dans les 24H après l'injection, et persistent au maximum 48H.
- 22-** Les manifestations digestives sont plus marquées dans notre travail plus fréquents par traitement médical.
- 23-** L'affection hépatique reste comme dans les autres séries, rare ; elle est cytolytique.
- 24-** Les effets indésirables sont en général d'intensités différentes mais restent simples dans leur prise en charge.

IX- Recommandations :

Les effets secondaires ainsi décrits ici ne signifient toute fois pas qu'une personne manifesterait la totalité ou même une partie de ces symptômes dus au traitement, mais, la survenue de ceux-ci ne doit pas effrayer le médecin traitant car une bonne prise en charge est égale à une bonne connaissance des effets secondaires et pour chaque manifestation, il y'a une conduite à tenir dans le but de continuer le traitement des anti TNF alpha pour aboutir à une quiescence de la maladie. Pour cela, nous nous proposons quelques recommandations :

- 1- Ne pas retarder l'indication des anti TNF Alpha.
- 2- Eliminer une infection avant l'introduction du traitement.
- 3- Vaccination selon un calendrier bien codifié.
- 4- Toujours envisager un bilan pré thérapeutique.
- 5- Une surveillance biologique minutieuse.
- 6- Prévoir les complications immuno-allergiques avec une éducation du personnel de santé.
- 7- La durée du traitement est supérieure à deux ans au moins.
- 8- Surveillance au long cours : hématologique, dermatologique
- 9- Le traitement concomitant anti TNF et Imurel diminue le risque de rechute et d'apparition d'effets secondaires.
- 10- Il faut prévenir les atteintes hépatiques par des bilans réguliers.
- 11- On peut swicher de l'ada a l'infl ou vis versa
- 12- On peut reprendre le même traitement après l'arrêt de celui-ci
- 13- Les principaux facteurs prédictifs de rechute dans la MC sont :
 - L'absence de cicatrisation muqueuse
 - Le sexe féminin
 - Augmentation du taux de CRP et calprotectine fécale.
- 14- Avant de conclure à un échec, il faut s'assurer que le traitement a été régulièrement pris à une posologie adaptée.

Pour terminer, nous dirons :

Une bonne prise en charge du traitement = gestion des effets secondaires

Pour cela, il est nécessaire de faire :

- Une bonne éducation des malades.
- Un bon suivi.
- Un bon soutien des malades (infirmiers et psychologues).
- Réunir une équipe pluridisciplinaire : gastro-entérologue, hématologue, dermatologue, et surtout inclure le pharmacien qui peut être d'un apport considérable.

REFERENCES :

- 1) **Dr. Charles N. Bernstein (président, Canada), Prof. Michael Fried (Suisse), Drs. J.H. Krabshuis (France), Prof. Henry Cohen (Uruguay), Prof. Suleiman Fedail (Soudan), Dr. Richard Gearry (Nouvelle Zélande) ,Prof. K.L. Goh (Malaysia) ,Prof. Saheed Hamid (Pakistan), Dr. Aamir Ghafor Khan (Pakistan), Drs. A.W. LeMair (Pays Bas), Prof. P. Malfertheiner (Allemagne), Prof. Qin Ouyang (Chine), Prof. J.-F. Rey (France) ,Dr. Ajit Sood (Inde) ,Prof. Flavio Steinwurz (Brésil), Dr. Ole Thomsen (Danemark) ,Dr. Alan Thomson (Canada), Dr. Gillian Watermeyer (Afrique du Sud) ,Prof. Jean-Jacques Gonvers (Suisse) ;**
Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale ;
World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 2009:2,1-6.
- 2) **S. Rostaing-Rigattieri, B. Dang-Vu, G. Lenclud, J. Guérin ;**
Conduite à tenir face à une douleur abdominale chronique ;
UMC Gastro-entérologie 2010 : 9 ,118-120.
- 3) **J.-P. HUGOT, J.-P. CÉZARD, J. VIALA;**
Biothérapies dans les maladies inflammatoires de l'intestin 2009 : 1,4-6.
- 4) **Dr. Robert Geursen, Bill Kirkness, Dr. Jean-Marie Muschart et Marie-Claire Pickaert ;**
Des médicaments au service de l'humanité 2009 :1,7-9.
- 5) **fondation canadienne de la santé digestive ;**
Comprendre les maladies inflammatoires de l'intestin (mii) 2011 :1, 5-12
- 6) **Professeur Saadi Berkane**
La maladie de Crohn, pathologie, symptômes, diagnostics et moyens préventifs
Santé mag ; 2012 : 46,87-97
- 7) **Judy H Cho ;**
Inflammatory bowel disease: Genetic and epidemiologic considerations
World Journal of Gastroenterology ; 2008 :238 ;88-91.
- 8) **Pascal Frei, Luc Biedermann, Gerhard Rogler;**
Maladie de Crohn et colite ulcéreuse – l'essentiel pour les non-gastro-entérologues ;
Forum Med Suisse 2011 : 718 , 15-25
- 9) **T. Hammada, M. -C. Lemdaoui, F. Boutra, D. Zoughailech, H. Asselah;**
Aspects épidémiologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans une population algérienne Journal Africain d'Hépatologie-Gastroentérologie, 2011: 2, 40-42.
- 10) **Anne-Flore MARTIN ; Aline TROILLARD ;**
Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI ;
Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie 2009 :15,7-11

-
- 11) Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A.**
Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases.
Gastroenterology 2011; 140
- 12) Gérard Schénowitz ;**
Les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
Livret d'information 2007 : 10,1-10
- 13) Blandine de Singly ; Marie Cumus ;**
Hépatogastro-entérologie;
ECN flash 2008: 46,17-19
- 14) P Marteau, R Jian ;**
Maladie de Crohn
Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, AKOS Encyclopédie Pratique de
Médecine, 2011 :1,85-123
- 15) Corinne Gower-Rousseau**
Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en France : apport du
registre EPIMAD
Thèse de doctorat 2012 :17,3-9
- 16) Dr Jean-Daniel Baillargeon**
La maladie de Crohn
Passeportsanté 2010 : 2 ; 5-10
- 17) Bernard FLOURIE**
Facteurs environnementaux au cours des MICI ; 2012 : 1 ;12-25
- 18) Dr Jacques Allard ;**
Rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) ;
Passeportsanté ,2010 : 4 ; 48-50.
- 19) Pierre Desreumaux, Directeur de l'Unité Inserm 995 (Lille), Equipe "Maladies
inflammatoires digestives : physiopathologie et développement de cibles
thérapeutiques".**
Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) 2010 :1 ;35-41
- 20) Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de
Langue française ;**
Item 118 : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique,
Module 8(poly-immunologie) ; 2010 :239,17-21.
- 21) S. RabhiL. Tahiri H. Baybay, F.Z. Mernissi, T. Harzy, W. Bono ;**
Manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
Espérance Médicale Mars 2011 • Tome 18 ;169 :10-15
-

- 22) Xavier Roblin, Arnaud Fluttaz, Johanna Pofelski, Alix Martin;**
Manifestations extradiigestives dans les MICI
Mini-revue ; Hépatogastro, vol. 14, n°6, 2007 ; 459 : 19-22.
- 23) Patrick Faure ;**
Manifestations et complications extra digestives dans les MICI
MICI mémo Décembre 2012 ; 1-2.
- 24) Haute Autorité de Santé ;**

Rectocolite hémorragique évolutive ;
Guide - affection de longue durée, 2008 ; 6 :12-30
- 25) B. Weill , F.Batteux**
Item 118 : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique
Immuno-pathologie et réactions inflammatoires-deboeck 2007 ; 136 :41-45
- 26) Haute Autorité de Santé ;**
Maladie de Crohn,
Guide - affection de longue durée, 2008 ; 6-7:18
- 27) www.CDHF.ca**
COMPRENDRE LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN (MII)
1,2 :46-48,1-21
- 28) Anne-Flore MARTIN**
THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN
PHARMACIE
Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI 2009 ; 29,30 :7-14-16-23,
1-10
- 29) Dr. Charles N. Bernstein et ses collègues**
World Gastroentérologie Organisation Global Guidelines
Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale
juin 2009 ; Tableau : 6 page13 ,7page14
- 30) S. Naveau, A.Balian, G.Perlemuter**
CDU_ HGE .Chap08
Item 118 – Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique 2009 ; 5 :7-21
- 31) Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de
Langue française**

Item 118 : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

MODULE 8 POLYCOPIE2011 ; 12 :1-11
- 32) Professeur Jacques FOURNET**

Corpus Médical– Faculté de Médecine de Grenoble

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ,2003 ; 2 ,3,5 :33-40,1-5,1-13

33) Dr Cabasset

UF : affections digestives ; Les pathologies en digestif

Maladie inflammatoires chroniques de l'intestin (mici), 2007 ; 4 : tableau

34) Réjean Dubé, Claude Thibault

Les maladies inflammatoires intestinales
Système digestif, 2007, 86 : 14-18.

35) Abderrahim Oussalah, Laurent Peyrin-Biroulet ;

What are therapeutic goals for IBD in 2009?
Hépto-Gastro, vol. 16, 2009, 8.

36) Xavier roblin,

Prise en charge thérapeutique des MICI : menu fixe ou à la carte ?
Hépto-gastro, vol. 16, numéro special, 2009, 7: 6-8

37) J.-p. Hugot, j.-p. Cézard, j. Viala

Biothérapies dans les maladies inflammatoires de l'intestin, 2009, 36 : 25-40.

38) P. Marteau, A. Chauvin, V. Ozenne,

Actualités thérapeutiques MICI, 2012, 4 : 1-9.

39) Mathurin Kowo, David Laharie

Les salicylés : quoi de neuf en 2008
Mini-revue, 2008, 465 : 15-34.

40) L. BEAUGERIE,

Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) : quelle place pour les
traitements conventionnels? 2008, 1 : 35-60

41) GETAID

Les dérivés aminosalicylés,
Fiche d'information, 2008, 1 : 10-15.

42) J. Coelho, P. Marteau ;

Place des 5-ASA dans le traitement des maladies inflammatoires cryptogénétiques de
l'intestin
Post'U (2009), 79-80 : 74-15.

43) The Crohn's & Colitis Foundation of America,

AMINOSALICYLATES ;
Information resource 2013, 2: 15-20.

44) Dr Jean-Daniel Baillargeon

Maladie de Crohn et RCUH
www.passeportsante.net, 2010, 5 : 16-18

45) Catherine Prost Squarcioni

Centre de Références Maladies Rares NET-DBAI-IDF Hôpital Saint Louis
Prévention des complications de la corticothérapie générale; 1, 3 : 1-4, 10-32, 6-36

46) Bouhnik Y, Rambaud JC, Marteau P *et al*

Les corticoïdes
Les MICI : la maladie de Crohn et la RCH 2009 ; 3, 4 : 1-58, 1-18

47) Dr Bruno Laviolle

Les anti-inflammatoires stéroïdiens 2007

- 48) Docteur Martine DUCLOS**
Les dangers des corticoïdes 2006 ; 16, 17,18 : 3-16,1-24,1-6
- 49) COFER, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie**
Module 8
Item 174 : Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens 2011 ; 6, 7, 8, 9,13 :13-34,1-33,1-31,1-2,6-12
- 50) GETAID**
Les corticoïdes 2008 ; 1 :7-45
- 51) Ph. MARTEAU, R. JIAN**
Immunosuppresseurs et MICI : quand et comment les débiter 2005 ; 49,50 :3-49,1-51
- 52) <http://www.admed.ch>**
Dosages des immunosuppresseurs par méthode LC-MS/MS 2011 ; 1 :1-7
- 53) Dre S. Paiano**
www.immunologie-allergologie-paiano.ch Juin 2012
Les immunosuppresseurs 2012 ; 1,2 :3-37,1-17
- 54) Dominique LARREY**
hepatotoxicite des immunosuppresseurs conduite diagnostique 2007 ; 15, 14,15 :15-25,27-34,1-14.
- 55) Patrick Faure**
Mici mémo
Vaccinations et MICI sous immunosuppresseurs 2010 ; 1 :1-22
- 56) Union Nationale des Pharmacies de France.**
Traitement par immunosuppresseur 2010 ; 3 ,4 :15-20,1-16
- 57) KAWAI T, COSIMI AB, SPITZER TR, TOLKOFF-RUBIN N, SUTHANTHIRAN M, et coll.**
Optimisation des traitements immunosuppresseurs
Transplantation d'organes – Quelles voies de recherche 2008, 97 :19-23
- 58) 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, 2010, 11 : 74-91.
- 59) Dominique LARREY**
Hépatotoxicite des immunosuppresseurs Conduite diagnostique, 2007, 13 :3-10.
- 60) NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)**
La maladie intestinale inflammatoire et la nutrition, 2010, 1 :41-47.
- 61) Marty Cutler, Kevin W. Glasgow, M.D**
L'impact des MICI au canada rapport final et recommandations de 2012
SECTION 2 : CONTEXTE ; 20 :43-46
- 62) Commission MICI du CREGG**
Maladies inflammatoires chroniques intestinales2007
La place de la chirurgie ; 58 :1-10

- 63) Caroline Hatwell, Léon Maggiori, Frédéric Bretagnol, Yves Panis**
Chirurgie des MICI
La chirurgie laparoscopique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : faisabilité et avantages 2010 ; 6 :1-5
- 64) Drs Xavier Puéchal ; Emmanuelle Dernis**
Parcours de bon usage anti-TNF α
Guide à l'usage des professionnels de santé 2012 ; 7 :2-4
- 65) Dr Xavier Puéchal ;**
Parcours de bon usage anti-TNF α
Guide à l'usage des professionnels de santé 2008 ; 6 :15-20
- 66) A. Bourreille, D. Constantini**
Post'U (2012) 125-128
Utilisation des anticorps anti-TNF- α dans la prise en charge des patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) 2012 ; 125 :15-29
- 67) Jean SIBILIA ; Christelle SORDET**
Les biothérapies : des immunothérapies ciblées dans les affections inflammatoires ; 2004 ; 1 :8-33
- 68) Xavier Puéchal, Emmanuelle Dernis**
Parcours bon usage anti TNF alpha
Guide à l'usage des professionnels de santé prenant en charge des patients traités par anti TNF alpha, 2012 , 16-17 :16-23,1-16
- 69) GETAID 2009.**
Fiches du GETAID pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
L'infliximab ; 2009, 1 :10-14.
- 70) D. Arniaud**
Conseils aux patients traités par REMICADE, 2009, 3 :4-6
- 71) B. Livideanu ; Paul C.**
L'Infliximab (Remicade) ; 2008, 1 :4.
- 72) Vidal 2013.**
- 73) Haute autorité de santé**
Commission de la transparence
REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion boîte de 1 flacon
2012, 3 :1-27,4 :31-32
- 74) Résumé des caractéristiques du produit REMICADE**
2-3 :22-40,1-3
22 :18-20
- 75) Haute autorité de santé**
Guide – affection de longue durée
Maladie de Crohn Mai 2008, 11 :33
- 76) L'engagement d'Abbott en immunologie**
HUMIRA® (adalimumab), le 1er anti-TNF α 100% humain recombinant permet une rémission rapide et durable de la maladie de Crohn
Communiqué de presse, Rungis 10 janvier 2008 ; 1 :5-10

77) Haute autorité de santé

Fiche d'information thérapeutique HUMIRA
Laboratoire AbbVie 2012 ; 1-2 :10-22,1-24

78) Résumé des caractéristiques du produit Humira

18:36-39
42 :25-35
189 :39-43

79) Guillaume Bonnaud

Hegel Vol. II N° 3 – 2012
Les situations difficiles de tolérance sous Anti-TNF, 2012 ;
23 :1-32
24 :17-28
25 :1-26

80) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Référentiels de bon usage ANTI-TNFs Infliximab Etanercept Adalimumab 2012
15 :26-29
17 :7-13

81) Docteur Laurent Peyrin-Biroulet

Indications, effets indésirables des anti-TNF α et mesures preventives
www.afssaps.sante.fr 2008, 9:12-14

82) MELCHIOR Chloé

Etude rétrospective de l'efficacité des traitements anti-TNF α et des stratégies
d'optimisation dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE 2013 ,11 :29-31,12 :1-9

83) Thao Pham, Hervé Bachelez, Jean-Marie Berthelot, Jacques Blacher, Yoram Bouhnik, Pascal Claudepierre, Arnaud Constantin, Bruno Fautrel, Philippe Gaudin, Vincent Goeb, Laure Gossec, Philippe Goupille, Séverine Guillaume, Eric Hachulla, Isabelle Huet, Denis Jullien, Odile Launay, Marc Lemann †, Jean-François Maillefert, Jean-Pierre Marolleau, Valérie Martinez, Charles Masson, Jacques Morel, Luc Mouthon, Stanislas Pol, Xavier Puéchal, Pascal Richette, Alain Saraux, Thierry Schaefferbeke, Martin Soubrier, Anne Sudre, Tu Tran, Olivier Vittecoq, Daniel Wendling, Xavier Mariette, Jean Sibilia.

Bilan pré-thérapeutique
Fiches pratiques 2010,13 :4-16 ; 160-161 :10-28

84) Pierre-Etienne BORD, Marc BRUN, Michel BOUGNOL, Denis CONSTANTINI, Denis CORCOS, Philippe DUBOIS, Philippe FALLOURD, Michel GOMPEL, Hani HOBALLAH, Franck IGLICKI, Patrick LEVY, Bernard LJUNGGREN, Marie-Pierre PINGANNAUD, Jean ROGER, Gilbert TUCAT, Luc VANDROMME.

Maladies inflammatoire chronique de l'intestin
www.afa.asso.fr 2007,96 :11-18

85) Vincent Goëb, Marc Ardizzone, Laurent Arnaud, Jérôme Avouac, Athan Baillet , Alexandre Belot, Béatrice Bouvard, Pascal Coquerelle, Sabrina Dadoun, Alain Diguët, David Launay, Danielle Lebouc, Pierre Loulergue, Sophie Mahy, Pascal Mestat, Gaël Mouterde, Benjamin Terrier , Coralie Varoquier, Mathieu Verdet, Xavier Puéchal, Jean Sibia

Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française
Elsevier Masson 2013, 460 :9-15

86) Pr B.Arbaoui,F.Dib

Maladies inflammatoires du colon dans la wilaya de Tlemcen (étude de recherche sur 2 ans) 2012-2013

87) Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M.

Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease.

J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 44:265-7.

88) Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, Mayer L, Regueiro C, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Schreiber S, Targan S, Travis S, Vermeire S.

American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21- 23, 2006.

Gastroenterology 2007;133: 312-39.

89) Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud J, et al.

Etude STORI infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: interim analysis of a prospective cohort study. 2008.

90) Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Van Assche G, Hoffman I, et al.

Long-term outcome of treatment with infliximab in 440 Crohn's disease patients: results from a single center cohort. Gastroenterology 2007; 132, suppl II:A145.

91) M. Ksiai

CHU Sahloul Tunisie

Etude tunisienne publiée au 17^e congrès national mars 2013.

92) C. Duron,A.Buisson ;

Etude des facteurs prédictifs des survenue d' evenement indesirable précoce lors de perfusion d'infliximab 2008-2013

93) C. Gragniere, L. Beaugerie.

JFHOD mars 2014 .Paris

Reprise de l'infliximab après échecs successifs de l'infliximab et adalimumab dans les MC .

94) M. Serguini, S.Karoui ;

Traitement de la MC par infliximab a propos de 20 cas.

La Tunisie médicale 2009 vol 87(n^o 9) 579-582.

95) Dr Sébastien Buch , lille

Vidéo digest 2011 paris

Lésions cutanés induites par anti TNF α

96) D. Laharie

Tolérance aux biothérapies.

97) A.Pariente

Infliximab et MICI : efficacité et complication

Revue de praticien medecine generale 2004

98) M.Doubremelle , A.Bourelle

SHGE .CHU. Hôtel Dieu.

TRAITEMENT de MC par anti TNF α (infliximab), résultat d'une etude multicentrique et rétrospective 2002

99) M.ALLEZ

Comment prendre en charge un malade en perte de réponce aux anti TNF α SGE hopital Saint Louis FMC-HGE mars 2014 : 57.

100) G. Bouguen, D. Laharie ,S. Nancey ,X. Hébuterne , B. Flourié , J. Filippi ;

Efficacité et tolérance de l'adalimumab 80 mg hebdomadaire dans la maladie de Crohn : résultats d'une étude prospective, multicentrique
JFHOD mars 2013.

ANNEXE 1 : FICHE D'EXPLOITATION

Grille de recueil des données des patients atteints de MICI

Nom : Prénom :

Date de naissance :/...../..... Sexe :

Poid :

PROFIL DE PATIENT**1. MICI**

Ancienneté de la maladie :

Type de MICI :

Nombre de poussées le plus récent :

Localisation

- oestro-gastro-duodénale

Jéjunum : proximal distalIléon : proximal distalColon: caecum, sigmoïde, rectum, droit, transverse, gauche

- ano-périnéale

 Ulcération ; sténose ; fistules**Phénotype** sténosant perforant inflammatoire mixte**tares médicales**.....
.....
.....

tares chirurgicales

.....
.....
.....
.....

Manifestations extradigestives : oui non

- Articulaires
- Cutanées
- Neurologique
- Hématologiques
- Oculaires
- Rénales
- Hépatiques
- Cardiaques
- Autres

Manifestations ano-périnéales :

Fissures ; fistules ; hémorroïdes ; abcès .

ATCD familiaux

.....
.....

ATCD personnels

.....
.....

THERAPEUTIQUE ET SUIVI

1. Initiation du traitement par anti-TNF

Indications :

Cortico-dépendance ; fistules ; pas de réponse sur

immunosuppresseurs ; autres

Anti-TNF :

Date d'initiation :...../...../.....

Schéma thérapeutique :

Durée :

2.Evolution :

Fermeture des fistules

Amélioration de la maladie

3. EI : oui non

Lesquel(s) :

.....
.....
.....
.....

4. Complications :

.....
.....
.....

5. Traitement associé pour MICI : oui non

Lequel(s) :

.....

Date de début :/...../.....

Dose :

EI : oui non

Lequel(s) :

.....

6. Autre(s) traitement(s) : oui non

Lequel(s) :

Date de début :/...../.....

Dose :

EI : oui non

Lequel(s) :

7. surveillance :

date							
Hb							
Ht							
Pq							
GB							
Vs							
CRP							

Glycemie :

Protides :

Albumine :

Trans-aminases :

TGO :

TGP :

AUTRES :

ANNEXE 2 : CHECK-LIST SYSTEMATIQUE DES ANTECEDENTS

Check list

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

GETAID

Nom du patient :

Date :



LES MESURES INDISPENSABLES

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

LES MESURES RECOMMANDÉES

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

Références :

1. JF Rahier et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009;3(2):47-91
2. Résumé des caractéristiques du produit Rémicade®.
3. Résumé des caractéristiques du produit Humira®.
4. Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNFalpha. AFFSAPS (juil et 2005).
5. Test de détection de la production d'IFN γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Haute Autorité de santé/Service évaluation des actes professionnels./Décembre 2006.
6. Recommandation concernant la grippe H1N1 au cours des MICI (10 novembre 2009). GETAID/SNFGE.
7. Actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur l'utilisation des vaccins pancréatiques conjugués contre le virus grippal A(H1N1)v. 28 Octobre 2009; Haut Conseil de la santé publique.
8. www.lecrat.org

**ANNEXE 3 : INDEX D'ACTIVITE CLINIQUE D'HARVEY-BRADSHAW POUR
LES MC**

	Valeur
Bien être général <ul style="list-style-type: none"> • Bon = 0 • Moyen = 1 • Médiocre = 2 • Mauvais = 3 • Très mauvais = 4 	
Douleurs abdominales <ul style="list-style-type: none"> • Absentes = 0 • Faibles = 1 • Moyennes = 2 • Intenses = 3 	
Selles liquides : Nombre/jour	
Masse abdominale <ul style="list-style-type: none"> • Absente = 0 • Douteuse = 1 • Certaine = 2 • Certaine avec défense 	
Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale : 1 point par item présent	
Score (= somme)	

Score < 4 : maladie inactive

Score compris entre 4 et 12 : maladie active

Score supérieur à 12 : maladie active très sévère

ANNEXE 4 : TABLEAU COMPARATIVE DES EI SELON VIDAL 2013.

fréquence	Effets indésirables	
	HUMIRA®	REMICADE®
<i>Infections et infestations</i>		
Très fréquent	Infections des voies respiratoires (y compris infection des voies respiratoires basses et infection des voies respiratoires hautes, pneumonie, sinusite, pharyngite, rhinopharyngite et pneumonie herpétique)	Infection virale (telle que grippe, infection par le virus de l'herpès)
Fréquent	Infections systémiques (y compris sepsis, candidose et grippe), infections intestinales (y compris gastroentérite virale), infections cutanées et des tissus mous (y compris panaris superficiel périunguéal, cellulite, impétigo, fasciite nécrosante et zona), infections de l'oreille, infections buccales (y compris herpès, herpès buccal et infections dentaires), infections des organes de reproduction (y compris mycose vulvo-vaginale), infections des voies urinaires (y compris pyélonéphrite), infections fongiques, infections articulaires	Infections bactériennes (telles que sepsis, cellulite, abcès)
Peu fréquent	Infections neurologiques (y compris méningite virale), infections opportunistes et tuberculose (y compris coccidioïdomycose, histoplasmosse et infections à Mycobacterium avium complex), infections bactériennes, infections oculaires, diverticulite	Tuberculose, infections fongiques (par exemple candidose)
rare		Méningite, infections opportunistes (telles qu'infections fongiques invasives [pneumocystose, histoplasmosse, aspergillose, coccidioïdomycose, cryptococcose, blastomycose], infections bactériennes [mycobactérie atypique, listériose, salmonellose] et infections virales [cytomégalovirus]), infections parasitaires, réactivation de l'hépatite B
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</i>		
Fréquent	Cancer de la peau à l'exclusion du mélanome (y compris carcinome basocellulaire et carcinome malpighien spino-cellulaire), tumeur bénigne	
Peu fréquent	Lymphome, tumeurs des organes solides (y compris cancer du sein, du poumon et de la thyroïde), mélanome	
Rare	Leucémie	Lymphome, lymphome non hodgkinien, maladie de Hodgkin, leucémie, mélanome

Indéterminé	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T, carcinome à cellules de Merkel (carcinome neuroendocrine cutané)	Lymphome T hépatosplénique (principalement chez les adolescents et jeunes adultes atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique), carcinome à cellules de Merkel.
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		
Très Fréquent	Leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose), anémie	
Fréquent	Leucocytose, thrombocytopénie	Neutropénie, leucopénie, anémie, lymphadénopathie
Peu Fréquent	Purpura thrombopénique idiopathique	Thrombocytopénie, lymphopénie, lymphocytose
rare	Pancytopénie	Agranulocytose, purpura thrombopénique thrombotique, pancytopénie, anémie hémolytique, purpura thrombopénique idiopathique
<i>Affections du système immunitaire</i>		
Fréquent	Hypersensibilité, allergies (y compris allergie saisonnière)	Réactions allergiques du système respiratoire
Peu Fréquent	Sarcoïdose	Réaction anaphylactique, syndrome lupique, maladie sérique ou réaction de type réaction sérique
rare	Anaphylaxie	Choc anaphylactique, vascularite, réaction de type sarcoïdosique
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		
Très Fréquent	Augmentation du taux de lipides	
Fréquent	Hypokaliémie, augmentation de l'acide urique, taux anormal de sodium dans le sang, hypocalcémie, hyperglycémie, hypophosphatémie, déshydratation	
<i>Affections psychiatriques</i>		
Fréquent	Troubles de l'humeur (y compris dépression), anxiété, insomnie	Dépression, insomnie
<i>Affections du système nerveux</i>		
Très Fréquent	Céphalées	Céphalée
Fréquent	Paresthésies (y compris hypoesthésie), migraine, compression des racines nerveuses	Vertiges, étourdissement, hypoesthésie, paresthésie
Peu Fréquent	Accident vasculaire cérébral, tremblements, neuropathies	Convulsions, neuropathie
rare	Sclérose en plaques, affections démyélinisantes (par exemple névrite optique, syndrome de Guillain-Barré)	Myélite transverse, atteintes démyélinisantes centrales (telles que sclérose en plaques et névrite optique), atteintes démyélinisantes périphériques (telles que syndrome de Guillain-Barré, polynévrite démyélinisante chronique inflammatoire et neuropathie multifocale motrice)
<i>Affections oculaires</i>		
Fréquent	Troubles visuels, conjonctivite, blépharite, gonflement des yeux	Conjonctivite
Peu Fréquent	Diplopie	Kératite, oedème périorbital, orgelet

<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>		
Fréquent	Vertiges	
Peu Fréquent	Surdité, acouphènes	
<i>Affections cardiaques</i>		
Fréquent	Tachycardie	Tachycardie, palpitations
Peu fréquent	Infarctus du myocarde ;arythmies, insuffisance cardiaque congestive	Insuffisance cardiaque (apparition ou aggravation), arythmie, syncope, bradycardie
rare	Arrêt cardiaque	Cyanose, épanchement péricardique
<i>Affections vasculaires</i>		
Fréquent	Hypertension, bouffées de chaleur, hématomes	Hypotension, hypertension, ecchymoses, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices
Peu Fréquent	Anévrisme aortique, occlusion vasculaire, thrombophlébite	Ischémie périphérique, thrombophlébite, hématome
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		
Très fréquent		Infection des voies respiratoires hautes, sinusites
Fréquent	Asthme, dyspnée, toux	Infection des voies respiratoires basses (telle que bronchite, pneumonie), dyspnée, épistaxis
Peu Fréquent	Embolie pulmonaire, maladie pulmonaire interstitielle, broncho-pneumopathie chronique obstructive, pneumopathie, épanchement pleural	œdème pulmonaire, bronchospasme, pleurésie, épanchement pleural
Rare	Fibrose pulmonaire	Pneumopathie interstitielle (incluant une maladie rapidement progressive, une fibrose pulmonaire et pneumopathie)
<i>Affections gastro-intestinales</i>		
Très Fréquent	Douleurs abdominales, nausées et vomissements	Douleur abdominale, nausée
Fréquent	Hémorrhagie gastro-intestinale, dyspepsie, reflux gastro-oesophagien, syndrome de Gougerot-Sjögren	Hémorrhagie gastro-intestinale, diarrhée, dyspepsie, reflux gastro-oesophagien, constipation
Peu Fréquent	Pancréatite, dysphagie, oedème du visage	Perforation intestinale, sténose intestinale, diverticulite, pancréatite, chéilite
Rare	Perforation intestinale	
<i>Affections hépatobiliaires</i>		
Très fréquent	élévation des enzymes hépatiques	
Peu fréquent	Cholécystite et lithiase biliaire, stéatose hépatique, hyperbilirubinémie	Fonction hépatique anormale, transaminases élevées
Rare	Hépatite, réactivation d'hépatite B, hépatite auto-immune	Hépatite, lésions hépatocellulaires, cholécystite
Indéterminé	Insuffisance hépatique	Hépatite auto-immune, jaunisse

<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		
Très Fréquent	Rash (y compris éruption exfoliative)	
Fréquent	Aggravation ou apparition d'un psoriasis (y compris psoriasis pustulaire palmoplantaire), urticaire, ecchymoses (y compris purpura), dermatite (y compris eczéma), onychoclasie, hyperhidrose, alopecie, prurit	Apparition nouvelle ou aggravation de psoriasis, y compris atteinte pustuleuse de psoriasis (essentiellement palmo-plantaire), urticaire, rash, prurit, hypersudation, sécheresse cutanée, dermatite fongique, eczéma, alopecie
Peu Fréquent	Sueurs nocturnes, cicatrice	Éruption bulleuse, onychomycose, séborrhée, rosacée, papillome de la peau, hyperkératose, pigmentation anormale de la peau
Rare	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, angioedème, vascularite cutanée	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, furonculose
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>		
Très Fréquent	Douleurs musculosquelettiques	
Fréquent	Spasmes musculaires (y compris augmentation de la créatine phosphokinase sérique)	Arthralgie, myalgie, dorsalgie
Peu Fréquent	Rhabdomyolyse, lupus érythémateux disséminé	
Rare	Syndrome type lupus	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		
Fréquent	Insuffisance rénale, hématurie	Infection du tractus urinaire
Peu Fréquent	Nycturie	Pyélonéphrite
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		
Très Fréquent	Réaction au site d'injection (y compris érythème au site d'injection)	Réactions liées à la perfusion, douleur
Fréquent	Douleur thoracique, oedème, fièvre	Douleur thoracique, fatigue, fièvre, réactions au site d'injection, frissons, oedème
Peu Fréquent	Inflammation	Mauvaise cicatrisation
Rare		Lésions granulomateuses
<i>Investigations</i>		
Fréquent	Troubles de la coagulation et troubles hémorragiques (incluant un allongement du temps de céphaline activé), positivité aux auto-anticorps (y compris aux anticorps anti-ADN double brin), augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase	
Peu Fréquent		Auto-anticorps positifs
Rare		Anomalies des fractions du complément
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>		
Fréquent	Mauvaise cicatrisation	

RESUME :

Les MICI sont des pathologies digestives chroniques, fréquentes, graves et invalidantes représentées par la maladie de Crohn, la RCH et les colites inclassées.

L'objectif de notre travail a été de déterminer de manière prospective le devenir des patients suivis pour une MICI sous anti-TNF (anticorps monoclonaux chimériques) au CHU de Tlemcen, et d'analyser l'efficacité et les risques de ces traitements représentés essentiellement par L'infliximab et l'adalimumab, qui font partie depuis quelques années de l'arsenal thérapeutique des MICI. Les anti TNF sont en fait un traitement de seconde ligne de la maladie, puisqu'ils sont indiqués dans des situations particulières telles que les formes réfractaires aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs et les formes fistulisantes. Ils sont des médicaments relativement récents, coûteux, disponible en Algérie depuis 2004. Leurs effets secondaires sont de mieux en mieux connus. Le principal est représenté par la possibilité de la réactivation d'une tuberculose latente; ce point étant très important à considérer en Algérie, en raison de l'endémicité de la tuberculose dans notre pays.

Notre étude a été réalisée sur une dizaine de patients et l'efficacité des anti-TNF a été prouvée dans 70% des cas. Les effets indésirables sont retrouvés chez 90% des patients, mais d'innocuité faible n'obligeant pas à interrompre le traitement.

Mots-clés :

MICI- Anti-TNF- infliximab- adalimumab- maladie de crohn-rectocolite hémorragique- Stratégie- efficacité- effets indésirables.

SUMMARY:

IBD is a common, serious and disabling chronic digestive disease, represented by Crohn's disease, ulcerative colitis and indeterminate colitis.

The aim of our study was to prospectively determine the outcome of patients followed for an IBD under anti -TNF (chimeric monoclonal antibody) at the University Hospital of Tlemcen, and analyze the effectiveness and risks of these treatments represented essentially by infliximab and adalimumab , which are part of the past few years the armamentarium of IBD. Anti TNF are actually a second-line treatment of the disease, they are listed in special situations such as refractory to corticosteroids and immunosuppressive forms and ulceratives forms. They are relatively new drugs, expensive, available in Algeria since 2004. Their side effects are better known. The principal is represented by the possibility of reactivation of latent tuberculosis; this is very important to consider in Algeria, because of the endemicity of tuberculosis in our country.

Our study was performed on ten patients and the efficacy of anti -TNF was demonstrated in 70 % of cases. Adverse effects were found in 90% of patients, but low safety not requiring discontinuing the treatment.

Keywords:

IBD, Anti-TNF, infliximab, adalimumab, Crohn's disease, ulcerative colitis, Strategy effectiveness, side effects.

ملخص:

يعتبر مرض التهاب الأمعاء المزمن من الأمراض المستعصية و المزمنة في الجهاز الهضمي ، ويتمثل في مرض كرون والتهاب القولون التقرحي.

الهدف من دراستنا هو تحديد فعالية و مخاطر العلاجات البيولوجية، التي تتمثل أساسا في إينفليكسيمب و أداليموماب، للحد من هذا النوع من الأمراض على مستوى المستشفى الجامعي لتلمسان. مضادات TNF α هي في الواقع علاج المستوى الثاني من المرض. فهي عقاقير جديدة نسبيا، ومكلفة ، والمتاحة في الجزائر منذ عام 2004. آثارها الجانبية معروفة نسبيا حيث يتمثل الخطر الرئيسي في إمكانية تنشيط السل الكامنة؛ وهذا مهم جدا بسبب توطن مرض السل في بلادنا.

لقد أجريت الدراسة على عشرة مرضى لدينا و قد أظهرت فعالية مضادات TNF في 70 ٪ من الحالات و تم العثور على آثار جانبية في 90 ٪ من المرضى، ولكنها لا تتطلب وقف العلاج.