

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

UNIVERSITE ABOU BEKR BELK AÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BEN ZERDJ EB - TLEM CEN

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

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

THÈME:

**Les indications des anti-TNF α dans les maladies inflammatoires
chroniques de l'intestin au niveau de service d'Hépto-
Gastroentérologie de CHU Tlemcen**

Présenté par :

Chohra Rim

Hadji khayra

Soutenu le 20/06/2017.

Le Jury

Président :

Pr. S.Mesli

Professeur en Chirurgie A

Membres :

Dr. M.Ainsebaa

Assistant en Hépto-Gastro-entérologie

Dr. N. Berber

Assistante en Pharmacie

Encadreur

Dr. M.Zennaki

Maitre Assistante en Hépto-Gastro-entérologie

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

PARTIE THEORIQUE

Chapitre 1 : les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	14
I. Introduction	14
II. Définitions.....	14
III. Historique	16
IV. Epidémiologie	16
V. Etiopathogénie.....	17
1. les facteurs génétiques	18
2. les facteurs immunologiques	19
Une augmentation de production des cytokines.....	19
Immun régulation et inflammation	19
Rôle des chimiokines.....	19
3. les facteurs environnementaux.....	20
Tabagisme.....	20
3. 5. Les contraceptifs oraux	20
3.6. Les AINS.....	20
4. l'amélioration des conditions d'hygiène.....	21
VI. Physiopathologie.....	21
VII. Clinique	25
1. Manifestations digestives.....	25
Maladie de crohn	25
Rectocolite hémorragique.....	28
2. Manifestation extra-digestives	28
Ophtalmologiques	29
Articulaire	29
Dermatologique.....	30
manifestation hématologique.....	31

	manifestation vasculaire	31
	manifestation cardiaque	31
	manifestation pulmonaire.....	31
VIII.	Para clinique	32
1.	maladie de Crohn	32
	Biologie.....	32
	examen endoscopique	33
	Histopathologie	34
	Explorations morphologiques.....	34
2.	Rectocolite hémorragique	35
	Biologie.....	35
	Examen endoscopique	36
	Histopathologie	36
	Exploration morphologique.....	36
IX.	Diagnostic positif	37
X.	Diagnostic différentiel	40
1.	diagnostic différentiel entre une MICI et une autre cause d'inflammation digestive.....	40
	cytomégalovirus	40
	Lymphomes.....	40
	Maladie de Behcet et autres vascularites	40
	MC sigmoïdienne des sujets âgés ayant une diverticulose colique	40
	Maladies génétiques rares	41
	Tuberculose.....	41
2.	diagnostic différentiel entre RCH et maladie de crohn	41
	Colite inclassées	41
XI.	Evolution et complication.....	43
XII.	Cancer colorectal et MICI	44
XIII.	Traitement de MICI	45
1.	L'objectif	45
2.	Moyens.....	46
	Traitement général	46
	Traitement médical.....	47
	Les dérivés amino-salicylés.....	47
	Corticoïde classique	48
	Corticoïde a action intestinale locale.....	49
	les immunosuppresseurs.....	49

Les immuns modulateurs	50
3. Traitement chirurgical	54
Les indications	55
Chapitre 2: les anti-TNF α et ces indications.....	56
I. Introduction	56
II. Les principaux médicaments anti TNF α	56
III. Mode d'action des anti-TNF α	58
IV. Bilan pré thérapeutique avant débiter l'anti TNF α	60
V. Classification	61
1. L'infliximab	61
a. Structure	61
b. Forme	61
c. Mécanisme d'action	62
d. Indications	62
e. Schéma thérapeutique	63
2. Adalimumab	63
a. Structure	63
b. Forme	64
c. Mécanisme d'action	64
d. Indications	65
e. Schéma thérapeutique	65
VI. Interractions avec Infiliximab et Adalimumab	66
VII. Surdosage	66
VIII. Durée du traitement par anti Tnf α	67
IX. Risques d'effets secondaires (Infliximab et Adalimumab) et suivi médicale	67
X. Contre indications au traitement anti TNF α :	69
Contres indications absolue.....	69
Contres indications relatives	70
XI. Grossesse et allaitement	70
XII. Optimisation du traitement anti-TNF	70
XIII. Indications des anti-TNF alpha au cours des MICI.....	72
1. Maladie de crohn luminale.....	72
2. Maladie de crohn fistulissante	74
3. Rectocolite hémorragique	74
4. les manifestations extra-intestinales	74
4. Poussées corticorésistantes de RCH	75

PARTIE PRATIQUE

I.	Introduction de l'étude clinique.....	77
II.	Problématique	77
III.	Objectifs.....	77
1.	Objectifs primaires	77
2.	Objectifs secondaires	77
IV.	Critère de jugement.....	77
V.	Matériels et méthode	78
1.	Conduite générale de l'étude.....	78
2.	Critères d'inclusion et d'exclusion	78
A.	Critère d'inclusion	78
B.	Critère d'exclusion.....	79
3.	Contraintes	79
4.	Expression des résultats	79
VI.	Modalités	80
VII.	Résultats	81
1.	Pourcentage de MICI sous anti TNF α	81
2.	Type de MICI	81
3.	Le sexe	82
4.	Age	83
Age des patients		83
Age au moment du diagnostic.....		83
âge au moment de début des anti-TNF α		84
5.	Notion de stress.....	85
6.	Le tabac et MICI	86
7.	Les antécédents familiaux de MICI	87
8.	Délai du diagnostic : entre le début de symptôme et le diagnostic posé de la maladie.....	88
9.	Durée de la maladie : entre le DG et début des anti-TNF α	89
10.	Signes digestifs	90
11.	Manifestations extra digestifs.....	91
12.	Analyse de la MC.....	92
a.	Facteur de mauvais pronostique pour la MC	92
b.	Topographie.....	93
c.	Phénotype.....	94
d.	Recours à l'intervention chirurgicale dans la MC.....	95

e.	Type de l'intervention chirurgicale	95
f.	Facteurs de risque de la récurrence post opératoire.....	96
13.	Analyse de RCH.....	97
a.	Facteur de mauvais pronostic.....	97
14.	traitements	98
a.	Corticoïdes	98
b.	Immunosuppresseur	99
c.	Choix de l'anti TNF α	101
15.	Les indications des anti TNF α	102
a.	Les indications générales	102
b.	Indication des anti TNF α selon la MC et la RCH	103
c.	Indication des anti TNF α selon le sexe	105
d.	Indication des anti TNF α selon l'âge	106
e.	Indication des anti-TNF α selon le type du traitement.....	108
16.	Evaluation de la réponse.....	110
VIII.	Discussion	113
IX.	Conclusion et recommandations	118
	Bibliographies	120
X.	Annexes.....	131
	Résumé	138

Remerciements



À notre directeur de thèse, Dr M. Zennaki, Maitre-assistante en hépato-gastro-entérologie.

La première personne que nous tenons à remercier est notre encadreur pour l'orientation, la confiance, la patience qui a constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être menée au bon port. Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Au président de jury Dr.I. Mesli ;

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Aux membres de jury,

Dr.M. Ainsebaa

Nous vous remercions pour votre engagement et votre soutien ainsi que pour la pertinence de vos remarques.

Dr.N.Berber

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Dédicace

A mes très chers parents

Aucun mot, aucune dédicace ne peut exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être. Votre générosité et votre bonneté ont toujours été un exemple pour nous tous.

Trouver en ce travail le fruit de votre dévouement, de votre patience et l'expression de ma gratitude et mon profond amour.

Espérons qu'un jour, je pourrai vous rendre un peu de ce que vous avez fait pour moi, que dieu vous prête bonheur et longue vie.

Je t'aime maman, je t'aime papa et sache que je vous suis très reconnaissant.

A mes frères et mes sœurs

Vous m'avez toujours soutenu durant toutes mes études, je vous souhaite une vie pleine de joie, de bonheur et de réussite. Je vous aime

A ma chère Nabila

Merci énormément pour ton soutien plus que précieux, merci pour ton grand cœur toutes vos qualités qui seraient trop longue à énumérer. Je ne peux t'oublier dans toute ma vie
Je t'aime de tout mon cœur.

A ma famille Kherroubi

c'est une grande fierté pour moi d'être parmi vous.
Je vous remercie pour tout le soutien et vos encouragements.

A mes cheres voisines Amamou,

Je vous remercie beaucoup pour vos encouragements et votre soutien.

A Noucieba, Meryem, Youssra, Nawel, Smahane, Hadja Fatima

Grand merci Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient durant cette mémoires.

Je dédie ce modeste travail.

A mes chers parents, la lanterne qui éclaire mon chemin et m'illumine ; pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements .Que dieu leurs proscire bonne santé et longue vie.

A mes chères frères 'Fathi, Rachid, Abderrahmane, Djamel eddine et sœurs ; Fatima et imen qui ont cru en moi et qui me donnent l'envie d'aller en avant, votre soutien et vos encouragements me donne la force à continuer.

Mes sincères gratitudes à mon fiancé ; pour leur compréhension, leur confiance et patience.

A tous mes amis, en témoignage de l'amitié sincère qui nous a liées et des bons moments passés ensemble et spécifiquement mon binôme Rim.

Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieur.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin que ce travail soit possible,

Je vous dis merci.

HADJI KHAYRA

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : comparaison entre la maladie de crohn et la rectocolite hémorragique.....	14
Figure 2 : représentation schématique des lésions dans MC et RCH.....	14
Figure 3 : carte mondiale de l'incidence de MICI.....	17
Figure 4 : les différents facteurs de l'inflammation intestinale	21
Figure 5 : représentation schématique d'une paroi intestinale saine.....	24
Figure 6 : représentation schématique d'une paroi intestinale MICI	25
Figure 7 : les manifestations extra-digestives de MICI.....	32
Figure 8 : les indications médicamenteuses de la RCH.....	52
Figure 9 : structure des principaux anti-TNF α	58
Figure 10 : mécanisme d'action des anti-TNF α	59
Figure 11 : structure de l'infliximab.....	61
Figure 12 : structure de l'adalimumab.....	64
Figure 13 : les effets pharmacologiques de l'association d'un anti Tnf α avec MTX	66
Figure 14 : rythme des perfusions Remicade sur 7 mois.....	80
Figure 15 : rythme d'administration d'Humira.....	80
Figure 16 : répartition des patients sous anti TNF α	81
Figure 17 : répartition des patients selon le type de MICI.....	81
Figure 18 : répartition des patients selon le sexe.	82
Figure 19 : présentation de l'âge des patients atteints de MICI.....	83
Figure 20 : nombre de MICI par tranche d'âge.....	83
Figure 21 : présentation des patients selon l'âge de début d'anti TNF α	84
Figure 22 : répartition des patients selon la notion de stress.	85
Figure 23 : répartition des patients selon les notions de stress et le sexe.	85
Figure 24 : répartition des hommes atteints de la MC en fonction du tabac	86
Figure 25 : répartition des patients en fonction des ATCD familiaux de MICI	87
Figure 26 : nombre des patients en fonction du délai du diagnostic	88
Figure 27 : répartition des patients en fonction de la durée de la maladie	89
Figure 28 : répartition des patients en fonction des signes digestifs présents	90
Figure 29 : répartition des patients selon les manifestations extradigestives	91
Figure 30 : présentation des facteurs de mauvais pronostic de la MC	92
Figure 31 : répartition des malades atteint de la maladie de crohn selon le nombre de facteurs de mauvais pronostique.	93
Figure 32 : présentation des patients en fonction de la topographie de la maladie.....	93
Figure 33 : présentation des patients en fonction du phénotype de la maladie.....	94
Figure 34 : répartition des malades selon le recours à l'intervention chirurgicale dans la MC.....	95
Figure 35 : représentation des patients selon le type de l'intervention chirurgicale	95
Figure 36 : présentation des facteurs de risque de récidiées post-op	96
Figure 37 : représentation des patients subis l'intervention chirurgicale selon le nombre de facteurs de récidiée post-op	97
Figure 38 : répartition des malades atteint de la RCH en fonction des facteurs de mauvais pronostique.....	97
Figure 39 : répartition des patients en fonction de nombre de cures par les corticoïdes.....	98
Figure 40 : présentation des patients en fonction du traitement avec IS ou non.....	99
Figure 41 : représentation des patients selon le recours à la combo thérapie	100
Figure 42 : représentation du choix de l'anti-TNF pendant le traitement	101
Figure 43 : répartition des patients atteints de MICI selon l'indication des anti TNF α	102

Figure 44 : répartition des patients atteints de la MC selon l'indication des anti TNF α	103
Figure 45 : répartition des patients atteints de RCH selon l'indication des anti-TNF α	104
Figure 46 : représentation des indications des anti TNF α pour les hommes	105
Figure 47 : représentation des indications des anti TNF α pour les femmes	105
Figure 48 : représentation des indications des anti TNF α à l'âge inférieur à 40 ans	106
Figure 49 : représentation des indications des anti TNF α à l'âge > 40 ans	107
Figure 50 : répartition des patients traités par l'infliximab selon les indications des anti TNF α	108
Figure 51 : répartition des patients traités par l'adalimumab selon les indications des anti-TNF α	109
Figure 52 : répartition des patients en induction selon la réponse clinique.....	110
Figure 53 : répartition des patients en induction selon la réponse biologique.....	111

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : existence de facteurs génétiques impliqué dans la pathogénie des MICI	18
Tableau 2 : classification (UFS) de Cardiff des lésions anopérinéales de MC.....	27
Tableau 3 : classification diagnostique	39
Tableau 4 : caractéristique permettant de faire la différence entre la RCH et la MC	42
Tableau 5 : caractéristiques des principaux anti TNF α	58
Tableau 6 : les vaccins et l'anti TNF α	61
Tableau 7 : AMM de l' infliximab et l'adalimumab dans la maladie de crohn luminale ...	73
Tableau 8 : AMM de l'IFX (Remicade)dans la maladie de crohn fistulisante.....	74
Tableau 9 : AMM de l'infliximab dans la rectocolite hémorragique.....	74
Tableau 10 : Indications des anti TNF au cours de la MC d'après le consensus ECCO	75
Tableau 11 : résumé de l'efficacité des deux anti Tnf alpha (IFX et ADA)dans les MICI en 2011.	75
Tableau 12 : pourcentage de femmes et hommes stressés ou non.	85
Tableau 13 : pourcentages des patients hommes atteints de la MC en fonction du tabac... ..	86
Tableau 14 : présentation de l'absence ou présence d'ATCD de MICI en pourcentage.	87
Tableau 15 : pourcentage de l'induction pour les patients traités par l'IFX ou l'ADA.	111
Tableau 16 : présentation de la réponse aux anti TNF à S14.....	112

LES ABRÉVIATIONS :

4-ASA : Para-aminosalicylate de sodium

5-ASA : Acide-5-aminosalicylique

ARN : L'acide ribonucléique

ASCA: anticorp anti-Saccharomyces cervisiae

AZA : azatioprine

ASP : abdomen sans préparation

ADA : adalimumab

AMM : autorisation de mise sur le marché

ADCC :cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CRP : protéine C- réactive

CMV : cytomégalovirus

CCR : cancer colorectale

CHU : Centre hospitalo-universitaire

ECCO : la confédération européenne des organismes

FID : Flame Ionization Detector

Fc : Fraction cristallisable

GETAID : Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif

GALT : Gut-associated lymphoid tissue

HGE : hépto-gastro-entérologie

HIV : virus de l'immunodéficience humaine

HBV : virus de l'hépatite B

HCV : virus de l'hépatite C

IgA,IgB: immunoglobuline A,B

INX : infliximab

IS : immunosupresseur

IDR : Intra-dermoréaction

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LAP : Lésions ano-périnéales

LTh : lymphocytes T helper

MAP : manifestations ano-pariétales

MED : Manifestations extra-digestives

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

MC : maladie de crohn

MGC : Les maladies granulomateuses chroniques

MTX : méthotrexate

6MP : 6-mercaptopurine

NFS: numération formule sanguine

NTT : Nombre TO Treat

NYHA : New York heart association

PGE2 : La prostaglandine E2

PPN : polynucléaires neutrophiles
PANCA: anticorp anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles
PR : Polyarthrite rhumatoïde
RPs : Rhumatisme psoriasique
RPO : récurrences post-op
RCH : rectocolite hémorragique
TLR : Tool Like Receptors
TGF- β : Le facteur de croissance transformant β
TB : tuberculose
TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha
TNFR : les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs
VS : vitesse de sédimentation
VCE : Vidéo-capsule endoscopique
VL : chaîne légère
VH : chaîne lourde

Partie théorique

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

I. Introduction :

Les maladies inflammatoires chroniques ou crypto géniques de l'intestin (MICI) sont des maladies de fréquence intermédiaire (ni très rare, ni très fréquent) désignent un ensemble de lésions inflammatoires chroniques de tube digestive, dont la physiopathologie complexe et encore imparfaitement élucidé, faisant intervenir une prédisposition génétique, des désordres immunologiques, ainsi que des facteurs environnementaux⁽¹⁾.

Elles sont représentées par deux grandes affections ; la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), ces deux affections comportent des caractéristiques cliniques et pathologiques distinctes mais il existe également un certain chevauchement. Certains cas sont difficiles à classer dans l'une ou l'autre de ces catégories : elles sont dites «MICI inclassées »⁽²⁾.

Ces affections sont récidivantes, atteignent certains segments du tube digestif avec des manifestations cliniques variées et souvent une évolution chronique par poussées entrecoupées de période d'accalmie⁽³⁾. Ces manifestations cliniques, les examens endoscopiques et d'imagerie ont un rôle fondamentale dans le diagnostic positif et le diagnostic des complications, ainsi que pour le suivi .De nombreuses manifestations extradiigestifs sont associées aux MICI et peuvent être inaugurale .Il existe aussi un risque accru de cancer colorectale⁽⁴⁾.

Les traitements médicaux de la RCH et la MC sont assez similaires et constitue un domaine en grand développement avec l'émergence récent de nouvelles molécules dont la place dans l'arsenal thérapeutique reste à définir pour certaines d'entre elles .En revanche les approches chirurgicales sont très différentes pour l'une et l'autre de ses deux maladies⁽¹⁾.

II. Définitions :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont une entité regroupant la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et les colites indéterminées (10 à 20 % des cas)⁽⁴⁾.

La maladie de Crohn c'est une affection inflammatoire chronique pouvant toucher tous les segments du tube digestif. L'iléon ; le colon et l'anus sont les segments les plus fréquemment atteints. Les lésions sont segmentaires ; asymétrique ; généralement profondes séparées par des zones saines ; et peuvent parfois être à l'origine de fissures, fistule (trous dans la paroi de l'intestin) et sténoses.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

La rectocolite ulcéro hémorragique se caractérise par des lésions continues le plus souvent superficielles qui débutent dans le rectum et peuvent s'étendre sur l'ensemble du colon sans jamais atteindre d'autres segments du tube digestif.

Ces deux maladies évoluent par poussées entrecoupées de périodes de rémission (périodes calmes, sans symptômes) et elles peuvent s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires.....) (5).

Une troisième entité peut être ajoutée (la colite indéterminée) présentant les caractéristiques d'une colite idiopathique pour laquelle l'ensemble des examens réalisées ne permet pas de trancher entre maladie de Crohn et rectocolite (6).

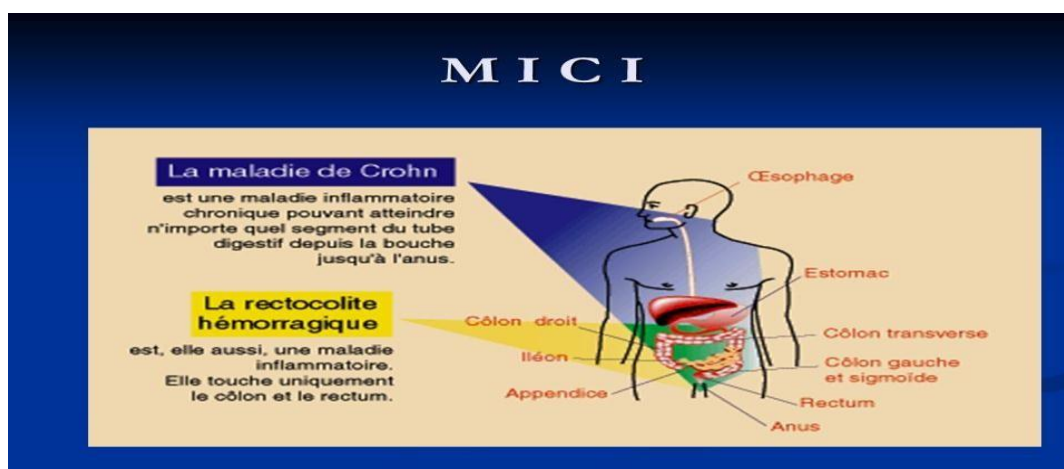


Figure 1 : comparaison entre la maladie de crohn et la rectocolite hémorragique.

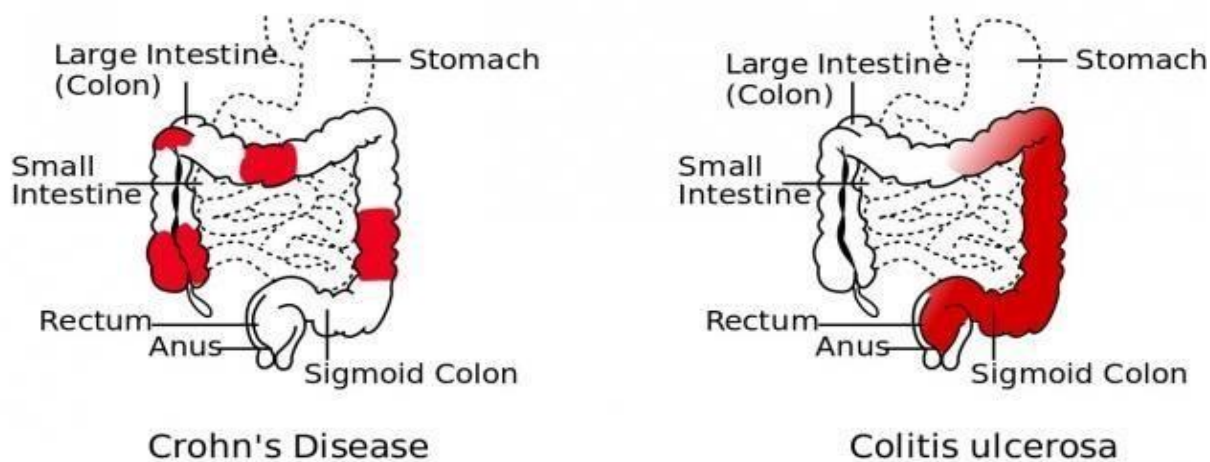


Figure 2 : représentation schématique des lésions dans MC et RCH

III. Historique :

les maladies inflammatoires intestinales affectent très certainement l'être humain depuis des siècles .certaines descriptions anatomo-cliniques remontant à l'antiquité sont compatibles avec le diagnostic de MICI .elles ont été décrites dès le deuxième siècle après Jesus-Christ par les médecins grecs Soranus et Aretaeus de Cappadocia .

En 870, le roi Alfred d'Angleterre (849-901) souffrait de douleurs abdominales, de malaises et de diarrhées chroniques attribués à l'époque à de la sorcellerie ou au châtiment divin, mais probablement dus à une MICI. Louis XIII (1601-1643), mort après six semaines de coliques et vomissements, était vraisemblablement atteint de la maladie de Crohn et est probablement mort de ses traitements. En 1612, l'autopsie d'un jeune garçon rapporte des ulcérations intestinales semblables à celles présentes dans les MICI (Fielding, 1988).

En 1913 le Docteur T.K. Dalziel publie le résultat d'autopsie de 13 patients souffrant d'obstruction intestinale. Tous les patients présentaient une inflammation intestinale transmurale, caractéristique de la maladie de Crohn (Dalziel, 1989).

La maladie de Crohn a été décrite en 1932 dans « Journal of the American Médical Association » par les Docteurs Burrill Bernard Crohn, Leon Ginsberg et Gordon D. Oppenheimer comme iléite terminale (atteignant l'iléon). L'extension des lésions à d'autres segments du tube digestif a ensuite été rapportée et le nom de maladie de Crohn attribué à cette pathologie.

Quant à la recto-colite hémorragique, le premier cas décrit de RCH fut reporté par Sir S. Wilks dans « London Médical Times and Gazette» en 1859 suite à l'autopsie d'une jeune femme, Isabella, dont le décès avait été attribué à un empoisonnement (Wilks, 1859). En 1875, Wilks et Moxon furent les premiers à la présenter comme pathologie non infectieuse (Wilks S, 1875) ⁽⁷⁾.

IV. Epidémiologie :

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⁽⁸⁾.

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. ⁽⁹⁾

Dans la majorité des études épidémiologiques, la colite ulcéreuse est légèrement plus fréquente que la maladie de Crohn. Leur incidence est en forte augmentation entre autres dans

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

les pays asiatiques, qui connaissent un développement fulgurant et dont le mode de vie «s'occidentalise» ⁽¹⁰⁾.

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 que la colite RCH ⁽⁹⁾.

L'incidence annuelle à Alger, évaluée sur la période 2003-2006, est de 1.49/100000 habitants cas pour la MC, et 1.38/100000 habitants pour la RCH et une prévalence de 22.3/100000 habitants cas pour la MC et 20.7 cas pour la RCH ⁽¹¹⁾.

Dans la plupart des études, il y a une prédominance de la MC chez les femmes (20 à 30 % plus de risque d'avoir une MC que les hommes).

Au contraire la tendance à une légère prédominance de la RCH (10 à 20 %) chez les hommes se voit à la fois dans les zones de basse et de haute incidence pour cette maladie. Le sexe ratio H/F pour les MICI est de 0.98/1.

L'âge au moment du diagnostic initial était de 20 à 30 ans (MC) et de 30 à 40 ans RCH ⁽¹¹⁾. Concernant la wilaya de Tlemcen: L'incidence est de 8.85/100000 habitants pour la MC et de 7.5/100000 habitants pour la RCH ⁽¹²⁾.

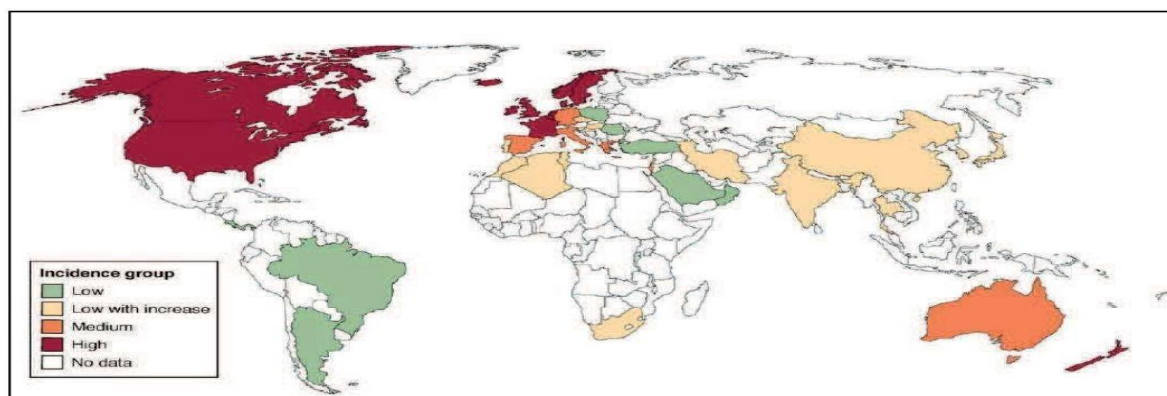


Figure 3 : carte mondiale de l'incidence de MICI. la couleur rouge réfère à une incidence >10/100 000/an, la couleur orange à une incidence entre 5 et 10/100 000/an, la couleur verte à une incidence inférieure à 4/100 000/an, la couleur jaune à une incidence croissante, l'absence de couleur indique l'absence des données .

V. Étiopathogénie :

Aucun facteur étiologique n'a encore été précisément isolé au cours des MICI malgré les recherches passées et actuelles. Il existe probablement un terrain génétique favorable préexistant associé à un probable cofacteur exogène qui induit une activation du système immunitaire ⁽¹³⁾.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

1. les facteurs génétiques :

Plusieurs arguments plaident pour une prédisposition génétique à la survenue des MICI.

Le RR de survenue d'une MICI en cas d'antécédent familial au 1^{er} degré est évalué entre 5 et 10 : c'est donc le 1^{er} facteur de risque de MICI.

Les arguments en faveur de l'intervention de facteurs génétiques dans l'origine des MICI :

*agrégations familiale : plusieurs études épidémiologiques ont permis de montrer que 2 à 14 % des malades atteints de MC présentent une histoire familiale de MC ou de RCH ^(14,15).

*facteurs ethniques

*étude sur les jumeaux

Tableau 1 : existence de facteurs génétiques impliqués dans la pathogénie des MICI ^(16,17)

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

L'identification des gènes de susceptibilité aux MICI :

De nombreuses études ont été réalisées afin d'identifier les gènes prédisposant à ces pathologies. La mise en évidence de gènes de susceptibilité aux MICI a commencé par l'identification du gène NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2) pour la MC ^(18,19). Le gène NOD2 (également nommé CARD15) code pour un récepteur intracellulaire impliqué dans la reconnaissance des motifs muramyl-dipeptide (MDP) qu'on trouve dans la paroi bactérienne ^(20,21). NOD2 est majoritairement exprimé par les cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques) mais également par les cellules épithéliales intestinales (cellules de Paneth). Trois mutations sont prépondérantes au niveau de ce gène et sont présentes chez environ 50 % des patients atteints de MC ⁽²²⁾ et affectent la réponse immunitaire innée. Depuis l'identification de ce gène, d'autres études par approches de « gène candidat », puis des études sans a priori sur « génome entier », ont permis d'identifier plus de 160 loci impliqués dans la prédisposition génétique aux MICI ⁽²³⁾. Parmi ces gènes de susceptibilité, on constate qu'ils codent pour des protéines impliquées dans diverses fonctions biologiques telles que l'immunité, l'autophagie, le stress du réticulum endoplasmique, l'intégrité de la barrière intestinale.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

2. les facteurs immunologiques :

Leur intervention dans les MICI est argumentée par :

L'histopathologie des lésions ; la réponse thérapeutique aux agents immunosuppresseurs, l'existence de manifestations extradigestives et perturbation immunobiologiques.

En effet, les MICI sont caractérisés par une inflammation muqueuse médiée par une activation de l'immunité cellulaire et humorale. L'activation des cellules intestinales impliquées dans la réponse immunitaire entraîne :

Une augmentation de production des cytokines :

Cette augmentation régule localement la réponse immunitaire, réactive et recrute de nouvelles cellules intestinales dans le processus inflammatoire. L'origine de cette activation pourrait être en rapport avec une anomalie du système immunitaire muqueux.

Deux grands groupes de cytokines ont été individualisés :

*les cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF alpha) et les cytokines anti-inflammatoires (antagonistes du récepteur de l'IL-1).

*les cytokines immunorégulatrices.

Immunorégulation et inflammation :

L'augmentation des cytokines inflammatoires joue un rôle capital dans le déclenchement, dans l'initiation et la perpétuation de la réaction inflammatoire intestinale. L'équilibre entre cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires serait perturbé au cours des MICI.

Sur plusieurs études, les lésions intestinales de MICI sont associées à une augmentation de la synthèse des cytokines inflammatoires et probablement à un déficit relatif en cytokines anti-inflammatoires.

Rôle des chimiokines :

Une augmentation des chimiokines (IL-8) au niveau de l'ARN, au niveau protéique et au niveau de la muqueuse colique inflammatoire des patients ayant une MICI a été notée. Cette augmentation est corrélée à l'importance de l'inflammation intestinale. Les principales sources d'IL sont les macrophages, les cellules épithéliales et les polynucléaires neutrophiles.

3. les facteurs environnementaux :

Tabagisme :

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. Cet effet protecteur tend à être d'autant plus marqué que la quantité de cigarettes consommée est élevée et semble plus important chez les hommes.

La maladie de Crohn survient plus fréquemment chez les fumeurs dont le risque relatif de développer cette affection est 2 fois plus élevé que chez les sujets n'ayant jamais fumé.

Appendicectomie :

Elle réduit le risque de survenue de RCH dans la plupart des études publiées et de façon indépendante du tabagisme.

En cas de maladie de Crohn, les patients ayant une atteinte iléo-caecale ont plus souvent une appendicectomie dans les mois ou les années précédant le diagnostic.

3.3 Les facteurs alimentaires :

A partir de données issues d'études rétrospectives, la survenue d'une maladie de Crohn, et parfois également d'une RCH, est associée à une augmentation de la consommation de saccharose (sucre de table, confiseries, pâtisseries, boissons sucrées) qui est environ 2 fois supérieure à celle des sujets sains appariés au moment du diagnostic .

3.4. Les facteurs psychotiques :

Environ la moitié des patients souffrant de MICI attribuent le développement de leur maladie à un problème psychosocial ou à un trait de leur personnalité, entretenant ainsi l'idée non fondée d'une origine psychosomatique de l'affection.

3. 5. Les contraceptifs oraux :

Leur effet sur l'incidence des MICI est mal établi. De nombreuses études, mais pas toutes, suggèrent que la contraception orale est associée à un risque modérément accru de survenue de RCH et de maladie de Crohn (de l'ordre de 1,3 et 1,5, respectivement).

3.6. Les AINS :

Différentes études, notamment cas-témoins, ont suggéré que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et plus rarement l'aspirine pouvaient révéler une MICI ou en déclencher des poussées.

4. L'amélioration des conditions d'hygiène :

D'une façon générale, l'amélioration des conditions d'hygiène, notamment dans l'enfance, favoriserait la survenue ultérieure de maladies allergiques et auto-immunes, dont la maladie de Crohn.

Ceci s'expliquerait par la réduction de l'exposition aux maladies infectieuses et ses conséquences sur le système immunitaire ⁽²⁴⁾.

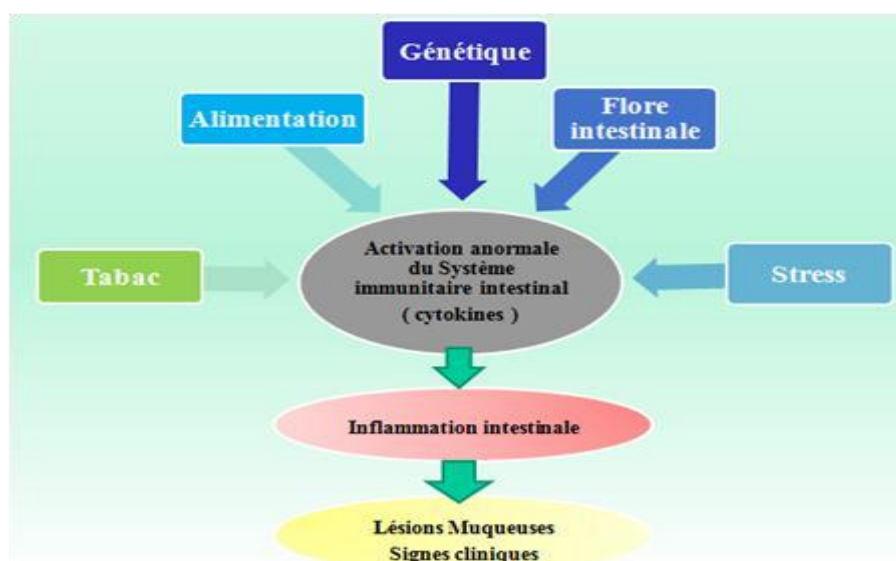


Figure 4 : les différents facteurs de l'inflammation intestinale

VI. Physiopathologie :

Les avancées récentes dans la physiopathologie des MICI ont permis de mettre en évidence le rôle important de la flore intestinale, l'implication de microorganismes spécifiques et une perturbation des interactions hôte/bactéries. Les MICI sont caractérisés par une dysrégulation de la réponse immunitaire muqueuse, dirigée contre des éléments de la flore intestinale, survenant chez des patients génétiquement déterminés. L'activation de cette réponse immunitaire se traduit par la mise en jeu d'une cascade de mécanismes.

Compte tenu de son contact direct avec le microbiote intestinal, la muqueuse intestinale est caractérisée par une défense immunitaire innée importante afin de préserver son intégrité. En plus de systèmes de barrières limitant l'invasion bactérienne, il existe au sein du tube digestif des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses appelés GALT (Gut-associated lymphoid tissue), situés dans la lamina propria sous forme diffuse ou dans les plaques de Peyer sous forme de sites organisés ⁽²⁵⁾. Leur fonction principale est la discrimination entre les antigènes

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

commensaux (microbiote naturel, antigènes alimentaires,...) et les antigènes pathogènes afin d'assurer une réponse immune rapide et efficace ⁽²⁶⁾.

Situation au niveau d'une paroi intestinale saine :

L'épithélium intestinal constitue de différentes manières une barrière entre la lumière intestinale et le milieu interne. En effet, les cellules épithéliales des villosités (cellules caliciformes ou en gobelet) sécrètent un mucus qui constitue à la fois une barrière physique et chimique face aux agents pathogènes et permet de séquestrer les micro-organismes (commensaux ou pathogènes) de la lumière intestinale ^(27, 28).

Des peptides antimicrobiens (comme les défensines et les lectines) sont synthétisés dans le mucus par les cellules épithéliales des cryptes (cellules de Paneth) et leurs propriétés amphipathiques permettent de lyser les membranes des bactéries qui y sont séquestrées. Ensuite, la présence de jonctions serrées intercellulaires (E-cadherine, N-cadherine, Occludine, Claudine,...) entre les cellules épithéliales rend la muqueuse impénétrable par les bactéries lumineuses ⁽²⁸⁾.

Par ailleurs, la paroi intestinale est dotée d'une grande capacité de renouvellement qui permet le remplacement rapide des cellules endommagées. La muqueuse intestinale contient également des cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, les monocytes/macrophages et les polynucléaires neutrophiles) en nombre important pour lutter contre une éventuelle invasion microbienne. L'action conjointe de ces cellules permet de reconnaître les antigènes pathogènes et déclencher la réponse cellulaire de l'immunité innée.

Reconnaissance des antigènes :

Les antigènes présents sur les bactéries lumineuses peuvent être détectés et internalisés grâce à un mécanisme d'endocytose par les cellules M présentes dans l'épithélium pour être ensuite transférés aux cellules dendritiques présentes dans le dôme sous-épithélial au niveau de la plaque de Peyer. Cette reconnaissance lumineuse des bactéries pathogènes (non commensales) permet de les éliminer avant qu'elles se multiplient et envahissent la muqueuse. Lorsque des bactéries réussissent à envahir la muqueuse, leurs antigènes peuvent également être reconnus par les lymphocytes T (LT) diffus des GALT et/ou les cellules dendritiques au niveau de la lamina propria ⁽²⁵⁾. Les cellules dendritiques jouent un rôle majeur dans la nature de la réponse immunitaire. En fonction du signal perçu, elles conditionnent leur maturation et leur orientation fonctionnelle ⁽²⁹⁾.

Après migration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, elles présentent les antigènes aux LT CD4+ naïfs (immatures) pour induire leur différenciation. Les lymphocytes

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

B (LB) sont également activés afin de sécréter des Immunoglobulines A (IgA) qui vont protéger les muqueuses ⁽²⁹⁻³⁰⁾. Les cellules épithéliales intestinales sont également impliquées dans ce processus de reconnaissance et de présentation antigénique. En effet, elles sont capables de reconnaître certains micro-organismes (commensaux ou pathogènes) via des récepteurs extracellulaires (les TLR (Tool Like Receptors)) et intracellulaires (notamment NOD2/CARD15) et faire la présentation antigénique aux LT CD4+ naïfs grâce à leurs molécules de CMH ^(27, 31).

D'un point de vue mécanistique, ce contexte non inflammatoire (reconnaissance des protéines alimentaires et/ou des antigènes des bactéries commensales), induit la sécrétion de TGF- β et de PGE2 par les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages. Sous l'influence de ces cytokines, les cellules dendritiques des plaques de Peyer ou de la lamina propria ayant également reconnu ces antigènes non pathogènes vont avoir une maturation partielle et migrer vers les ganglions lymphatiques mésentériques pour synthétiser un fort taux d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) ^(32, 33).

L'IL-10 va alors orienter la différenciation des LT CD4+ naïfs en LT régulateurs qui vont synthétiser de l'IL-10 et de l'IFN- γ pour d'une part, inhiber l'activation des LT effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17 responsables de l'augmentation du taux de sécrétion de cytokines proinflammatoires et d'autre part, inhiber les macrophages qui permettent l'élimination des agents pathogènes et le recrutement des polynucléaires neutrophiles responsables des lésions intestinales. Ainsi, cet équilibre entre les mécanismes effecteurs et régulateurs permet de maintenir l'homéostasie intestinale et une tolérance fonctionnelle ⁽²⁵⁾.

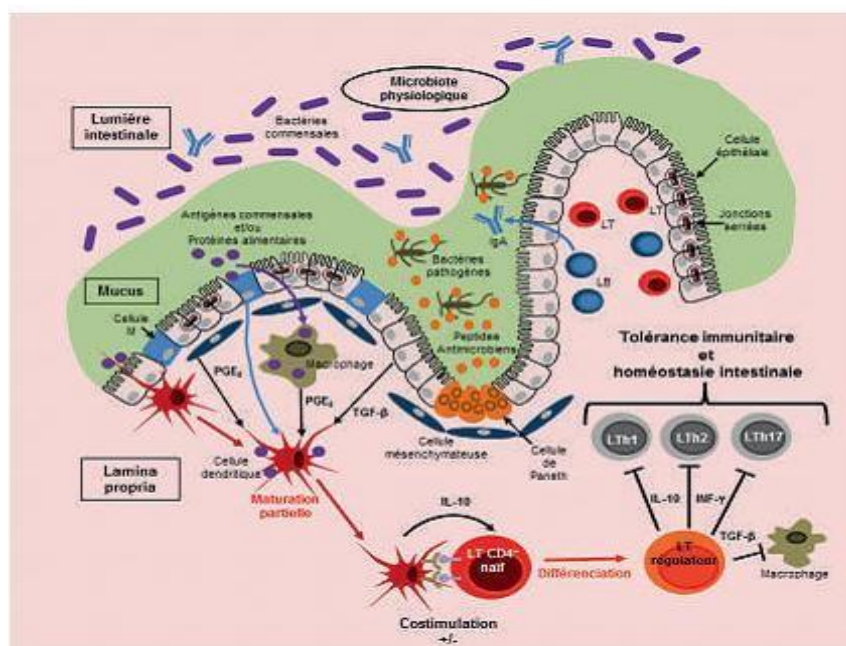


Figure 5 : représentation schématique d'une paroi intestinale saine

Situation au niveau d'une paroi intestinale enflammée :

Des défauts au niveau de la barrière intestinale ont été rapportés chez les patients atteints de MICI. Les facteurs environnementaux et génétiques contribuent à la perte des mécanismes de contrôle de la flore intestinale comme la diminution de la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales ⁽³⁴⁾. Cela engendre la mise en place d'une dysbiose intestinale c'est-à-dire la diminution de la quantité de bactéries « protectrices » qui se traduit également par l'inactivation de l'inhibition de la prolifération des bactéries « délétères » ⁽³⁵⁾. Par ailleurs, en impactant également les jonctions intercellulaires au niveau de l'épithélium, ces facteurs provoquent l'augmentation de la perméabilité de la barrière physique épithéliale. Ainsi, les bactéries pathogènes pourront être en contact direct et de manière prolongée avec l'épithélium intestinal et envahir la lamina propria ⁽³⁶⁾. Cette perte de la fonction de barrière aura pour conséquence une activation excessive du système immunitaire muqueux, puis l'apparition d'une inflammation chronique pour aboutir finalement à l'apparition des lésions observées chez les patients ⁽³⁷⁾. D'un point de vue mécanistique, cette activation excessive de la réponse immunitaire se traduit par une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires. Les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages vont synthétiser des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1β, IL-6 et IL-8 au lieu de TGF-β et de PGE₂. Ainsi, contrairement à ce qui se passe dans la muqueuse saine, l'action conjointe de ces cytokines pro-inflammatoires et des antigènes pathogènes reconnus par les

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

cellules dendritiques induiront la maturation complète de celles-ci. Après migration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, les cellules dendritiques matures synthétiseront un fort taux d'IL-12 pro-inflammatoire au lieu de l'IL-10 et la différenciation des LT CD4+ naïfs en lymphocytes T effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17. Finalement, ces LT effecteurs vont amplifier l'inflammation en sécrétant à leur tour des cytokines pro inflammatoires comme : IFN- γ , TGF- β , IL-4 et IL-17 (25).

En effet, les LTh1 permettent l'expansion de la réponse cellulaire en activant les LT cytotoxiques CD8+ et les macrophages qui vont permettre l'élimination des bactéries pathogènes. Les LTh2 permettent la mise en place d'une réponse immunitaire humorale qui active les LB sécrétant des IgA et IgG pour combattre l'infection. Quant aux LTh17, ils sont impliqués à la fois dans le recrutement massif des cellules de l'immunité innée comme les neutrophiles responsables des lésions intestinales mais également dans l'amplification de l'inflammation (38-39).

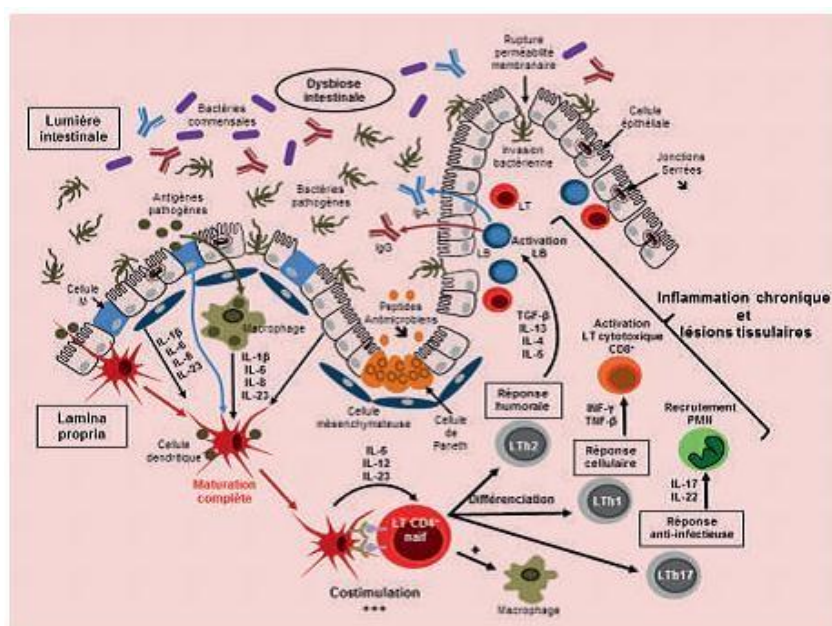


Figure 6 : représentation schématique d'une paroi intestinale MIC

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

VII. Clinique:

1. Manifestations digestives :

Maladie de crohn :

La symptomatologie est dominée par une :

a) Diarrhée chronique :

Elles sont plus fréquentes, présentes dans 90% des cas, soit 3 à 4 selles par jours, non sanglantes habituellement, et peuvent être le signe d'alarme. Parfois, il peut y avoir un saignement important accompagnant les selles, cependant ceci est beaucoup moins fréquent que dans la RCH (dans la localisation colique) ^(40.41.42.43).

b) Douleurs abdominales :

Ces douleurs associées à la maladie de Crohn sont souvent périombilicales (grêlique) dans le cadran inférieure droit, plutôt que limitée à l'abdomen inférieur (colique) comme dans la RCH. D'ailleurs, ces douleurs associées à des crampes sont les plaintes initiales les plus fréquentes ^(40.43).

c) Des nausées et vomissements :

Ils sont souvent associés, mais constituent parfois un symptôme isolé.

A ces signes digestifs s'associent souvent des signes généraux, correspond également à des plaintes précoces et fréquents ⁽⁴⁰⁾.

Le patient peut présenter une asthénie, une anorexie, amaigrissement au cours des poussées, de la fièvre.

Ces symptômes généraux sont souvent dus à des problèmes de malabsorption, des problèmes métaboliques et nutritionnels par diminution des apports alimentaire, à une augmentation des dépenses énergétiques à des pertes digestives, et à une anémie ^(41.42.44).

Toutefois, selon la topographie de la maladie et le type de lésions, les tableaux cliniques varient :

Dans les formes iléales, iléo-caecales ou iléo-coliques droites

Des douleurs de la fosse iliaque droite sont au 1^{er} plan. Ces douleurs prennent parfois la forme d'un syndrome appendiculaire. La palpation d'une pseudo-masse inflammatoire en FID est classique et très évocatrice. Une diarrhée hydrique modérée est fréquemment associée.

Dans les formes coliques gauches ou pancoliques

Il s'agit alors généralement de douleurs abdominales diffuses associées à une diarrhée glairosanglante.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Dans les rares formes jéjunales ou dans les formes étendues du grêle

Un « syndrome sub-occlusif chronique » associé à un amaigrissement par malabsorption est fréquent, la diarrhée peut alors être absente.

Dans tous les cas, les lésions ano-périnéales peuvent être cliniquement bruyantes

Elles peuvent être un autre signe caractéristique de la maladie de Crohn servant au diagnostic. Elles sont rapportées dans 30% des cas quand il s'agit d'une localisation iléale, dans 50% des cas quand la localisation colique, et enfin, elles sont quasi constantes dans la forme rectale.

Ce sont des manifestations cutanéomuqueuses spécifiques en continuités avec le tube digestif, il s'agit de lésions anales et périnéales à type de fissures, de fistules, d'ulcération, d'abcès voire sténose. ^(40.41.42.)

Tableau 2: classification (UFS) de Cardiff des lésions ano-périnéales de MC

Ulcération (U)	Fistules/abcès (F)	Sténose (S)
<i>Absente</i>	<i>Absents</i>	<i>Absente</i>
<i>Fissure superficielle</i> Postérieure ou antérieure Latérale Avec pseudomarisque	<i>Fistule basse / superficielle</i> Péri-anale Anovulvaire-anoscrotale Inter-sphinctérienne Anovaginale	<i>Sténose réversible</i> Spasme du canal anal Diaphragme du bas rectum Spasme et douleur, sans sepsis
<i>Ulcère profond</i> Canal anal Bas rectum Avec extension périnéale	<i>Haute</i> Borgne, supralévatorienne Haute directe (anorectale) Haute complexe Rectovaginale Iléopérinéale	<i>Sténose irréversible</i> Sténose anale Fibrose extrarectale

d) Syndrome de Koenig

Caractérisé par des douleurs abdominales très brutales, principalement périombilicales transitoires et rapidement progressives.

Ce syndrome est dû à un dysfonctionnement de l'intestin grêle. Lors de la crise, le volume de l'intestin grêle augmente car il résiste à la tension due par un obstacle qui le rétrécit. La douleur ressentie pendant la crise se traduit par des contractions intestinales tellement violentes qu'elles provoquent l'impossibilité pour le patient de rester à la verticale.

Il rassemble des symptômes divers à prédominance postprandiaux précoces. La topographie est fixe, les signes associés sont nombreux : météorisme, borborygmes, arrêt des gaz et résolution brutale avec soulagement à type de débâcle hydro-aérienne ⁽⁴⁵⁾.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Rectocolite hémorragique :

Elle évolue par poussée :

- a. Les poussées d'intensité faible provoquent des lésions qui se limitent au rectum. Elles se résument à des évacuations intestinales hémorragiques (rectorragies), glaireuses ou mucopurulentes. Ces évacuations qui ne sont donc pas de vraies selles fécales sont en nombre variable d'un jour à l'autre et d'un malade à l'autre (5 à 10 par jour), émises dans la journée et parfois aussi dans la nuit, elles réalisent une véritable dysenterie mucohémorragique. Le malade présente parfois des douleurs abdominales, des épreintes ou du ténésme.
- b. Les poussées d'intensité moyenne témoignent de l'atteinte du rectum et du côlon gauche. Elles se traduisent par une diarrhée mucosanglante avec du pus. Des douleurs abdominales, une fièvre avec tachycardie, un amaigrissement et une anorexie accompagnent cette diarrhée.
- c. Les poussées graves correspondent à une atteinte très étendue du côlon avec des ulcérations profondes. Les symptômes sont importants : diarrhée abondante avec incontinence anale, douleurs abdominales intenses, nausées, vomissements, fièvre élevée, adynamie, perte d'appétit, amaigrissement rapide, déshydratation. En cas de perforation intestinale ou de colectasie, il existe un ballonnement abdominal et une défense.

Alors la maladie débute généralement de façon progressive, mais il est possible qu'une RCH se présente comme une diarrhée aiguë.

Aussi une diarrhée –aiguë ou chronique- non sanglante a peu de chance d'être en rapport avec une RCH ⁽⁴⁶⁾.

2. Manifestation extra-digestives :

Jusqu'à 40% des patients ayant MICI développeront une des manifestations extra-digestives caractéristiques :

Manifestation extra-digestives associées,

Elles sont très nombreuses et évoluent le plus souvent parallèlement aux poussées de la maladie digestive ⁽⁴⁷⁾ Les plus fréquents sont :

Ophthalmologiques :

- L'uvéite : c'est une inflammation qui est responsable d'une réaction cellulaire dans la chambre antérieure appelée l'iritis. Lorsque les structures postérieures sont touchées, des globules blancs s'accumulent dans le vitré réalisant une vitrite. Les autres atteintes postérieures sont responsables d'infiltrats inflammatoires de la rétine, de la choroïde et d'engainements vasculaires. L'uvéite peut être asymptomatique, se manifester par une simple gêne oculaire voire d'une vive douleur, une rougeur oculaire, une photophobie, un larmoiement. L'acuité visuelle peut être normale ou discrètement réduite. Elle est affirmée par l'examen à la lampe à fente ⁽⁴⁸⁾.
- L'épisclérite : inflammation des tissus recouvrant la sclérotique, se traduit par une rougeur de l'œil et des sensations d'irritation ou de brûlure. Une douleur ou une sensation de tension à la pression est habituelle ; il n'y a ni diminution de l'acuité visuelle, ni photophobie, ni perte de la réponse pupillaire à la lumière.

Articulaire :

- Les arthrites : Les expressions articulaires périphériques au cours de la RCH et de la maladie de Crohn sont comparables. Toutes les articulations peuvent être touchées, mais il s'agit plus souvent d'oligoarthrites asymétriques ou les articulations métacarpo-phalangiennes.
- Les arthropathies érosives sont rares. Certaines séries montrent une forte association entre la localisation colique de la MICI et la survenue d'arthropathies périphériques. Au cours de la RCH, les arthropathies sont plus fréquentes en cas de colite distale. Les symptômes articulaires peuvent précéder, concomiter ou apparaître après les signes digestifs. Avant, on considérait que les patients porteurs d'un rhumatisme axial souffraient simultanément d'arthropathies périphériques. Ces séries récentes font apparaître une plus faible prévalence de cette association. TR Orchard et al ⁽⁴⁹⁾ ont proposé de distinguer deux formes d'arthrites périphériques au cours des MICI dont l'évolution et l'atteinte articulaire sont différentes :
 - L'arthrite de Type 1 (pauci-articulaire) touche moins de 5 articulations (dont une articulation portante). Elle accompagne une poussée de MICI, se manifeste par un gonflement articulaire, spontanément résolutif, mais peut devenir chronique. L'activité articulaire est

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

corrélée à celle de la MICI, et ce type d'arthropathie est associé à des manifestations extra-digestives en particulier l'érythème noueux et l'uvéite. Elle serait associée au groupe HLA-DRB1*0103.

- L'arthrite de Type 2 (poly articulaire), touche au moins 5 articulations, en particulier les articulations métacarpo-phalangiennes. Elle est souvent chronique, n'évolue pas parallèlement aux manifestations digestives et n'est associée qu'à une uvéite. Elle serait associée au groupe HLA-B44.

Dermatologique :

- L'érythème noueux.

C'est la manifestation cutanée la plus fréquente qui réalise une éruption douloureuse, le plus souvent typique, bilatérale, faite de papules surélevées, de nodules érythémato-violacés, fermes et mobiles par rapport aux plans profonds, de quelques millimètres de diamètre à plusieurs centimètres, prédominant sur les faces d'extension des bras et des jambes. L'érythème noueux peut parfois prendre un aspect moins typique par son caractère unilatéral, sa localisation à la face postérieure des jambes ou des membres supérieurs. Son incidence est extrêmement variable suivant les séries, plus fréquente dans la maladie de Crohn (essentiellement en cas de localisation colique) ⁽⁵⁰⁾.

- L'aphtose : Il s'agit le plus fréquemment d'aphtes communs évoluant par poussées de 1 à 5 éléments, disparaissant en 1 à 2 semaines, sans laisser de trace. Ils siègent sur les lèvres, la face inférieure de la langue, les joues, le plancher de la bouche.

- Pyoderma gangrenosum : Il est signalé qu'il est plus fréquemment observé en cas de manifestations articulaires. Trois fois plus fréquent au cours de la RCH par rapport à la maladie de Crohn, il siège souvent au niveau des membres inférieurs, favorisé par un traumatisme. Il débute par une pustule qui s'étend pour constituer ensuite une profonde ulcération entourée d'un bourrelet violacé. L'aspect de la lésion contraste avec son caractère indolore. L'évolution est prolongée, capricieuse, une cicatrisation inesthétique gaufrée et hyperpigmentée est fréquente ⁽⁵¹⁾.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

manifestation hématologique :

L'anémie ferriprive est la plus fréquente, affirmée par les examens de laboratoire, son traitement repose sur la correction du processus inflammatoire et sur une correction de la carence martiale.

L'anémie hémolytique auto-immune avec test de Coombs direct positif est fréquente. Elle s'observe essentiellement au cours de la RCH. Elle apparaît souvent précocement dans l'histoire de la MICI et est d'autant plus fréquente que la maladie est sévère et étendue.

manifestation vasculaire :

➤ Les complications thromboemboliques touchent tous les territoires mais il est classique d'insister sur les thromboses cérébraux, ce qui justifie l'intérêt d'une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire au cours des poussées très sévères. Plusieurs anomalies de l'hémostase ont été incriminées : thrombocytose, anomalies de la fibrinolyse, mutations du facteur V Leiden et/ou du facteur II et du gène de la méthylène-tetrahydrofolate-réductase, augmentation de l'activité des facteurs VII, V, VIII, élévation du fibrinogène et de la lipoprotéine A, diminution de l'activité de l'antithrombine. l'hyperhomocystéinémie a été évoqué au cours de la maladie de Crohn.

manifestation cardiaque :

Elles sont rares. Des observations de péricardite, de myocardite, d'endocardites, de troubles du rythme ont été rapportées ⁽⁵²⁾.

manifestation pulmonaire :

Il s'agit

- d'atteinte de l'arbre bronchique responsable de bronchites chroniques, de bronchiectasies, de bronchiolites,
- d'atteintes interstitielles avec pneumopathie, infiltrats pulmonaires,
- de nodules parenchymateux,
- d'exceptionnelles fistules colobronchiques et iléobronchiques au cours de la maladie de Crohn.

Autres manifestations :

Telles que les manifestations neurologiques, rénales, thyroïdiennes, crohn métastatiques.

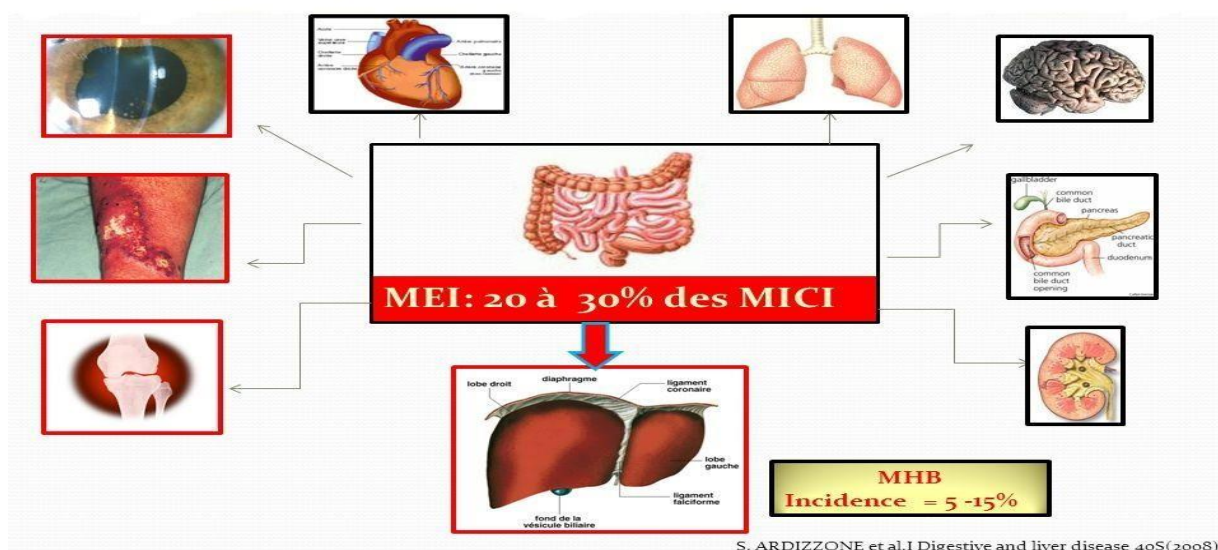


Figure 7: les manifestations extra-digestives de MICI.

2.2. Maladies inflammatoires chroniques associées : elles sont au nombre de 2 et évoluent généralement indépendamment de la maladie digestive. Il s'agit :

De la spondylarthrite ankylosante. En fait, il peut s'agir d'une sacro-iléite isolée asymptomatique ou d'une SPA vraie symptomatique.

De la cholangite sclérosante primitive, beaucoup plus fréquemment associée à la RCH qu'à la maladie de crohn. ⁽⁴⁷⁾

VIII. Para clinique :

1. **maladie de Crohn :**

Biologie :

Bilan de retentissement et bilan spécifique

- L'hémogramme peut être normal, parfois on peut noter une hyperleucocytose à PNN, anémie normochrome normocytaire (inflammatoire) ou hypochrome microcytaire (carence en fer). Une hyperplaquettose peut être associée.
- syndrome inflammatoire :
 - CRP : une protéine qui augmente en fonction de l'intensité de l'inflammation.
 - La vitesse de sédimentation : soit la vitesse à laquelle les globules rouges descendent dans le fond d'un tube étroit. Plus la VS est élevée plus l'inflammation est importante. ⁽⁵³⁾

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

▪ La calprotectine : Le dosage de cette substance dans un échantillon de selles permet de détecter une inflammation au niveau des intestins. Il s'agit donc d'un examen plus spécifique que la prise de sang. La calprotectine est une protéine libérée dans le tube digestif, est ensuite évacuée dans les selles, où elle peut être mesurée ; dont les valeurs supérieures à 200µg/g indiquent une maladie de type organique active. ⁽⁵⁴⁾

- Hypo-albuminémie

- Les coproculture et l'examen parasitologique des selles, qui peuvent être demandés si le contexte l'exige, sont négatifs.

- Les sérologies :

▪ Les anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles, de localisation péri-nucléaire (PANCA) sont positifs dans plus de 2/3 des cas.

□ Les anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) sont rarement positifs.

examen endoscopique :

La coloscopie totale avec iléoscopie est un examen-clé pour le diagnostic.

❖ Coloscopie :

Les lésions sont discontinues et hétérogènes avec des intervalles de muqueuse saine ; qui concernent le colon et/ou l'iléon.

Néanmoins, une atteinte continue et homogène est possible rendant le diagnostic différentiel avec une RCH plus difficile.

Elle doit conduire à la réalisation de biopsies multiples, dans le colon et l'iléon.

Du point de vue des lésions élémentaires, on distingue :

- Ulcérées : ulcérations aphtoides quasi-pathognomoniques de MC (se voient aussi dans les colites infectieuses) ou ulcérations plus étendues, superficielles ou profondes.
- Non ulcérées : érythème, œdème.
- Fistules : on en voit l'orifice ; elles sont spécifiques de MC.
- Lésions cicatricielles :
 - *Cicatrices d'ulcérations : zone blanchâtre, facilement reconnaissable.
 - *Pseudopolypes : correspondent à une cicatrisation hypertrophique.
 - *Sténoses iléales, coliques ou anastomotiques chez des patients opérés

L'endoscopie oeso-gastroduodénale n'est pas systématique :

- Elle doit être effectuée en cas de signes digestifs hauts.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

- Elle peut aider au diagnostic différentiel avec une RCH si elle objective des lésions spécifiques de MC du tractus digestif supérieur.

Si elle est faite ; elle doit être associée à des biopsies multiples antrales, fundiques et duodénales ⁽⁵⁵⁾.

Histopathologie :

Il existe une lésion histologique caractéristique, le granulome épithélioïde et gigantomulticellulaire (CEG) sans nécrose caséuse.

Les CEG sont très évocateurs de MC bien que non pathognomoniques : on les rencontre également au cours de la tuberculose digestive, de la sarcoïdose, de certaines yersinioïses.

On rappelle que les biopsies faites au cours d'une endoscopie ne permettent d'emporter que la muqueuse et éventuellement la partie superficielle de la sous-muqueuse. Or, la maladie de Crohn est une maladie transmurale, avec fibrose et épaissement de la paroi fréquents et très évocateurs, et augmentation de la graisse des mésos (=sclérolipomatose des mésos). Ces anomalies anatomopathologiques ne sont pas détectables sur les biopsies endoscopiques ; elles peuvent être suspectées sur des arguments d'imagerie ou confirmées grâce à l'analyse histopathologique d'une pièce opératoire de résection intestinale ou colique.

A part ça, il faut savoir que les lésions histologiques sont focales et hétérogènes ; elles comportent des ulcérations voire des fissures, une hyperplasie lymphoïde diffuse ; une métaplasie des cellules de Panet.

Contrairement à la RCH, la mucosécrétion est conservée et les abcès cryptiques sont peu nombreux.

A propos du tractus digestif supérieur ; la mise en évidence d'une gastrite focale ou surtout granulomateuse est un fort argument pour une maladie de Crohn en cas d'hésitation entre RCH et MC ⁽⁵⁶⁾.

Explorations morphologiques :

Imagerie :

- ❖ **l'entéroscanner :** scanner hélicoïdal+opacification digestive par entéroclyse (remplissage à l'eau tiède par une sonde naso-jéjunale reliée à une pompe extérieure) :
 - très performant pour diagnostiquer une atteinte du grêle et des complications : fistule entérale.
 - Aide à différencier un épaissement aigu inflammatoire
 - Inconvénients : tolérance moyenne, irradiation non négligeable.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

➤ **L'entéro-IRM est en plein essor :**

- Indication et performances proches de l'entéroscanner
- Avantage ; pas d'irradiation.

➤ **Entéroscopie double-Ballon :** peut être effectuée par voie haute ou par voie basse selon que l'on suspecte une MC jéjunale ou iléale= exploration de la totalité du grêle en combinant les 2 voies

Examen invasif qui ne doit pas être demandé en 1^{er} intention= vidéo-capsule préalable.

➤ **Vidéo-capsule endoscopique (VCE) :** exploration non invasive de la totalité de la muqueuse du grêle

La VCE est plus sensible que les autres méthodes pour le diagnostic de MC du grêle chez les patients avec des symptômes évocateurs et un bilan endoscopique et histologique normal.

Problèmes de spécificité :

- 15% des sujets sains ont des lésions du grêle
- Entéropathie induite par les AINS très fréquente
- Risque de rétention capsulaire et d'occlusion en cas de sténose : un transit du grêle préalable n'est pas recommandé de façon systématique mais un interrogatoire soigneux à la recherche d'un syndrome de Koenig est obligatoire. En cas de doute, test avec une patency (capsule de la taille de la VCE qui peut se résorber dans l'intestin en cas de rétention.
- Au total, la VCE n'est pas recommandée systématiquement dans la maladie de Crohn, mais elle est parfois utile= indication au cas par cas.

2. Rectocolite hémorragique :

Biologie :

En dehors des colites aiguës graves, la biologie est souvent peu perturbée :

- Anémie par carence martiale (plus rarement inflammatoire ou hémolytique auto-immune), hyperleucocytose fréquente, alcalose métabolique (perte fécale de Na Cl), possibles troubles ioniques (hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie), pas d'hypo albuminémie, possibles carences vitaminiques.
- Syndrome inflammatoire :
- CRP : élevée.
- Taux d'hémoglobine abaissée.
- Les coprocultures et l'examen parasitologique des selles, qui peuvent être demandés si le contexte l'exige, sont négatifs.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

- Les sérologies :

- Les PANCA sont positifs dans plus de 2/3 des cas.
- Les ASCA sont rarement positifs

Ces examens sérologiques sont rarement utiles au diagnostic et ne doivent pas être demandés systématiquement.

Examen endoscopique :

Les lésions débutent dès le bas rectum et s'étendent de façon continue et homogène, plus ou moins loin sur le colon. La limite supérieure des lésions est nette, il n'y a pas d'intervalle de muqueuse saine. L'iléon est normal.

La muqueuse est typiquement érythémateuse, granité hémorragique spontanément ou au contact de l'endoscope : des ulcérations superficielles, recouvertes d'un enduit blanchâtre, peuvent se voir dans les formes sévères. Les pseudo-polypes, assez rares, correspondent à une cicatrisation hypertrophique.

Enfin, dans les formes de RCH anciennes, on peut voir :

- Une perte des haustrations coliques= colon tubulisé.
- Un colon ou surtout un rectum ne se distendant pas= microcolite ou microrectie.

Normalement, il n'ya ni sténose, ni fistule.

Histopathologie :

Aucun signe histologique n'est spécifique, ce qui explique qu'un compte-rendu histologique ne peut conclure au mieux que « aspect évocateur » ou « compatible avec le diagnostic » de RCH.

On rappelle que les biopsies faites au cours d'une coloscopie ne permettent d'emporter que la muqueuse et éventuellement la partie superficielle de la sous-muqueuse.

D'ailleurs, la RCH c'est une maladie de la muqueuse (et éventuellement la partie superficielle de sous-muqueuse par contigüité).

Les lésions histologiques sont homogènes et comparables d'une biopsie à l'autre : elles comportent des pertes de substance, une perte de la mucosécrétion, des abcès cryptiques nombreux. Pas de granulome épithélioïde et géantocellulaire.

Exploration morphologique :

La place de l'imagerie dans le diagnostic de RCH est limitée. L'iléo coloscopie avec biopsie a un rôle fondamental dans le diagnostic et le suivi de la maladie. Dans certains cas un

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

scanner abdominal est demandé en urgence à la recherche d'une complication en cas de colite aiguë grave.

❖ Radio d'abdomen sans préparation ASP :

La radiographie d'abdomen sans préparation était pratiquée lors des poussées sévères de la maladie. Aujourd'hui cet examen est remplacé par le scanner abdominal et pelvien à la recherche de complications (colectasie, perforation colique...)

❖ Opacification digestive :

Le lavement baryté n'est plus pratiqué en routine, il est indiqué pour l'appréciation d'une microrectie. Le lavement baryté en double contraste qui n'est plus réalisé en routine, montre un aspect granité qui correspond à la phase congestive, un aspect réticulé qui correspond aux ulcères superficiels. Au stade chronique on observe un aspect tubulé du recto-côlon, une microrectie avec augmentation de l'espace pré-sacré. Des sténoses peuvent être associées (57.58.59).

IX. Diagnostic positif :

1. Maladie de Crohn :

Le diagnostic de MC est évoqué dans toutes :

a) diarrhée prolongée ;

b) douleurs abdominales inexplicables associées à un syndrome biologique inflammatoire et/ou une anémie (sauf carence martiale minime isolée d'une femme avec pertes gynécologiques importantes) et/ou des signes biologiques de malabsorption (sauf carence isolée en vitamine D qui suggère des apports insuffisants) et/ou une altération de l'état général et/ou certains signes extra-digestifs et/ou un retard de croissance et/ou une petite taille sans contexte familial de petite taille et/ou un contexte familial de MICI) et/ou une aphtose buccale (au moins 3 aphtes à la fois) ;

c) certaines lésions proctologiques : fissures multiples et/ou de siège atypique (antérieures, latérales), abcès récidivant, fistules complexes et/ou récidivantes

La confirmation diagnostique de MC est réalisée par une endoscopie oeso-gastroduodénale et une coloscopie (avec si possible iléo-scopie rétrograde) avec biopsies étagées, et aussi sur une muqueuse saine avec des granulomes en apparence.

En histologie les deux diagnostics les plus forts de MC sont les fissures transmuraux et les granulomes épithélioïdes et géo-cellulaires,

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Un examen proctologique clinique, à la recherche de lésions caractéristiques de MC est parfois utile au diagnostic de départ et est toujours nécessaire à l'état des lieux lésionnel initial. Si l'on suspecte une atteinte de l'intestin grêle, celle-ci doit être recherchée, pour les segments inaccessibles à l'endoscopie conventionnelle, par entéro-IRM (à défaut par entéro-scanner). La nécessité de recourir à un examen par vidéo capsule et à une entéroscopie double ballon (dont l'avantage, par rapport à l'examen par vidéo capsule est de pouvoir réaliser des biopsies) reste pour le moment exceptionnelle.

2. la rectocolite hémorragique :

Le diagnostic de RCH est évoqué devant : des diarrhées hémorragiques, syndromes dysentériques et a minima, Une RCH pauci ou asymptomatique doit être cherchée après un diagnostic de cholangite sclérosante ou après un bilan d'une modification récente du transit intestinal associée à une altération de l'état général et/ou une carence martiale et/ou un syndrome inflammatoire inexpliqués et/ou un érythème noueux et/ou une aphtose buccale.

La confirmation diagnostique repose sur des arguments incluant l'aspect endoscopique de la muqueuse et les caractéristiques histologiques du tissu malade.

L'aspect endoscopique caractéristique de la RCH commence dès la jonction ano-rectale, s'étendant loin vers l'amont et s'interrompt de façon brusque. En histologie, les lésions les plus évocatrices de MICI sont les bifurcations et distorsions glandulaires, l'infiltrat surtout lympho-plasmocytaire du chorion éloignant la musculaire muqueuse du fond des cryptes. ⁽⁶⁰⁾

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Tableau 3 : classification diagnostique

MC	Certaine	Présence de granulome épithélioïde et géantocellulaire à l'examen histopathologique d'une biopsie ou de la pièce chirurgicale, indépendamment de la durée des symptômes.
	Probable	(1) Atteinte colique sans atteinte de l'intestin grêle associée à au moins trois critères parmi les quatre suivants : - (a) diarrhée et/ou douleurs abdominales évoluant depuis au moins six semaines, - (b) atteinte segmentaire colique radiologique et/ou endoscopique, - (c) examen histopathologique compatible avec le diagnostic de MC, - (d) présence de fistule(s) et/ou d'abcès(s) en continuité avec les lésions muqueuses. (2) Atteinte de l'intestin grêle, avec ou sans atteinte colique, indépendamment de la durée des symptômes et associée à au moins deux critères parmi ceux décrits ci-dessus
	Possible	(1) Atteinte colique respectant l'intestin grêle et associée à deux des quatre critères définis ci-dessus. (2) Atteinte de l'intestin grêle avec ou sans atteinte colique, indépendamment de la durée des symptômes et associée à un des quatre critères définis ci-dessus.
RCH	Certaine	(1) Diarrhée et/ou douleurs abdominales évoluant depuis au moins six semaines, associées à au moins deux critères parmi les trois suivants : - (a) examen endoscopique typique associant un aspect granité et friable de la muqueuse ou des ulcérations ou les deux, - (b) examen radiologique du colon typique associant des ulcérations, des décollements muqueux et un aspect tubulé, - (c) un examen histopathologique typique. (2) Pièce d'exérèse typique tant à l'examen macroscopique qu'histologique et indépendamment de la durée des symptômes.
	Probable	(1) Diarrhée ou douleurs abdominales ou les deux évoluant depuis au moins six semaines associées à un critère parmi les trois critères définis ci-dessus. (2) Symptômes digestifs sans diarrhée ni saignement digestif évoluant depuis au moins six semaines et associés à deux des critères définis ci-dessus. (3) Pièce d'exérèse typique à l'examen macroscopique, sans critères histologiques spécifiques.
	Possible	Histoire typique évoluant depuis au moins six semaines, sans critères ni morphologiques ni histologiques compatibles avec le diagnostic.
Rectite	Certaine	Même critères que pour la RCH certaine mais lésions limitées aux 20 derniers cm du rectocolon
	Probable	Même critères que pour la RCH probable mais lésions limitées aux 20 derniers cm du rectocolon
	Possible	Même critères que pour la RCH probable mais lésions limitées aux 20 derniers cm du rectocolon
Colites chroniques inclassables		Patients présentant un tableau compatible avec le diagnostic de MC et avec celui de RCH
Colites aiguës		Symptômes évoluant depuis moins de six semaines

X. Diagnostic différentiel :

1. diagnostic différentiel entre une MICI et une autre cause d'inflammation digestive :

cytomégalovirus :

La cytomégalovirus (CMV) est exceptionnel chez les sujets immunocompétents et est reconnue à l'histologie par la présence d'inclusions nucléaires typiques aux cellules muqueuses de volume important et en virologie par l'élévation de la charge virale CMV sanguine, donc elle ne pose pas de problème diagnostique différentiel avec les MICI. Mais il peut rarement se produire qu'une première poussée sévère de RCH soit associée d'emblée à la présence d'inclusions dans les tissus lésés.

Lymphomes :

Rarement survenus, les lymphomes B EBV-induits compliquent un état d'immunodépression et les lymphomes T compliquent une maladie cœliaque et peuvent mimer macroscopiquement une MC. L'histologie, montre une infiltration tumorale de la muqueuse intestinale par des lymphocytes de morphologie anormale.

Maladie de Behcet et autres vascularites :

La maladie de Behcet peut simuler en tous points une MC iléale et/ou colique. Ces lésions intestinales sont des ulcères profonds de l'iléon terminal et/ou du côlon droit. Les arguments pour redresser le diagnostic est la présence inconstante d'une aphtose orificielle, d'une hypersensibilité cutanée aux points de ponction, de signes d'artérite ou de péri-artérite sur les biopsies ou les pièces opératoires intestinales.

Les vascularites peuvent toucher l'intestin sous un mode perforatif, circonscrit et aigu, lié au mécanisme ischémique des atteintes. Il peut être difficile de différencier une authentique MC associée à la vascularité d'une atteinte digestive spécifique de la vascularité, de plus les vascularites sont associées à l'histologie de granulomes. Les signes histologiques de vascularité sur les biopsies digestives ou les pièces opératoires, ainsi que les anomalies morphologiques du réseau artériel intestinal apportent des arguments pour penser que la vascularité est seule en cause.

MC sigmoïdienne des sujets âgés ayant une diverticulose colique

Une inflammation muqueuse endoscopique et histologique chez un malade âgé fait discuter une atteinte muqueuse non spécifique ou d'une authentique MC se développant au sein d'un

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

sigmoïde diverticulaire. La présence de granulomes, de foyers inflammatoires à distance de la zone diverticulaire (en particulier dans le rectum), permettent de porter le diagnostic de MC.

Maladies génétiques rares

Les maladies granulomateuses chroniques (MGC) sont caractérisées par un déficit fonctionnel congénital des cellules phagocytaires, La neutropénie cyclique congénitale, parfois associée à une glycogénose, fait partie de ce syndrome. Les malades atteints de MGC se défendent mal contre les infections à pyogènes et les germes intra-cellulaires, ce qui peut aboutir au développement de granulomes dans divers organes, dont l'intestin. Il est difficile de conclure si ces maladies intestinales constituent une forme particulière d'atteinte granulomateuse intestinale rentrant dans la MGC ou une authentique MC associée.

Tuberculose :

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 (ce dernier 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. ⁽⁶¹⁾

2. diagnostic différentiel entre RCH et maladie de crohn :

2.1. Colite inclassées :

Dans certaines formes coliques, il est difficile de trancher entre RCH et maladie de crohn, on parle alors de MICI coliques inclassées ou de colite inclassée. Pour progresser dans le diagnostic, on peut s'aider d'arguments cliniques, sérologiques et morphologiques. D'un point de vue clinique, la RCH est plutôt une maladie de l'adulte non-fumeur non appendicectomisé. D'un point de vue sérologique, il s'avère que les anticorps PANCA sont plutôt positifs dans la RCH et les ASCA plutôt positifs dans la MC.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les résultats du suivi d'une cohorte d'une centaine de malades ayant une colite indéterminée montrent que la plupart des malades PANCA+/ASCA- évoluent vers une RCH avérée alors que les malades ANCA-/ASCA+ évoluent pour la plupart vers une MC avérée. Malheureusement, la moitié des malades environ ont un statut ANCA-/ASCA- interdisant de conclure et gardent pour la plupart pendant des années le phénotype de colite indéterminée (62,63). Enfin, d'un point de vue morphologique, la découverte de lésions supra-coliques lors du bilan initial ou du suivi de la MICI (qui doit comporter une endoscopie oeso-gastro-duodénale et une entéro-IRM en cas de colite indéterminée) fait porter le diagnostic de MC.

L'étiquetage précis du type de MICI n'a pas d'implication majeure pour la stratégie thérapeutique médicale, qui est globalement commune aux 2 types de MICI. La discrimination devient importante lorsqu'une chirurgie d'exérèse est envisagée (cf chapitres sur le traitement chirurgical), ce qui est rarement le cas lors du diagnostic initial (colites graves inaugurales ne répondant pas au traitement médical).

Tableau 4 : caractéristique permettant de faire la différence entre la rectocolite Hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC) (64)

	Maladie de Crohn	Rectocolite
Cliniques	Diarrhées accompagnées de douleurs abdominales et de malnutrition Stomatite Masse abdominale Lésions péri-anales	Diarrhées fréquentes de petit volume, avec besoins impérieux en général, diarrhées
Endoscopiques et radiologiques	Lésions asymétriques transmurales Principalement atteinte de l'iléon et du côlon droit Aspect pavimenteux Ulcères longitudinaux Fissures profondes	Inflammation colique superficielle diffuse Atteinte du rectum mais peut être inégale Erosions et ulcères superficiels Saignement
Histopathologiques	Inflammation granulomateuse Fissures ou ulcères aphtoïdes présents ; inflammation transmurales fréquente	Inflammation diffuse de la muqueuse ou de la sous muqueuse Déformation de l'architecture

XI. Evolution et complication :

1. Maladie de Crohn :

Evolution :

Il s'agit d'une maladie chronique qui est présente toute la vie. Le plus souvent, la maladie de Crohn évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission qui peuvent durer plusieurs mois. Environ 10 % à 20 % des personnes présentent une rémission durable après la première poussée de la maladie. Les récurrences (ou crises) se succèdent de façon assez imprévisible et sont d'intensité variable. Il arrive parfois que les symptômes soient tellement intenses (incapacité à s'alimenter, hémorragies, diarrhées, etc.) qu'une hospitalisation devient nécessaire ⁽⁶⁵⁾.

Complication :

La complication la plus courante de la maladie de Crohn est une occlusion intestinale causée par un épaissement de la paroi intestinale à cause du gonflement provoqué et des tissus cicatriciels. La maladie de Crohn peut aussi causer des ulcères qui affectent les tissus environnants la zone touchée. Ces ulcères peuvent engendrer des fistules, qui sont une complication courante de la maladie de Crohn, notamment lorsque les zones infectées se situent autour de l'anus et du rectum.

La plupart des fistules peuvent être traitées avec des médicaments, mais certains peuvent nécessiter une intervention chirurgicale. En plus des fistules, des fissures peuvent se développer dans la paroi de la muqueuse de l'anus.

Certaines complications de la maladie de Crohn se produisent parce que la zone malade de l'intestin n'absorbe pas les nutriments de manière efficace, ce qui entraîne des carences en protéines, en calories et en vitamines. Les personnes atteintes de la MC souffrent fréquemment d'anémie, qui peut être causée par la maladie elle-même ou par une carence en fer. L'anémie peut conduire à une fatigue plus ou moins intense du patient. Les enfants atteints de la MC peuvent ne pas se développer normalement et avoir une taille insuffisante pour leur âge.

Les personnes atteintes de la MC, en particulier si elles ont été traitées avec des médicaments stéroïdes, peuvent être sujettes à une ostéoporose ou l'ostéomalacie.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Certaines personnes atteintes de la MC peuvent avoir le syndrome des jambes sans repos, une gêne inconfortable ressentie dans les jambes, en position assise ou couchée.

Certains de ces problèmes se dissiperont au cours du traitement de la MC, mais certains devront être traités séparément. ⁽⁶⁶⁾

2. Rectocolite hémorragique :

Evolution :

Il s'agit d'une maladie chronique, évoluant par poussées entrecoupées de phases de rémission pendant lesquelles le patient est asymptomatique. Après une 1^{ère} poussée, 95% des patients auront au moins une rechute dans les 20 ans.

Une évolution continue, dite « chronique active », est plus rare, concernant approximativement 10% des patients. Il existe souvent une extension anatomique des lésions d'une poussée à l'autre. L'espérance de vie n'est pas diminuée au cours de la RCH.

Complication :

Les principales complications pouvant survenir sont :

- le mégacôlon toxique (colectasie) pouvant se compliquer d'une perforation avec péritonite
- la septicémie
- l'hémorragie et l'anémie
- le cancer colorectal à long terme

Ces complications peuvent nécessiter une prise en charge en urgence et faire l'objet d'une hospitalisation.

Le suivi par coloscopie régulière permet de dépister tôt tout signe annonciateur de la survenue d'un cancer et donc d'assurer une prise en charge rapide.

XII. Cancer colorectal et MICI :

Le risque de CCR, au cours de la maladie de Crohn, est comparable à celui observé chez les malades atteints de RCH ^(67.68). Il concerne surtout les malades qui ont une atteinte colique et, à un moins degré ; ceux qui ont une atteinte iléocolique ^(67.69). Une série comparative de CCR

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

associé à la MC ou à la RCH montre des similitudes entre les deux maladies avec, en particulier, une fréquence identique de dysplasie adjacente et à distance du cancer ^(67.70). Une étude a donné les résultats de la surveillance coloscopique des MC du colon, effectuée selon les mêmes modalités que dans la RCH ^(67.71). Deux cent cinquante neuf malades suivis ont eu un total de 663 coloscopies de surveillance, de 1980 à 1998. Une dysplasie ou un cancer ont été détectés dans 16% des cas. L'actualisation des données de cette cohorte confirme l'intérêt des coloscopies de surveillance au cours de la MC colique ^(67.72). Une conférence de consensus recommande que les malades atteints de MC du colon soient surveillés de la même façon que la RCH ^(67.73). Deux situation cliniques ont une place à part :

La sténose colique : dans la RCH, toute sténose du colon doit être considéré comme néoplasique, jusqu'à preuve du contraire. Dans la MC, la sténose colique est fréquente, indépendamment du CCR.

Le risque néoplasique doit être pris en compte, surtout après 8 ans d'évolution de maladie. C'est dans cette situation qu'il faut discuter une dilatation pour permettre des biopsies de la sténose.

La sténose anale : plusieurs cas de cancer « épidermoïde ou glandulaire du canal anal ont été décrits chez des malades ayant une sténose. Cela justifie, pour la CCFA, la réalisation d'un examen annuel du canal anal sous anesthésie générale ^(67.74).

XIII. Traitement de MICI :

1. L'objectif :

Les objectifs des traitements des MICI sont :

- à **court terme** lorsque la maladie est en poussée de mettre fin le plus vite et le plus complètement possible aux symptômes de la maladie (traitement d'attaque),
- à **moyen et long termes** de maintenir l'absence de symptômes mais aussi d'obtenir la cicatrisation complète des lésions intestinales et toute forme d'inflammation (traitement d'entretien).

Même si l'objectif principal du médecin est que le patient n'ait pas de symptômes, la cicatrisation muqueuse, c'est à dire la cicatrisation complète des lésions intestinales et la

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

disparition de toute forme d'inflammation sont considérées comme un objectif du traitement. Certains traitements immunosuppresseurs ou dits biologiques parviennent assez souvent à ce résultat.

2. **Moyens :**

Traitement général :

a-Régime sans résidus lors des poussées iléales ou surtout coliques.

Pas de régime restrictif en dehors des poussées.

b- médicament :

En cas de poussées :

1- Antispasmodiques, Antalgiques, ralentisseur de 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 anti-diarrhéiques 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.

2- 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

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

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.

c-Tabac : 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.

Traitement médical :

Les dérivés amino-salicylés:

Indépendamment de leur intérêt maintenant admis dans la chémo-prévention des lésions néoplasiques coliques ⁽⁷⁵⁾, les 5-ASA restent au cours de la RCH le traitement de référence des poussées d'intensité faible à moyenne ⁽⁷⁶⁾ et le traitement de fond de première ligne, avec dans ce dernier contexte un faible nombre de patient à traiter pour être efficace chez l'un d'entre eux (Nombre TO Treat NTT). Le NTT est de 3 dans des travaux anciens sur la salazopyrine ⁽⁷⁸⁾ et de 6 dans la méta-analyse Cochrane, la plus récente portant sur l'ensemble des différents 5-ASA ⁽⁷⁹⁾. Lorsque les 5-ASA sont « dépassés » dans le cadre de RCH très évolutives, les experts européens recommandent d'ajouter les thiopurines aux 5-ASA plutôt que de remplacer les 5-ASA par les thiopurines, en visant une addition des effets anti-inflammatoire tout en maintenant l'action de chémo-prévention du cancer colorectal ⁽⁸⁰⁾.

Dans la maladie de Crohn, les 5-ASA restent proposés dans les poussées peu sévères, le traitement préventif des rechutes de première ligne après résection iléo-cecale ⁽⁸¹⁾, avec toutefois un NTT élevé ⁽⁷⁷⁾ ⁽⁸²⁾, et l'obligation, de passer aux thiopurines lorsque la détection endoscopique de la récurrence péri anastomotique à 6 mois 1 an révèle malgré les 5-ASA un score de Rutgeerts >1 ⁽⁸¹⁾.

Chez les patients qui ne développent pas de réactions immuno-allergiques, la toxicité potentielle au long cours des 5-ASA se limite essentiellement à la néphro-toxicité, décelable par le suivi de la fonction rénale (créatininémie semestrielle, résumé des caractéristiques du produit RCP). Les 5-ASA ne font pas courir de risque d'infection sévère ou de cancer.

Les corticoïdes :

2.3.2.1. Corticoïde

classique :

Sont utilisés pour traiter les poussées des MICI d'intensité moyenne à sévère ⁽⁸³⁾. Ils sont le plus souvent utilisés par voie orale ⁽⁸⁴⁾. 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 » ^(83.84).

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) ^(83.84).

→ **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 ^(84.85).

→ **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 ⁽⁸³⁾.

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, d'une acné ⁽⁸³⁾. Ces manifestations disparaissent après l'arrêt du traitement ⁽⁸⁴⁾. En cas de traitements prolongés, d'autres modifications de l'aspect physique sont possibles : vergetures, augmentation de la pilosité, atrophie de certains muscles ⁽⁸⁴⁾.

Les corticoïdes peuvent aussi déstabiliser un diabète, aggraver une hypertension artérielle et faciliter certaines infections en diminuant les défenses immunitaires de l'organisme ^(84.85).

Lorsqu'ils sont pris pendant plusieurs mois, ils peuvent entraîner une déminéralisation des os et, chez l'enfant, un retard de croissance ⁽⁸³⁾.

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 ^(84.86).

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

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 ⁽⁸⁵⁾.

Les corticoïdes classiques doivent être pris de préférence en une seule fois le matin pour ne pas perturber le sommeil ⁽⁸⁴⁾. Il ne faut jamais les arrêter brutalement car cela peut déclencher une rechute et un risque d'insuffisance surrénalienne ⁽⁸⁵⁾.

2.3.2.2. Corticoïde a 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) ^(84.85).

Ils s'administrent par voie orale. Les gélules qui les contiennent sont conçues pour libérer le médicament au niveau de la muqueuse intestinale atteinte ⁽⁸⁵⁾. L'arrêt du traitement doit se faire en diminuant progressivement les doses ^(85.86).

→ **Avantage :**

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 ^(83.85). Même si des effets indésirables comparables à ceux des corticoïdes classiques peuvent être observés, ceux-ci sont deux fois moins fréquents.

→ **Inconvénients :**

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 iléo-colique droite ⁽⁸⁶⁾.

les immunosuppresseurs :

Leur usage n'est pas systématique. Ils sont utilisés en traitement de fond, préventif des rechutes, généralement en 2ème ligne après échec des dérivés amino salicylés, en cas de cortico-dépendance ou parfois d'emblée dans les formes graves.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

2 types de molécules : les bases puriques et le méthotrexate :

1- Les bases puriques : les thioprines(azathioprine, 6-mercaptopurine) sont des agents immunosuppresseurs anti métabolites utilisés principalement dans les MICI en cas de corticodépendance ou de corticorésistance, et pour le maintien de rémission. Un des principaux risques en cours de traitement par les thioprines est la toxicité hématopoïétique. Parmi les autres effets indésirables fréquents, on peut citer une intolérance digestive, une toxicité hépatique ou la survenue de pancréatite. Les thioprines ont été les premiers médicaments, dans les MICI, pour lesquels l'influence des facteurs génétiques sur la variabilité interindividuelle a été étudiée. Administrée par voie orale en prise quotidienne.

2- Le méthotrexate : a 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 ^(87.88). 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 (bien qu'à ce jour marginale) au cours de cette affection en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux analogues des purines ⁽⁸⁹⁾.il est administré a un rythme hebdomadaire par voie parentérale (intramusculaire ou sous-cutané).

Les immuns modulateurs :

- ❖ Les anti-TNF α : Voire chapitre suivant
- ❖ L'anti-intégrine (ENTYVIO®) :

Le vedolizumab (Entyvio®) agit en bloquant l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ qui est une molécule-clé permettant l'acheminement de cellules de l'immunité - les lymphocytes - au niveau du tube digestif au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. En condition normale, l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ permet aux lymphocytes d'être dirigés spécifiquement vers l'intestin, afin de participer aux défenses naturelles de l'organisme. Au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique, le recrutement de ces cellules est anormalement élevé ce qui amplifie et perpétue l'inflammation intestinale. Le mécanisme d'action du vedolizumab est donc tout à fait différent des anticorps anti-TNF α . Le vedolizumab est un anticorps monoclonal de type IgG1, c'est-à-dire une molécule très ciblée pour neutraliser de façon spécifique l'intégrine $\alpha 4\text{-}\beta 7$ humaine. Cet anticorps produit grâce à la biotechnologie est humanisé à 100 %. Lorsque l'on effectue une injection de vedolizumab, celui-ci reste présent dans l'organisme pendant 3 à 4 mois avant d'être éliminé.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

-Au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique, l'efficacité du vedolizumab a été démontrée chez l'adulte, par des études qui l'ont comparé à un placebo (médicament inerte). En 2014, le vedolizumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et en Europe pour ces deux maladies et il est désormais commercialisé.

Il a ainsi été établi que le vedolizumab était efficace :

- lors des poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une maladie de Crohn non contrôlée, malgré un traitement conventionnel (corticoïdes, immunosuppresseurs) et/ou les anticorps anti-TNF α (ou bien en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires),
- lors des poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une rectocolite hémorragique non contrôlée, malgré un traitement conventionnel (corticoïdes, immunosuppresseurs) et/ou les anticorps anti-TNF α (ou bien en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires).

→ **Modalité d'utilisation :**

Le traitement est identique pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn : la dose de 300 mg de vedolizumab contenue dans chaque perfusion est administrée une première fois, puis 2 et 6 semaines plus tard, et ensuite toutes les 8 semaines. La fréquence des perfusions pourra être rapprochée toutes les 4 semaines si votre médecin le juge nécessaire. Le vedolizumab est administré en milieu hospitalier sous forme d'une perfusion intraveineuse.

Lors des deux premières perfusions, une surveillance pendant la perfusion et dans les deux heures qui suivent est demandée. ⁽⁹⁰⁾

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les indications:

RCH

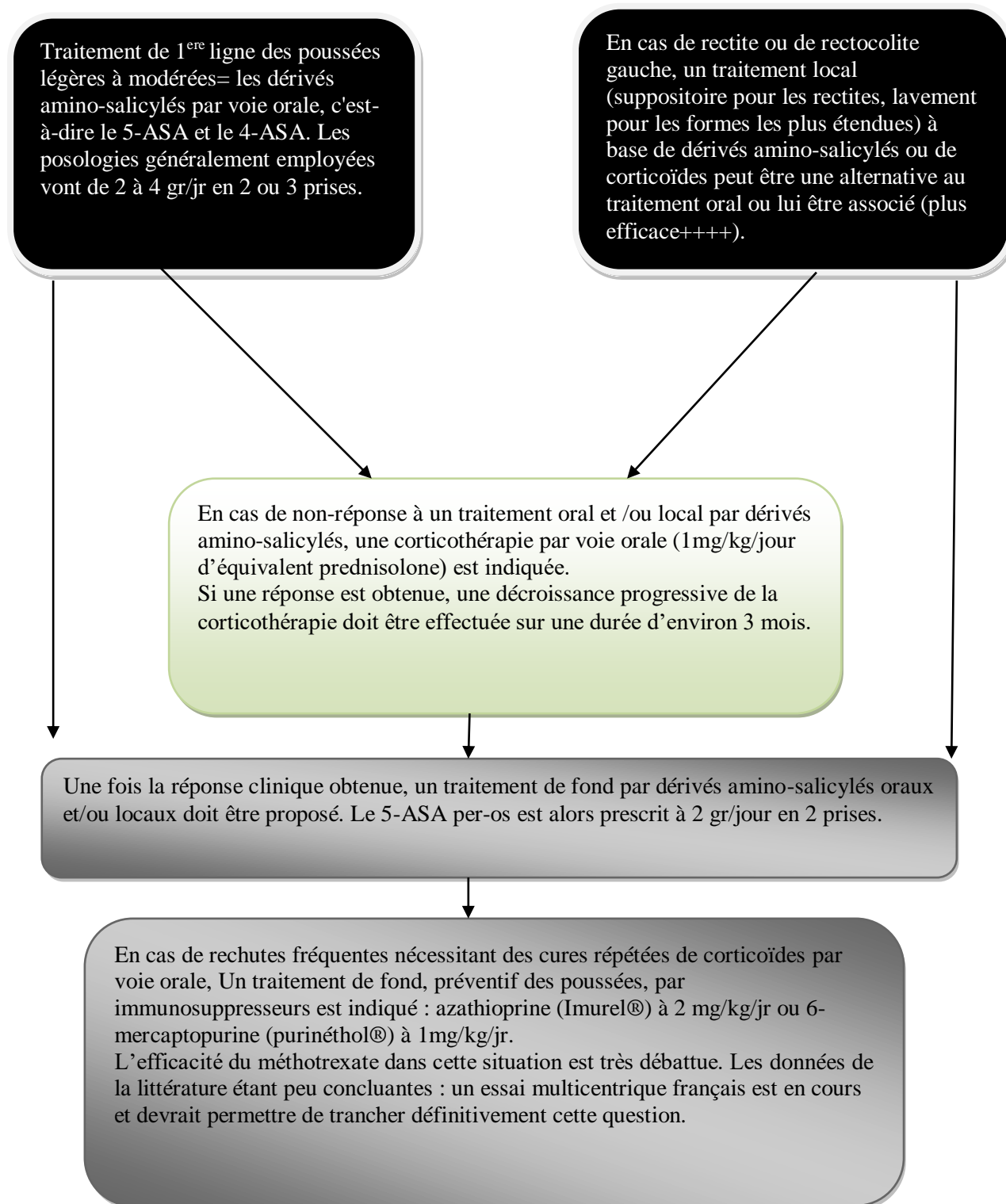


Figure 8 : les indications médicamenteuses de la RCH

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

En cas de poussée sévère, une corticothérapie orale est indiquée d'emblée (éventuellement associée à des dérivés amino-salicylés), avec décroissance progressive une fois la réponse obtenue. Un traitement de fond par immunosuppresseur se discute alors à ce stade, selon les mêmes modalités que celles indiquées plus haut.

En cas de non-réponse à une corticothérapie par voie orale, une hospitalisation s'impose afin de débiter une corticothérapie par voie intraveineuse selon les mêmes modalités que pour une colite aiguë grave. En cas de résistance à une corticothérapie intraveineuse au terme de 5 jours, se discutent alors :

- La ciclosporine intraveineuse
- L'anti TNF α en traitement dit « d'induction » (5 mg/kg à S0, S2 et S6)
- La chirurgie

Enfin, en cas de rechute fréquente malgré un traitement immunosuppresseur, un traitement par anti-TNF α doit être proposé au patient, initialement associé au traitement immunosuppresseur.

3.2. Maladie de crohn :

En cas de poussée minime à modérée, le traitement de 1^{ère} ligne à envisager est les dérivés amino-salicylés en cas de forme colique et le budésonide (entocort®) en cas de localisation iléale et/ou colique droite.

- Les données de la littérature concernant l'efficacité des dérivés amino-salicylés dans la maladie de crohn sont contradictoire, certaines études concluant à l'absence d'efficacité de ce traitement.

En cas de non-réponse aux dérivés amino-salicylés ou au budésonide ou en cas de poussée modérée à sévère chez un patient ambulatoire, une corticothérapie orale (1mg/kg/jour d'équivalent prédnisolone) doit être prescrit.

En cas de corticorésistance, un traitement par anti-tnf α doit être proposé afin d'induire la rémission : il s'agit généralement de l'infliximab selon un schéma S0, S2, S6. Une alternative est représentée par l'adalimumab (Humira®, anticorps anti-tnf α mais qui est 100% humain).

Une fois la rémission obtenue, il faut envisager de débiter un traitement de fond, préventif des récives. Les immunosuppresseurs peuvent alors être prescrits dans cette indication,

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

selon les mêmes modalités que pour la RCH. En cas de rechute ou d'efficacité insuffisante des immunosuppresseurs, un traitement par anti-tnf α peut leur être associé, avec un schéma d'induction classique suivi d'un traitement d'entretien (5mg/kg/8 semaines).

❖ Cas particulier de la maladie de crohn fistulisante :

Une maladie de Crohn fistulisante doit faire l'objet d'une collaboration étroite entre chirurgiens et gastro-entérologue.

Les antibiotiques sont souvent utilisés en 1^{ère} intention, même si leur efficacité n'est pas bien démontrée dans la littérature. Le traitement de 2eme ligne est souvent l'azathioprine ou le 6-mercaptopurine, pour lesquels il existe une efficacité prouvée.

En cas de maladie fistulisante active malgré ces traitements, il faut avoir recours à l'infliximab, avec un schéma d'induction initiale (S0, S2, S6), éventuellement suivi d'un traitement d'entretien (5 mg/kg/8 semaines). Le traitement par l'infliximab est généralement associée- au moins au début- au traitement immunosuppresseur et son efficacité sur les fistules de la maladie de Crohn est souvent spectaculaire, avec une amélioration majeure dès les premières perfusions. Une alternative est représentée par l'adalimumab.

Un essai récent a montré la supériorité de la biothérapie immunosuppresseur+ anti-tnf dans la maladie de Crohn par rapport à une monothérapie.

Enfin, dans tous les cas, s'il existe une suppuration secondaire à une (des) fistule(s), un drainage de la (des) collection(s) est indispensable, toujours associé à un traitement médicale.

3. 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 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 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. ⁽⁹¹⁾

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

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. ⁽⁹²⁾

Les indications :

Chirurgie de la rectocolite hémorragique :

En dehors de l'urgence : 20 à 30 % des patients avec une RCH seront opérés. La colectomie totale avec anastomose iléo-anale et réservoir est l'intervention de choix et guérit la RCH. Elle peut être faite en un temps ; en deux temps (avec iléostomie de protection), ou en trois temps (colectomie subtotal programmée, colectomie avec anastomose iléo-anale protégée, fermeture de l'iléostomie). Le choix dépend de l'état général du patient. Les séquelles fonctionnelles sont : selles fréquentes, incontinence, baisse de la fertilité chez les femmes. La complication spécifique est la pochite : diarrhées, douleur hypogastrique, fièvre, confirmé par endoscopie (ulcérations profondes du réservoir) et traitée par métronidazole.

En cas de rectum conservable (peu malade, pas de microrectie), on propose une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale (meilleurs résultats fonctionnels qu'une iléo-anale et préserve mieux la fertilité chez les femmes). 50% des patients auront besoin, au cours des années qui suivent, d'une reprise pour exérèse secondaire du rectum et confection d'une anastomose iléo-anal. La colectomie totale avec iléostomie définitive devrait disparaître mais, elle reste indiquée en cas d'incontinence sphinctérienne, de cancer du bas de rectum sur RCH.

En urgence : le recours à la chirurgie s'impose en cas de colite aiguë grave résistante au traitement médical → colectomie subtotal avec double stomie (iléostomie et sigmoïdostomie), le plus souvent sous coelioscopie. On ne pratique jamais d'anastomose sur le colon en poussée+++.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

A distance de la colectomie subtotale :

- Si le rectum est peu malade, on rétablit la continuité digestive avec une anastomose iléo-rectale
- Sinon proctectomie avec anastomose iléo-anale qui est finalement réalisée chez 80% des patients avec une RCH opérée

Chirurgie dans la maladie de crohn :

-L'exploration complète du grêle est fondamentale avant la chirurgie afin de traiter toutes les lésions et de faire la différence entre les lésions inflammatoires et chroniques. Chez ces patients avec un risque d'opération itérative, la coelioscopie à une place de choix.

Colite aiguë grave résistante au traitement médical en urgence :

-L'intervention pratiquée est la colectomie subtotale avec double stomie. Elle est réalisée sous coelioscopie le plus souvent.

MC en dehors de l'urgence :

-MC avec atteinte iléo-caecale : la plus fréquente des indications chirurgicales → résection iléo-caecale avec anastomose iléo-colique. La résection du grêle doit se limiter aux lésions macroscopiques.

-MC grêlique : la résection/anastomose peut être proposée, mais les récurrences sont fréquentes exposent au risque de grêle court (même si ce risque est faible : <1% des MC au final). On peut également proposer des stricturoplasties des sténoses.

- MC colique : rarement isolée avec le plus souvent des atteintes du grêle ou ano-périnéales. La chirurgie se pratique dans le cadre de l'urgence la plupart du temps. L'intervention de choix est la colectomie totale avec anastomose iléo-rectale.

- la coloproctomie totale avec iléostomie définitive est malheureusement parfois nécessaire en cas d'atteinte colorectale. Chez certains malades sélectionnés (jamais d'atteinte du grêle, du périnée, bonne fonction sphinctérienne), une anastomose iléo-anale peut être proposée.

Manifestation ano-périnéales : la chirurgie est souvent nécessaire et doit être la plus économique possible → risque d'incontinence++. La chirurgie ne doit traiter que les symptômes. Pour les fistules anales, on se contente de drainer l'abcès, de poser des sétons et d'attendre l'assèchement complet de la fistule ⁽⁹³⁾.

I.Introduction :

Les anti TNF α sont des anticorps monoclonaux complètement ou partiellement humanisés, ou des protéines chimériques se comportant comme des récepteurs solubles du TNF par fixation, 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.

Ces antis TNF α diminuent le TNF α sérique, ce qui va permettre de contrôler l'inflammation régionale et donc l'évolution des pathologies.

Les anti-TNF α sont des médicaments issu de la biothérapie (aussi appelés bio médicaments ou des bio similaires par rapport à un anti-TNF de référence) qui ont révolutionné la prise en charge et l'évolution de maladies inflammatoires chroniques, graves et invalidantes comme la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis sévère et sa forme rhumatismale, l'arthrite juvénile idiopathique ainsi que certaines maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comme la RCH et la MC.

Les anti-TNF α sont réservés aux formes sévères de ces affections en cas d'échec des traitements de fond classiques ⁽⁹⁴⁾.

II. Les principaux médicaments anti TNF α :

Différentes stratégies dirigés contre le TNF α visant à réguler l'inflammation au cours des maladies inflammatoires chroniques ont été développées qui sont à l'origine de nombreux essais thérapeutiques et qui sont en plein essor depuis deux décennies.

Ce sont des anticorps de type IgG1 partiellement ou totalement humains. Ils possèdent une région effectrice constante Fc humaine, et une région de reconnaissance antigénique Fab dont la proportion en régions murines est variable : pour les plus anciens, la portion Fab de l'anticorps chimérique est totalement murine : Infliximab (REMICADE®) ;le premier anti TNF α qui a eu l'AMM en 1999 et de ses bio similaires depuis 2013(REMSIMA®, INFLECTRA®)

Alors que les plus récents qui ont été développées pour des raisons de risque d'immunisation sont Adalimumab (HUMIRA®) en 2007et golimumab(SIMPONI®)en 2009 sont totalement humains .

Le certolizumab (CIMZIA®) a eu l'AMM en 2009 ne possède pas de portion Fc et donc pas d'action toxique .Le certolizumab pégol est un fragment Fab d'IgG 1 anti TNF α couplé à des chaînes de polyéthylène glycol (PEG) qui protègent le fragment Fab, et de diminuer son immunogénicité ⁽⁹⁴⁾.

Les anti-TNF alpha et ces indications dans les MICI

Le CDP571 (Humicade®) est un anticorps monoclonal anti-TNF- α humanisé à 95 % de type IgG4 n'entraînant pas de cytotoxicité anticorps-dépendante et probablement pas d'apoptose des lymphocytes activés. Mais leur efficacité insuffisante a motivée l'arrêt du développement de cette molécule ⁽⁹⁵⁾.

En revanche, l'etanercept (Embrex®), protéine soluble de fusion du récepteur p75 du TNF couplé à un fragment d'IgG humaine, reproduit un mécanisme physiologique de régulation du TNF α en se fixant au TNF α libre, empêchant ainsi, de manière compétitive, sa liaison avec ses récepteurs membranaires ⁽⁹⁶⁾.

Ces anticorps anti-TNF alpha ont l'avantage d'une efficacité rapide, mais l'inconvénient d'une perte d'efficacité fréquente dans le temps ⁽⁹⁷⁾. Il faudra attendre probablement plusieurs années avant l'introduction d'autres biothérapies ciblées ; telles que :

Le visilizumab(nuvion) (anticorps anti-CD-3) semble efficace dans les poussées sévères corticodépendantes de RCH, au prix d'une tempête cytokinique dans les heures suivant l'injection .D'autres thérapies ciblées ont été étudiées : anti-IL12, anti-interféron α , γ , GM-CSF etc).

En revanche, Le natalizumab (Tysabri®) est un anti-corps monoclonal de type IgG4 humanisé, dirigé contre une intégrine α 4. Deux essais récents de phase III ont comparé l'efficacité du natalizumab chez des patients atteints de MC modérées à sévères⁽⁹⁴⁾.

les anti TNF α ont permis de faire des progrès indiscutables dans le traitement des maladies inflammatoires et particulièrement dans les MICI où en Algérie seul Remicade et Humira qui sont utilisées en pratique clinique ,et nous devons apprendre à mieux les utiliser pour atteindre un meilleur contrôle de la maladie, tout en limitant les risques liés au traitement.

Les anti-TNF alpha et ces indications dans les MICI

Tableau 5 : caractéristiques des principaux anti-TNF α

Type	DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie
Anticorps monoclonaux	Adalimumab	Humira®	Sol. inj. sous-cutanée (SC) à 40 mg/0,8 mL	40 mg toutes les 2 semaines	70 heures
	Infliximab	Rémicade® RSH	Pdte lyophilisée pour sol. à diluer pour perf. Intraveineuse (IV) à 100 mg	3 à 5 mg par kg à 0, 2 et 6 semaines, puis traitement d'entretien toutes les huit semaines	10 jours
	Certolizumab	Cimzia®	Sol. inj. SC à 200 mg	400 mg toutes les deux semaines trois fois de suite, puis 200 mg toutes les deux semaines	14 jours
Récepteur soluble	Étanercept	Enbrel®	Sol. inj. SC à 25 et 50 mg	25 mg deux fois par semaine, puis traitement d'entretien toutes les huit semaines	14 jours

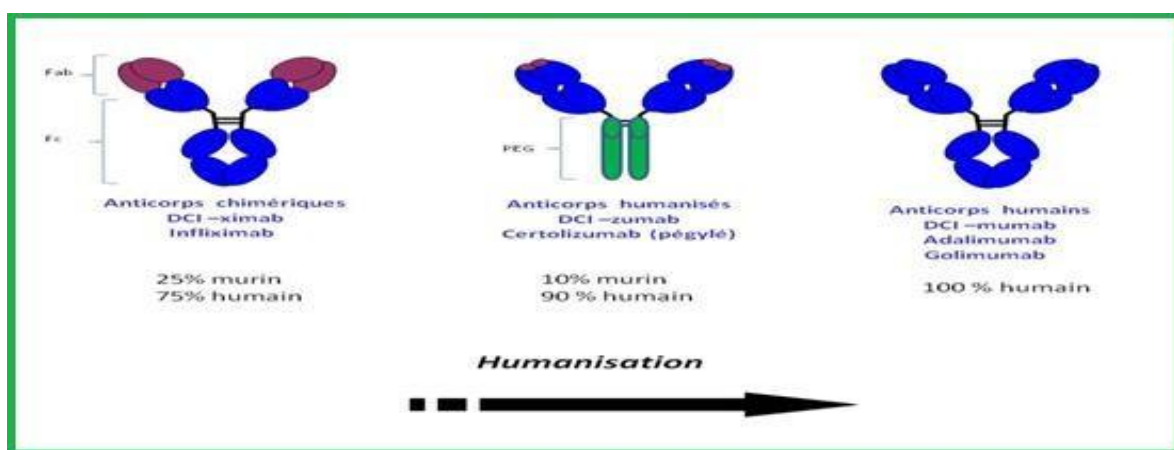


Figure 9: structure des principaux anti-TNF α

III. Mode d'action des anti-TNF α :

Le TNF α , ou facteur nécrosant des tumeurs, est une cytokine pro-inflammatoire qui possède deux récepteurs à la surface des cellules : les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNFR). Ces deux récepteurs existent sous forme membranaire et soluble. Ce facteur entraîne une perte d'appétit, fièvre, augmentation de la protéine C- réactive (CRP), attraction des cellules inflammatoires au site d'agression et augmentation des phénomènes inflammatoires⁽⁹⁸⁾.

Et dans un cadre thérapeutique les anticorps monoclonaux permettent de neutraliser le TNF α au niveau de ses zones de sécrétion paracrine, là où les tissus sont inflammatoires (synoviale des articulations, plaques de psoriasis, muqueuse digestive ...).soit en le neutralisant directement (c'est le cas des anticorps monoclonaux), soit en mimant sa cible le récepteur

Les anti-TNF alpha et ces indications dans les MICI

TNFR II (c'est le cas de l'etanercept)⁽⁹⁴⁾.

L'infliximab, adalimumab et certolizumab pegol sont des IgG constituées de deux extrémités N-terminales Fab capables de reconnaître l'antigène grâce aux domaines complémentaires VH et VL et d'un tronc commun Fc.

Les mécanismes d'action de ces trois biothérapies restent débattus. Bien qu'ayant un fort pouvoir de fixation au TNF α soluble⁽⁹⁹⁾, les biothérapies anti-TNF ne semblent ne pas agir comme de simples chélateurs du TNF α puisque l'etanercept (Enbrel®), un dimère construit sur la base du récepteur au TNF α , n'est pas actif au cours de la MC alors qu'il s'avère efficace contre la polyarthrite rhumatoïde.

Le deuxième mécanisme d'action des anti-TNF relève de leur fixation aux molécules transmembranaires de TNF α qui, ainsi regroupées par la fixation de l'anti TNF, induiraient l'apoptose des lymphocytes⁽¹⁰⁰⁾.

Enfin, les récepteurs des extrémités Fc des immunoglobulines, présents sur les cellules NK ou les macrophages, peuvent fixer les anti-TNF et leur permettre de déclencher une réaction de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)⁽¹⁰¹⁾.

Ces trois types de fixation des anti-TNF sont susceptibles de déclencher nombre de réactions immunitaires telles que diverses perturbations cytokiniques, activations de cellules immunitaires, production de différentes chimiokines ou apoptose de cellules immunes, sans que les mécanismes d'action précis de ces thérapeutiques puissent être précisément définis à ce jour⁽¹⁰²⁾.

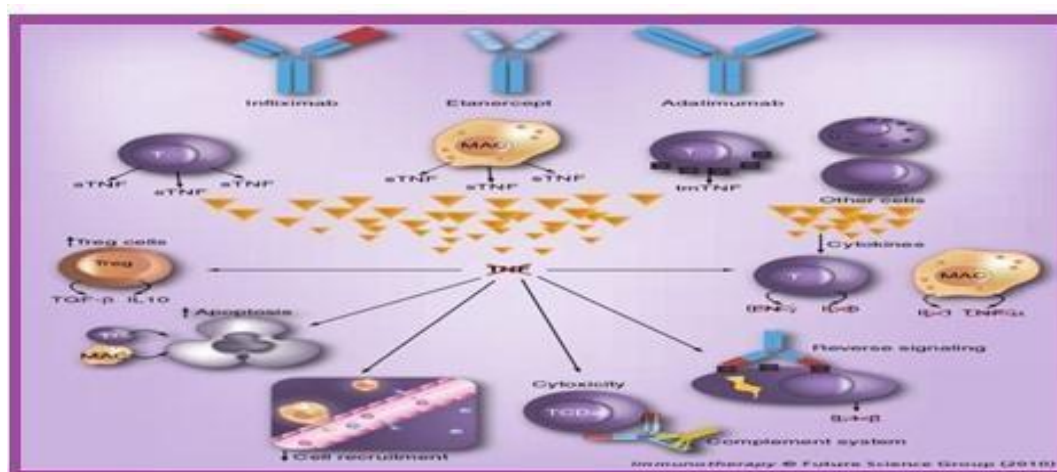


Figure 10 : mécanisme d'action des anti-TNF α

IV. Bilan pré thérapeutique avant débuter l'anti TNF α :

Il est recommandé d'évaluer les risques infectieux et, plus particulièrement, des suivants :

- De dépister la tuberculose par :

-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 Quantiferon®,

-Réalisation d'une radiographies pulmonaire⁽¹⁰³⁾.

- De rechercher le foyer infectieux : dentaire, ORL, urinaire, digestif (abcès en cas de fistule), d'infection récurrente (en particulier de surinfection de BPCO, d'herpès génital, etc.)⁽¹⁰⁴⁾.

-Evaluer des examens biologiques : numération globulaire plaquettes ; bilan hépatique et inflammatoire (CRP et électrophorèse des protéines sanguines);anticorps antinucléaires, sérologies virales HIV, HBV, HCV.

-Avant un traitement par l'anti TNF α il faut s'assurer de l'absence de contre-indication aux anti-Tnf :

- Réaction d'hypersensibilité sévère (un autre agent anti TNF peut être utilisé).
- Antécédent personnel ou familial de cancer ou de lymphome parce qu'une baisse de l'immunité induite par le traitement facilite la récurrence.
- Antécédent de sclérose en plaques, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante.
- Antécédent d'affection prénéoplasique (polypose, BPCO, œsophagite).
- Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite).
- Insuffisance respiratoire (pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère).
- Insuffisance cardiaque (dyspnée d'effort)⁽¹⁰³⁾.

-L'instauration d'un traitement par anti TNF α est souvent l'occasion pour vérifier que les vaccins sont à jour, et effectuer les rappels utiles. Comme avec tous les médicaments ayant un effet immunodépresseur, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués : fièvre jaune, rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose (BCG), varicelle. Si ces vaccins sont nécessaires, ils doivent être faits au moins 3 mois avant le début du traitement. En revanche, les vaccins inactivés, comme celui de la grippe, peuvent être réalisés.

Tableau 6: les vaccins et l'anti TNF α

Interdits les vaccins « vivants »	Autorisés les vaccins « inactivés »	Les vaccins recommandés
BCG ROR ^a Varicelle Fièvre jaune Polio par voie buccale	Hépatite A et B Pentacoq ^b Méningocoque Fièvre typhoïde Polio par voie injectable	Grippe Pneumocoque
^a ROR : rougeole, oreillons, rubéole. ^b Pentacoq : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, <i>Hæmophilus influenza b</i> .		

- Prévoir une consultation gynécologique (frottis, éventuelle vaccination anti- HPV) ⁽¹⁰³⁾.

V. Classification :

On va détailler dans notre étude que deux médicaments anti TNF α qui sont les plus utilisées dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans le service de gastro hépato entérologie de CHU Tlemcen [l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®)].

1 L'infliximab :

a. Structure :

L'infliximab est un anticorps monoclonal, c'est-à-dire une molécule très ciblée, produite grâce à la biotechnologie. 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» ⁽¹⁰⁴⁾.

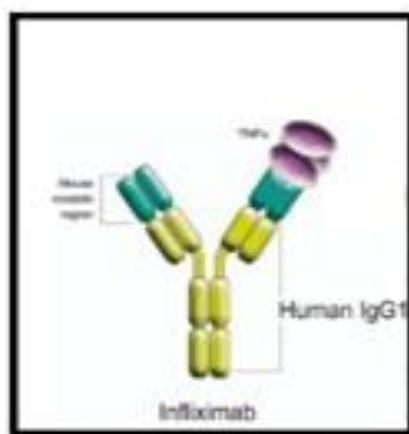


Figure 11: structure de l'infliximab

b. Forme :

-l'infliximab existe sous forme de poudre pour solution à diluer administrée par perfusion IV, dans une boîte de 1 flacon de 100 mg ⁽¹⁰⁵⁾.



c. Mécanisme d'action :

L'infliximab est un anticorps monoclonal qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes soluble et transmembranaire du TNF α , mais pas à la (TNF- β). Il entraîne une cytotoxicité anticorps-dépendante et induit l'apoptose de lymphocytes activés dans la lamina propria.

Ces mécanismes n'expliquent pas totalement le mode d'action de l'IFX ⁽¹⁰⁶⁾.

d. Indications :

***En rhumatologie:**

- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondylarthrite ankylosante
- Rhumatisme psoriasique

***En dermatologie : Psoriasis.** ⁽¹⁰⁷⁾

***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 les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement

Les anti-TNF alpha et ces indications dans les MICI

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. Parmi les anti-TNF⁽¹⁰⁸⁾.

Seul l'IFX a l'indication pédiatrique lors de traitement du RCH⁽¹⁰⁹⁾.

e. Schéma thérapeutique :

L'infliximab est administré selon un schéma initial, dit d'induction, comprenant trois perfusions aux semaines 0, 2 puis 6. En cas de réponse au traitement, un traitement d'entretien par des perfusions régulières d'IFX toutes les huit semaines peut ensuite être proposé. La posologie est ajustée au poids corporel (5 mg/kg). En cas de diminution d'efficacité, le médecin peut être amené soit à augmenter la dose (10 mg/kg généralement) soit à raccourcir l'intervalle entre deux perfusions.

Les perfusions sont réalisées lors d'une courte hospitalisation. L'IFX s'administre par une perfusion intraveineuse de 1 à 2 heures ; la durée de perfusion est parfois allongée si des phénomènes d'intolérance surviennent. Avant la perfusion, pour en améliorer la tolérance, il est fréquent d'injecter des médicaments diminuant le risque d'allergie. Une surveillance est nécessaire, généralement pendant 1 à 2 heures après la fin de la perfusion⁽¹¹⁰⁾.

2 Adalimumab :

a. Structure :

Anticorps monoclonal complètement humain produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois ⁽⁹⁸⁾.

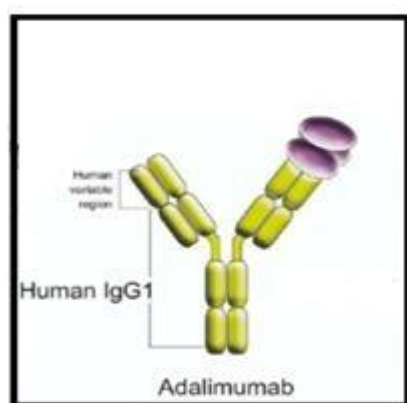


Figure 12 : structure de l'adalimumab

b. Forme :

Boîte contenant deux seringues pré remplies de 0,8ml contenant chacune une solution injectable à 40mg, à usage unique, conditionnées dans une plaquette thermoformée avec deux tampons d'alcool, et munie d'un bouchon en latex avec un sertissage en aluminium et scellé par une capsule de type flip-off.

Boîte de deux stylos de 40 mg pré remplis à usage unique, avec l'aiguille inapparente (depuis le 16/06/08).

L'injection est en sous cutanée permettant une auto administration à domicile après une formation correcte à la technique d'injection ⁽¹¹¹⁾.



c. Mécanisme d'action :

L'anticorps monoclonal Ig G1 se fixe spécifiquement à la forme soluble du TNF α , empêchant son interaction avec les récepteurs p55 et p75 et ses activités pro-inflammatoires. Il est aussi capable de se fixer à la forme transmembranaire du TNF α , ce qui entraîne comme l'IFX, une cytotoxicité et une apoptose des lymphocytes⁽¹¹²⁾.

d. Indications :

➤ **Chez l'adulte :**

Polyarthrite rhumatoïde (PR), Spondylarthrite 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) :

Adalimumab 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-MP ou AZA, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

➤ Chez l'enfant :

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 ⁽¹¹³⁾.

e. Schéma thérapeutique :

L'ADA est administré selon un schéma initial, dit d'induction, comprenant des injections sous cutanées aux semaines 0 et 2. Deux schémas d'administration sont alors possibles : soit une dose de 160 mg au début suivie de 80 mg après 2 semaines, soit une dose initiale de 80 mg suivie de 40 mg. En cas de réponse au traitement d'induction, un traitement d'entretien par des injections régulières d'ADA toutes les deux semaines est ensuite généralement proposé. Ces injections pourront être rapprochées toutes les semaines si votre médecin le juge nécessaire⁽¹¹⁴⁾.

VI. Interactions avec Infliximab et Adalimumab :

L'Infliximab et l'Adalimumab ont été étudiés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique poly articulaire et de rhumatisme psoriasique prenant IFX ou ADA en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du Méthotrexate (MTX). La formation d'anticorps était plus faible lorsque l'IFX ou l'ADA étaient administrés en même temps que du MTX par comparaison avec ses utilisations en monothérapie. L'administration d'IFX ou d'ADA sans MTX a entraîné une augmentation de la formation d'anticorps, une augmentation de la clairance et une réduction de l'efficacité de l'anti TNF α (115).

Anakinra (Kineret®) qui est un antagoniste des récepteurs à IL1 et Abatacept (Orencia®) sont des médicaments utilisés dans le traitement d'arthrite rhumatoïde ; leur association avec l'IFX ou l'ADA n'est pas recommandée (116).

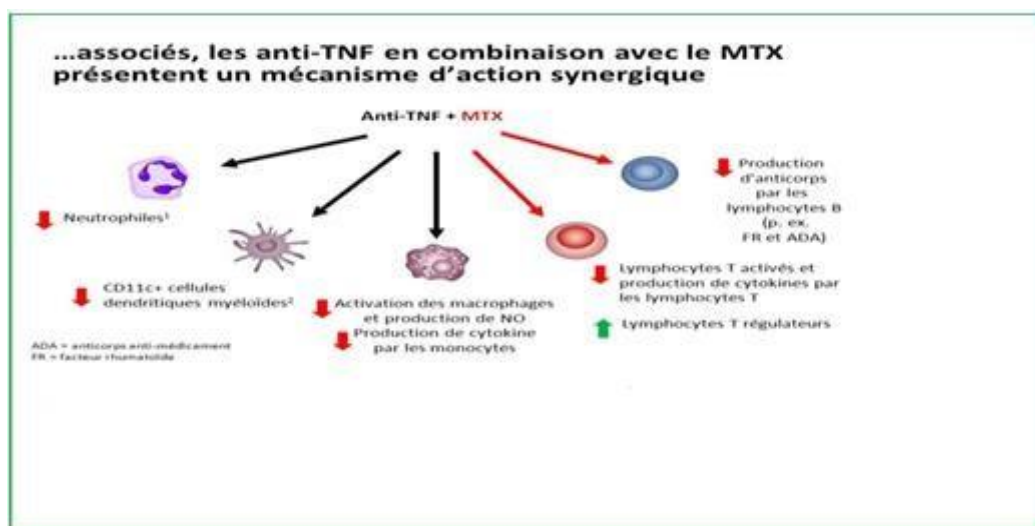


Figure 13 : les effets pharmacologiques de l'association d'un anti TNF α avec MTX

VII. Surdosage :

Concernant l'IFX aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Des doses uniques allant jusqu'à 20 mg/kg ont été administrées sans effets toxiques.

Aussi pour l'ADA 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 (108,113).

VIII. 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.

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⁽¹¹⁷⁾. L'étude STORI a tenté d'évaluer l'intérêt de la poursuite du traitement par IFX en association avec un immunosuppresseur pour une durée supérieure à un an. Après arrêt de l'IFX, le taux de rechute était de 45% à 12 mois. Parmi les patients ayant rechutés, 71% ont pu être retraités par IFX avec obtention d'une rémission dans 97% des cas. 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 IFX. Cette même étude montrait une efficacité rapide de l'IFX, 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⁽¹¹⁸⁾.

IX. Risques d'effets secondaires (Infliximab et Adalimumab) et suivi médicale :

Durant le traitement, il est recommandé si besoin de réaliser des examens de surveillance.

a Immunisation à l'Infliximab et l'Adalimumab :

L'infliximab et l'adalimumab sont des protéines étrangères à l'organisme et il est possible (mais cela ne se produit pas obligatoirement) de développer, avec le temps, des anticorps dirigés contre ces médicaments (immunisation). Cela peut n'avoir aucune conséquence, mais cela peut aussi être à l'origine soit de réactions allergiques au produit, soit d'une baisse de son efficacité. La prise de médicaments immunosuppresseurs (azathioprine, MTX) pris en association avec l'IFX ou l'ADA diminue (mais n'élimine pas) ce risque d'immunisation.

Les manifestations d'allergie (moins de 5% des cas au cours des études) surviennent le plus souvent pendant la perfusion du produit, ce qui justifie l'hospitalisation ainsi que la surveillance qui suit la perfusion. Ces réactions sont plus importantes avec l'IFX que l'ADA ; Concernant l'IFX, il peut s'agir d'une gêne respiratoire, d'une sensation de malaise, d'une fièvre, d'une éruption sur la peau, d'un gonflement du visage ou d'une baisse de la pression artérielle. Si la réaction allergique n'est pas trop forte, on peut simplement ralentir la perfusion ; sinon il faut l'interrompre et administrer un traitement anti-allergique. Dans certains cas, on pourra tenter de reprendre le traitement en prenant des précautions renforcées.

Les anti-TNF alpha et ces indications dans les MICI

Plus rarement peuvent survenir des réactions d'allergie retardée de quelques jours après la perfusion : fièvre, douleurs articulaires ou musculaires.

L'immunisation est favorisée par les interruptions du traitement ou l'espacement des perfusions.

En revanche, pour l'ADA, il s'agit le plus souvent d'une douleur au site de l'injection, parfois d'une rougeur localisée et d'un gonflement. Ces manifestations sont habituellement de courte durée et ne nécessitent pas l'interruption du traitement. Les manifestations d'allergie plus importantes sont exceptionnelles avec l'ADA.

b Infections :

L'adalimumab et l'infliximab agissent en diminuant le TNF- α qui facilite l'inflammation mais participe aussi à la lutte contre certaines infections. Grâce à son action très sélective, le médicament ne perturbe pas les autres mécanismes de défense qui continuent à assurer la protection de l'organisme contre les microbes. On a cependant remarqué une augmentation du risque de certaines infections. C'est en particulier le cas pour la tuberculose qui peut se réactiver chez des patients ayant une infection latente, non traitée. Lorsque ce risque n'était pas encore identifié, des cas de tuberculose sévère, parfois mortelle ont été rapportés avec les anti-TNF. Depuis la mise en place des mesures de dépistage systématique, ce risque a diminué (sans disparaître complètement), les personnes menacées par cette infection étant mieux identifiées et préalablement traitées.

D'autres infections ont été observées sous ADA ou IFX sans qu'il soit toujours certain qu'elles soient directement en rapport avec ce traitement. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les autres traitements tels que les corticoïdes ou les immunosuppresseurs (azathioprine, mercaptopurine, méthotrexate) lorsqu'ils sont pris en même temps, peuvent favoriser leur survenue. Il s'agit habituellement d'infections banales, urinaires ou ORL par exemple. Dans de rares cas, il peut s'agir d'infections en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. On parle alors d'infection opportuniste. Des cas d'aggravation d'une hépatite B non traitée ont aussi été rapportés avec les anti-TNF, ce qui justifie de rechercher cette infection.

c Autres effets indésirables :

- Des éruptions sur la peau sont parfois observées au cours du traitement. Ces éruptions ressemblent à de l'eczéma ou à du psoriasis et correspondent à une inflammation paradoxale au niveau de la peau.

Les anti-TNF alpha et ces indications dans les MICI

-Avant de donner un traitement pour ces lésions cutanées, il faut être sûr qu'il ne s'agit pas d'une infection de la peau. Souvent, un traitement par des pommades à base de cortisone suffit à obtenir une guérison.

-Dans les cas les plus marqués, il faut arrêter le traitement pour que les lésions disparaissent.

- Des maux de tête peuvent survenir après les injections chez près de 10% des malades. Ils sont passagers et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements antalgiques.
- D'autres effets indésirables ont été signalés avec les anti-TNF, mais ils sont beaucoup plus rares et la responsabilité de ces médicaments dans leur survenue reste encore incertaine. Les anti-TNF sont des traitements très surveillés et tous les incidents observés dans les pays où ils sont utilisés sont signalés, sans qu'on ait toujours la preuve formelle que le médicament en soit responsable.

Parmi les effets indésirables pour lesquels le rôle des anti-TNF est possible, on a ainsi signalé avec des cas d'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une maladie cardiaque sévère, des cas d'hépatite, de baisse des globules sanguins, de maladies neurologiques démyélinisantes ou de lupus (sans atteinte d'organes importants).

Des cas de cancer ont été observés chez des patients traités par l'ADA ou IFX mais le nombre de cas ne paraît pas augmenté par comparaison à ceux survenus chez des patients ayant une MICI et n'ayant pas reçu ce traitement. Le risque de faciliter la survenue de lymphomes (proliférations tumorales à partir de certaines cellules appartenant au tissu lymphoïde des ganglions, de la moelle et de certains organes) ne peut être écarté. Comme avec l'IFX, des cas ont en particulier été signalés chez des sujets jeunes, souvent de sexe masculin, recevant presque toujours une association d'un anti-TNF et d'AZA (ou de de 6-MP). On a décrit moins de 20 cas de ce type de lymphome sur plusieurs centaines de milliers de patients traités par les anti-TNF ⁽¹¹⁴⁾.

X. Contre-indications au traitement anti TNF α :

10.1. Contres indications absolue :

-Infections actives aiguës ou chroniques, qu'elles soient bactériennes, virales, fongique ou parasitaires(en particulier tuberculose, VIH, et infections chroniques par le VHB).

-Néoplasie ou hémopathie, de moins de 5 ans, à potentiel évolutif.

-Insuffisance cardiaque de stades 3 et 4 de NYHA.

-Maladie démyélinisante.

10.2. Contres indications relatives :

- Situations à risque sur le plan infectieux ,tel que ulcère cutané, infections chronique, tuberculose latente non traité ,sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois ,cathétérisme urinaire à demeure ,diabète non contrôlé .
- Cancers de plus de 5 ans, traités et considérés comme guéris.
- Lésions précancéreuses, telles que polypes coliques ou vésicaux, dysplasie du col de l'utérus, myélodysplasie ⁽¹¹⁹⁾.

XI. Optimisation du traitement anti-TNF :

L'intérêt d'optimiser le traitement anti-Tnf réside sur le fait que seules deux biothérapies ont fait la preuve de leur efficacité dans les MICI. Ces traitements ont révolutionné la prise en charge de ces maladies complexes, en diminuant le recours à la chirurgie et en améliorant la qualité de vie des malades. Après un an de traitement, elles permettent un tiers de rémission clinique, un tiers de réponse clinique, et un tiers des patients sont d'emblée réfractaire. Il faut retenir que deux tiers des malades bénéficient à long terme de l'introduction du traitement par anti-Tnf ⁽¹²⁰⁾ .En attendant l'arrivée des nouvelles biothérapies, il est donc indispensable d'optimiser ce traitement surtout chez les patients initialement répondeurs qui présentent une perte d'efficacité.

En cas de perte de réponse au traitement anti-Tnf, trois options thérapeutiques sont admises: augmenter la posologie de l'anti-Tnf, diminuer l'intervalle entre les injections, ou changer l'anti-TNF (switcher). Ce rationnel repose tout d'abord sur des données pharmacocinétiques réalisées en rhumatologie qui ont montré qu'une concentration sérique plus élevée pouvait être obtenue soit en augmentant la dose de perfusion, soit en réduisant l'intervalle entre les perfusions ainsi que sur des données cliniques. Bien évidemment en cas d'intolérance, notamment secondaire à une réponse immune, la seule possibilité est de switcher d'anti-TNF, après avoir tenté une prémédication à base d'hydrocortisone et

Les anti-TNF alpha et ces indications dans les MICI

d'anti histaminique. La majoration de l'IFX de 5 à 10 mg/kg est efficace dans 90% des MC luminales chez les patients répondeurs-rechuteurs et chez les non répondeurs et dans 2/3 cas pour les MC fistulisantes ⁽¹²¹⁾ .

Chez des patients avec MC en perte de réponse sous ADA, un raccourcissement de l'intervalle des injections à toutes les S permet un bénéfice clinique.

Une étude rétrospective comparant chez des MC ayant une perte de réponse, avec une réapparition des symptômes les S précédant la perfusion, la majoration des doses à 10 mg/kg ou le raccourcissement des injections à toutes les 6 S ne retrouve pas de différence entre les deux méthodes ⁽¹²²⁾ .

Une étude observationnelle de 614 MC traitées par IFX suivies à long terme, montre que 50% des patients nécessitent une optimisation (26% un type d'optimisation, 10% deux types, et 14% plus de deux types), dans 19,7% des cas elle correspond à une réduction de l'intervalle entre les injections, dans 26,3% à une majoration des doses ou à une réinduction et dans 3,8% à l'association des deux. Par contre dans ce travail une augmentation des doses permettrait de revenir à un schéma standard dans 71% des cas, quant au raccourcissement des intervalles d'injection il ne permettrait qu'un retour au schéma classique dans 29% des cas ⁽¹²³⁾ . Certaines équipes vont jusqu'à des posologies de 10 mg/kg/4 S.

Pour ce qui est du changement d'anti-TNF ou switch, compte tenu du peu de molécules ayant l'AMM cette option n'est à envisager qu'après optimisation. Lorsque l'on switch de l'IFX à l'ADA comme dans l'étude GAIN (pour perte d'efficacité ou effet indésirable), l'efficacité est, chez ces 325 patients randomisés ADA versus placebo, de 21% versus 7% dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Avec une rémission clinique qui se maintient dans le temps 29% à 1 an, soit une efficacité moindre que lorsque les patients sont naïfs (36%) ⁽¹²⁴⁾ . Dans une étude prospective de 168 patients avec MC, un traitement par ADA après échec de l'IFX, permet d'obtenir 62% d'effet bénéfique, dont 65% au prix d'une injection par S, avec un arrêt dans 39% des cas pour inefficacité ⁽¹²⁵⁾ . En revanche il est établi qu'un switch vers l'ADA chez des patients contrôlés sous IFX entraîne une perte de tolérance et d'efficacité du traitement (47% vs 16% dans le groupe poursuite de l'IFX) . Ces résultats ne sont pas en faveur d'un switch en première intention après perte de réponse car il risque d'épuiser les ressources thérapeutiques dont on dispose.

Les anti-TNF alpha et ces indications dans les MICI

Certains auteurs ont suggéré que les modalités d'optimisation pouvaient être déduite de la nature de l'échec (allergie vs perte d'efficacité), des taux d'IFX (normaux ou bas), et de la présence ou non d'Ac. Ainsi Afif ⁽¹²⁶⁾, chez 155 patients avec perte de réponse ou survenue d'une allergie ont bénéficié d'un switch, qui était plus efficace en présence d'Ac (efficacité dans 92% des cas), tandis qu'une augmentation des doses était surtout efficace en cas d'infliximabémie sous thérapeutique (efficacité dans 88% des cas, alors que l'efficacité n'est que de 33% lorsque l'infliximabémie est déjà dans l'intervalle thérapeutique).

A noter que l'efficacité de l'IFX en 2^{ème} ligne après l'ADA n'a jamais été testé dans une étude même si le clinicien y a recourt dans sa pratique.

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

On sait que l'association d'un IS avec anti-Tnf entraine plus de rémission qu'une monothérapie. Lorsque des patients avec MC stables après 6 mois d'association, ce sont vus proposé l'arrêt de l'IS, on retrouvait une CRP plus élevée et une infliximabémie plus basse, sans qu'un bénéfice clinique soit prouvé à poursuivre l'association. On notera que la durée d'association était de 20 mois dans ce travail ⁽¹²⁷⁾, L'utilisation d'une association avec un IS type MTX ou AZA a prouvé la diminution du risque de survenue d'Ac anti-IFX (46 vs 73%, $p < 0,001$) et donc un effet préventif sur le risque de perte de réponse. Mais l'effet bénéfique de son utilisation après perte de réponse n'a pas été étudié. Une étude de cohorte de 121 patients avec MICI sous association IS et IFX, retrouve en analyse multivariée qu'avoir une bithérapie diminue le risque d'échappement thérapeutique et une diminution du switch à l'ADA. Là encore le clinicien en pratique quotidienne a souvent recourt à l'introduction d'IS en cas d'échec des stratégies d'optimisation d'anti-TNF ⁽¹²⁸⁾.

XII. Indications des anti-TNF alpha au cours des MICI :

1. Maladie de crohn luminale :

-Chronologiquement, c'est l'IFX qui a été le premier à obtenir une A.M.M. dans la MC réfractaire en traitement d'induction avec une perfusion unique de 5 mg/kg et ré-administration dans les 14 semaines si les signes et symptômes réapparaissent ⁽¹²⁹⁾.

L'IFX a obtenu une AMM le 15 mai 2003 dans la MC active sévère réfractaire, en traitement d'entretien par perfusions toutes les 8 semaines. Pour l'ADA, un essai d'induction et un essai

Les anti-TNF alpha et ces indications dans les MICI

de maintien de la rémission ont démontré que cette molécule était efficace dans la MC
luminale ⁽¹³⁰⁾.

C'est ainsi qu'en 2008, l'IFX et l'ADA sont «indiqués dans la maladie de Crohn luminale active, sévère, chez les patients 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». Pour l'IFX, le schéma d'administration recommandé est un traitement d'induction par perfusions de 5mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, et chez les sujets répondeurs à ce traitement d'induction, un traitement d'entretien par perfusion de 5mg/kg toutes les 8 semaines ou ré-administration dans les 14 semaines si les signes et symptômes réapparaissent.

En 2008, un traitement d'entretien par perfusions d'IFX systématiques toutes les 8 semaines doit être préféré au traitement épisodique (aussi appelé au « couppar coup», à la demande), ce dernier étant moins efficace en termes de réponse clinique et de cicatrisation endoscopique mais aussi plus immunogène. Pour l'ADA, le schéma posologique d'induction recommandé est de 80 mg à la semaine 0, suivis de 40 mg à la semaine 2. S'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement, le schéma 160 mg à la semaine 0 (la dose peut être administrée sous forme de 4 injections par jour ou de 2 injections par jour pendant 2 jours consécutifs), 80 mg à la semaine 2, peut être utilisé sachant que le risque d'événements indésirables est alors plus élevé pendant cette phase d'induction. Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est une dose de 40 mg administrée toutes les 2 semaines. Il est mentionné dans le libellé de l'AMM que pour le traitement d'induction, Humira doit être administré en association avec des corticoïdes. Il peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée ⁽¹³¹⁾.

Tableau 7: AMM de l'infliximab et l'adalimumab dans la maladie de crohn luminale

Approval of infliximab (Remicade®) and adalimumab (Humira®) in luminal Crohn's disease.

Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients 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

Pour le traitement d'induction, l'adalimumab doit être administré en association avec des corticoïdes.

L'adalimumab peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est pas appropriée

2. Maladie de crohn fistulisante :

Seul l'IFX a une AMM (13 août 1999 et 20 octobre 2003) dans la « MC active fistulisée n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage, immuno suppresseurs)» ⁽¹³²⁾.

Tableau 8 : AMM de l'IFX (Remicade) dans la maladie de crohn fistulisante

Approval of infliximab (Remicade®) in fistulizing Crohn's disease.

Traitement de la maladie de Crohn active fistulisée, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapies immunosuppressives)

3. Rectocolite hémorragique :

Comme dans la MC fistulisée, seul l'IFX a une AMM (28 février 2006) dans la « RCH active modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'AZA ou la 6-MP, ou chez lesquels ce traitement est contre indiqué». L'IFX était également plus efficace en termes de cicatrisation muqueuse endoscopique, de qualité de vie et du nombre d'hospitalisations ⁽¹³³⁾.

Seules des données préliminaires sont disponibles pour l'ADA dans la RCH.

Tableau 9 : AMM de l'infliximab dans la rectocolite hémorragique

Approval of infliximab (Remicade®) in ulcerative colitis.

Traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué

4. les manifestations extra-intestinales :

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

Les anti-TNF alpha et ces indications dans les MICI

efficace à la fois sur l'atteinte digestive et rhumatologique comme le sont l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab.

Les anti-TNF peuvent notamment être efficaces sur les complications ophtalmologiques (uvéïte, kératite, etc.) et cutanées (pyoderma gangrenosum, érythème noueux, etc.). Le pyoderma gangrenosum est probablement la manifestation extra-intestinale pour laquelle nous disposons le plus de données puisqu'il s'agit d'une localisation invalidante pour le patient⁽¹³⁴⁾.

Plusieurs études ont mis en avant la place grandissante des anti-TNF dans le traitement des manifestations extra-intestinales associées aux MICI.

4. Poussées corticorésistantes de RCH:

L'efficacité de l'infliximab a été testée chez les patients hospitalisés pour poussée de RCH modérée à sévère résistante à la corticothérapie⁽¹³⁵⁾. Les taux de colectomie à trois mois était de 29% pour ceux ayant reçu une perfusion d'IFX, et de 67% chez ceux ayant reçu le placebo. Le traitement classiquement utilisé dans les colites sévères résistantes aux corticoïdes est la ciclosporine. Cependant, les résultats de cette étude font discuter la place de l'IFX dans cette situation. Une étude contrôlée prospective du GETAID compare la ciclosporine à l'IFX dans les poussées de RCH corticorésistantes. L'emploi successif de la ciclosporine, puis de l'IFX (ou l'inverse) n'est pas validé.

Tableau 10: indications des anti-TNF au cours de la MC d'après le consensus ECCO

<i>Indications for anti-TNF in CD, adapted from ECCO consensus.</i>						
Dans les formes actives iléocœcales sévères, coliques et étendues du grêle, en cas de résistance ou d'intolérance aux corticoïdes ou aux immunomodulateurs (azathioprine, méthotrexate)						
Dans les formes corticodépendantes en cas d'échec ou d'intolérance aux immunomodulateurs						
Pour le maintien de la rémission, lorsque celle-ci a été obtenue avec un anti-TNF, si les immunomodulateurs ont échoués						
Pour les fistules, en cas d'échec du drainage par sétions, des antibiotiques et des immunomodulateurs						

Tableau 11: résumé de l'efficacité des deux anti Tnf alpha (IFX et ADA)dans les MICI en 2011

Molécule anti-TNF	Efficacité			AMM		
	MC luminale	MC fistulante	RCH	MC luminale	MC fistulante	RCH
Infliximab (Rémicade®)	+	+	+	oui	oui	oui
Adalimumab (Humira®)	+	+	+(induction)	oui	non	non

Partie pratique

I. Introduction de l'étude clinique :

Les MICI prennent une place importante dans l'activité du gastro-entérologue, de part leur fréquence croissante mais surtout aussi de part des difficultés thérapeutiques. En effet, le médecin rencontre plusieurs challenges notamment dans la prise en charge des formes compliquées où les risques de récurrence post opératoire sont importants d'où la nécessité de thérapies médicamenteuses efficaces diminuant le recours à la chirurgie.

Le développement des biothérapies (ou thérapie biologique ciblées), au premier rang desquelles figurent les molécules anti-TNF alpha dont l'IFX et l'ADA ont révolutionné la prise en charge des patients atteintes de MICI ayant résisté au traitement médical standard (corticoïde, IS).

L'IFX est le premier médicament utilisée depuis 20 ans, plusieurs études cliniques ont prouvés que les anti-TNF alpha diminuent le recours à la chirurgie, réduisent le nombre d'hospitalisation, permettent un sevrage des corticoïdes et une cicatrisation muqueuse endoscopique et améliorent la qualité de vie de malades, en plus d'entraîner une mise en rémission de la maladie.

II. Problématique :

La prévalence des MICI est de plus en plus en augmentation avec une atteinte significative de l'adulte jeune et des complications fréquentes.

La question qui se pose : qu'elles sont les indications du traitement par les anti-TNF α ?

III. Objectifs :

1. Objectifs primaires :

L'objectif de cette étude est de définir le profil des patients et les indications des Anti-TNF alpha dans les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (RCH et MC), au CHU de Tlemcen, au niveau de service d'hépatogastroentérologie.

2. Objectifs secondaires :

L'étude avait également pour objectifs d'évaluer la réponse thérapeutique (biologique et clinique).

IV. Critère de jugement :

Evaluer la réponse thérapeutique (clinique et biologique) et l'efficacité des anti-TNF α vis-à-vis la maladie de Crohn.

V. Population :

La population dans notre série d'étude se représenta par l'ensemble des patients atteints de MICI recevant un traitement anti TNF α , âgés de plus de 16 ans.

VI. Matériels et méthode :

1. Conduite générale de l'étude :

L'étude s'est déroulée dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Tlemcen, entre Octobre 2016 et Mai 2017.

Il s'agit d'une étude rétrospective, incluant les patients traités par anti-TNF α pour MICI au service d'hépatogastroentérologie CHU TLEMEN entre Janvier 2012 et Décembre 2016.

Une série de 28 patients (20 hommes et 8 femmes) porteurs d'une MICI soit la MC, soit la RCH a été mise sous biothérapie (anti-TNF α).

Les dossiers des patients atteints de MICI ayant été traités par anti-TNF α , ont été analysés de manière rétrospective. Les patients ont été convoqués régulièrement au service de Gastroentérologie 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 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, aussi la rémission ou échec du traitement.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion :

A. Critère d'inclusion :

Patients âgé de plus de 16 ans.

Patient avec un diagnostic établi depuis au moins 3 mois de la maladie de Crohn , de colite ulcéreuse, ou de maladie inflammatoire des intestins non classée ; le diagnostic étant basé sur les critères radiologiques, endoscopiques or histologiques habituels.

Ayant une maladie de Crohn non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes ou d'un immunosuppresseur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Population, matériels et méthodes

Ayant une poussée modérée ou sévère de rectocolite hémorragique, en dépit d'un traitement par corticoïdes et par immunosuppresseurs, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Tous les patients inclus doivent bénéficier d'un bilan pré-thérapeutique éliminant une contre-indication (Annex 2 : check liste selon GETAID).

B. Critère d'exclusion :

Patients misent sous anti TNF alpha après décembre 2016.

Patients présentant une tuberculose active ou d'autres infections telles qu'un sepsis, abcès et infections opportunistes.

Patients présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère (classes III-IV de la classification de la New York Heart Association).

Patients présentant un cancer digestif ou extradiigestif.

Patients présentant une pathologie démyélinisante comme une sclérose en plaques.

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

Dossiers incomplets.

Bilan irrégulier pour évaluer la réponse biologique.

Absence de registre de malade.

Absence d'évaluation endoscopique chez la plupart des patients.

Rupture de traitement temporaire au cours de notre étude.

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.

VII. Modalités :

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

Leurs schéma thérapeutique est le suivant :

IFX: perfusion 5mg/kg \Rightarrow S0, S2, S6(Induction)

\Rightarrow / 2 mois (Entretien)

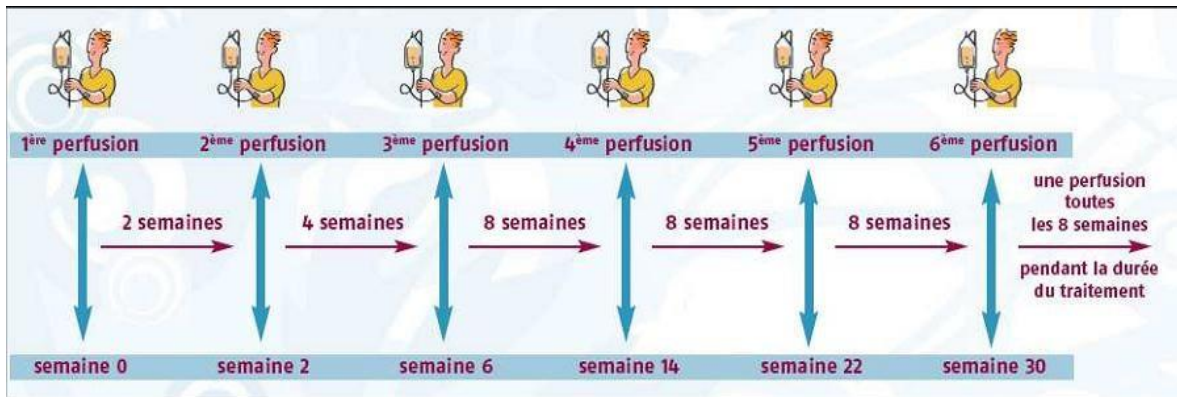


Figure 14: Rythme des perfusions Remicade sur 7 mois

ADA : en sous cutané 160 mg \Rightarrow S0

(Induction)

80 mg \Rightarrow S2

40 mg \Rightarrow /2 S (Entretien)

En association systématique à l'AZA pendant 12 mois.

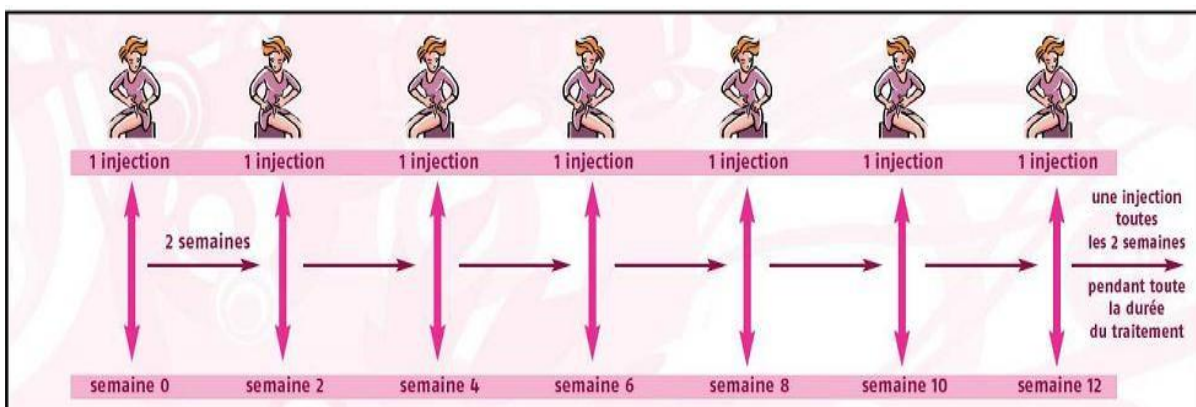


Figure 15 : Rythme d'administration d'Humira

VIII. Résultats :

1. Pourcentage de MICI sous anti TNF α :

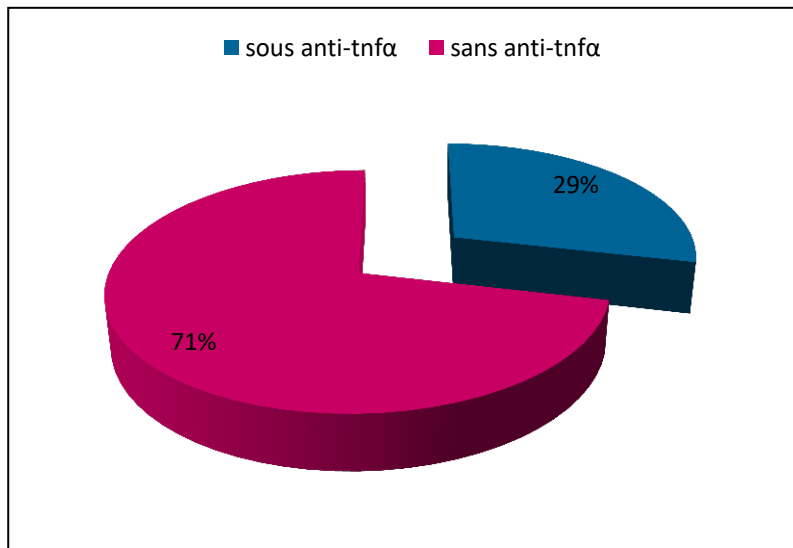


Figure16 : Répartition des patients sous anti TNF α

29% des patients hospitalisé pour MICI au service d’hépto-gastroentérologie de CHU Tlemcen dans la période d’étude (janvier 2012-décembre 2016) sont mis sous anti-TNF α (c.à.d. moins du 1/3).

2. Type de MICI :

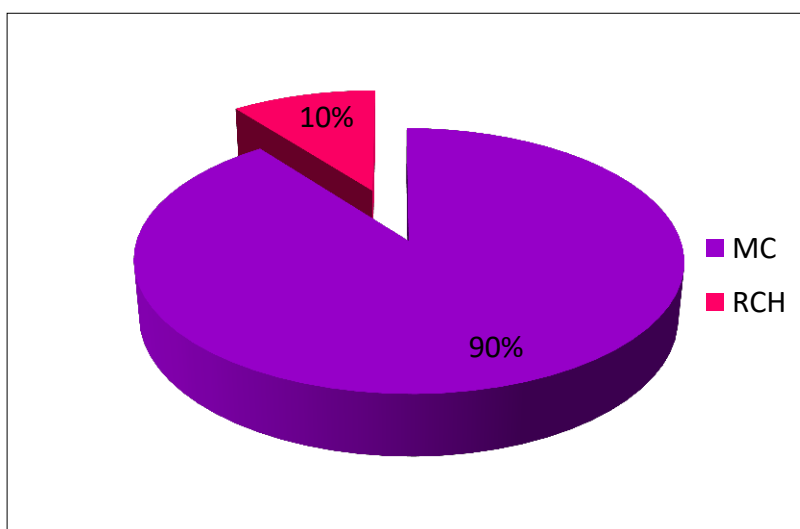


Figure 17: Répartition des patients selon le type de MICI

L’histogramme ci-dessus montre que parmi les 28 patients étudiés, on a 90% qui sont atteint de la maladie de Crohn (soit 25 patients), les 10% restants atteint de la RCH (soit 03 patients). Ceci veut dire que le recours à la biothérapie est plus rencontré chez les malades de Crohn que ceux atteint de la RCH.

3. Le sexe :

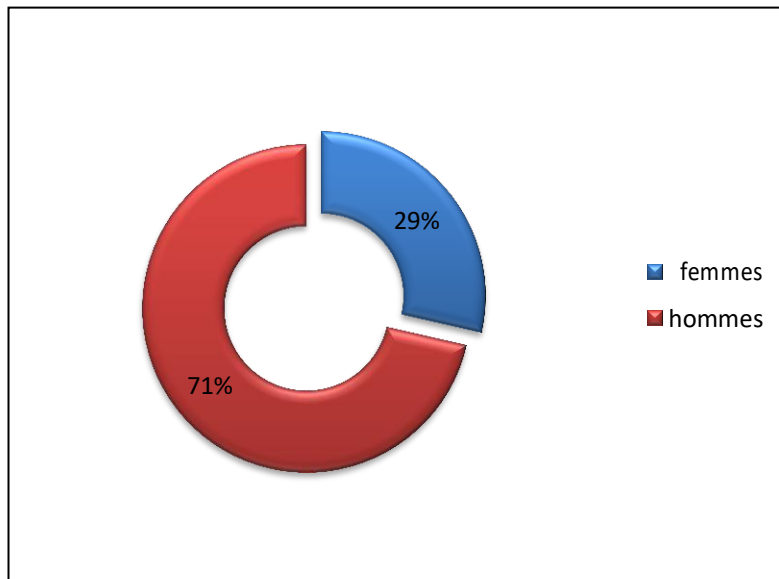


Figure 18: répartition des patients selon le sexe.

Dans notre série d'étude les MICI sont présentent chez les hommes plutôt que chez les femmes sans aucune signification identifié.

4. Age :

Age des patients :

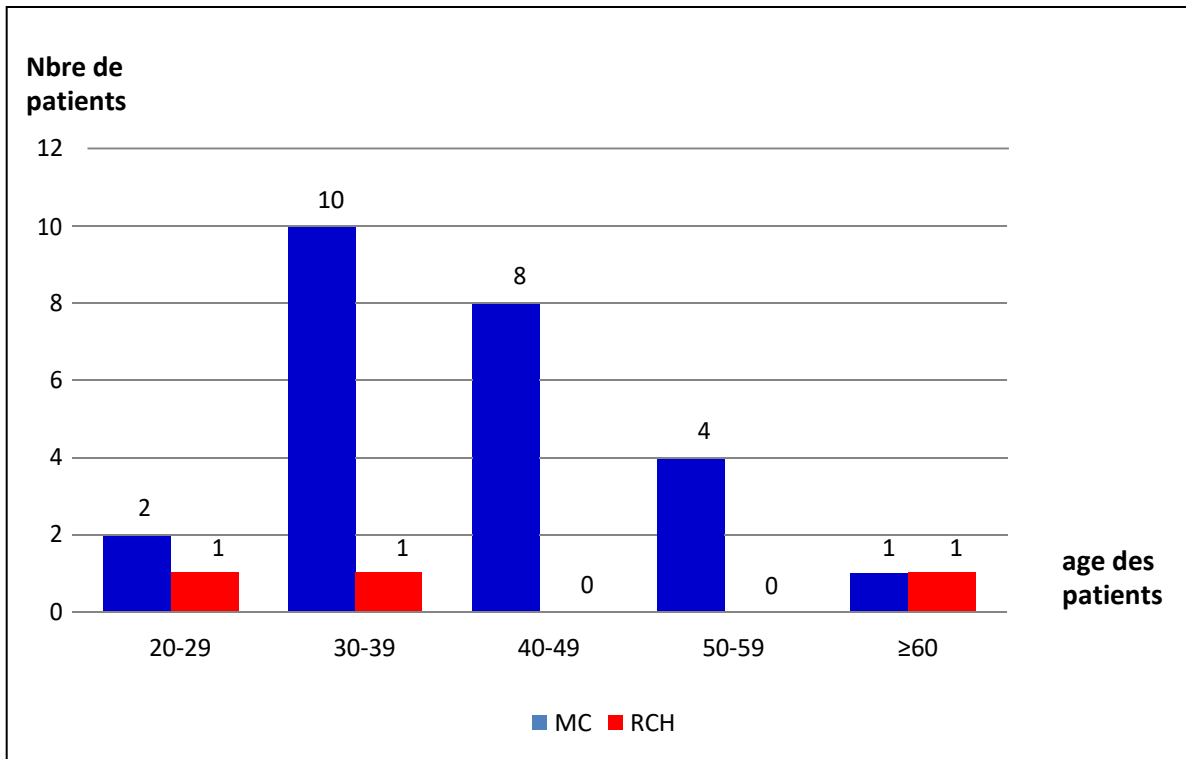


Figure 19 : présentation de l'âge des patients atteints de MICI

Selon cette étude, on remarque que 67.85% de nos patients sont d'âge jeune entre 30 et 49 ans ; avec des extrêmes d'âge allant de min d'âge (19ans) à max d'âge (69ans).

Age au moment du diagnostic :

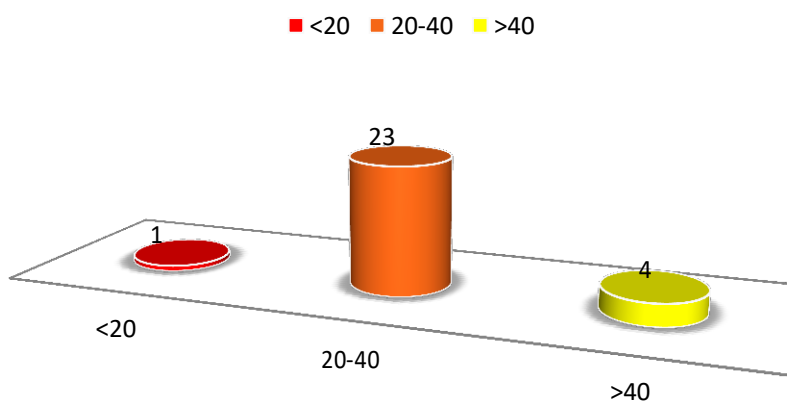


Figure 20 : Nombre de MICI par tranche d'âge

Résultats

Max : 61 ans

Min : 19ans

Le diagnostic de MICI est souvent posé chez le sujet à un âge adulte.

Dans notre série d'étude, chez 82%, le diagnostic est posé entre 20-40 ans, alors que dans seulement 14.28% le diagnostic est posé après 40 ans avec une moyenne de 32 ans.

4.3.âge au moment de début des anti-TNF α :

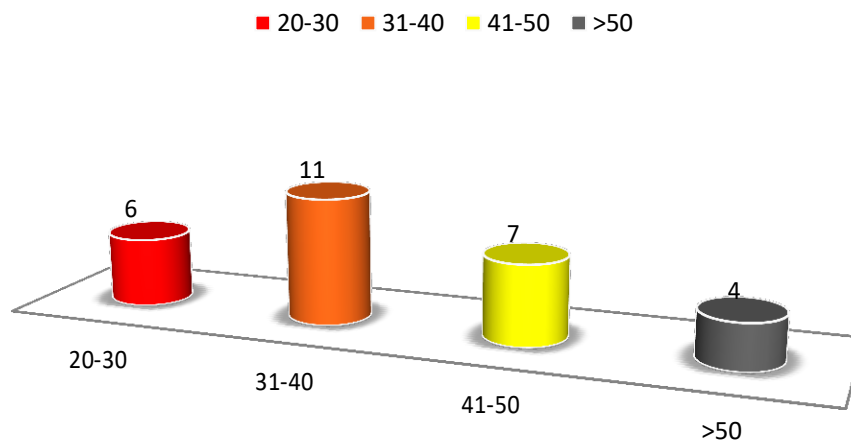


Figure 21 : Présentation des patients selon l'âge de début d'anti TNF α

On note, dans notre étude, que l'introduction d'anti TNF est majoritaire entre 30 et 40 ans.

5. Le tabac et MICI :

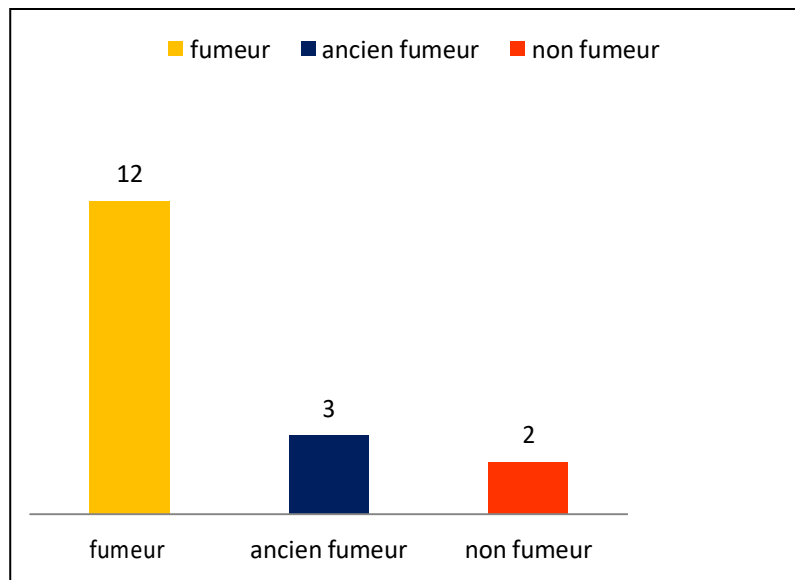


Figure 24 : Répartition des hommes atteints de la MC en fonction du tabac

	fumeur	Ancien fumeur	Non fumeur
pourcentage	70.58%	11.76%	17.64%

Tableau 13 : pourcentages des patients hommes atteints de la MC en fonction du tabac

Le tabac est évalué uniquement chez les patients atteints de MC. On remarque qu'il n'y a pas de tabagisme chez les femmes dans notre série et que la notion d'un tabagisme évolutif ou ancien est retrouvé chez plus de 82% des hommes appuyant l'hypothèse que le tabac est un facteur de gravité de MC.

6. Les antécédents familiaux de MICI :

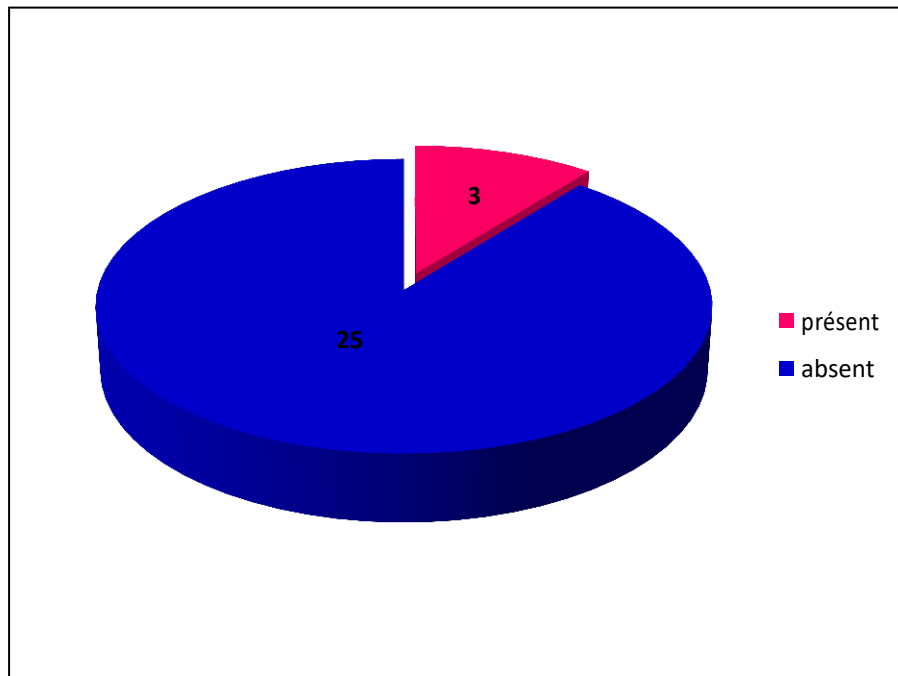


Figure 25 : Répartition des patients en fonction des ATCD familiaux de MICI

ATCD de MICI	pourcentage
présent	10.71%
absent	89.29%

Tableau 14 : présentation de l'absence ou présence d'ATCD de MICI en pourcentage

Dans notre série on retrouve la notion de MICI dans la famille (chez le père, le frère ou les cousins) que chez 3 patients.

7. Délai du diagnostic : entre le début de symptôme et le diagnostic posé de la maladie

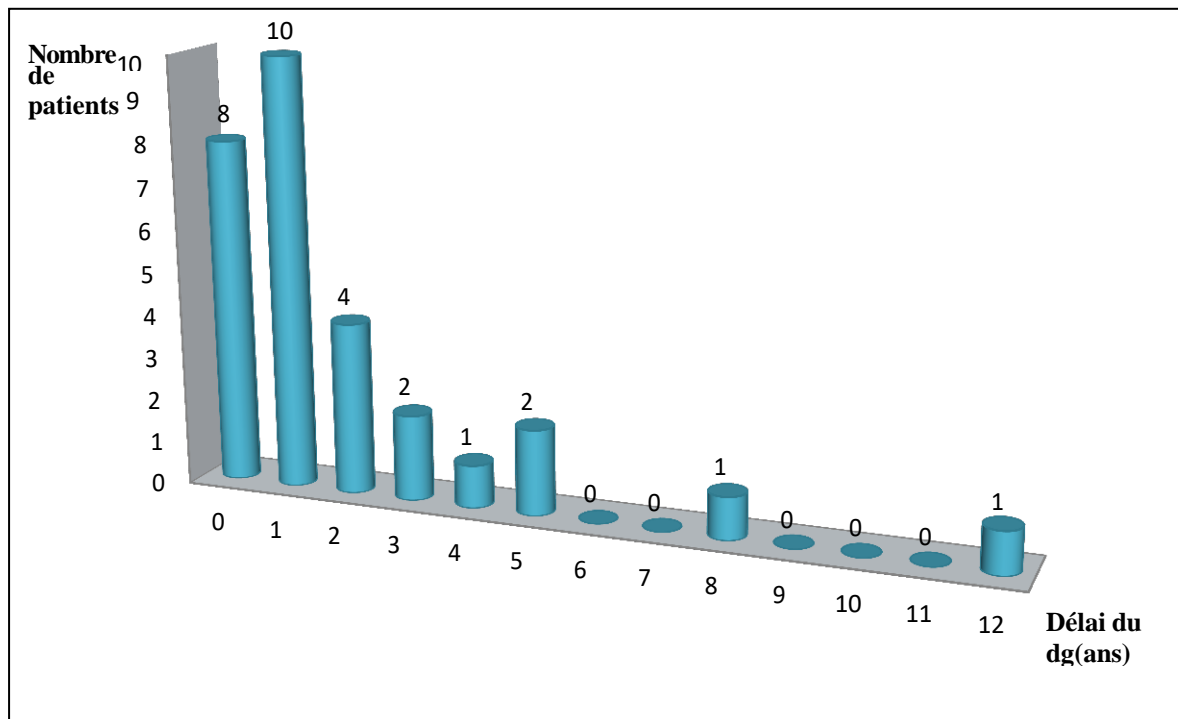


Figure 26 : nombre des patients en fonction du délai du diagnostic

Max : 12ans

Moy : 2ans

Min : 0

Le délai de diagnostic est très variable. Chez 64.28% le diagnostic est posé dans l'année qui suit le début des symptômes cependant chez 1 patient, le diagnostic de MICI n'a été porté qu'après 12ans de l'apparition des premiers symptômes.

8. Durée de la maladie : entre le DG et début des anti-TNF α

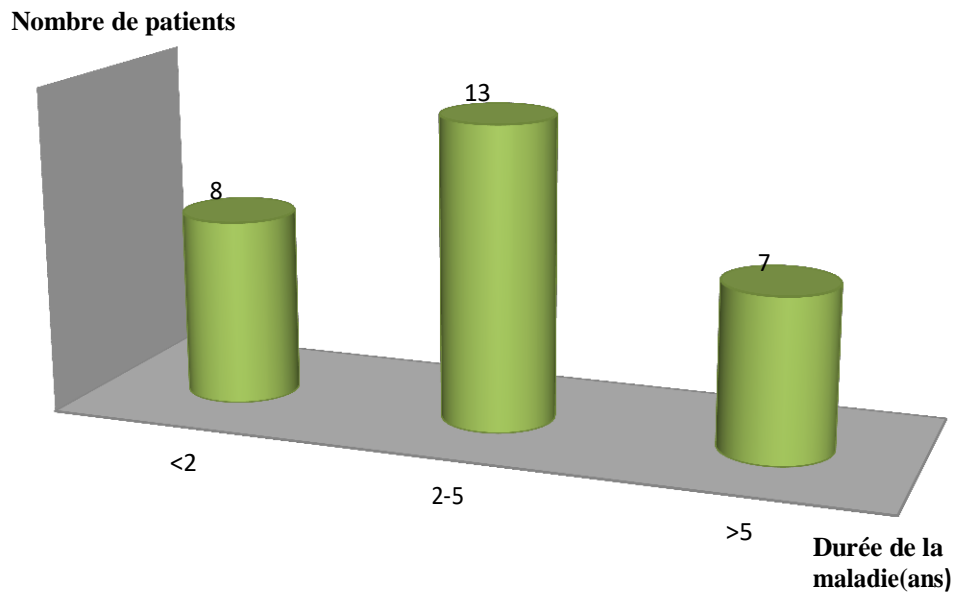


Figure 27 : Répartition des patients en fonction de la durée de la maladie

Dans notre étude, le délai d'introduction des anti-TNF α est très variable .Chez 71.42%, le début de l'anti TNF ne se fait qu'après 2 ans d'évolution, alors que chez 28.57% le début se fait avant 2 ans d'évolution.

Notons un maximum de 18 ans d'évolution, un minimum d'un an avec une durée moyenne de 4.85 ans.

9. Signes digestifs :

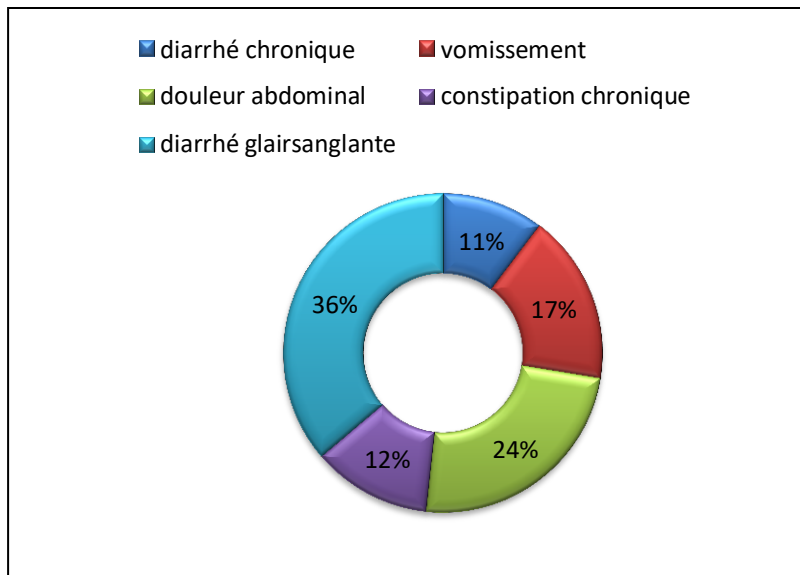


Figure 28 : Répartition des patients en fonction des signes digestifs présents
Les diarrhées chroniques et les douleurs abdominales sont les signes cliniques les plus rencontrés chez les patients de notre série.

10. Manifestations extra digestifs :

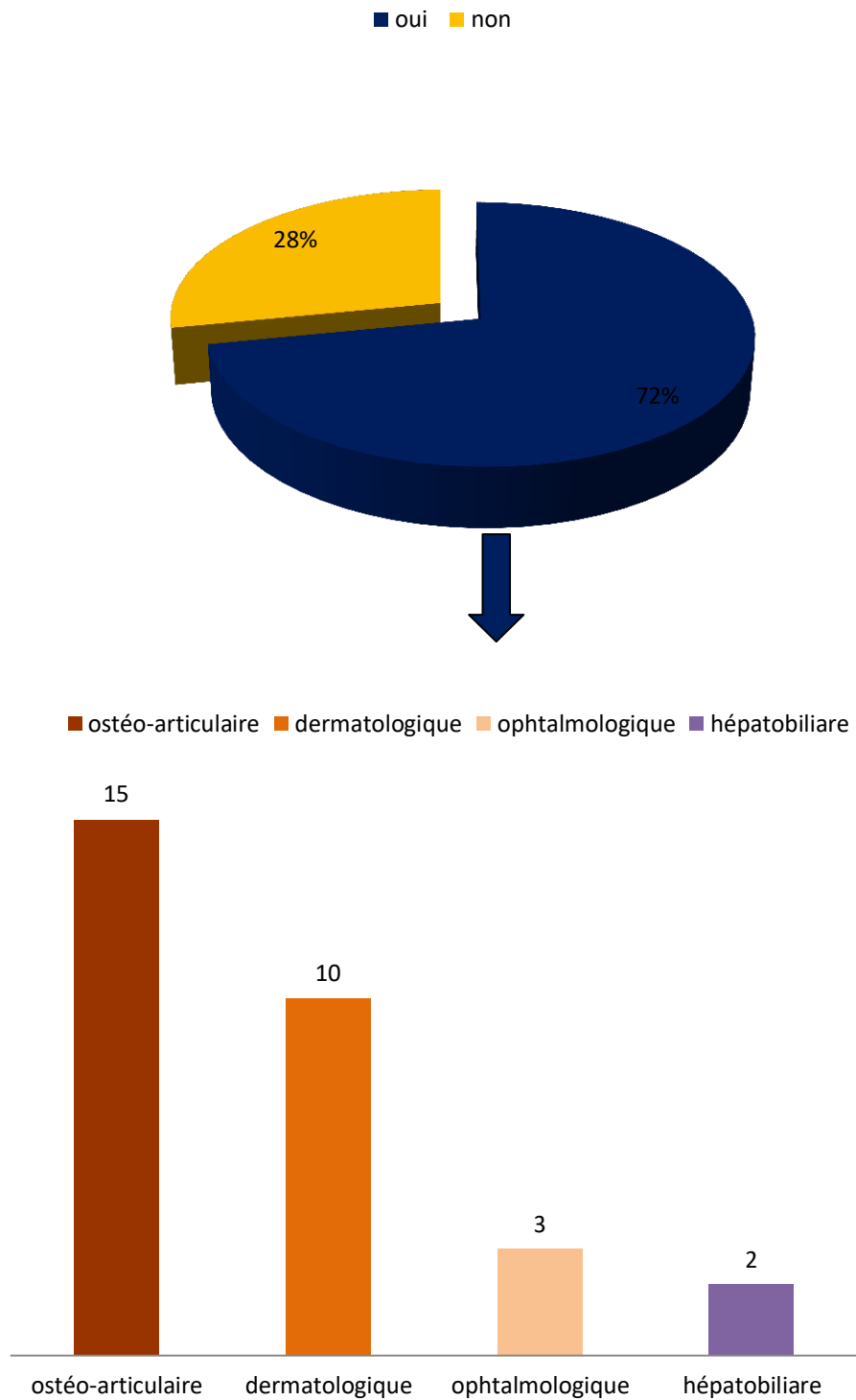


Figure 29 : Répartition des patients selon les manifestations extradiigestives.

Résultats

Plus de 2/3 des patients de notre étude présente des manifestations extradiigestives. L'étude analytique de ces manifestations extradiigestives met en évidence que les manifestations ostéo-articulaires sont les plus fréquents (soit 75%) suivie de manifestations dermatologiques.

11. Analyse de la MC :

a. Facteur de mauvais pronostic pour la MC :

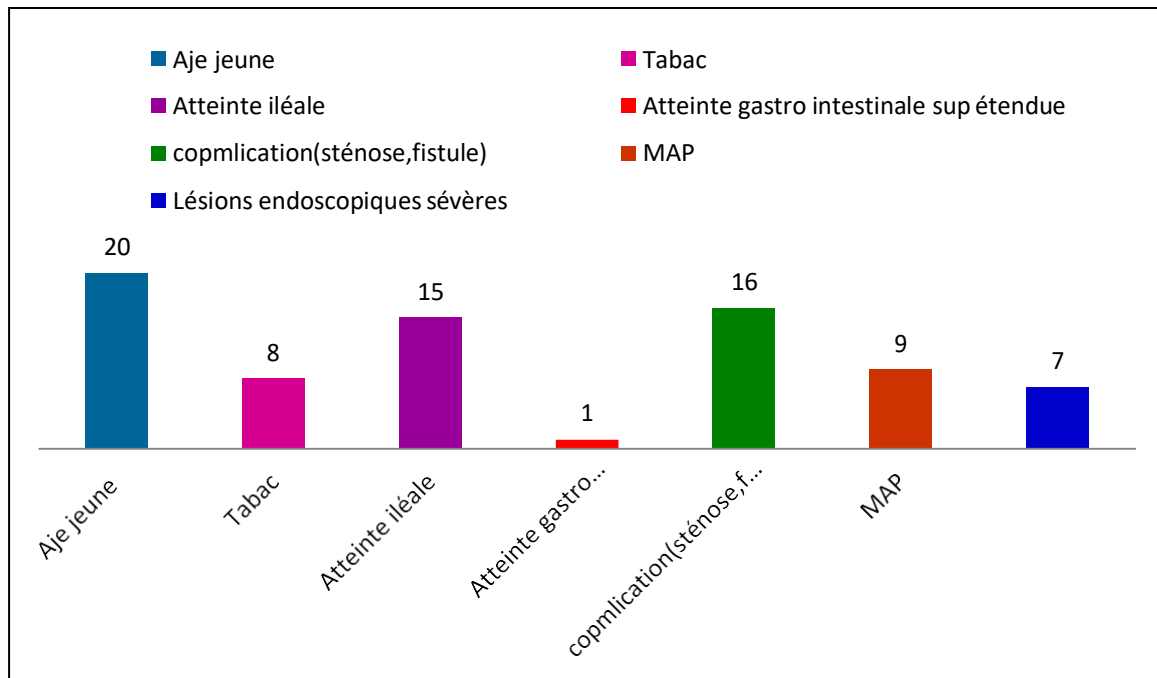


Figure 30 : présentation des facteurs de mauvais pronostic de la MC

L'analyse des facteurs de mauvais pronostic de la MC de notre étude met en évidence que les facteurs les plus fréquents sont âge jeune (71.42%), sténose et fistule (57.17%), l'atteinte iléale (53.57%), les MAP (32.14%), le tabac (28.57%), les lésions endoscopiques sévères (25%), et l'atteinte gastro-intestinale sup étendue dans un seul patient.

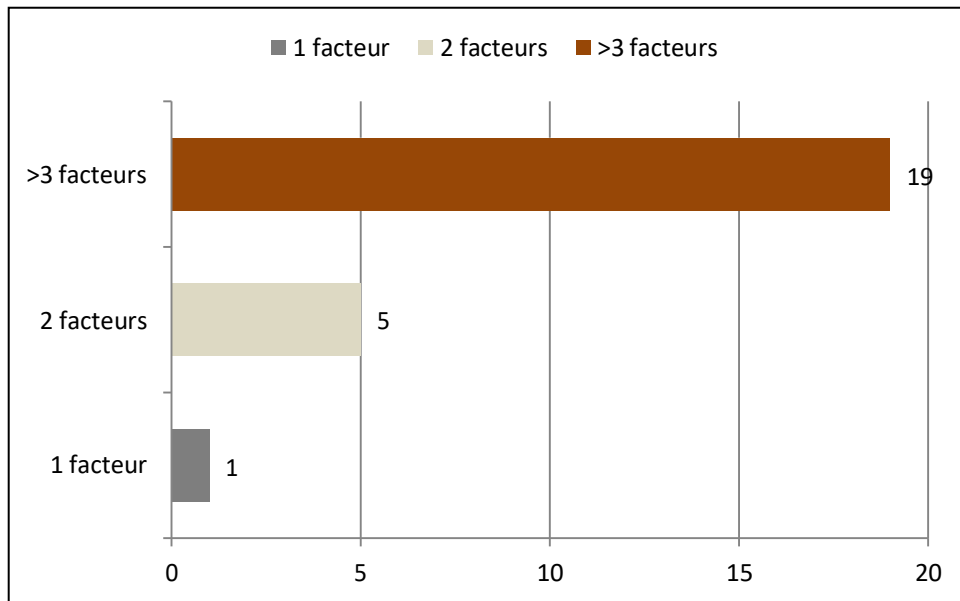


Figure 31 : répartition des malades atteints de la MC selon le nombre de facteurs de mauvais pronostic.

Selon le 2^{ème} histogramme, on note que chez la plupart de patients (76%) on retrouve au moins 3 facteurs de mauvais pronostic.

b. Topographie :

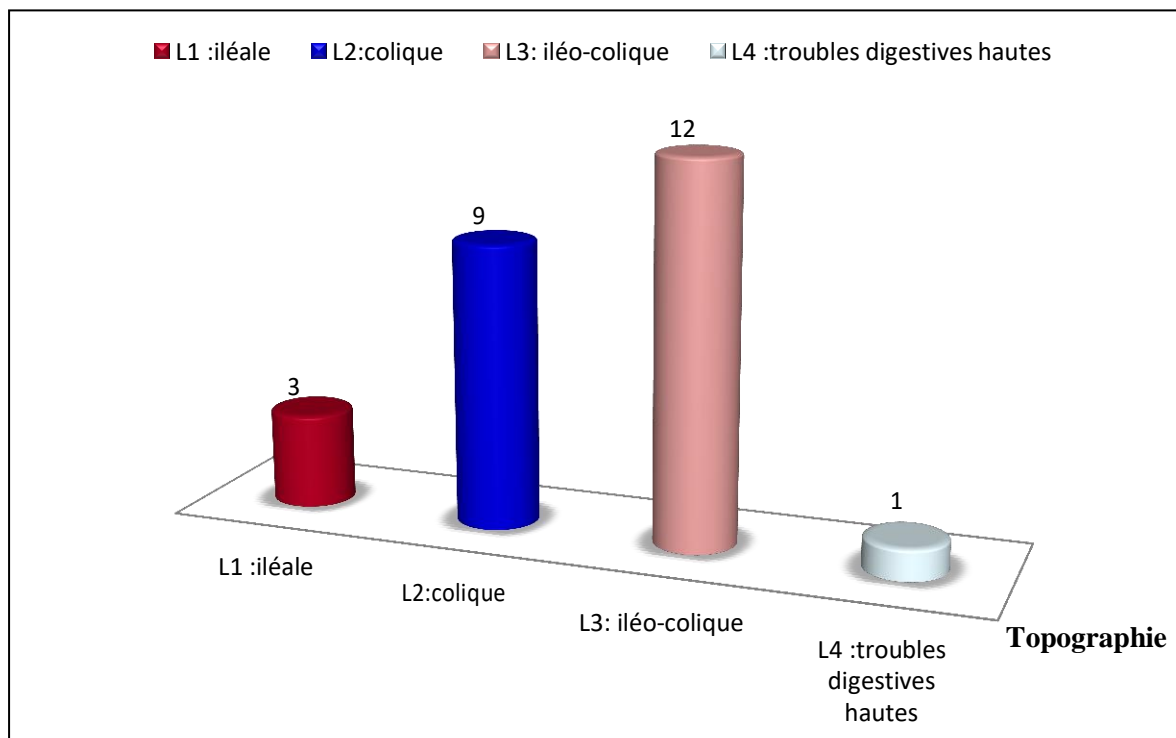


Figure 32 : Présentation des patients en fonction de la topographie de la maladie

Résultats

Dans notre étude l'atteinte de la maladie était plutôt iléo-colique dans 48% des cas, 36% pour les atteintes coliques et dans 12% pour les atteintes iléales. Une atteinte gastro-intestinale haute est retrouvée chez qu'une personne.

c. Phénotype :

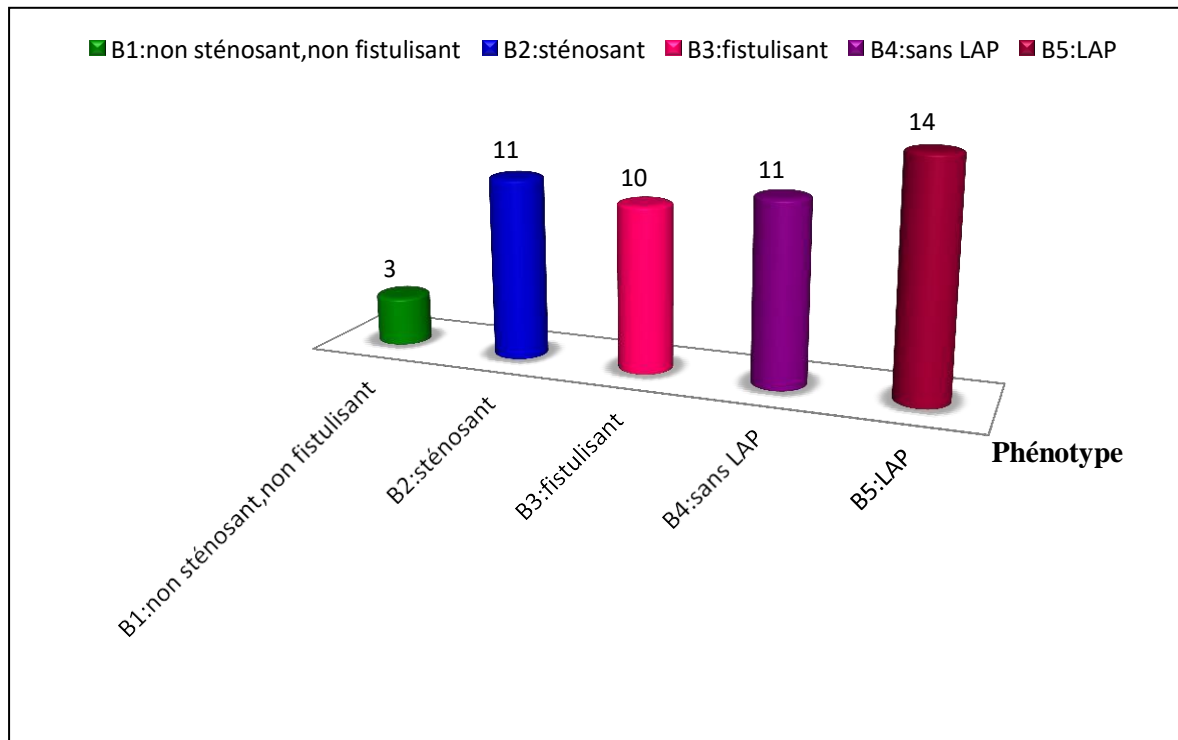


Figure 33 : Présentation des patients en fonction du phénotype de la maladie

Dans notre étude le phénotype de la maladie de crohn était à proportion maximale de 56% LAP ,44% sténosante, dans 40% fistulissante, et 12% non sténosante non fistulissante .

d. Recours à l'intervention chirurgicale dans la MC :

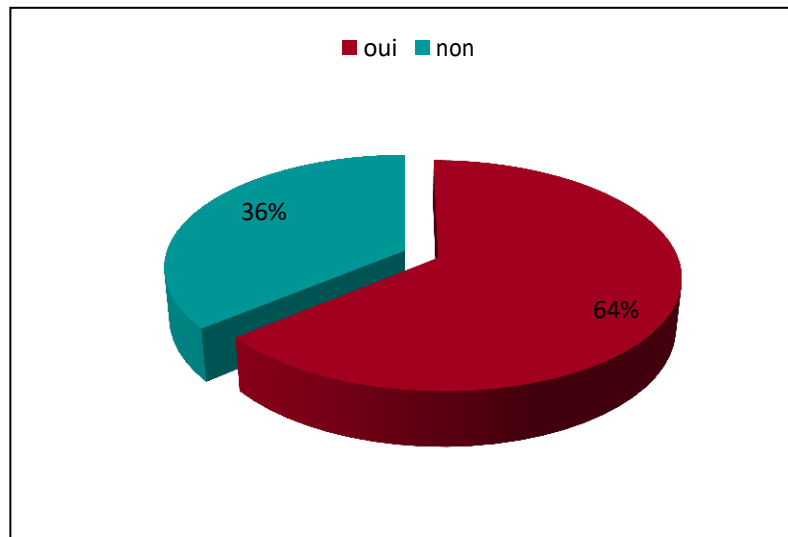


Figure 34 : répartition des malades selon le recours à l'intervention chirurgicale dans la MC
La progression des lésions anatomiques peut conduire à des complications inaccessibles à un traitement médical et qui nécessitent une prise en charge chirurgicale. Le recours à une chirurgie dans notre série concerne 64 % (soit 16 patients) par rapport à 36 % (soit 9 patients) ce qui n'ont pas subi l'intervention chirurgicale.

e. Type de l'intervention chirurgicale :

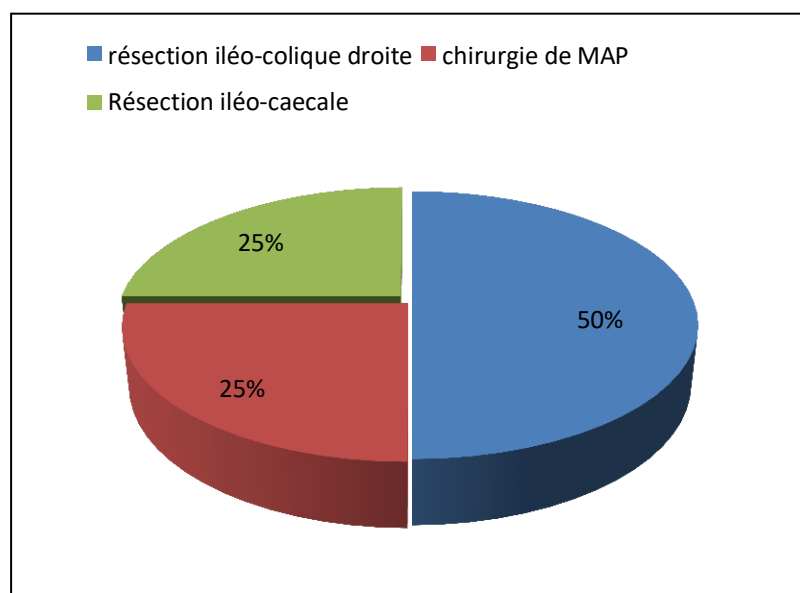


Figure 35 : Représentation des patients selon le type de l'intervention chirurgicale

Chez les 16 patients opérés de notre série ; la résection intestinale (iléo-caecale ou iléo-colique) représente 75% de type de chirurgie, par contre la chirurgie de MAP (drainage et mise en place de sétou) ne concerne que 25%.

f. Facteurs de risque de la récurrence post opératoire :

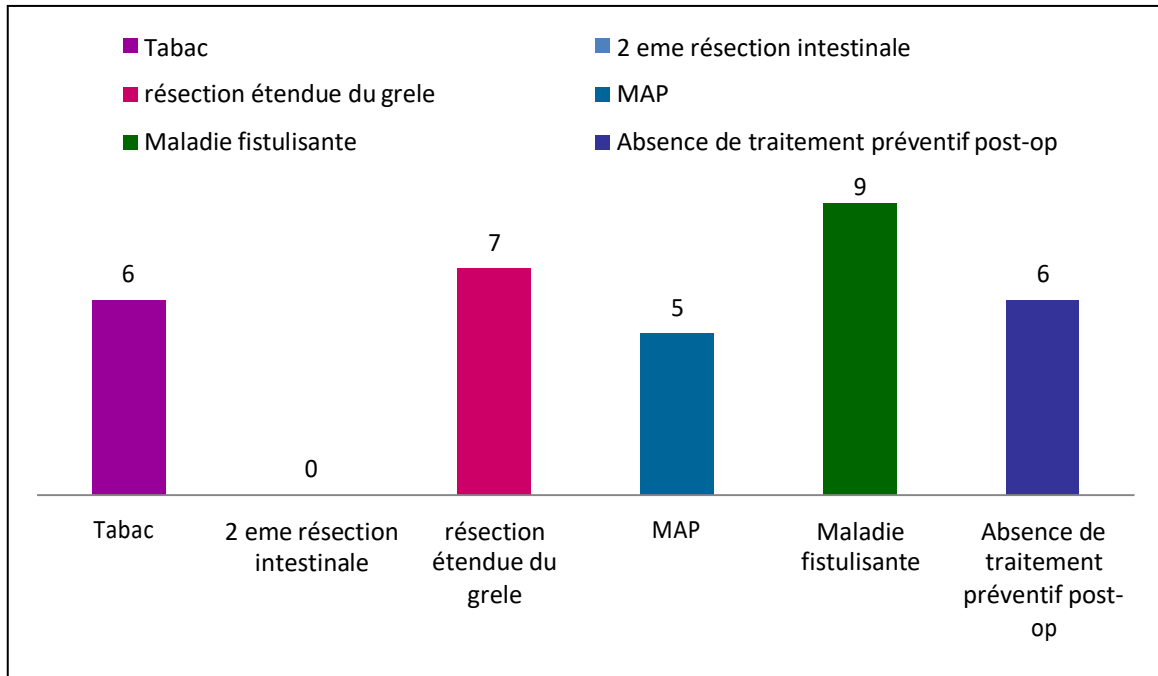


Figure 36 : présentation des facteurs de risque de récurrences post-op

On note que la maladie fistulissante constitue le principal facteur de risque de récurrences post-op fistulissante (32.14%), suivie de la résection étendue du grêle (25%),le tabac et l'absence de traitement préventif post-op avec un même pourcentage (21.42%) ,puis les MAP dans 17.85% des cas .

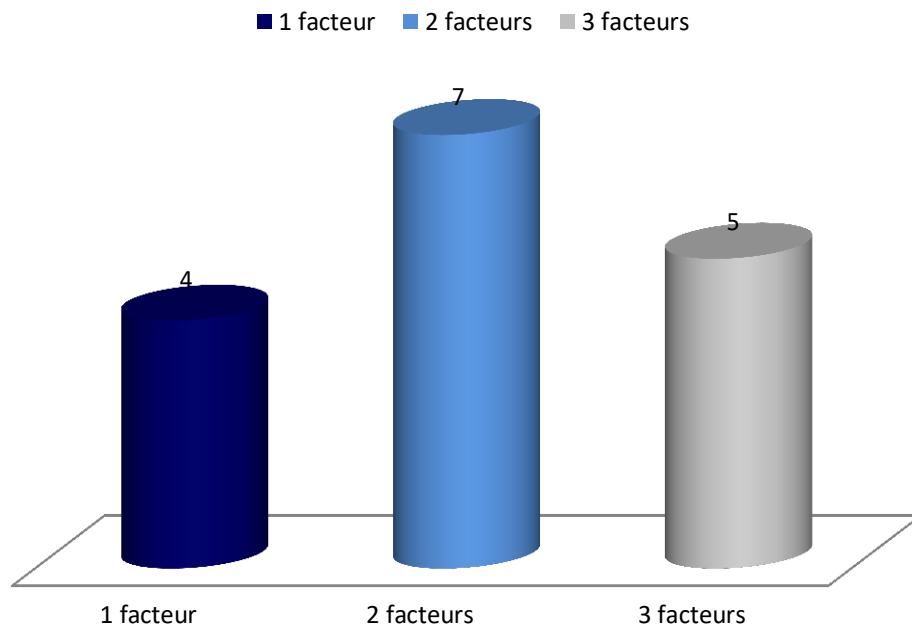


Figure 37 : Représentation des patients subis l’intervention chirurgicale selon le nombre de facteurs de récurrence post-op

En comparant le nombre de facteurs de risque de récurrence post-op associées chez le même patient, on note que 75% des patients présente au moins 2 facteurs de risque associés.

12. Analyse de RCH :

a. Facteur de mauvais pronostic :

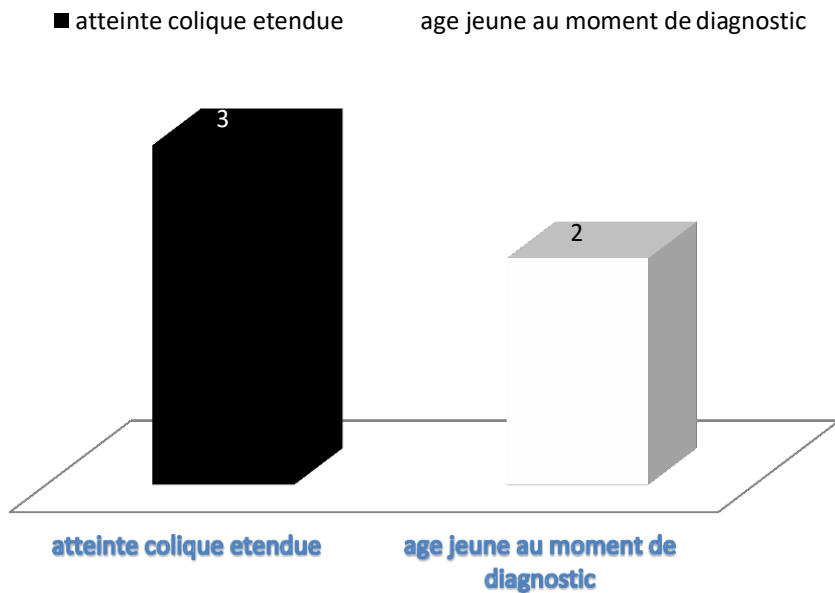


Figure 38 : Répartition des patients atteints de la RCH en fonction des facteurs de mauvais pronostique

Résultats

Tous nos patients porteurs de RCH nécessitant un traitement anti-TNF α ont une atteinte colique étendue ce qui est un facteur majeur de gravité. En plus 2/3 (66.66%) des patients sont d'âge jeune.

13. traitements :

a. Corticoïdes :

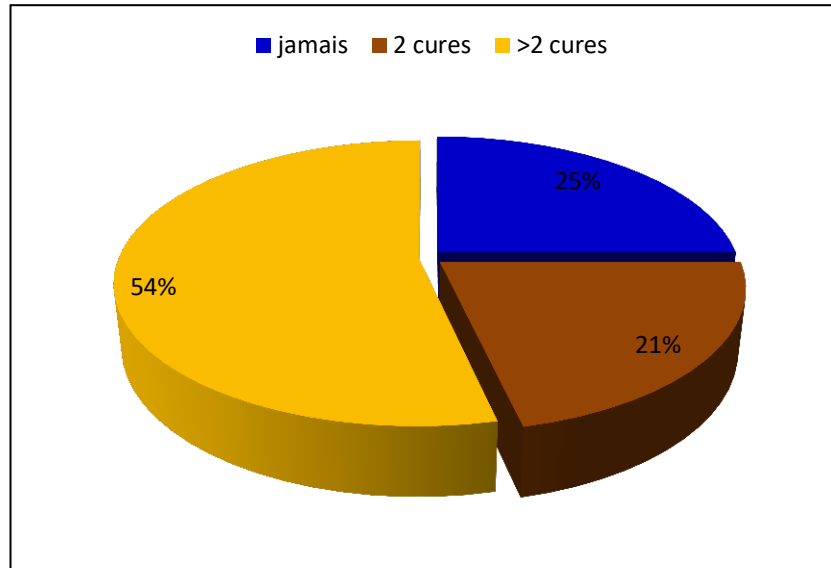


Figure 39 : Répartition des patients en fonction de nombre de cures par les corticoïdes

Dans notre étude, on a observé que plus que la moitié voir 55% des malades faite plus de deux cures de corticoïdes.

b. Immunosuppresseur :

➤ **Traitement avec IS :**

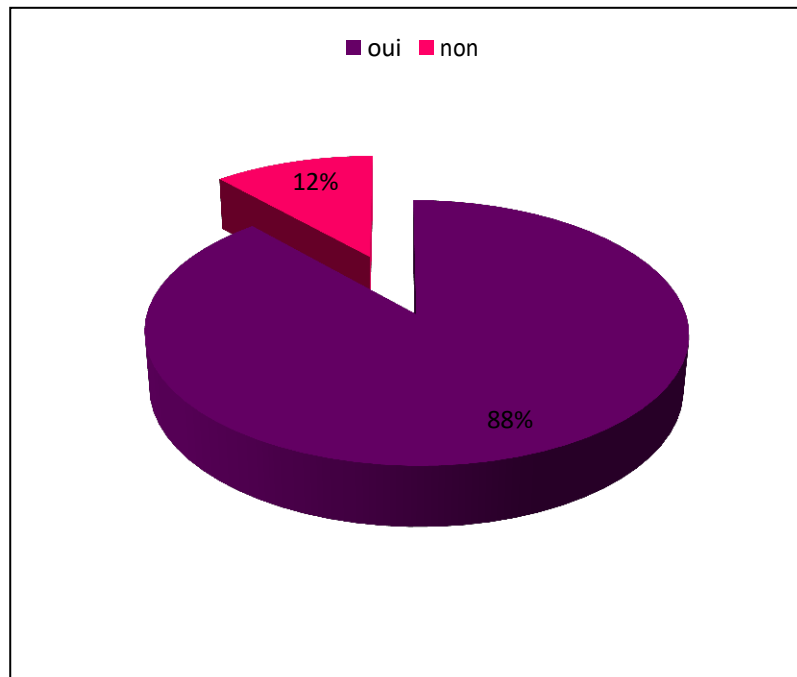


Figure 40 : présentation des patients en fonction du traitement avec IS ou non

La plus part de nos patients (soit 88%) ont bénéficiés d'un traitement par IS (Azathioprine) et seul 12% ont reçu des anti-TNF α sans traitement immunosuppresseur.

➤ **Combo thérapie :**

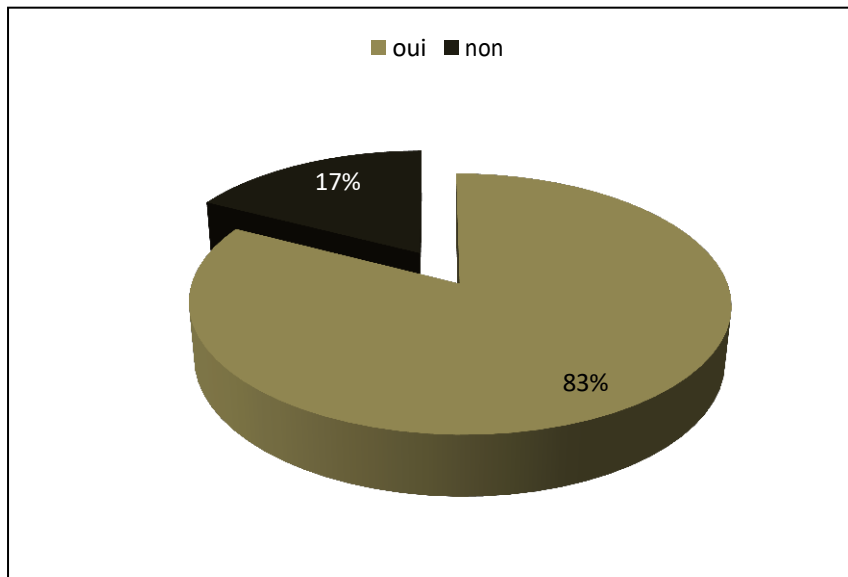


Figure 41 : Représentation des patients selon le recours au combo thérapie

Chez 17% des patients, on note que les anti-TNF α sont prescrits en monothérapie (pas d'association avec IS), Tandis que 83% des cas sont sous un combo thérapie.

c. Choix de l'anti TNF α :

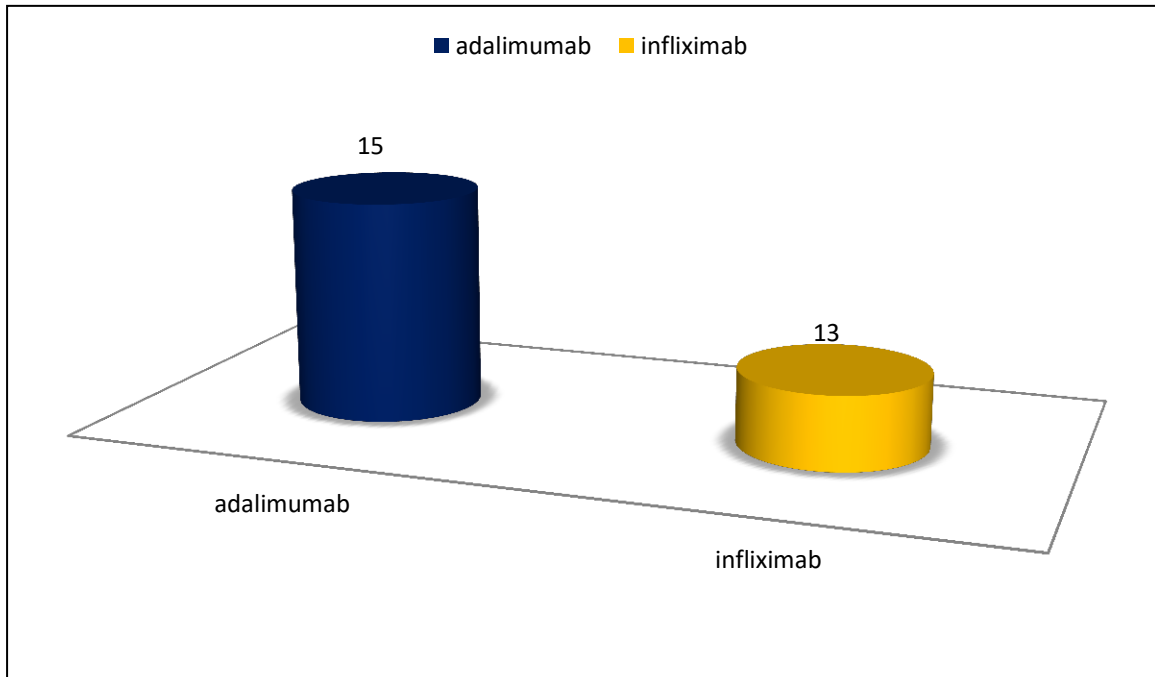


Figure 42 : représentation du choix de l'anti-TNF α pendant le traitement.

Dans notre étude l'Adalimumab est plus utilisé que l'Infliximab (53.57% vs 46.42%).

✚ Durée de traitement avec les anti-TNF α :

Max :56 mois

Moy :20.11 mois

Min :1 mois

14. Les indications des anti-TNF α :

a. Les indications générales :

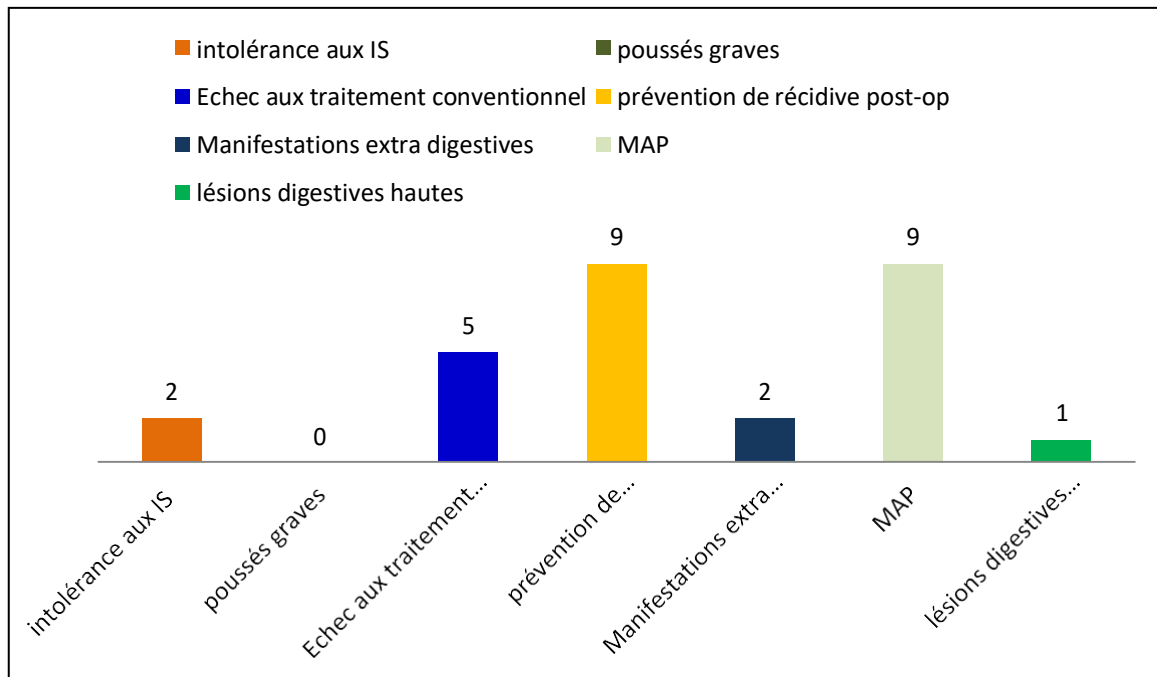


Figure 43 : répartition des patients atteints de MICI selon l'indication des anti TNF α

Dans notre étude ,on trouve que l' indication majoritaire des anti TNF est la prévention de RPO et les MAP avec une proportion de 32.04% pour chacune ,suivie de l'échec du traitement conventionnel par 17.85%, puis de l'intolérance aux IS et les MED avec un taux similaire (soit 7.14%) ,et une seul indication pour les lésions digestives hautes , tandis que les poussées graves n'ont pas indiqué dans notre série .

b. Indication des anti-TNF α selon la MC et la RCH :

A. MC :

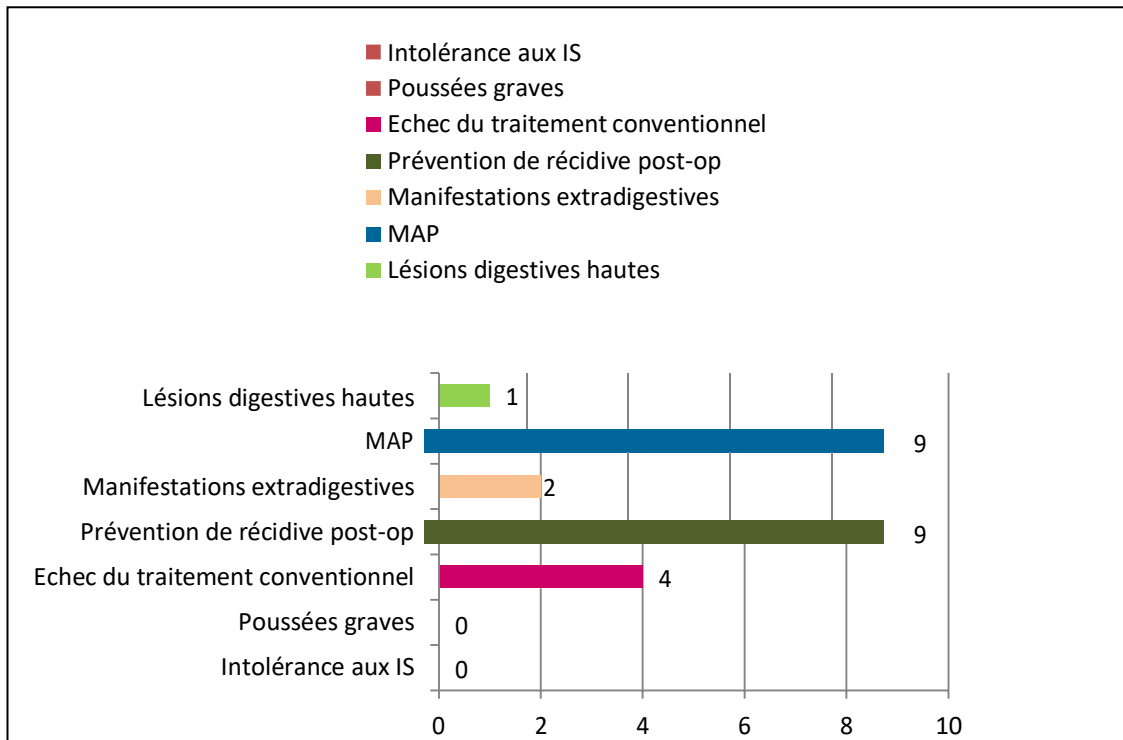


Figure 44: répartition des patients atteints de la MC selon l'indication des anti-TNF α

Cet histogramme montre que dans la MC, les principales indications sont les MAP et prévention de la récurrence post-op avec un pourcentage de 36% pour chacune, suivie d'échec aux traitements conventionnels (25%), puis MED (12.52%) et chez un patient les anti-TNF sont utilisés en raison de l'existence des lésions digestives hautes.

B. RCH :

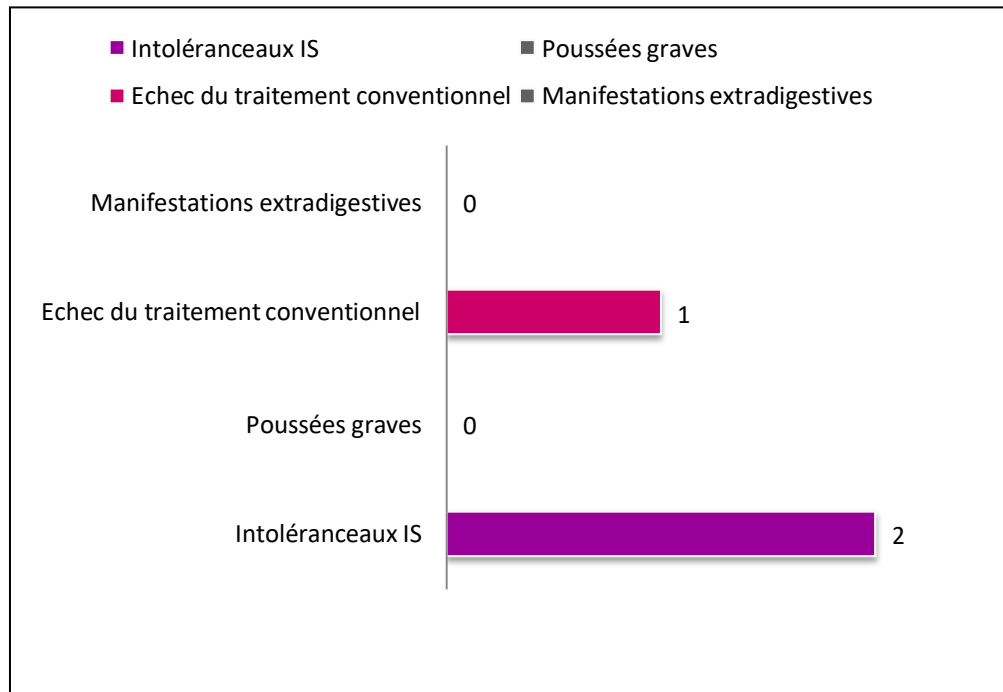


Figure 45 : répartition des patients atteints de RCH selon l'indication des anti-TNF α .

Dans notre étude, les patients atteints de la RCH avaient l'indication des anti-TNF α pour l'intolérance aux IS dans 66.66% des cas et 33.33% en raison d'un échec du traitement conventionnel.

c. Indication des anti-TNF α selon le sexe :

A. Hommes :

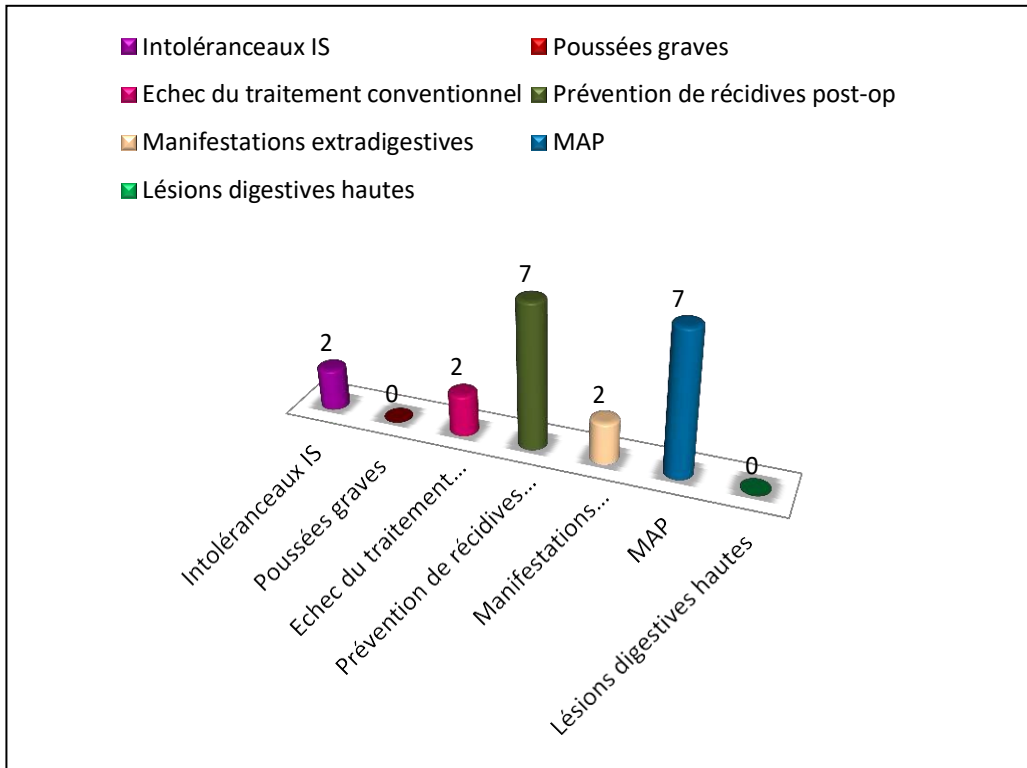


Figure 46 : représentation des indications des anti TNF α pour les hommes.

B. Femmes :

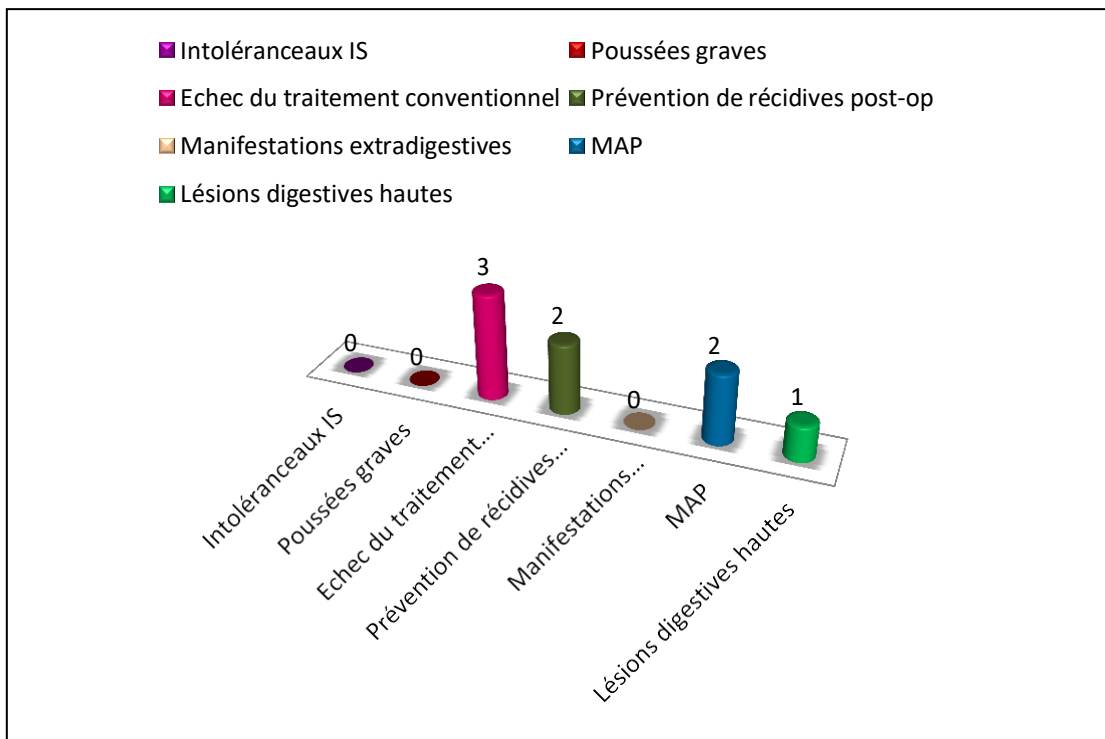


Figure 47 : représentation des indications des anti-TNF α pour les femmes

Dans notre étude analytique, la prévention de récurrences post-op et les MAP avec des proportions similaires sont les indications majoritaires chez l'homme aussi que chez la femme (35% vs 25%), suivie d'un échec du traitement conventionnel dans 27.5% chez les femmes et seulement une patiente qui a été bénéficiaire du traitement pour les lésions digestives hautes, tandis que chez l'homme l'intolérance aux IS, l'échec au traitement conventionnel et les manifestations extradiigestives représentent un pourcentage de 10% pour chacune.

d. Indication des anti-TNF α selon l'âge :

A. Age inférieur à 40ans :

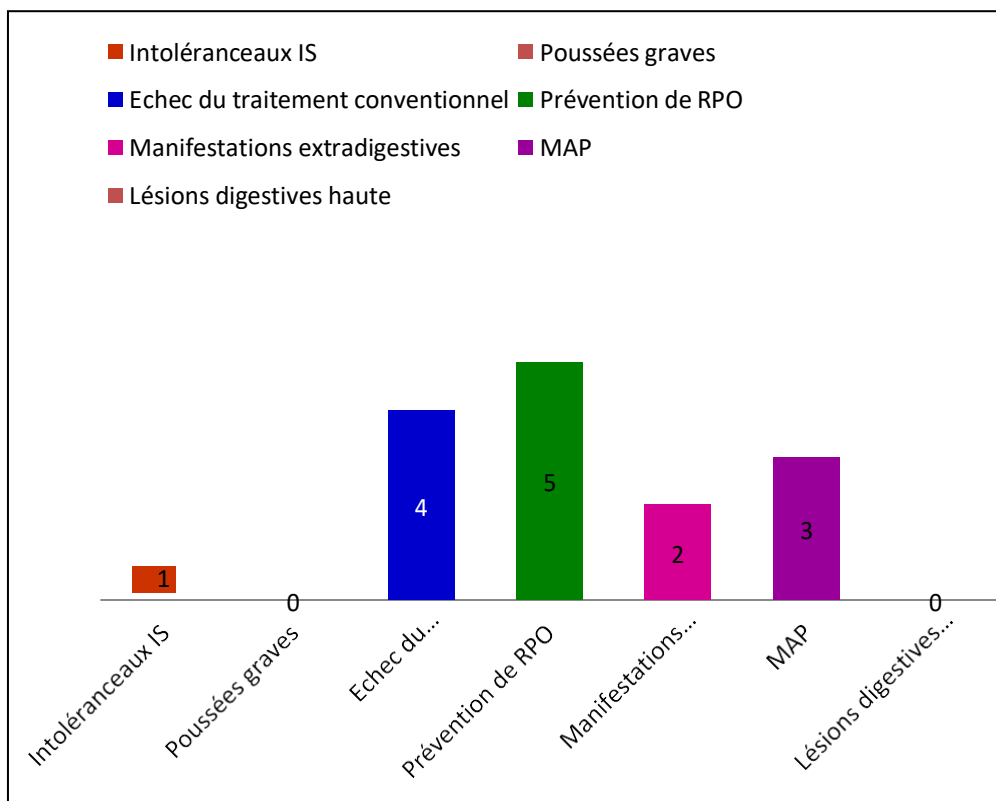


Figure 48 : représentation des indications des anti-TNF α à l'âge inférieur à 40 ans

B. Age supérieur à 40 ans :

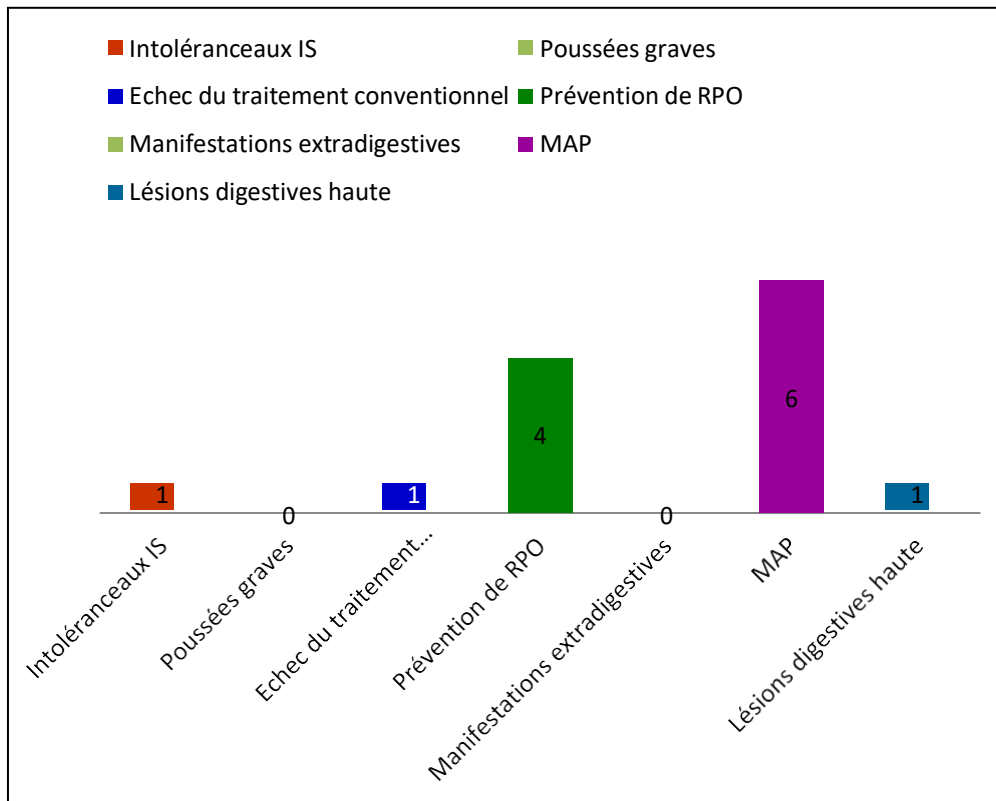


Figure 49 : représentation des indications des anti-TNF α à l'âge > 40 ans

Notre étude montre que la prévention de récurrences post-op est l'indication principale (soit 33.33%) à un âge inférieur à 40 ans, suivie de l'échec aux traitements standard (26.66%), les MAP (20%), les MED et l'intolérance aux IS (13.33% et 6.66%). Par contre à un âge supérieur à 40 ans, l'indication principale est les MAP (46.15%), suivie de la prévention de récurrences post-op (30.76%), puis l'intolérance aux IS, l'échec du traitement conventionnel et les lésions digestives hautes avec un pourcentage de 7.69% pour chacune.

e. Indication des anti-TNF α selon le type du traitement :
A. L'Infliximab :

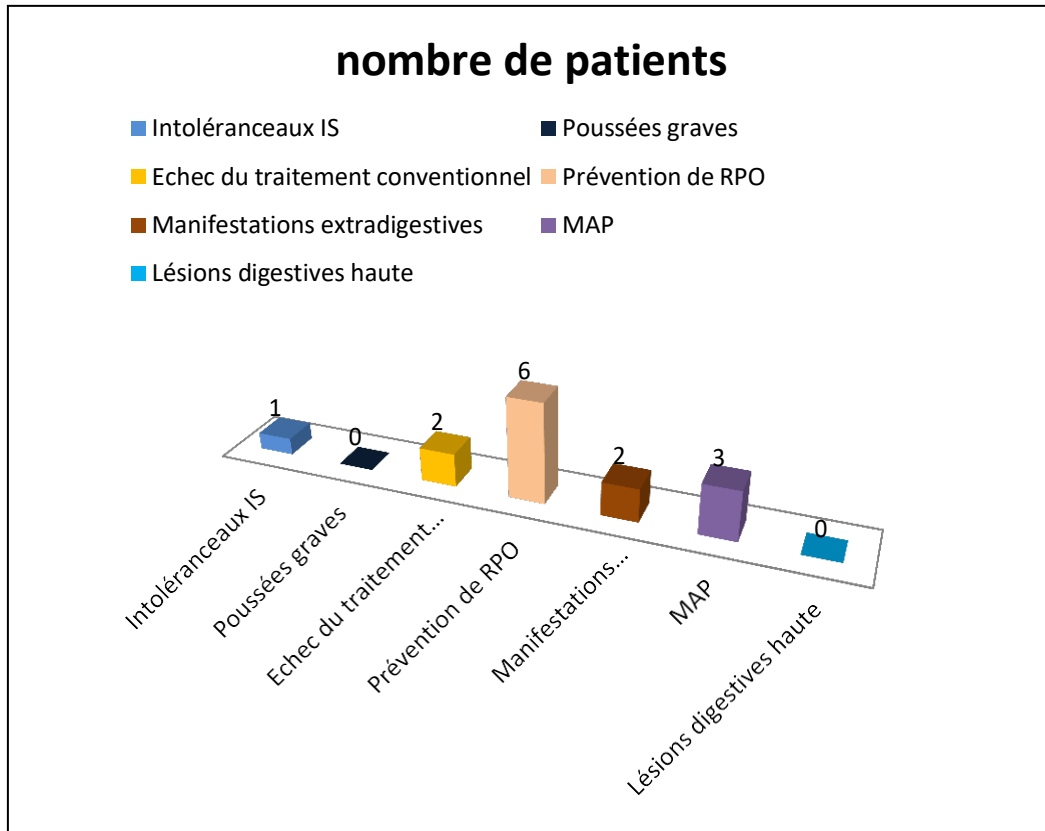


Figure 50:répartition des patients traités par l'infliximab selon les indications des anti-TNF α

B. L'Adalimumab :

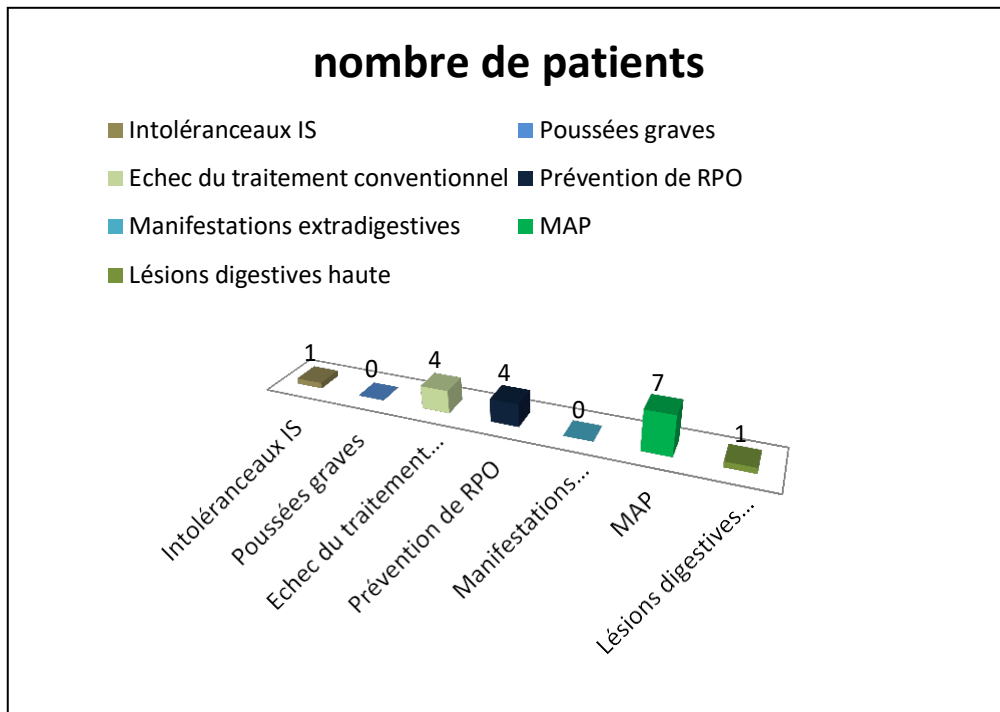


Figure 51 : répartition des patients traités par l'adalimumab selon les indications des anti-TNF α

L'infliximab ,dans série d'étude est indiqué dans 42.85% pour la prévention de récives post-op, suivie des MAP (21.42%) ,l'échec aux traitement conventionnel (14.28%) puis l'intolérance aux IS (7.14%). Tandis que l'adalimumab est indiqué principalement pour les MAP (41.17%) ,suivie de l'échec aux traitement conventionnel et la prévention de récives post-op avec un pourcentage de 23.52% pour chacune ,puis l'intolérance aux IS et les lésions digestives hautes avec la même proportion (5.88%) .

15. Evaluation de la réponse :

a. Phase d'induction :

A. Clinique :

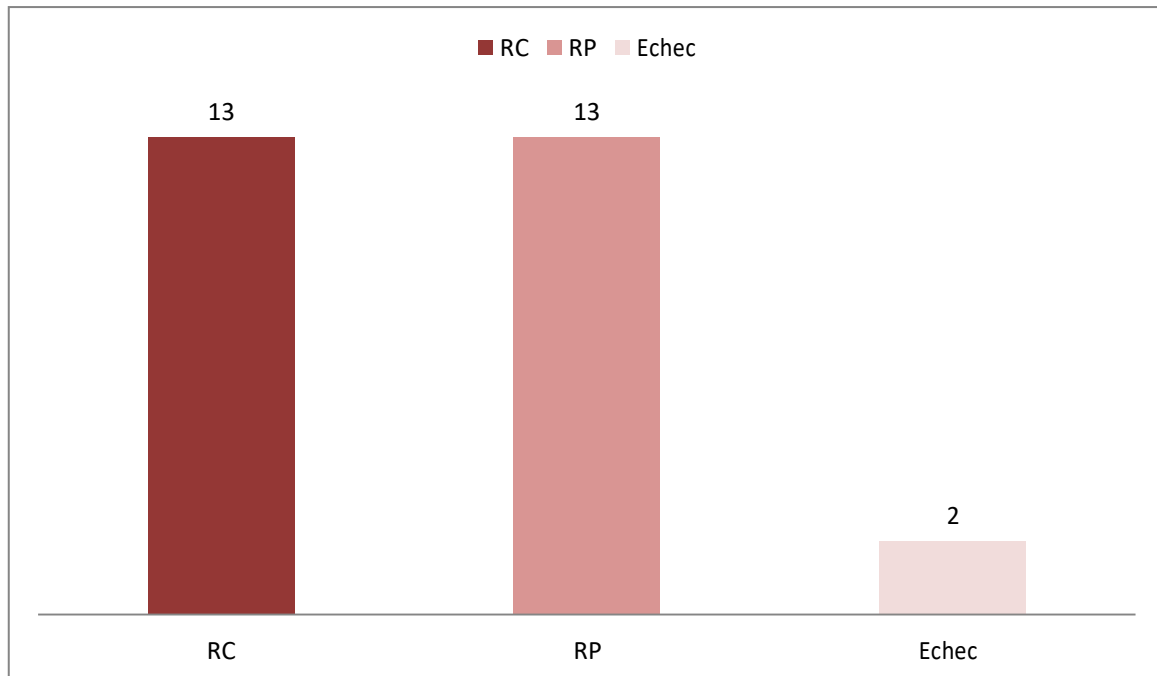


Figure 52: répartition des patients en induction selon la réponse clinique

B. Biologique :

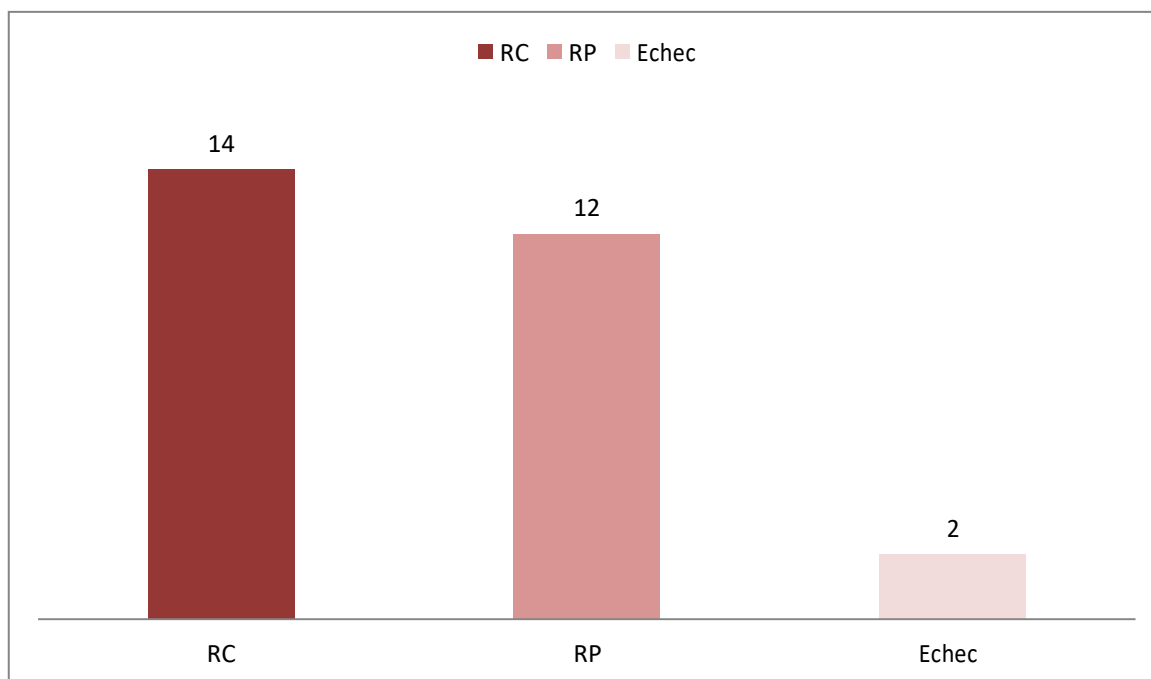


Figure 53 : répartition des patients en induction selon la réponse biologique

	RC	RP	Echec
ADA	6/15	9/15	2/28 (7.14%)
IFX	7/13	4/13	0%
TOTAL	13/28 (46.42%)	13/28(46.42%)	2/28(7.14%)

Tableau 15: pourcentage de l'induction pour les patients traités par l'IFX ou l'ADA.

Dans la phase d'induction, le traitement par anti TNF tend vers une rémission complète et une rémission partielle chez 46% des cas pour chacune .L'échec est signalé chez 7.04% des cas.

b. Evaluation de la réponse à S14 pour 23 patients :

	Maintien de la rémission	Echec	optimisation	Switch
ADA	11/13 (84.61%)	2/13 (15.38%)	2/13 (15.38%)	2/13 (15.38%)
IFX	8/10 (80.00%)	2/10 (20%)	1/10 (10%)	2/10 (20%)
TOTAL	19/23 (82.60%)	4/23 (17.39%)	3/23 (11.11%)	4/23 (17.39%)

Tableau 16 : présentation de la réponse aux anti-TNF à S14

Dans notre étude on remarque que 82.60% des cas ayant une rémission, en revanche 17.39% des cas n'ont pas répondu aux traitements .ainsi on a optimisé dans 11.11% des cas pour obtenir une meilleure efficacité.

Dans notre étude, on a fait un switch dans 4 cas (17.39%) (2 cas de l'ADA à l'IFX, et 2 cas de l'IFX à l'ADA), et on note aussi un décès de 2 patients de notre série.

Discussion

IX. Discussion :

Etude hollandaise Charlotte P et al	Etude d'Alger (Kecili .L et al)	Notre étude
<p>N=438</p> <p>Gender (% female) 65.3</p> <p>Age at start of adalimumab (means years;+ou-SD) 38.5(+ou-11.9)</p> <p>Disease duration at start(median years,IQR) 9.4(5.1-17.3)</p> <p><u>Montreal classification:%</u></p> <p>Age at dg: A1/A2/A3 13/76/11</p> <p>Location of disease activity: L1/L2/L3/L4 25/28/47/9</p> <p>Disease behavior: B1/B2/B3/B5 53/24/23/37</p> <p><u>Extra-intestinal manifestation :</u></p> <p>Arthralgia 44%</p> <p>Cutaneous 15%</p> <p>Uveitis 5%</p> <p>Oral aphthous lesions 4%</p> <p><u>surgeries before start %:</u></p> <p>Small Bowel resection 34%</p> <p>Large Bowel resection 21%</p> <p>perianal surgeries 21%</p> <p>Strictureplasty 6%</p>	<p>N=55</p> <p>Sexe : masculin73.5%</p> <p>Age de début anti tnf : 32.1 ans (16-58)</p> <p>Durée moyenne de la maladie avant anti tnf : 8.9 ans</p> <p><u>Classification de Montréal</u></p> <p>Age dg : A1/A2/A3 16/78/6</p> <p>Topographie : L1/L2/L3/L4 7/13/66/12</p> <p>Phénotype: B1/B2/B3/B5 24/41/35/68</p> <p><u>Manifestation extra digestives:</u></p> <p>Ostéo-articulaire : 67%</p> <p>Cutanées : 11%</p> <p>Ophtalmo : 6%</p> <p>Hépto : 11%</p> <p>Chirurgies antérieures : 63%</p> <p>Résection iléo-caecale : 47.8%</p>	<p>N=28</p> <p>Sexe : masculin71%</p> <p>Age de début anti tnf : 44 ans (21-67)</p> <p>Durée moyenne de la maladie avant anti tnf : 10 ans</p> <p><u>Classification de Montréal</u></p> <p>Age dg : A1/A2/A3 0/85.71/14.29</p> <p>Topographie : L1/L2/L3/L4 12/36/48/4</p> <p>Phénotype: B1/B2/B3/B5 12/44/40/56</p> <p><u>Manifestation extra digestives:</u></p> <p>Ostéo-articulaire : 75 %</p> <p>Cutanées : 50%</p> <p>Ophtalmo : 15%</p> <p>Hépto : 10%</p> <p>Chirurgies antérieures : 64%</p> <p>Résection iléo-caecale : 25%</p>

Discussion

Notre étude rétrospective monocentrique a pour objectif de définir le profil des patients et les indications des anti-tnf alpha dans les MICI, ainsi que d'évaluer la réponse clinique et biologique au traitement. On va la comparer avec deux études, la 1^{ère} est Algérienne de Kecili.L et al du CHU Mostapha Bacha et la 2eme est Hollandaise de CHARLOTTE.P et al. Dans notre étude, on a colligé 28 patients dont 25 cas souffrent de MC (soit 90%) et 3 cas de RCH (soit 10%). Ce qui confirme que le recours à la biothérapie est plus fréquent chez les malades de Crohn que la RCH.

Concernant le sexe ; on a trouvé que les hommes sont plus exposés à la maladie que les femmes (sexe ratio 2.5) ; ceci se rapproche de l'étude de Kecili L et al (sexe ratio 3.2). Dans l'étude de Charlotte P et al ; à l'inverse les femmes sont plus touchées que les hommes (sexe ratio 0.53).

Nous retrouvons que les adultes jeunes occupent une partie importante dans les MICI environ 67.85% de nos cas sont âgés entre 30-49 ans avec des extrêmes d'âge allant de 19 ans jusqu'à 69ans.

La notion de stress est très intéressante, retrouvée chez 72% de nos patients. Ainsi que le tabac représente une proportion importante au sein de notre analyse (70.58%) qui est approximative à l'étude de Kecili.L et al (65%). Les deux résultats appuient l'hypothèse physiopathologique que le stress et le tabac sont deux facteurs aggravant la maladie.

La théorie génétique semble possible dans la MC avec 10.71% (soit 3 patients) des patients de notre série qui ont des ATCD familiaux de MC de 1^{er} degré ou de 2eme degré. Ce chiffre est plus important que dans l'étude de Kecili.L et al (16%).

Notre étude réalisée au sein du service d'HGE CHU Tlemcen retrouve que 82% des cas sont diagnostiqués entre 20-40 ans et dans 14.28% le diagnostic n'est posé qu'après 40 ans. En comparant avec les autres études, la proportion de diagnostic posé avant 40 ans est respectivement 78% dans l'étude de Kecili.L et al et 76% dans l'étude de Charlotte. P et al. L'âge moyen de début des anti-TNF α dans notre étude est de 39 ans [21-61ans], ce résultat est pareil à l'étude de Charlotte.P et al dont la moyenne est de 37.5 ans et aussi proche de celle de Kecili.L et al qui retrouve une moyenne de 32ans [16-58].

Dans notre série de 28 patients, la durée moyenne d'évolution de la maladie avant le début des anti-TNF α est 10 ans. Ce qui se rapproche de l'étude de Charlotte .P et al (9.4ans) et de l'étude de Kecili.L et al (8.9ans).

Concernant les patients porteurs d'une MC, la localisation iléo-colique semble être la localisation de prédilection (48%) ce qui est similaire à l'étude de Charlotte.P et al (47%)

Discussion

mais l'étude de Kecili.L et al retrouve une proportion plus importante (66%). Et pour le phénotype les patients ont une maladie sténosante dans 44% des cas, fistulisante dans 40% des cas.

L'analyse réalisé au sein de service HGE nous a montré que 72% de nos cas ont eu des manifestations extradiigestives, les plus fréquentes sont les manifestations ostéo-articulaires qui représentent 75% des cas suivie des manifestations dermatologiques. En comparant avec l'étude de Kecili.L et al qui retrouve un effectif plus bas de 37% avec dominance toujours des manifestations ostéo-articulaires 67%.

Les manifestations ano-périnéales sont une complication fréquente de la MC, les dossiers des patients étudiés ont révélés des MAP chez 14 patients atteints MC (soit 56%) tandis qu'ils sont présent dans 68% des cas dans l'étude de Kecili.L et al.

Nos patients semblent avoir des maladies compliqués pour aboutir à la chirurgie qui reste une alternative de dernière intention dans le traitement de MC compliquée. Parmi les 64% des patients ayant un ATCD chirurgical dans cette série d'étude, on trouve 75% des malades qui ont des ATCD de résection chirurgical (de type intestinal), et 25% des cas sont opérés pour les MAP. Ce résultat est comparatif avec celle de Kecili.L et al dont les chirurgies antérieures présentes chez 63% et parmi eux 47.8% sont opérées pour une résection iléo-colique.

Les facteurs de risque post opératoire sont le tabac, résection étendue de grêle ; maladie fistulisante ; 2^{ème} résection intestinale, MAP, absence de traitement préventif post-op. Alors dans notre cohorte, le facteur le plus fréquent est la maladie fistulisante avec 32.14% des cas, suivie de la résection étendue du grêle 25%. On note aussi que 75% des patients présentent au moins 2 facteurs de risque associés.

La plupart des patients ont de lourds antécédents de traitement médicaux avant l'introduction des anti-TNF α tel que : salicylés, quelques cures d'antibiotique en cas de nécessité. 76% des patients inclus dans l'étude ont été traité par une ou plusieurs cures de corticoïdes (Soit 21 patients) et dans l'étude de Kecili.L et al la proportion est de 90%.

Un nombre important de patients a bénéficié d'un traitement par immunosuppresseur, 88% des patients dans notre étude et environ 100% dans l'étude de Kecili.L et al.

L'immunosuppresseur utilisé était l'azathioprine (98%) quel que soit le type de la pathologie, par contre dans l'étude de Kecili.L et al 75% sont traité par AZA et 25% par les autres IS (MTX et 6MP).

Discussion

La combothérapie était utilisée chez 83% des patients. A l'inverse avec l'étude de Kecili.L et al cette proportion est de 67.8%.

Le traitement par les anti-TNF α occupe une partie importante dans l'arsenal thérapeutique des MICI. Dans le service d'HGE à CHU Tlemcen, on a trouvé que l'ADA (53.57%) est plus utilisé que l'IFX (46.62%) par contre dans l'étude de Kecili.L et al, à l'inverse les patients sont traités par l'IFX (54.7%) plus que l'ADA (45.3%).

L'ensemble des patients inclus dans l'étude ont été traité par un traitement d'induction suivie par un traitement d'entretien, ce type de schéma ayant montré un avantage par rapport au traitement « à la demande » en termes d'efficacité et de tolérance.

Dans ce contexte, à la date de la fin de l'étude, 100% des patients inclus sont toujours traités par IFX ou ADA.

Dans notre étude on a détaillé les indications des anti-TNF α :

Généralement, on a trouvé que la RPO et MAP sont les deux principales indications (32.04% pour chacune) suivie de l'échec du traitement conventionnel avec 17.85% puis l'intolérance aux IS et MED avec un taux similaire de 7.14% pour chacune et une seule indication pour les lésions digestives hautes tandis qu'aucune indication pour poussée grave n'a été notée dans notre série.

A la comparaison avec l'étude de Kecili.L et al :

- RPO 7.6%
- Intolérance au traitement conventionnel 36.5%
- Poussés modéré à sévère ou échec du traitement conventionnel 55.7%
- Poussés grave 0%

Les indications des anti-TNF α pour les MC sont principalement les MAP et RPO avec une proportion de 36% pour chacune, suivie d'échec au traitement conventionnel 25% puis les MED 12.52% par contre pour la RCH l'indication dominante est l'intolérance aux IS 66.66% et 33.33% en raison d'échec du traitement conventionnel.

Dans le suivi de notre cohorte, la RPO et les MAP avec des proportions similaire sont les indications majoritaires chez l'homme ainsi que chez la femme (35% vs 25%), suivie d'un échec du traitement conventionnel 27.5% chez les femmes.

Les patients âgés de moins de 40ans sont traités pour la prévention RPO dans environ 33.33%, suivie d'échec aux traitements standards 26.66% puis pour les MAP avec 20%. Pour les patients âgés de plus de 40 ans, les anti-TNF α sont indiqué pour les MAP et RPO (46.15% vs 30.76%).

Discussion

L'IFX est indiqué dans les situations suivantes : la prévention RPO 42.85% puis les MAP 21.42%, échec aux traitements conventionnels 14.28%, intolérance aux IS 7.14%. Tandis que l'ADA est principalement indiqué pour les MAP avec 41.17% suivie de l'échec aux traitements conventionnels et la prévention RPO avec un pourcentage de 23.52%.

A la fin de la phase d'induction, 46.42% des patients sont en rémission complète, 46.42% des patients sont en rémission partielle et 7.14% sont en échec du traitement. A la comparaison avec l'étude de Kecili.L et al, la rémission est complète chez 78.8% des cas, partielle chez 13.4% avec un taux d'échec de 7.6%.

Dans ce travail on a évalué aussi la réponse à S14, comprenant 23 patients (phase d'entretien) : 82.60% des cas ont un maintien de rémission et 17.39% ont un échec. Ces résultats sont proches de celle de l'étude de Kecili.L et al (77.7% vs 2.7% respectivement), Le recours à l'optimisation était nécessaire chez 11.11% des patients de notre cohorte.

X. Conclusion et recommandations :

1. Conclusion :

Les MICI sont des maladies progressives et invalidantes, leurs morbidités peuvent être réduites par un diagnostic précoce, une mise en route d'un traitement adéquat avec évaluation au moment opportuniste de son efficacité et escalade rapide thérapeutique si nécessaire.

L'essor des biothérapies (IFX et ADA) a représenté une avancée thérapeutique majeure dans le traitement médicamenteux des formes sévères de MICI.

Dans notre étude les indications majeurs sont les MAP et la prévention de récurrences post-op (32.04% pour chacune), et dans 17.85% en raison de l'échec au traitement conventionnel, puis l'intolérance aux IS et les MED.

L'évaluation de la réponse clinique et biologique aux anti-TNF a permis de conclure que l'IFX entraîne une rémission chez 80% des patients et dans 84.61% pour l'ADA.

Si l'efficacité et la tolérance de ces molécules sont actuellement bien démontrées, de nombreuses questions 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, et l'infliximab reste au cœur d'un grand nombre d'études cliniques de par le monde.

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

2. Les recommandations :

Nécessité de numérisation des dossiers (informatisation)

L'utilisation de la calprotectine pour l'évaluation de la sévérité de la maladie puis de la réponse thérapeutique.

Evaluation radiographique régulière.

Evaluation endoscopique régulière.

Introduire le traitement plus précocement dans des sous-groupe de patients à risque d'évolution péjorative.

RCP pour discussion de l'indication thérapeutique, ainsi pour discussion de switch ou d'optimisation.

Conclusion et recommandations

Bonne coordination entre le chirurgien et la gastroentérologie. De nombreux patients opérés pour MICI ne sont pas adressés au gastro-entérologue et ne bénéficient donc pas de traitement préventif de la RPO)

Nécessité d'une équipe spécialisée (gastroentérologue, chirurgien, pharmacien, biologiste, radiologue) pour prise en charge adéquate de MICI.

Vue le manque d'information concernant le suivie de nos patients nous allons proposer une fiche de suivi (Annexe 3).

Bibliographies

- 1- Jeane Claude R, Yaram Bouhnik Et Al : le livre de l'interne, gastro-entérologie 2^{ème} édition 2006 : 96
- 2- Inflammatory bowel disease french 2009. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale juin 2009. WGO Global Guideline
- 3- www.santé.wjf.grenoble.fr/santé/
- 4- 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.
- 5- www.digestscience.com/fr/pathologies-digestives
- 6- [Hepatoweb.com/congres/beaujon2006/gastrobeaujon2006/LEMANN. pdf](http://Hepatoweb.com/congres/beaujon2006/gastrobeaujon2006/LEMANN.pdf) :2
- 7- Joseph.B .Kirsner: the historical Basis of the idiopathic inflammatory Bowel Disease; FBD. 1996, 1:2-260.
- 8- Professeur Saadi Berkane ; La maladie de Crohn, pathologie, symptômes, diagnostics et moyens préventifs Santé mag ; 2012 : 46, 87-97
- 9- Judy H Cho; Inflammatory bowel disease: Genetic and epidemiologic considerations World Journal of Gastroenterology; 2008; 238; 88-91.
- 10- 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
- 11- keceli .I et al ; étude sur les MICI 2014
- 12- Pr B.Arbaoui, F.Dib ; Maladies inflammatoires du colon dans la wilaya de Tlemcen (étude de recherche sur 2 ans) 2012-2013
- 13- <file:///C:/medecine/docs/DCEM2/module8/item118/texteI1.htm> (8 sur 17) 16/11/2004 Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI)
- 14- Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1991; 324:84-88. doi:10.1056/NEJM199101103240203.

Bibliographies

- 15-** Probert CS, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson JR, Wicks AC, Mayberry JF. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and south Asians in Leicestershire. *Gut* 1993;34:1547-51.
- 16-** Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1075-81.
- 17-** Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003;124: 1767-73.
- 18-** Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-23. doi:10.1038/379821a0
- 19-** Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603. doi:10.1038/35079107.
- 20-** Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6. doi:10.1038/35079114.
- 21-** Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003;278: 5509-12. doi:10.1074/jbc.C200673200.
- 22-** Lesage S, Zouali H, Cézard J-P, Colombel J-F, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:845-57. doi:10.1086/339432
- 23-** Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491:119-24. doi:10.1038/nature11582.
- 24-** Jean-Claude Rambaud, *Traitement de gastro-entérologie*, 2^{ème} édition, 2000, 2005 :604
- 25-** Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:331-41. doi:10.1038/nri1057.

Bibliographies

- 26-** Hamada H, Hiroi T, Nishiyama Y, Takahashi H, Masunaga Y, Hachimura S, et al. Identification of multiple isolated lymphoid follicles on the antimesenteric wall of the mouse small intestine. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2002;168:57-64.
- 27-** McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin THJ, Radford-Smith G. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:100-13. doi:10.1002/ibd.20539.
- 28-** Roda G, Sartini A, Zambon E, Calafiore A, Marocchi M, Caponi A, et al. Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2010;16:4264-71
- 29-** Alpan O, Rudomen G, Matzinger P. The role of dendritic cells, B cells, and M cells in gut-oriented immune responses. *J Immunol Baltim Md* 1950 2001; 166: 4843-52.
- 30-** Smith KM, Davidson JM, Garside P. T-cell activation occurs simultaneously in local and peripheral lymphoid tissue following oral administration of a range of doses of immunogenic or tolerogenic antigen although tolerized T cells display a defect in cell division. *Immunology* 2002;106:144-58
- 31-** Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 2011;474:298-306. doi:10.1038/nature10208.
- 32-** Newberry RD, McDonough JS, Stenson WF, Lorenz RG. Spontaneous and continuous cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E2 production by stromal cells in the murine small intestine lamina propria: directing the tone of the intestinal immune response. *J Immunol Baltim Md* 1950 2001;166: 4465-72.
- 33-** Harizi H, Juzan M, Pitard V, Moreau J-F, Gualde N. Cyclooxygenase-2-induced prostaglandin e(2) enhances the production of endogenous IL -10, which down-regulates dendritic cell functions. *J Immunol Baltim Md* 1950 2002;168:2255-63.
- 34-** Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474: 307-17. doi:10.1038/nature10209.
- 35-** Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006;55:205-11. doi:10.1136/gut.2005.073817.
- 36-** Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13:321-35. doi:10.1038/nri3430.
- 37-** Marcon R, Claudino RF, Dutra RC, Bento AF, Schmidt EC, Bouzon ZL, et al. Exacerbation of DSS-induced colitis in mice lacking kinin B(1) receptors through

Bibliographies

compensatory up-regulation of kinin B(2) receptors: the role of tight junctions and intestinal homeostasis. *Br J Pharmacol* 2013;168: 389-402. doi:10.1111/j.1476-5381.2012.02136.x.

38- Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A, Scheuren A, Kuzlan-Pawlaczyk M, Wisniewska J, et al. IL -17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *J Immunol Baltim Md* 1950 2000;165:5814-21.

39- Gálvez J. Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. *ISRN Inflamm* 2014;2014:928461. doi:10.1155/2014/928461

40- Boraz Ra. Oral manifestations of Crohn disease: update of the literature and report of case. *ASDC J Dent Child* 1988; 55(1):72-74.

41- Colombel Jf Et Hugot Jp. La maladie de Crohn. *Encycl Med Chir(Paris), Gastroenterol*, 1993;9-057-G10,3.

42- Harrisson Tr. Maladie de Crohn. In: *Principe de médecine interne*. 5^{ème} ed. Paris : Flammarion Médecine-Science, 1992.

43- Sheper Hj Et Brand Hs. Oral aspects of Crohn's disease. *Int Dent J* 2002; 52(3): 163- 172.

44- Bo S, Ingegerd J, Cles-Goran E Et Coll. Salivary antimicrobial proteins in patients with Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76(5):564-569.

45- Article « Syndrome de König » [archive] sur le site « Who Named It? » syndrome koing

46- Dr Jacqueline Rossant-Lumbroso Et Al. Révision médicale effectuée par le Dr Jesus Cardenas. Mis à jour le 21 avril 2016.

47- Jean David Zeitoun Et Al. Hépto-gastro-entérologie, page 116, ECN 2016.

48- Barrie A, Plevy S. Treatment of immune-mediated extra intestinal manifestations of inflammatory bowel disease .with infliximab. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006; 35:883- 893.

49- Orchard TR, Wordsworth B, Jewell D. The peripheral arthropathies on inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-391.

50- Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Khosrotehrani K. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine* 2008;87::281-293.

Bibliographies

- 51-** Marzano AV, Trevisan V, Lazzari R, Crosti C. Topical tacrolimus for the treatment of localized, idiopathic, newly diagnosed pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat.* 2009 Oct5.
- 52-** Oxentenko AS, Loftus EV, Oh JK et al. Constrictive pericarditis in chronic ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:247-251.
- 53-** Bouhnik Y. Moyens diagnostiques dans les MICI. *Rev Prat.* 2005;55:977-83. 3.
- 54-** Sutherland AD et al. diseases of the colon and rectum, 2008 : 1-9. *Gastroenterology* 2006;130:1764-1775.
- 55-** Jean-David Zeitoun Et Al. *Hepatologie Gastro-Enterologie Chirurgie Digestive*, Page 111, Ecn2016.
- 56-** Jean-David Zeitoun Et Al. *Hepatologie Gastro-Enterologie Chirurgie Digestive*, Page 112, Ecn2016.
- 57-** Jean-David Zeitoun Et Al. *Hepatologie Gastro-Enterologie Chirurgie Digestive*, Page 112.113. Ecn2016. *Medicine Kb.*
- 58-** Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative Colitis. *Am Fam Physician.* 2013 May 15;87(10):699-705.
- 59-** Bernades P et al. [Proposal of a system of criteria for the diagnosis of cryptogenetic inflammatory enterocolitis (Crohn's disease and hemorrhagic rectocolitis). A cooperative study by the Cryptogenic Enterocolitis Study Group]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1978 Dec;2(12):1047-54.-
- 60-** Gower-Rousseau C Et Al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut* 1994;35:1433-8.
- 61-** Prof. Jean-Jacques Gonvers et al. *WGO Global Guideline –IBD page15.* © World Gastroenterology Organization, 2009.
- 62-** Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
- 63-** Joossens S et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 2002;122:1242-7.

Bibliographies

- 64-** Dr. Charles N. Bernstein et al. World Gastroentérologie Organisation Global Guidelines. Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale. juin 2009; Tableau : 6 page13 ,7page14.
- 65-** Nordgren,SR, Fasth SB, Oresland TO, Hulten LA. Long-term follow-up in Crohn's Disease. Scand J Gastroenterol 1994 ; 29 :1122-1128.
- 66-** Jacobs JE, Birnbaum BA. CT of inflammatory disease of the colon. Semin Ultrasound CT MR 1995;16:91-101.
- 67-** JENSEN AB,LARSEN M et al. Survival after colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a nationwide population-based Danish study. Am J Gastroenterol 2006; 101; 1283-7.
- 68-** Choi PM, ZELIG MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implication for carcinogenesis and prevention. Gut 1994, 35, 950-4.
- 69-** VON ROON AC et al. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. Dis Colon Rectum 2007;50: 839-55.
- 70-** SVRCEK M et al. Colorectal neoplasia in Crohn's colitis : a retrospective comparative study with ulcerative colitis. Histopathology 2007; 50, 574-83.
- 71-** FRIEDMAN S et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. Gastroenterology 2001, 120: 820-6.
- 72-** FRIEDMAN S et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: resultat of a surveillance program spanning 25 years. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6; 993-8.
- 73-** ITZKOWITZ SH. Present DH for the Crohn's and colitis foundation of America colon cancer in IBD study group. Consensus conference : colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005; 100; 2724-9.
- 74-** JESS T et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. Am J Gastroenterol 2005; 100; 2724-9.
- 75-** Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2005;100:1345-53.
- 76-** Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD000543.
- 77-** Dissanayake AS, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of longterm maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphazalazine (Salazopyrin). Gut 1973;14:923-6.

Bibliographies

- 78-** Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD000544.
- 79-** Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Colombel JF, European evidence based consensus : the current management of Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;In press.
- 80-** Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for Confounding variables. *Gastroenterology* 1997; 113:1465-73.
- 81-** Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-30.
- 82-** Toruner M, Loftus EV, Jr et al. Risk factors for opportunistic infections in inflammatory bowel diseases: a case-control study. *Gastroenterology* 2006;130:A-71.
- 83-** Bouhnik Y, Rambaud JC. Traitement médical. In: *Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*. Ed. John Libbey, Eurotext Paris, 1998:87-121.
- 84-** Marteau P et al. Principaux traitements. Corticoïdes. In: *Prise en charge des MICI*. Ed. John Libbey Eurotext Paris, 2003:26-8.
- 85-** Traitement de la maladie de Crohn. Dossier du CNHIM 2001; XXII,6.
- 86-** Vidal 2009.
- 87-** Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *Engl J Med* 2000; 342: 1627-32.
- 88-** Alfadhli A, McDonald J, Feagan B. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD003459.
- 89-** Marteau Ph, Seksik P, Beaugerie L, Recommandations pour la pratique clinique pour le traitement de la rectocolite hémorragique. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28(10 Pt 2): 955-60.
- 90-** <https://www.getaid.org/outils/fiches-medicaments/le-vedolizumab.html>
- 91-** Marty Cutler, Kevin W. Glasgow, M. DL'impact Des MICI Au Canada Rapport Final Et Recommandations De 2012. SECTION 2 : CONTEXTE ; 20 :43-46
- 92-** Commission MICI du CREGGMaladies inflammatoires chroniques intestinales 2007. La place de la chirurgie ; 58 :1-10

Bibliographies

- 93-** Ariane Chrysostalis Et Al. HEPATOLOGIE GASTRO-ENTEROLOGIE CHIRURGIE DIGESTIVE, page 125 126, ECN2016.
- 94-** pharmacomedicale.org/ site du Collège National de Pharmacologie Médicale .anti TNF alpha : 1-3
- 95-** Sandborn WJ, Feagan BG, Radford-Smith G, Kovacs A, Enns R, Innes A, et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. Gut 2004;53:1485–93.
- 96-** Actualités pharmaceutiques N° 500 Novembre 2010. Sébastien Faure. fiche pharmacothérapeutique pratique. Série biothérapies. Anti-TNF α .page 51
- 97-** Allez M. Gastroentérologie Clinique et Biologique (2008)32, 467—477
- 98-** Sébastien Faure. Fiche pharmacothérapeutique pratique, Actualités pharmaceutiques N° 500 Novembre 2010 ; Série biothérapies. Anti-TNF α : 51
- 99-** Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. J Pharmacol Exp Ther 2002 ; 301 : 418-26.
- 100-** Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2001 ; 121 : 1088-94.
- 101-** Arora T, Padaki R, Liu L, et al. Differences in binding and effector functions between classes of TNF antagonists. Cytokine 2009 ; 45 : 124-31.
- 102-** Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld J, Gettak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther 2008 ; 117 : 244-79.
- 103-** Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher Incidence of Abnormal Pap Smears in Women with Inflammatory Bowel Disease. Am J Gastroenterol 2007 Oct 17; [Epub ahead of print].
- 104-** 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
- 105-** Fiche d'information thérapeutique Remicade , Monographie AFSSAPS Remicade : Infliximab

Bibliographies

- 106-** Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA, Hoedemaeker I, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124:1774–85.
- 107-** 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
- 108-** Résumé des caractéristiques du produit REMICADE .2-3 :22-40,1-3.22 :18-20
- 109-** Haute autorité de santé ,Guide –affection de longue durée ;Maladie de Crohn Mai 2008, 11 :33
- 110-** www.getaid.org-Fiches du GETAID(Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives) pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin – version 2009-l'infliximab :1
- 111-** Fiche d'information thérapeutique HUMIRA.Monographie AFSSAPS
HUMIRA :Adalimumab
- 112-** Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus Jr. EV, Tremaine WJ, Kane S, Cohen R, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal anti-body adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1984–9.
- 113-** Résumé des caractéristiques du produit Humira ,18:36-39 ,42 :25-35 ,189 :39-43
- 114-** www.getaid.org-fiches du GETAID pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin – version 2009-adalimumab : 1
- 115-** 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
- 116-** 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
- 117-** Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN,et al . 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.
- 118 -**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.

Bibliographies

- 119** - Anne-Flore Martin, Aline Troillard. Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI: étude rétrospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par iniximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008.
- 120** - Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn WJ, Colombel JF. Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor. *Lancet* 2008; 372(9632):67-81.
- 121** - Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126(2):402-13.
- 122**- Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier JF, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011; 33(3):349-57.
- 123** - Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58(4):492- 500.
- 124** - Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial.*Gastroenterology* 2006;130(2):323-33; quiz 591.
- 125**- Karmiris K, Paintaud G, Noman M, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137(5):1628-40.
- 126**- Afif W, Loftus EV, Jr., Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 2010; 105(5):1133-9.
- 127**- Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134(7):1861-8.
- 128**- Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, et al .Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010;59(10):1363-8.
- 129**- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2to tumor necrosis factor alph a for Crohn's disease.Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl JMed* 1997;337:1029-35

Bibliographies

- 130-** Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, Panaccione R, Wolf D, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33
- 131-** Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:542-5
- 132-** Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-405
- 133-** Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
- 134-** Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, et al. Infliximab for the treatment of *pyoderma gangrenosum*: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006;55:505-9.
- 135-** Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805—11.

XI. Annexes

Annexe 1: Questionnaire

**Centre Hospitalo Universitaire Tlemcen
Service HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE**

Fiche clinique pour MC et RCH

Date : / /

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Domicile :

Profession :

ATCD(s) personnelles :

ATCD(s) familiaux de MICI:

Notion de stress :

Notion de tabac :

Signes cliniques révélateurs :

Date de début des symptômes :

Date du diagnostic :

Date de début d'anti TNF alpha :

MED : Ostéo-articulaire

Dermatologique

Ophtalmologique

Hépatobiliaires

*RCH :

Facteurs de mauvais pronostic :

Atteinte colique étendue

âge jeune

*Crohn :

Facteurs de mauvais pronostic :

Age jeune

Complication (sténose ; fistule)

Tabac

Lésions endoscopique sévères

Atteinte iléale

MAP

Atteinte gastro-intestinale sup étendu

Topographie

- L1 : iléale
 L2 : colique

- L3 : iléo-colique
 L4 : trouble digestive haut

Phénotype

- B1 : non sténosant, non fistulisant
 B2 : sténosant
 B3 : fistulisant

- B4 : sans LAP
 B5 : LAP

Traitement conventionnel :

Corticoïdes

Jamais

2 cures

> 2

Immunosuppresseurs

Date de début :

Type :

Posologie :

Arrêt avant l'anti TNF alpha :

OUI

NON

Si oui : Date d'arrêt :

Motif d'arrêt :

L'intervention chirurgicale :

Date :

Indication :

Type d'intervention :

Facteurs de risque de récurrence post-op :

- Tabagisme actif
 2^{ème} résection intestinale
 Résection étendue du grêle

- MAP
 Maladie fistulante
 Absence de traitement préventif post -op

Anti TNF alpha

Date de début :

Type :

Schéma thérapeutique et dose :

Annexes

Indication :

Intolérance aux IS

Poussés graves

Echec du traitement conventionnel

Prévention RPO

Manifestations extradigestives

Manifestations anopérineale

Lésions digestives haute

Evaluation de la réponse :

A. A l'induction :

	Réponse complète	Réponse partielle	Echec
Infliximab			
Adalimumab			

B. A l'entretien :

	Maintien de la rémission	Echec	Optimisation	Switch
Infliximab				
Adalimumab				

Annexe 2 :

Check list

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

Nom du patient :

Date :

LES MESURES INDISPENSABLES

Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite à tenir concernant l'anti-TNF	OK
INFECTION EVOLUTIVE	Fièvre, signes d'appel.	NFS, CRP et selon contexte.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'infection.	<input type="checkbox"/>
ABCES ABDOMINAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
ABCES PERINEAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
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 Elispot) 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.	<input type="checkbox"/>
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.	<input type="checkbox"/>
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 viral si Ag Hbs+.	Si Ag Hbs+ : traitement anti-TNF possible, si indispensable. Un traitement pré-emptif antiviral doit être instauré. Proposer vaccination si sérologie négative.	<input type="checkbox"/>
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 baso cellulaire et cancer <i>in situ</i> du col utérin traité.	<input type="checkbox"/>
MALADIE DEMYELINISANTE	Rechercher un antécédent personnel de névrite optique ou de sclérose en plaque.	Avis d'un neurologue si nécessaire.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>
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).	<input type="checkbox"/>
GROSSESSE	Interroger sur les désirs de grossesse.	Test de grossesse si suspicion de grossesse.	Utilisation actuellement non recommandée, à discuter au cas par cas.	<input type="checkbox"/>

LES MESURES RECOMMANDÉES				
Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Action à proposer	OK
PNEUMOCOQUE	Préciser si vaccination anti-pneumococcique. Si oui, date :		Vaccination polysaccharidique, possible en cours de traitement anti-TNF. Rappel tous les 3-5 ans.	<input type="checkbox"/>
HERPES SIMPLEX	Rechercher un antécédent d'herpès oral ou génital.		Pas de contre-indication sauf infection sévère. Antiviral oral si herpès récidivant.	<input type="checkbox"/>
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.	<input type="checkbox"/>
HEPATITE C	Rechercher infection VHC ou facteurs de risque.	Sérologie C	Pas de contre-indication. Surveillance conseillée.	<input type="checkbox"/>
CYTOMEGALOVIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à CMV.	Pas de test de détection, sauf si colite sévère. Dans ce contexte, rechercher une colite à CMV par des biopsies coliques si sérologie ou PCR sanguine positive.	Contre-indication temporaire si infection tissulaire à CMV.	<input type="checkbox"/>
EPSTEIN-BARR VIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à EBV.		Contre-indication temporaire si infection EBV cliniquement évolutive.	<input type="checkbox"/>
GRIPPE SAISONNIERE	Préciser si vaccination annuelle contre la grippe saisonnière.		Proposer la vaccination anti-grippale (possible en cours de traitement anti-TNF).	<input type="checkbox"/>
GRIPPE H1N1	Préciser si vaccination contre la grippe H1N1.		Proposer la vaccination anti-H1N1 (possible en cours de traitement anti-TNF).	<input type="checkbox"/>
PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)	Rechercher antécédent dysplasie du col utérin, condylomes.	Examen gynécologique avec frottis cervical.	Pas de contre-indication. Proposer la vaccination chez la jeune femme.	<input type="checkbox"/>
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.	<input type="checkbox"/>
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.	<input type="checkbox"/>
PNEUMOCYTOSE	Préciser les associations d'immunosuppresseurs.		Traitement par co-trimoxazole si utilisation de 3 immunosuppresseurs incluant l'anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
LUPUS	Rechercher un antécédent de lupus.	Si orientation clinique.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>

Annexe 3 :

Fiche de suivi pour les MICI

Evaluation

A. A l'induction :

	Clinique	Biologique
S0		
S2		
S4/6		

B. A l'entretien :

Date	Clinique	biologique

Evaluation radiologique : date

Evaluation endoscopique : date

Optimisation

Date :

Méthode 1 : augmentation de la dose

Méthode 2 : diminution des intervalles

Réponse thérapeutique

Da	Cliniq	Biologique

Evaluation radiologique :

Evaluation endoscopique :

Switch

De (dose :) à(dose :)

Date :

Motif :

Evaluation de la réponse

1. A l'induction :

Clinique	Biologique

2. A l'entretien :

Clinique	Biologique

*Evaluation radiologique :

*Evaluation endoscopique :

Résumé :

Titre : les indications des anti-TNF α dans les MICI

Mots clé : MICI, MC, RCH, anti-TNF α , Indication, efficacité.

Après quinze ans d'utilisation, les anti-TNF α représentent la pierre angulaire du traitement des maladies de Crohn modérées et sévères et la rectocolite hémorragique. L'expérience clinique acquise durant ces années à travers les protocoles de recherche et la pratique permet d'augmenter l'efficacité et de minimiser les risques.

Notre étude a été réalisée sur une cohorte de 28 MICI comprenant 90% de MC, et 10% de RCH avec un âge moyen de 39 ans, avec sex-ratio de 2.5 dans le but d'analyser le profil des patients mis sous anti-TNF α et d'évaluer la réponse thérapeutique. Elle a mis en évidence les indications des anti-TNF α dans les MICI, Les principales indications étaient la prévention de RPO et les MAP avec une proportion de 32.04% pour chacune, suivie d'un échec au traitement conventionnel 17.85%, tandis que les poussées graves ne représentent pas une indication dans notre étude. Le traitement par anti-TNF α permis une rémission complète chez 46.42% des patients. Dans ce travail ; l'efficacité des anti-TNF est prouvé dans 82.60% des cas .Les stratégies d'optimisation semblent plus efficace.

ملخص

بعد خمسة عشر عاما من الاستخدام، ومضادات TNF α تمثل الزاوية المهمة في علاج مرض كرون والتهاب القولون التقرحي. خلال هذه السنوات قامو بتجارب في مختلف المستشفيات من خلال بروتوكولات البحوث والممارسة أظهرت أن هذه المضادات تزيد من الكفاءة وتقلل من المخاطر. وقد أجريت الدراسة لدينا على 28 مريض بمرض التهاب الأمعاء المزمن ضمت 90% من مريض مصاب بكرون و 10% مريض بالتهاب القولون التقرحي مع متوسط أعمارهم 39 سنة من أجل تشخيص حالة المرضى وتقييم الاستجابة العلاجية. وسلطت الضوء على حالات استعمال المضادات TNF α في مرض التهاب الأمعاء المزمن، كانت غالبية الاستعمالات في RPO و MAP مع نسبة 32.04% لكل منهما، تليها فشل للعلاج التقليدي 17.85%. العلاج مع IFX كانت فعالية الدواء كاملة في أكثر من 50% من المرضى لكن 60% من المرضى كانت لديهم فعالية جزئية مع ADA. في هذا العمل؛ وأظهرت فعالية لمضادات TNF α في 82.60% من الحالات. وتبدو استراتيجيات التحسين أكثر فعالية.

Summary:

Title: indications of anti TNF in IBD

Keywords: MICI, MC, RCH, anti TNF, indications, side effect.

After 15 years of use, TNF α antagonists are the cornerstone of treatment of moderate and severe Crohn's disease and ulcerative colitis. The clinical experience gained during these years through the research protocols and the practice makes it possible to increase the efficiency and to minimize the risks. Our study was carried out on a cohort of 28 IBDs comprising 90% MC and 10% RCH with an average age of 39 years with sex-ratio 2.5 in TNF α in IBD; the majority indication was the prevention of RPO and MAP with a proportion of 32.04% for each, followed by a failure to the conventional treatment 17.85%, while severe relapses are not an indication in our study. Treatment with anti-TNF α allowed complete remission at 46.42% of patients. In this work; the efficacy of anti-TNF is proven in 82.60% of cases. Optimization strategies seem more effective.