

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



*TRAITEMENT DES MALADIES  
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE  
L'INTESTIN (MICI) PAR LES ANTI TNFa*

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de DOCTEUR EN PHARMACIE

Session : juin 2019

**Présentée par :**

- BOUBACHICHE Asma
- CHETTOUH Imane

**Encadrée par :**

- Dr REGGABI Feriel

**Devant le jury :**

- ❖ Présidente : **Dr BENGUERGOURA.H** Maître de conférences B en chimie analytique –  
Université De Blida 1
- ❖ Examinatrice : **Dr. KHADER .N** Maître-assistante en Biophysique Pharmaceutique –  
Université De Blida 1
- ❖ Examinatrice : **Dr GUERFL.B** Maître-assistante en chimie thérapeutique –  
Université De Blida 1
- ❖ Promotrice : **Dr REGGABI .F** Maître-assistante en Biophysique Pharmaceutique –  
Université De Blida 1

# REMERCIEMENT

Nous commençons par remercier **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné le courage, la santé, la volonté, l'amour du savoir et surtout la patience pour pouvoir produire ce modeste travail.

Nous tenons particulièrement à adresser nos remerciements à la directrice de ce mémoire, notre encadreur Docteur **REGGABI**, d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci pour votre disponibilité, votre patience et vos encouragements, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer. Trouve dans ce travail l'expression de notre respect et de notre gratitude.

On remercie également, Madame **Dr BENGUERGOURA.H** qui a bien voulu honoré ce travail en acceptant de présider le jury ;

Docteur **GUERFI.B** et docteur **KHADER.N** pour avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner ce travail.

Nous tenons aussi à remercier vivement le chef service de l'hépatogastro-entérologie le monsieur docteur **BOUCHAOUI Kamel** de nous vous remercier pour votre accueil au sein du service.

On adresse nos remerciements à tout le personnel du service hépatogastro-entérologie d'EPH d'IBREHIME TERCHINE.

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

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

# *DEDICACES*

## **A MA TRÈS CHÈRE MÈRE**

Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

## **A MON TRÈS CHÈR PÈRE**

Tu as su m'apprendre le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présent à mes côtés pour me consoler quand il fallait.

A mes très chère sœur « **AHLEM** et sa fils **ASSER** » et **HADJER** et mes très cher frère « **ABDELKADER ; ABDELRAHMAN ; ABDELNOUR MOIZ** »

A tous les membres de ma famille « **BOUBACHICHE** » et « **KHADAOUI** ».

A mon binôme **IMANE** et toute la famille **CHETTOUH**.

A toutes mes amies et collègues de ma promotion

Je vous remercie pour votre amitié et pour tous les moments de joie qu'on a partagée ensemble.

*ASMA*

*DEDICACES*

Je dédié ce modeste travail :

**À mes très chers parents :**

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être. Je ferais toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir inshallah.

Que dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde sante, bonheur, quiétude vous protège de tout mal.

A ma grande mère ma deuxième mère mon amour merci pour ton présence et encouragement.

A mes chers cousines Djihad, Feriel et Roufaïda, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

Merci pour tout...

A ma tante Nadjia et son époux Ramouche Abd El Hak qui m'ont aidé et encouragé tout le long de mon cursus.

A ma grande famille, mes oncles et mes tantes. Vous avez toujours été présents pour les bons conseils, votre affection et votre soutien m ont été d'un grand secours au long de ma vie.

A mes amies Fati Khadija Manel Imene Khaoula Mouna et Akila vous étiez ma deuxième famille merci beaucoup pour votre présence et votre aide je vous aime.

A ma cher binôme Asma avec qui j'ai passé de très bon moment... merci pour ton aide et ta compréhension.

*IMANE*

# Table des matières

<b>GLOSSAIRE.....</b>	<b>i</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>ii</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>iv</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>vi</b>
<b>INTRODUCTION :.....</b>	<b>1</b>
<b>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>.</b>
<b>CHAPITRE I : DESCRIPTION DES MICI.....</b>	<b>2</b>
<b>I.1. PRESENTATION :.....</b>	<b>2</b>
<b>I.2. ÉPIDEMIOLOGIE :.....</b>	<b>3</b>
<b>I.3. ETIOLOGIE :.....</b>	<b>6</b>
<b>I.4. MANIFESTATIONS EXTRA-INTESTINALES.....</b>	<b>12</b>
<b>I.5. EXPLORATION GENERAL :.....</b>	<b>14</b>
<b>I.5.1. DIAGNOSTIC DU RCH :.....</b>	<b>15</b>
<b>I.5.1.1. Diagnostic Clinique :.....</b>	<b>15</b>
<b>I.5.1.2. Diagnostic Paraclinique :.....</b>	<b>15</b>
<b>I.5.2. DIAGNOSTIC DU CROHN :.....</b>	<b>16</b>
<b>I.5.2.1. Diagnostic Clinique :.....</b>	<b>16</b>
<b>I.5.2.2. Diagnostic Paraclinique :.....</b>	<b>16</b>
<b>I.6. DIAGNOSTIC DIFFERENTIELLE :.....</b>	<b>18</b>
<b>I.7. COMPLICATION ET EVOLUTION :.....</b>	<b>21</b>
<b>I.7.1. Maladie de CROHN :.....</b>	<b>21</b>
<b>I.7.2. RCH :.....</b>	<b>21</b>
<b>CHAPITRE II : PRISE EN CHARGE DES MICI.....</b>	<b>23</b>
<b>II.1. Critères De Choix Thérapeutique :.....</b>	<b>23</b>
<b>II.2. Traitement Médical :.....</b>	<b>25</b>
<b>II.2.1. LES DERIVES AMINOSALICYLES :.....</b>	<b>25</b>
<b>II.2.2. GLUCOCORTICOÏDES :.....</b>	<b>26</b>
<b>II.2.3. IMMUNOSUPPRESSEURS :.....</b>	<b>36</b>
<b>II.2.4. AUTRES MEDICAMENTS UTILISES AU COURS DES MICI :.....</b>	<b>39</b>
<b>II.3. TRAITEMENT CHIRURGICAL:.....</b>	<b>40</b>
<b>II.4. LA BIOTHERAPIE :.....</b>	<b>44</b>

II.4.1. DEFINITION :	44
II.4.2. MODE D’ACTION :	45
II.4.3. BILAN PRE THERAPEUTIQUE AVANT DE DEBUTER ANTI-TNF $\alpha$ : ...	45
II.4.4. CLASSIFICATION :	46
II.4.4.1. INFLIXIMAB (REMICADE, FLIXABI, INFLECTRA, REMSIMA) ...	47
II.4.4.2. ADALIMUMAB (HUMIRA®) :	50
II.5. Effet secondaire et Réactions au traitement	54
II.6. CONTRE-INDICATION.....	56
II.7. GROSSESSE ET ALLAITEMENT	56
II.8. PERTE DE REPOSE A L’ANTI-TNFA	57
PARTIE PRATIQUE.....	58
I. INTRODUCTION DE L’ETUDE CLINIQUE :	58
II. OBJECTIF :	58
III. Matériels et méthodes :	58
III.1. Conduite générale de l’étude :	58
III.2. critères d’inclusion et d’exclusion :	59
III.3. contraintes :	59
III.4. Expression des résultats	59
IV. BILAN PRE THERAPEUTIQUE :	59
V. MODALITES	61
VI. RESULTATS :	62
VI.1. Données épidémiologiques globales:	62
VI.1.1. Prévalence et l’incidence des MICI :	62
VI.1.2. Type de MICI:	63
VI.1.3. L’âge de diagnostic :	63
VI.1.4. Le sexe :	64
VI.1.5. Répartition de la maladie en fonction de sexe :	65
VI.1.6. La localisation :	66
VI.1.7. Antécédents familiaux de MICI des patients:	67
VI.1.8. Antécédents chirurgicaux des patients :	67
VI.1.9. Manifestations extra-digestives :	68
VI.1.10. Phénotype de MC :	69
VI.1.11. Répartition des phénotypes de MC en fonction de sexe :	69

VI.1.12.	Les lésions ano-périnéales :.....	70
VI.1.13.	Répartition des LAP en fonction de sexe : .....	71
VI.2.	Type de traitement :.....	72
VI.3.	Traitements suivis avant l'introduction des anti-TNF $\alpha$ :.....	72
VI.4.	Les indications de la biothérapie en fonction de type de MICI :.....	73
VI.5.	Indications de l'anti TNF $\alpha$ en fonction de type de la maladie et du sexe :.....	73
VI.6.	Evolution de maladie sous anti-TNF $\alpha$ : .....	74
VI.7.	Evolution de la maladie selon le sexe : .....	75
VI.8.	Evolution de l'inflammation sous anti TNF $\alpha$ :.....	76
VI.9.	Effets indésirables liées à l'anti TNF alpha :.....	77
VI.9.1.	En général : .....	77
VI.9.2.	Etude des effets indésirables : .....	78
VI.9.2.1.	Manifestations hématologiques :.....	78
VI.9.2.2.	Infection :.....	79
VI.9.2.3.	Manifestation dermatologiques :.....	80
VI.9.2.4.	Répartition des manifestations dermatologiques en fonction de traitement : .....	81
VI.9.2.5.	Manifestation articulaire et musculaire : .....	82
VI.9.2.6.	Répartition des douleurs articulaires en fonction de type de traitement .....	82
VI.9.2.7.	Céphalées :.....	84
VI.9.2.8.	Répartition des céphalées en fonction de type de traitement :.....	85
VI.9.2.9.	Nausée et vomissement :.....	86
VI.9.2.10.	Répartition des nausées vomissements en fonction de type de traitement.....	87
VI.9.2.11.	Rectorragies :.....	88
VI.10.	La consommation par années des antiTNF $\alpha$ :.....	89
VI.11.	La comparaison entre la quantité des antiTNF $\alpha$ consommée par service d'hépto gastroentérologie et d'autre service par années : .....	90
VII.	DISCUSSION :.....	92
VIII.	Conclusion de thèse : .....	99
IX.	Recommandations :.....	101
	BIBLIOGRAPHIE .....	103
	ANNEXES.....	109





## GLOSSAIRE

**EPIMED:** plus grand register au monde des MICI.

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

**INAMI:** Institut national d'assurance maladie-invalidité.

**SNFGE :** société nationale française de gastro-entérologie.

## LISTE DES ABREVIATION

- 4-ASA:** Para-amino salicylate de sodium.
- 5ASA:** Acide-5-aminosalicylique.
- 6MP:** 6 Mercaptopurine.
- AC:** Anticorps.
- AAN:** Anticorps antinucléaire.
- AJI:** arthrite juvénile idiopathique .
- AINS:** Anti inflammatoire non stéroïdien.
- AIS:** anti inflammatoire stéroïdien.
- ALAT:** alanine aminotransférase.
- AMM:** autorisation mise sur la marche.
- ASCA:** Anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae.
- ASP:** La radiographie de l'abdomen sans préparation.
- ATB:** antibiotique.
- AZA:** azathioprine (IMUREL).
- BCG:** bacilli de Calmette-Guérin.
- BPCO:** broncho pneumopathie chronique obstructive.
- CARD15:** gène (caspase recrutant domaine 15).
- CDAI:** Indice CDAI (indice de Best) Crohn's disease activity index.
- CMV:** Cytomégalovirus.
- CRP:** C-reactive protein.
- EBV:** virus d'Epstein Barr.
- E.COLI:** Escherichien coli.
- ELISA:** enzyme-linked immunosorbent assay.
- F:**Femme.
- FNS:** formule et numération sanguine.
- G6PD:** glucose 6 phosphate déshydrogénase.
- G908R:** glycine G en arginine R en position 908 de la protéine .
- GAMMA-GT:** gamma glutamyl transpeptidase.
- H:** Hommes .
- HSV:** Papilloma virus humain.
- HTA:**hyper tension artérielle.
- IDR:** Intra-dermoréaction.

**IFX:** INFLIXIMAB.  
**IG:** immunoglobuline .  
**IGF1:** Insulin-like growth factor 1.  
**INJ:** injection.  
**IO:** infection opportuniste.  
**IRM:** imagerie par résonance magnétique.  
**IS:** immunosupresseur  
**IV:** intra veineuse  
**LAP:** Lésions ano-périnéales.  
**LEU1007FSINSC:** insertion de base cystosine en position 1007 de l'ADN codant.  
**MC:** maladie de chron.  
**MICI:** maladie inflammatoire chronique de l'intestin.  
**MTX:** METHOTREXAT.  
**NOD2:** gene (nucleotide oligomerisation domaine 2).  
**pANCA:** Anticorps cytoplasmique anti neutrophiles.  
**PR:** polyarthrite rhumatoïde.  
**R702W:** arginine R en tryptophane W en position 702 de la protéine.  
**RCH:** rectocolite hémorragique.  
**ROR:** rougeole oreillons rubéole.  
**RPS:** rhumatoïde psoriasique.  
**SA:** spondyloarthrite ankylosante.  
**SII:** syndrome de l'intestin irritable.  
**TAILS:** TNF alpha antagonist induced lupus like syndrome.  
**TNF:** Facteur de nécrose tumorale.  
**VIH:** virus de l'immunodéficience humaine.  
**VS:** Vitesse de sédimentation.  
**VZV:** varicelle zona virus.

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> :Comparaison entre les deux MICI. ....	2
<b>Figure 2</b> : Carte mondiale de l'incidence des MICI. La couleur rouge réfère à une incidence annuelle supérieure à 10/100 000, la couleur orange à une incidence entre 5 et 10/100 000, la couleur verte à une incidence inférieure à 4/100 000, la couleur jaune à une incidence croissante. L'absence de couleur indique l'absence de données. ....	4
<b>Figure 3</b> : Structure du gène NOD2/CARD15 .....	7
<b>Figure 4</b> : Facteurs alimentaires incriminés dans les MICI.....	10
<b>Figure 5</b> : Stratégie du Step-up ou Top down dans les MICI.....	24
<b>Figure 6</b> : structure de Mésalazine. ....	25
<b>Figure 7</b> : colectomie dans RCH. ....	42
<b>Figure 8</b> : Structure D'une Immunoglobuline IgG.....	46
<b>Figure 9</b> : structure d'infliximab. ....	47
<b>Figure 10</b> : Rythme des perfusions REMICADE® sur 7 mois. ....	48
<b>Figure 11</b> : structure d' adalimumab. ....	51
<b>Figure 12</b> : Les zones d'injection et l'angle d'injection d'HUMIRA®. ....	52
<b>Figure 13</b> : L'injection d'HUMIRA® stylo. ....	52
<b>Figure 14</b> : Rythme des perfusions HUMIRA® sur 12 semaine. ....	53
<b>Figure 15</b> : la répartition des patients en fonction de type de MICI.....	63
<b>Figure 16</b> : répartition des MICI selon l'âge de diagnostic. ....	64
<b>Figure 17</b> : la répartition des patients en fonction de sexe. ....	65
<b>Figure 18</b> : répartition de la maladie en fonction de sexe . ....	66
<b>Figure 19</b> : Répartition de la localisation en fonction de sexe . ....	66
<b>Figure 20</b> : Antécédents familiaux de MICI, en fonction du type de pathologie.....	67
<b>Figure 21</b> : Antécédents chirurgicaux des patients. ....	67
<b>Figure 22</b> : Différentes manifestations extra-digestives présentes lors de MICI. ....	68
<b>Figure 23</b> : Phénotype des patients atteints de MC. ....	69
<b>Figure 24</b> : Répartition des phénotypes de MC en fonction de sexe. ....	69
<b>Figure 25</b> : Fréquence des complications ano-périnéales chez les patients atteints de MC.....	70
<b>Figure 26</b> : Répartition des LAP en fonction de sexe.....	71
<b>Figure 27</b> : la répartition des patients en fonction de type de médicament. ....	72
<b>Figure 28</b> : Récapitulatif des traitements suivis avant l'introduction des anti-TNFα. ....	72
<b>Figure 29</b> : principaux indication de l'anti TNFα . ....	73

<b>Figure 30:</b> indication de l'anti TNF $\alpha$ en fonction de type de la maladie et du sexe.....	73
<b>Figure 31:</b> Evolution de maladie sous anti-TNF $\alpha$ .....	74
<b>Figure 32:</b> Amélioration de l'état des patients en fonction de sexe.....	75
<b>Figure 33 :</b> surveillance des paramètres biologiques inflammation (CRP, Vs) chez un patient atteint par la maladie de crohn et traite par HUMIRA®.....	76
<b>Figure 34:</b> Effets indésirables liées à l'anti TNF $\alpha$ .....	77
<b>Figure 35:</b> Les manifestations hématologiques causées par anti TNF alpha.....	78
<b>Figure 36:</b> infections causées par biothérapie en fonction du sexe.....	79
<b>Figure 37:</b> l'apparition des manifestations dermatologiques selon le sexe et la maladie.....	80
<b>Figure 38:</b> l'apparition des manifestations dermatologiques selon le sexe et le type deTraitement.....	81
<b>Figure 39:</b> l'apparition des manifestations articulaires selon le sexe et la maladie.....	82
<b>Figure 40:</b> l'apparition des manifestations articulaires selon le type de traitement.....	83
<b>Figure 41:</b> apparition des céphalées en fonction de maladies et de sexe.....	84
<b>Figure 42:</b> apparition des céphalées en fonction de type de traitement et de sexe.....	85
<b>Figure 43:</b> apparition des nausées et vomissements en fonction de sexe.....	86
<b>Figure 44:</b> apparition des nausées et vomissements chez les deux sexes en fonction de type de traitement.....	87
<b>Figure 45:</b> apparition des rectorragies chez les patients traités par anti TNF $\alpha$ .....	88
<b>Figure 46:</b> La comparaison entre la quantité d'Humira® consommée par service d'hépatogastroentérologie et d'autre service par années.....	90
<b>Figure 47:</b> La comparaison entre la quantité de Remicade® consommée par service d'hépatogastroentérologie et d'autre service par années.....	91

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1:</b> Données épidémiologiques évolution épidémiologique des MICI (1981-2006)....	6
<b>Tableau 2:</b> Effets du tabac en cas de MICI .....	9
<b>Tableau 3:</b> Symptômes extra intestinaux dans les MICI .....	13
<b>Tableau 4:</b> Caractéristique permettant de faire la différence entre la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC) .....	18
<b>Tableau 5:</b> Principaux diagnostics différentiels pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn. ....	19
<b>Tableau 6:</b> comparaison entre les complications des deux MICI. ....	22
<b>Tableau 7:</b> noms commerciaux et dosages des principaux dérivés de l'acide aminosalicyle.....	26
<b>Tableau 8:</b> Les corticoïdes dans les MICI.....	31
<b>Tableau 9:</b> Effets Indésirables Des Corticoïdes. ....	33
<b>Tableau 10:</b> Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes.....	36
<b>Tableau 11:</b> la répartition des patients en fonction de type de MICI.....	63
<b>Tableau 12:</b> La Répartition Des Patients En Fonction De Sexe. ....	64
<b>Tableau 13:</b> répartition de la maladie en fonction de sexe.....	65
<b>Tableau 14:</b> Répartition de la localisation en fonction de sexe. ....	66
<b>Tableau 15:</b> Répartition des LAP en fonction de sexe.....	71
<b>Tableau 16:</b> la répartition des patients en fonction de type deMICI.....	72
<b>Tableau 17:</b> Amélioration de l'état des patients en fonction de sexe. ....	75
<b>Tableau 18:</b> surveillance des paramètres biologiques inflammation (CRP, Vs) chez un patient atteint par la maladie de crohn et traite par HUMIRA® .....	76
<b>Tableau 19:</b> les manifestations hématologiques selon la maladie et en fonction de sexe.....	78
<b>Tableau 20:</b> l'apparition des manifestations dermatologiques selon le sexe.....	80
<b>Tableau 21:</b> Apparition Des Manifestations Dermatologiques Selon Le Type De Traitement .....	81
<b>Tableau 22:</b> l'apparition des manifestations articulaires selon le sexe et la maladie.....	82
<b>Tableau 23:</b> l'apparition des manifestations articulaires selon le type de traitement. ....	82
<b>Tableau 24:</b> apparition des maux de tête chez les deux sexes en fonction de type de maladies.....	84
<b>Tableau 25:</b> apparition des céphalées en fonction de type de traitement et de sexe.....	85

---

<b>Tableau 26:</b> apparition des nausées et vomissements chez les deux sexes en fonction de type de maladies.....	86
<b>Tableau 27:</b> apparition des nausées et vomissements chez les deux sexes en fonction de type de traitement.....	87
<b>Tableau 28:</b> la consommation des antiTNFa par patient à partir de date d’initiation de traitement. (inj/années).....	89
<b>Tableau 29:</b> La comparaison entre la quantité des antiTNFa consommée par service d’hépatogastroentérologie et d’autre service par années.....	90

# **INTRODUCTION**



## **INTRODUCTION :**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, plus connues sous l'acronyme MICI, regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite Hémorragique (RCH) représente un groupe de maladies idiopathiques mais dans certain nombre de cas une prédisposition génétique peut être retrouvée, caractérisées par une inflammation chronique de l'intestin.

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques sont fréquentes et multiples, plus de 130 manifestations systémiques ont été rapportées par années.

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont le plus souvent diagnostiquées chez des sujets jeunes, âgés de 20 à 30 ans. Toutefois, elles peuvent survenir à tout âge et 15% des cas concernent des enfants.

Leur fréquence varie considérablement d'un pays à l'autre, les taux les plus importants sont retrouvés dans les pays industrialisés, notamment en Europe du Nord-Ouest et aux Etats-Unis. En France, où la prévalence est stable ces dernières années, environ 5 nouveaux cas de maladie de Crohn et autant de rectocolites hémorragiques sont diagnostiqués chaque année pour 100 000 habitants. La prévalence augmente en revanche de façon exponentielle dans les pays en cours d'industrialisation (pays du Maghreb, Asie, Afrique du Sud...).

Il semble donc intéressant de faire un point sur la définition de ces maladies, les étiologies, les symptômes et surtout est-ce qu'il existe une relation entre les TNF alpha et ces dernières ; l'anti TNF alpha font-ils leur rôle dans la guérison de ces maladies ..... ?

Afin de répondre à ces questions, ce travail s'articulera autour de deux parties.

La première partie présentera tout d'abord les études théoriques qu'on a résumés dans deux chapitres la description des MICI et la prise en charge de ces dernières.

La seconde partie englobe les études pratiques.

# **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

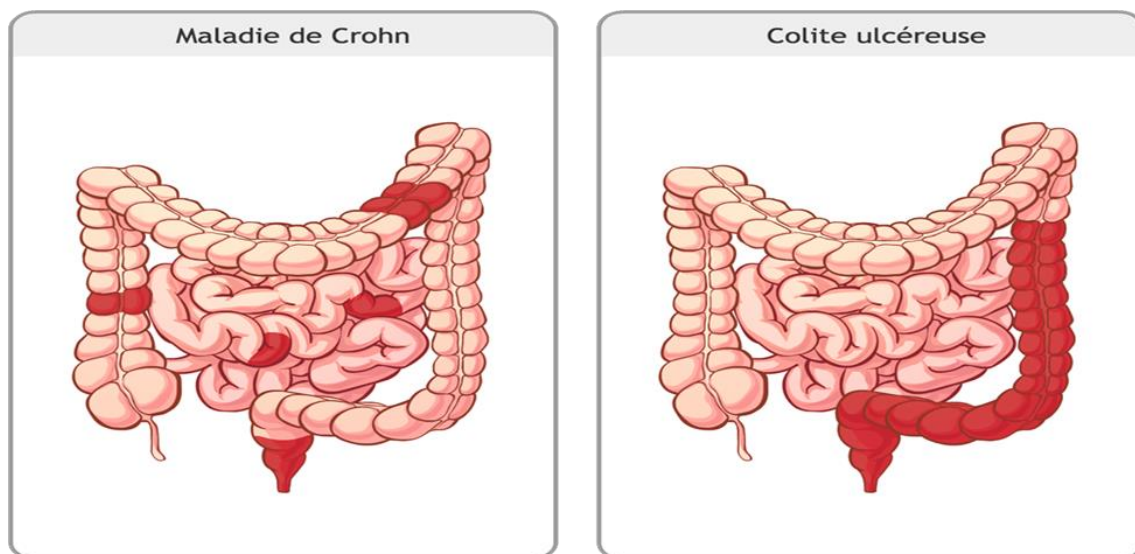
## CHAPITRE I : DESCRIPTION DES MICI

### I.1. PRESENTATION :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique, se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, liée à une hyperactivité du système immunitaire. Il n'existe pas de traitement curatif, mais les médicaments actuels permettent la plupart du temps un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante en dehors des poussées. Plusieurs voies de recherche sont en cours de développement pour améliorer encore les traitements existants.

Dans la maladie de Crohn, cette inflammation peut être localisée à tous les niveaux du système digestif, de la bouche à l'anus, même si c'est au niveau de l'intestin qu'on la retrouve le plus souvent.

Dans la rectocolite hémorragique, elle est localisée au niveau du rectum et du colon.



**Figure 1:** Comparaison entre les deux MICI

Le TNF $\alpha$  (facteur de nécrose tumorale), appelé également TNF alpha, est une protéine sécrétée par les lymphocytes T (variété de globules blancs) qui intervient dans le processus inflammatoire et les réactions immunitaires, est une molécule présente naturellement dans l'organisme.

Elle peut également entraîner une altération de l'organe touché (handicap fonctionnel) comme par exemple une difficulté à bouger une articulation ou des lésions des intestins.

Au cours de ces maladies (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, psoriasis en plaques...), le TNF alpha est synthétisé en trop grande quantité et est responsable de l'inflammation des tissus (articulations, intestin, peau...) et à long terme de leur altération.

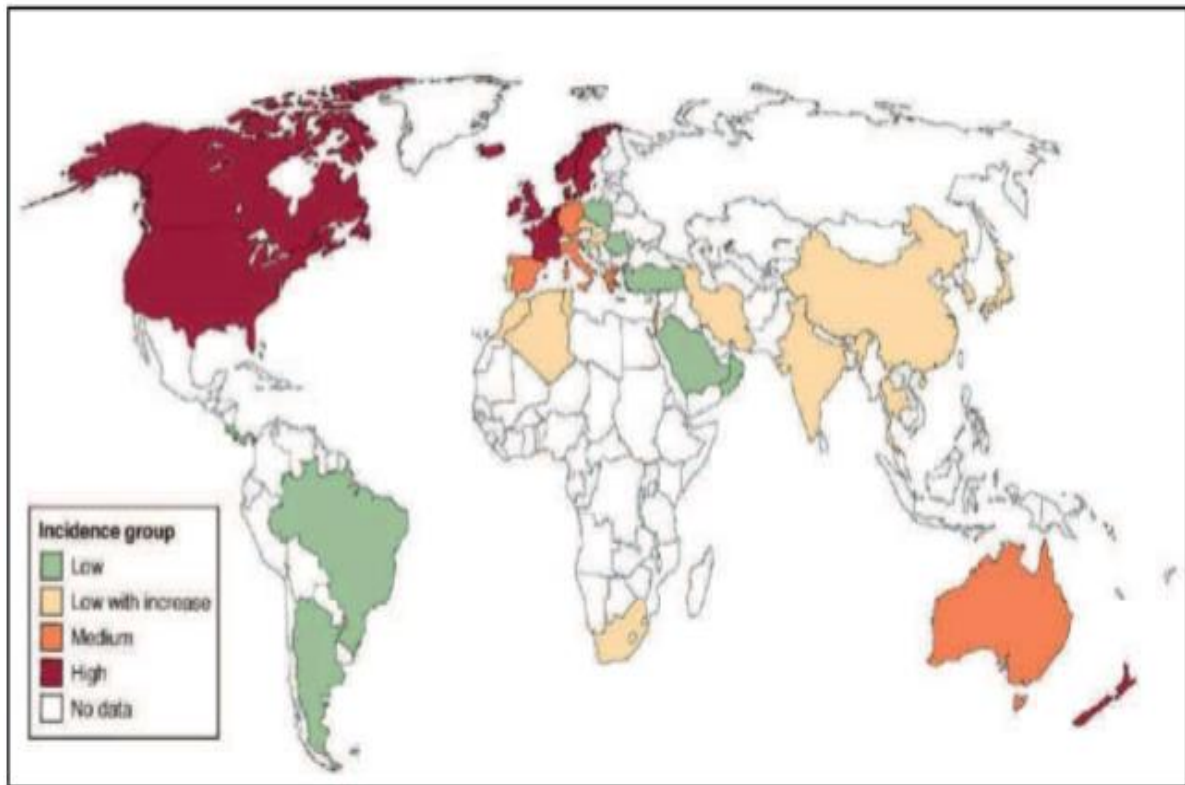
Depuis le début des années 1990 et grâce aux travaux de Jan Vilcek et de son groupe à l'université de médecine à New York, l'inhibition du TNF $\alpha$  par un anticorps monoclonal « anti TNF alpha » comme l'infliximab (Remicade®) ou l'adalimumab (Humira®), ou une protéine chimérisée avec le récepteur soluble au TNF (aussi appelée immunoadhésine), comme l'etanercept (Enbrel®), fait partie de l'arsenal thérapeutique actuellement disponible dans de nombreuses maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SA), la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et le psoriasis. En inhibant le TNF $\alpha$ , ces drogues inhibent la réponse inflammatoire qui est la cause principale des manifestations cliniques de ces pathologies.

## I.2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

### ➤ Dans le monde :

Au vu de la complexité de l'origine de ces maladies inflammatoires digestives, l'épidémiologie descriptive des MICI a apporté au cours des 50 dernières années des informations importantes. L'incidence de ces 2 pathologies s'est profondément modifiée selon un schéma propre à chacune, les rendant définitivement distinctes l'une de l'autre. Il est actuellement estimé que dans la communauté européenne, 1 million de patients seraient atteints de MC et 1,5 million de RCH, soit près de 2,5 millions de personnes souffrant de MICI. Plusieurs études récentes ont été menées sur les modifications temporelles ou spatiales de l'incidence des MICI. Les incidences les plus élevées sont traditionnellement rapportées en Europe du nord et de l'ouest et en Amérique du nord alors qu'en Afrique, en Amérique du sud et en Asie (incluant la Chine), l'incidence des MICI a longtemps été notée comme faible. Il est commun de ce fait de penser que le risque de MICI est lié au développement socio-économique, à l'industrialisation ou à l'urbanisation. Les premiers chiffres d'incidence des MICI proviennent d'une estimation rétrospective rapportée par Sedlack et al (126) à Rochester (USA). Dans cette étude, l'incidence de la MC était de  $1,9/10^5$  entre 1935 et 1954. Dès les années 30, l'incidence de la MC a commencé à augmenter et à partir de 1950 en Europe. Cette augmentation a pu néanmoins être surestimée du fait de progrès diagnostiques et d'une amélioration de l'accès aux soins au cours de cette période. Mais, depuis les années 1980 on

assiste à une véritable explosion de publications de chiffres d'incidence et de prévalence sur le continent européen, au Moyen Orient, dans la zone Pacifique et en Amérique latine. Ceci traduit la reconnaissance de ces maladies dans le Monde et remet en question, du moins en partie, le confinement géographique des MICI dans l'Hémisphère Nord(17).



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

- **La fréquence :** Le nombre de patient atteints de MICI est estimé à 850 000 pour la RCH, 1 000 000 pour la maladie de Crohn en Europe, alors qu'en France le nombre de patients atteints de maladie de Crohn est supérieur (60 000) à celui des patients atteints de RCH (40 000).
- **L'âge :** Les MICI touchent plus volontiers les sujets jeunes, entre 20 et 30 ans pour la maladie de Crohn, 30 à 60 ans pour la RCH.
- **Le sexe :** La maladie de Crohn prédomine chez les femmes de façon claire, la prédominance masculine de la RCH est bien notée (33).
- **L'incidence :**

- La rectocolite hémorragique est en moyenne de 6 pour  $10^5$  habitants en Europe du nord. Les incidences les plus élevées ont été enregistrées dans le Minnesota (USA).
- La maladie de Crohn varie de 1 à 6 pour  $10^5$  habitants. Elle est plus faible que celle de la rectocolite hémorragique, mais a tendance à augmenter (sans modification de sa localisation) même dans les pays où elle est basse, comme en Israël (4).

**En Algérie :** La maladie de Crohn, connue comme étant fréquente dans les pays développés, se voit de plus en plus dans les pays en voie de développement avec une incidence annuelle de 1,49 nouveaux cas/an/ $10^5$  habitants en Algérie (2003–2006), et touche habituellement le sujet jeune.

Étude descriptive incluant tout patient ayant une maladie de Crohn confirmée avec un dossier médical en consultation ou en hospitalisation au niveau des services d'hépatogastro-entérologie des centres hospitalo-universitaires de la wilaya d'Oran (Algérie), durant la période 2010–2015, montre que :

- L'âge moyen des patients est de  $31,2 \pm 3,4$  ans avec un sex-ratio de 1,1 en faveur des hommes.
- Le mode de révélation est souvent une urgence chirurgicale avec 46,1 %. La localisation la plus fréquemment retrouvée est iléo-colique 42,1 %.

L'incidence annuelle moyenne du Crohn en Algérie connaît une recrudescence situant notre pays dans la zone d'incidence intermédiaire, d'où la nécessité d'une meilleure connaissance des différents aspects de la maladie (45).

• **Incidence:** RCH:  $1,38 \cdot 10^5$  hab/an MC:  $1,49 \cdot 10^5$  hab/an

• **Prevalence:** RCH:  $20,7 \cdot 10^5$  hab/an MC:  $22,35 \cdot 10^5$  hab/an

• **Évolution épidémiologique en Algérie :**

- **RCH** : stable de 1981 à 2006(1,24 ;1,38)
- **MC** : accroissement de 1981 à 1998(0,79 à 1,64) puis stabilisation de 1998 à 2006(1,64 à 1,49)

**Tableau 1:** Données épidémiologiques évolution épidémiologique des MICI (1981-2006) (1).

Total MICI	141 (1981-1985)	250 (1994-1998)	330 (2003-2006)
RCH	86 (65%)	121(48.4%)	159(48.2%)
MC	55(39%)	129(51.6%)	171(51.8%)
RCH/MC	1.56/1	0.93/1	0.93/1
Colites inclassables	19/160 (11.8%)	26/276 (9%)	5/335 (1.5%)

### I.3. ETIOLOGIE :

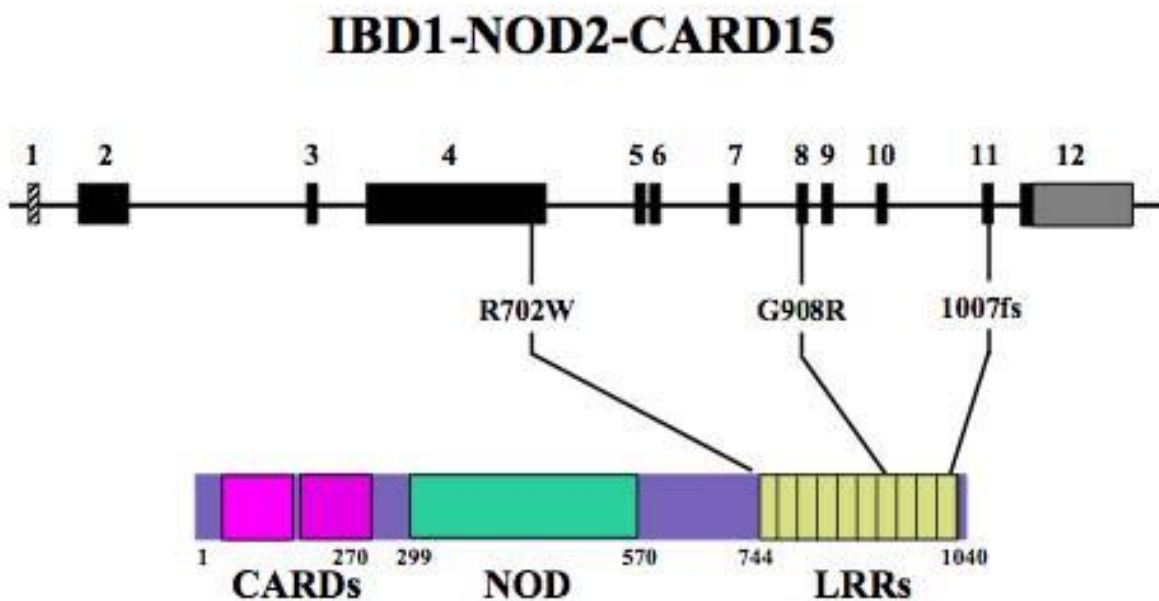
Les causes des MICI ne sont pas encore clairement identifiées malgré les recherches passées et actuelles, des progrès importants ont été faits dans la compréhension des différents mécanismes de survenue de ces maladies, en particulier dans le domaine de la génétique, l'hypothèse physiopathologique actuelle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

#### a. Les facteurs génétiques :

- Le rôle de facteurs génétiques repose sur :
  - L'observation ancienne, confirmée au fil des années, de formes familiales : Ainsi le risque d'avoir une MICI est plus important en cas d'antécédents familiaux, plus marqué pour la maladie de Crohn (8 à 10%) que pour la RCH (6%), la maladie survenant volontiers plus tôt mais les facteurs d'environnement agissent également sur l'âge de survenue.
  - L'association aux MICI de maladies à prédispositions génétiques ou génétiquement déterminées.
  - La mise en évidence de gènes de prédisposition aux MICI sur les chromosomes des patients atteints de MICI, essentiellement le gène CARD15/NOD2 dans la maladie de Crohn, la protéine du gène étant à l'origine de l'activation et de l'emballement de la réponse inflammatoire.
  - Le génotypage (recherche des gènes prédisposant) ne se justifie pas actuellement en pratique clinique, le risque pour la descendance d'un patient atteint de MICI se situant entre 1 et 2 à 3%, ne doit interférer ni sur un désir de grossesse, ni sur la surveillance (33).

### Gènes de susceptibilité

Il a été possible d'identifier le gène CARD15 (Caspase Recruitment Domain 15) ou NOD2 (Nucléotide oligomérisation Domain 2) situé sur le chromosome 16q12 et composé de 12 exons. Son rôle dans la MC a été validé par de nombreux auteurs. C'est le gène le plus fortement associé à la MC. Le NOD2 code pour une molécule intracellulaire activable par des composants de la paroi bactérienne : les mucopeptides dérivés du peptidoglycane. Il participe donc à la reconnaissance et à la réponse de l'hôte vis-à-vis de bactéries. Trois mutations de ce gène sont associées à une susceptibilité pour la maladie de Crohn, la R702W (arginine [R] en tryptophane [W] en position 702 de la protéine), G908R (glycine [G] en arginine [R] en position 908 de la protéine) et Leu1007fsInsC (insertion de la base cytosine en position 1007 de l'ADN codant, responsable d'un décalage de lecture (fs pour frameshift). D'autres variantes de séquence ont été décrites (environ 700 à ce jour) mais non associées.



**Figure 3:** Structure du gène NOD2/CARD15 (62).

#### **b. Les facteurs environnementaux**

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



L'alimentation trop riche en mauvais gras, en viande et en sucre augmente le risque. On a longtemps pensé que le stress pouvait déclencher des crises (27).

### 1) Amélioration des conditions d'hygiène et flore commensale :

Le microbiote intestinal semble jouer un rôle important, mais encore mal connu, dans l'inflammation caractéristique des MICI. Une hypothèse séduisante est avancée : un déséquilibre dans la composition de la flore intestinale apparaîtrait sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, et jouerait lui-même un rôle dans l'initiation, le maintien ou la sévérité de l'inflammation (69).

La présence d'E. Coli adhérent invasif a été constaté dans la muqueuse iléale de 20-30 % de malades atteints de MC chronique ou sur les biopsies prélevées dans l'iléon terminal sain ou malade.

L'excès de risque conféré par l'antibiothérapie se maintient au même niveau. Une autre explication serait que les malades atteints de MC sont de gros demandeurs de soins et obtiennent plus souvent que les témoins une prescription d'antibiotiques pour une infection banale. Cette hypothèse ne peut être écartée, mais elle n'est pas plus probable qu'une relation de causalité entre l'antibiothérapie et le déclenchement de MICI (47).

### 2) Le tabac :

Le tabac favorise la survenue de la MC, ses poussées et ses complications. A l'inverse, l'arrêt du tabac favorise la survenue de RCH (dans les 2 à 3 ans suivant l'arrêt) et les non-fumeurs ont une évolution plus grave que les fumeurs. Les substituts nicotiques améliorent le cours évolutif de la RCH (au prix d'effets indésirables invalidant au long cours (30).

Le tabac a des effets opposés dans la maladie de Crohn et dans la RCH :

- **RCH** : Le risque de développer une RCH est 2,5 fois moins élevé chez les fumeurs et la maladie survenant chez les fumeurs semble moins sévère. L'effet « bénéfique » du tabagisme serait dû à la nicotine, ni les essais de patchs ni les prescriptions de lavement à base de nicotine n'ont été concluants.
- **Maladie de Crohn** : Le risque de développer une maladie de Crohn est 2 fois plus élevé chez les fumeurs, l'évolution de la maladie est beaucoup plus sévère, en termes de poussées, de recours aux traitements corticoïdes, immunosuppresseurs, aux interventions chirurgicales, les récurrences

post opératoires étant plus fréquentes. A l'inverse, le sevrage tabagique est bénéfique dès la fin de la première année, avec diminution du nombre des rechutes, du recours à la chirurgie et aux traitements immunosuppresseurs (33).

**Tableau 2:** Effets du tabac en cas de MICI

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

### 3) L'appendicectomie

L'appendicectomie réduit de près de 70% le risque de RCH. Cet effet protecteur n'existerait qu'en cas d'intervention réalisée avant l'âge de 20 ans et pour appendicite aiguë ou lymphadénite mésentérique (et non de façon erronée pour un syndrome douloureux abdominal). Comme pour le tabac, et de manière indépendante, l'appendicectomie est associée à une évolution moins grave de la RCH avec un risque réduit de colectomie. L'appendicectomie pourrait augmenter le risque de MC, mais cet effet est discuté. Le mécanisme de l'effet protecteur de l'appendicectomie contre la RCH est inconnu. L'ablation de l'appendice ou son inflammation pourrait modifier la réponse du système immunitaire muqueux intestinal (76).

### 4) Contraception :

La prise de contraceptifs oraux augmente légèrement le risque de MICI, notamment de MC (risque relatif). Par contre, les œstroprogestatifs faiblement dosés en œstrogènes n'influencent pas l'évolution de ces maladies.

### 5) Alimentation :

De très nombreux facteurs alimentaires ont été incriminés dans les MICI, mais aucun n'a été formellement identifié. La plupart des études sont contradictoires et critiquables quant à la

méthodologie. La plupart des patients atteints de MICI incriminent le stress et les facteurs psychologiques dans la survenue et l'évolution de leur maladie (76).

Une revue générale de ces travaux a montré qu'un apport élevé en graisses, acides gras polyinsaturés de la série n-6(oméga-6) trouve dans la plupart des huiles végétales, graines et les céréales. On les retrouve dans les œufs ou certaines viandes en quantités variables était associée avec un risque majeure de MC. En revanche, un apport élevé en fibres et en fruits était associée avec une diminution du risque de MC, tandis qu'un apport élevé en légumes était associée à un risque moindre de RCH(30).



**Figure 4:** Facteurs alimentaires incriminés dans les MICI (76).

#### 6) Période néonatale et enfance :

L'enfance pourrait avoir un rôle particulièrement important dans la survenue d'une MICI. La répartition géographique et l'évolution dans le temps de ces maladies ont fait émettre l'hypothèse qu'une hygiène élevée dans l'enfance pourrait être associée à un risque supérieur de MICI. À l'inverse, les enfants vivant dans un milieu défavorisé au contact d'infections

bactériennes et (ou) parasitaires seraient protégés de ce risque du fait d'une meilleure « éducation » de leur système immunitaire. Cette théorie, également en vogue pour d'autres maladies dysimmunitaires, comme l'asthme ou le diabète de type 1, n'a pas été confirmée. Plusieurs études ont révélé une fréquence accrue d'infections périnatales et infantiles, et une exposition plus importante dans l'enfance aux antibiotiques chez les patients atteints de MICI. Le rôle de l'allaitement est controversé : protecteur, sans effet ou même facteur de risque dans une étude française récente (76).

#### **7) Facteurs psychologiques :**

Le stress est le plus souvent un facteur associé, son rôle déclenchant n'ayant pas été clairement démontré bien qu'une étude française récente ait montré une fréquence non négligeable d'événements de vie dans les semaines ayant précédé l'apparition de la MICI (33).

#### **8) Les agents infectieux :**

Il existe une association entre les infections intestinales communautaires virales ou bactériennes (*Salmonella*, *Campylobacter*) et la survenue de MICI. Cette association est plus forte pour la MC que pour la RCH et dans la première année qui suit l'infection (30).

Le rôle du virus de la rougeole dans la MC a été suggéré par une étude suédoise montrant un parallèle entre l'augmentation de l'incidence de la maladie dans ce pays, dans les années 1950, et la survenue d'épidémies de rougeole. Cette hypothèse a été renforcée par la description par les mêmes auteurs de cas graves de MC chez des enfants dont la mère avait eu la rougeole pendant la grossesse. Secondairement, un risque accru de MC a été attribué au vaccin vivant atténué contre la rougeole. À l'origine de nombreux débats, cette hypothèse est à ce jour totalement infirmée (76).

#### **9) Médicaments :**

##### **➤ *Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)***

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'aspirine, l'ibuprofène ou le naproxène aggravent les symptômes ou déclencher une crise aiguë chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn (27).

➤ **Vaccinations :** La vaccination par le BCG (Bacille de Calmette et Guérin, agent de la tuberculose) entraîne une stimulation TH1 dont l'activité excessive est un des

mécanismes essentiels de la MC. L'étude du registre EPIMAD a montré un risque majoré de développer la pathologie chez les patients ayant été vaccinés contre le BCG avec un effet de dose.

VACCINS COMBINÉS ROUGEOLE OREILLONS RUBÉOLE (ROR) Une vaste étude épidémiologique américaine effectuée à partir des statistiques des « Health Maintenance Organisations » a montré que la vaccination combinée ROR n'augmentait pas le risque de MICI. Au contraire, la vaccination avant l'âge de 18 mois diminuait ce risque (47).

#### **1.4. MANIFESTATIONS EXTRA-INTESTINALES**

-Des manifestations extra-intestinales s'observent chez environ un tiers des patients et surtout chez ceux présentant une RCH. Elles peuvent être dermatologiques, articulaires, oculaires, hépatobiliaires ou urologiques. Ces patients sont également à risque de pathologie thromboembolique, d'ostéoporose, de manifestations cardio-pulmonaires et d'insuffisance rénale (11).

-Il est commode d'un point de vue physiopathologique de distinguer :

- Des manifestations extra-intestinales en relation avec l'atteinte colique comportant les mêmes mécanismes pathogéniques d'immune-génétique. Elles sont dominées par les manifestations rhumatologiques, cutané des et oculaires ;
- Des manifestations extra-intestinales en relation avec les désordres physiopathologiques induits par l'atteinte de l'intestin grêle dominés par les conséquences de la malabsorption, les altérations du pool biliaire ;
- Des manifestations extra-intestinales appartenant à un groupe disparate allant de l'amylose à la cholangite sclérosante primitive en passant par des manifestations pulmonaires et rénales, pour ne citer que les plus préoccupantes.
- Il convient d'envisager les manifestations extra-intestinales symptomatiques de lésions granulomateuses extra-digestives survenant exclusivement au cours de la Maladie de Crohn (MC). (36)

Tableau 3: Symptômes extra intestinaux dans les MICI (67)

Manifestations extra intestinales	Complications extra intestinales
<p><b>Maladies musculo-articulaires : 20 à 30 %</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Arthrites périphériques</li> <li>➤ Spondylarthrite ankylosante</li> <li>➤ Sacro-iléite isolée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Médicaments induisant une ostéoporose et une ostéonécrose (corticoïdes, ...)</li> <li>➤ Infection bactérienne des articulations</li> <li>➤ Arthrite septique</li> <li>➤ Ostéomalacie (carence en vit. D, résection grêle)</li> </ul>
<p><b>Maladies cutanées</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Erythème noueux (15 %)</li> <li>➤ Pyoderma gangrenosum (&lt; 2 %)</li> <li>➤ Aphthose ou ulcération orale (10 à 30 %)</li> <li>➤ Psoriasis</li> <li>➤ Sweet syndrome</li> <li>➤ Epidermolyse bulleuse ?</li> <li>➤ Fissures anales</li> <li>➤ Fistules</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Acrodermite entéropathique (carence en zinc)</li> <li>➤ Purpura (carence en zinc et Vitamine C)</li> <li>➤ Glossite (carence en vitamine B et zinc)</li> <li>➤ Perte de cheveux (carence en fer et protéines)</li> <li>➤ Perlèche (carence en fer)</li> <li>➤ Candidose (carence en zinc et immunosuppression)</li> <li>➤ Stomatite (methotrexate)</li> <li>➤ Rash, allergie induite par les médicaments</li> <li>➤ Acnée, atrophie cutanée (corticoïde)</li> </ul>
<p><b>Maladies oculaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Uvéite antérieure (&lt; 3 %)</li> <li>➤ Conjonctivite</li> <li>➤ Episclérite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Kératopathie (carence en vit. A)</li> <li>➤ Diminution de la vision nocturne (carence en vitamine A)</li> <li>➤ Infections opportunistes (immunosuppression)</li> <li>➤ Cataracte (corticoïdes)</li> </ul>
<p><b>Maladies hépatobiliaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Cholangite sclérosante primitive (&lt;3 %)</li> <li>➤ Hépatite granulomateuse de Crohn</li> <li>➤ Hépatite chronique auto-immune</li> <li>➤ Cirrhose biliaire ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Calcul biliaire</li> <li>➤ Stéatose hépatique</li> </ul>
<p><b>Maladies pancréatiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Pancréatite aiguë</li> <li>➤ Pancréatite chronique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Pancréatite secondaire aux traitements (5 ASA, azathioprine)</li> <li>➤ Pancréatite biliaire</li> </ul>
<p><b>Maladies vasculaire et sanguine</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Anémie (carence en fer, folate, vitamine B12)</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Thrombose</li> <li>➤ Anémie hémolytique auto immune ?</li> <li>➤ Purpura thrombocytopénique (Moschcowitz syndrome)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Thrombocytose</li> <li>➤ Hyperleucocytose</li> <li>➤ Hyper coagulation : thrombose périphérique et profonde</li> </ul>
<p><b>Maladies rénales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Protéinurie tubulaire</li> <li>➤ Glomérulonéphrite</li> <li>➤ Néphrite interstitielle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Lithiase urinaire (oxalate, acide urique)</li> </ul> <p>Infection locale uréthro-génitale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Néphrite aiguë interstitielle (5 ASA)</li> <li>➤ Insuffisance rénale induite secondaire (5 ASA, ciclosporine)</li> <li>➤ Amylose rénale</li> </ul>
<p><b>Maladies broncho-pulmonaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Bronchite chronique, bronchectasie</li> <li>➤ BOOP, pneumopathie interstitielle</li> <li>➤ Laryngo-trachéite aiguë</li> <li>➤ Sténose trachéale</li> <li>➤ Pleurésies séreuses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Pneumopathie médicamenteuse (MTX, 5 ASA)</li> <li>➤ Fibrose pulmonaire médicamenteuse (MTX)</li> <li>➤ Pleurésie induite par les médicaments</li> <li>➤ Infections opportunistes (IS)</li> </ul>
<p><b>Maladies cardiaques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Péricardite</li> <li>➤ Myocardite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Péricardite médicamenteuse (5 ASA)</li> </ul>
<p><b>Maladies neurologiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Maladie démyélinisante</li> <li>➤ Névrite optique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Neuropathie périphérique (carence en B12)</li> <li>➤ Leuco-encéphalite induite (IFX, natalizumab)</li> <li>➤ Polynévrite (métronidazole)</li> </ul>

## I.5. EXPLORATION GENERAL :

L'anamnèse (symptômes clés, manifestations extra-intestinales, croissance et développement) et l'examen clinique constituent les piliers essentiels de l'établissement du diagnostic d'une MICI. Au cours des dernières années, de nouvelles technologies ont permis d'améliorer l'approche diagnostique (IRM, capsule vidéo endoscopique, marqueurs inflammatoires dans les selles). En laboratoire, les marqueurs inflammatoires non spécifiques sont essentiellement la CRP, la vitesse de sédimentation ainsi que la formule sanguine. La calprotectine fécale montre une excellente spécificité et sensibilité chez les patients souffrant d'une MICI. Des marqueurs sérologiques des anticorps cytoplasmiques anti neutrophiles (pANCA) ainsi que les anticorps

anti- *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) sont peu spécifiques et peu sensibles. Ils n'ont donc pas leur place dans le diagnostic de routine. (58)

### **I.5.1. DIAGNOSTIC DU RCH :**

#### **I.5.1.1. Diagnostic Clinique :**

##### **○ Signes principaux :**

- Douleurs rectales avec ou sans diarrhée, rectorragie, syndrome dysentérique, ténesme, épreintes.
- En cas de forte poussée, des douleurs abdominales et des signes généraux (fièvre, altération de l'état général, amaigrissement) peuvent être observés.
- Chez l'enfant et l'adolescent : une cassure des courbes staturopondérales et/ou un retard pubertaire sont parfois notés. (43)

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

- Les douleurs des articulations peuvent être plus ou moins sévères et s'accompagner d'un gonflement des articulations atteintes (les chevilles, les genoux et les poignets le plus souvent).
- L'atteinte cutanée se manifeste sous la forme de petites « masses » (nodules) douloureuses et de couleur violacée (érythème noueux) qui peuvent apparaître sous la peau des jambes.
- L'inflammation des yeux ne touche que la partie de l'œil appelée uvée (située entre l'enveloppe extérieure et la rétine et qui comprend, entre autre, l'iris) ; cette inflammation est une uvéite qui se manifeste par une rougeur de l'œil, une vision trouble et des douleurs oculaires. (52)
- Dermatologiques : aphtes buccaux, érythème noueux, pyoderma gangrenosum.
- Hépatobiliaires : stéatose, rares cholangites sclérosantes.
- Hématologiques : anémie, le plus souvent par carence martiale et/ou inflammatoire accompagnée d'un thrombocyte.
- D'autres atteintes sont plus exceptionnelles : pancréatique, rénale, pulmonaire, thrombose artérielle ou veineuse profonde.

#### **I.5.1.2. Diagnostic Paraclinique :**

##### **• Biologie :**

- L'anémie, par carence martiale pure ou associée à une composante inflammatoire.



- NFS ; CRP ; Ferritinémie, éventuellement complétée d'une recherche de récepteur soluble de la transferrine.
- Créatininémie, à la recherche d'une néphropathie.
- ALAT, gamma-GT, pour une fonction hépatique initiale, avec les phosphatases alcalines en cas de suspicion d'une cholangite sclérosante.
- ASCA et pANCA. L'étude simultanée de ces deux examens contribue à différencier la RCH d'une maladie de Crohn colique isolée.

Selon la présentation clinique, coproculture et/ou examen parasitologique des selles Examens endoscopiques : L'iléo-coloscopie avec biopsies en zones malades et en zones saines est essentielle pour confirmer le diagnostic de RCH.

Elle permet d'évaluer l'intensité de la poussée ainsi que l'étendue des lésions. Elle est contre indiquée en cas de colectasie.

- **Autres examens paracliniques :**

La radiographie de l'abdomen sans préparation ASP et si besoin un scanner abdominal, en cas de suspicion de perforation et/ou de dilatation colique aiguë. (43)

## **I.5.2. DIAGNOSTIC DU CROHN :**

### **I.5.2.1. Diagnostic Clinique :**

- **Signes digestifs :**

- Douleurs abdominales (spasmes, syndrome d'obstruction intestinale), nausées, vomissements.
- Parfois, syndrome abdominal aigu, notamment tableau d'appendicite aiguë.
- Diarrhée, avec ou sans rectorragie, syndrome dysentérique.
- Signes ano-périnéaux : douleurs, écoulement.

- **Signes généraux :**

- Fatigue, amaigrissement, anorexie.
- Fièvre.
- Pâleur, dyspnée (anémie).
- Chez l'enfant et l'adolescent : cassure des courbes staturo-pondérales et retard pubertaire.

### **I.5.2.2. Diagnostic Paraclinique :**

- **Biologie :**

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

- NFS ; CRP ; Ferritinémie, éventuellement complétée d'une recherche de récepteur soluble de la transferrine.
- Créatininémie, à la recherche d'une néphropathie
- ALAT, gamma-GT, pour une fonction hépatique initiale, avec les phosphatases alcalines en cas de suspicion d'une cholangite sclérosante État nutritionnel et recherche de carences en vitamines et micronutriments :
  - Albuminémie.
  - Vitamine B12 et folates sériques .
  - ASCA et pANCA. L'étude simultanée de ces deux examens contribue à différencier la RCH d'une maladie de Crohn colique isolée.

Selon la présentation clinique, coproculture et/ou examen parasitologique des selles. Examens endoscopiques L'iléo-coloscopie avec biopsies en zones malades et en zones saines est essentielle pour confirmer le diagnostic de maladie de Crohn. Elle permet d'évaluer l'intensité de la poussée ainsi que l'étendue des lésions. De même, une endoscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies étagées doit être réalisée pour rechercher une localisation haute de la maladie.

○ **Autres examens paracliniques :**

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

- ❖ Une échographie abdomino-pelvienne.
- ❖ Un transit baryté de la grêle.
- ❖ Un entéroscanner ou une entéro-IRM.
- ❖ Un examen par vidéocapsule et/ou une entéroscopie.

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

- ❖ Une IRM ano-périnéale.
- ❖ Une échoendoscopie .

-Pour l'appréciation des complications abdominales liés à la maladie, on peut faire appel à :

- ❖ Une échographie abdomino-pelvienne.
- ❖ Un scanner abdomino-pelvienne.
- ❖ Une IRM intestinale et/ou pelvienne.
- ❖ L'ASP ne garde d'indication que dans le cadre de l'urgence (42).

## I.6. DIAGNOSTIC DIFFERENTIELLE :

Des tests médicaux sont nécessaires afin de déterminer si un patient souffre d'une colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn et d'écarter les autres causes des symptômes (16).

**Tableau 4:** Caractéristique permettant de faire la différence entre la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC) (26).

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

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

### ➤ Colites d'origine infectieuse :

- **Bactérienne** : *Campylobacter* spp, *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Clostridium botulinum*, *Escherichia coli*, *Yersinia* spp, gonococcie, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium tuberculosis*, mycobactérie atypique.

- **Parasitaire** : Entamoeba histolytica, Cryptospora spp, Isospora spp, Trichuris trichura, Strongyloïdes .
- **Virale** : Cytomégalovirus, herpès simplex (dans les proctites), VIH.
- **Fongique** : Candida spp, Aspergillus spp.
  - **Colites d'origine non infectieuse** :
- **Inflammatoire** : diverticulite, colite microscopique, gastroentérite à éosinophiles, réaction du greffon contre l'hôte, radiothérapie, maladie de Behcet, sarcoïdose
- **Toxique** : diversion colique post-opératoire, perte de sels biliaires, iatrogène (usage d'antiinflammatoire non stéroïdien, usage ou abus de laxatifs, traitement par chimiothérapie).
- **Maligne** : Carcinome colo-réctal, carcinome de l'intestin grêle, tumeurs neuroendocrines, lymphome, métastases intestinales.
- **Vasculaire** : Colite ischémique, vascularite (3).

**Tableau 5:** Principaux diagnostics différentiels pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn (26).

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

		entérite à éosinophiles, lymphome intestinal, cancer colorectal
--	--	---

➤ **Diagnostic différentiel avec la tuberculose :**

La tuberculose intestinale (*Mycobacterium tuberculosis*) dont la contamination se fait par voie digestive habituellement au contact d'un sujet porteur d'une tuberculose pulmonaire active, constitue le diagnostic différentiel le plus difficile. Elle doit être évoquée devant les éléments suivants :

- Antécédent personnel de tuberculose ou tuberculose active
- Contage familial ou facteurs de risques : migrants, sujets vivant dans des conditions socioéconomiques défavorables, immunodéprimés (infection VIH, transplantation) ;
- Présentation clinique évocatrice associant altération de l'état général, fièvre, douleurs abdominales, diarrhée inconstante, masse de la fosse iliaque droite et plus rarement ascite exsudative. Une tuberculose pulmonaire active est associée dans 20 % des cas.

La confirmation du diagnostic de tuberculose intestinale repose sur les éléments suivants :

- Positivité de l'intradermoréaction à la tuberculine (dans 40 % des cas seulement et nombreux faux négatifs et faux positifs).
- Positivité des tests sanguins de détection de la production d'interféron- $\gamma$  en ELISA (QuantiFERON®) ; visualisation de bacilles acido-alcool-résistants à l'examen direct des biopsies (mais ceci est très rare).
- Présence d'une nécrose caséuse dans les granulomes en histologie (signe spécifique présent une fois sur deux).
- Positivité des cultures de biopsies intestinales sur milieux spéciaux tels que celui de Löwenstein ; elles ne se positivent que tardivement et au mieux dans 40 % des cas ; la valeur diagnostique de la PCR à partir des biopsies intestinales est faible.
- Traitement antituberculeux d'épreuve en cas de doute diagnostique persistant (8).

## I.7. COMPLICATION ET EVOLUTION :

### I.7.1. Maladie de CROHN :

L'évolution des signes cliniques de la maladie de Crohn se fait le plus souvent par poussées séparées de périodes de rémission, parfois sur un mode presque continu ; la guérison spontanée est considérée comme exceptionnelle (7).

Evolution souvent chronique ; les poussées évolutives sont moins nettes que dans la RCH mais existent néanmoins : (l'indice de Best permet de chiffrer le niveau d'activité de la maladie) (30)

Les complications les plus fréquentes sont :

- Les occlusions (sur sténoses inflammatoires et/ou fibreuses).
- Les fistules.
- Les abcès et perforations.
- Plus rarement les hémorragies.
- La colite aiguë grave avec parfois colectasie ;
- L'adénocarcinome en zone affectée.
- À long terme, le risque de cancer colique, en cas d'atteinte étendue et ancienne du côlon, est plus élevé que dans la population générale. De même, en cas d'atteinte ancienne de l'intestin grêle, le risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle est accru par rapport à celui, spontanément bas, de la population générale.
- Chez l'enfant, le retard staturo-pondéral (7).

### I.7.2. RCH :

- Evolution :

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

- Complications :

- Mégacôlon toxique : forme sévère avec distension colique aiguë (abdomen sans Préparation)
- Perforation colique avec péritonite stercorale gravissime
- Hémorragie digestive basse massive
- Septicémie

A long terme, la cancérisation surtout dans les atteintes étendues à droite après 8-15 ans d'évolution (71).

**Tableau 6** : comparaison entre les complications des deux MICI (25)

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

## CHAPITRE II : PRISE EN CHARGE DES MICI

### II.1. Critères De Choix Thérapeutique :

Il n'y a pas pour le moment de traitements qui permettent de véritablement guérir d'une MICI.

Lorsque le diagnostic est établi, Les objectifs thérapeutiques sont :

- D'améliorer et de conserver le bien-être général du patient (avec optimisation de la qualité de vie subjective).
- De traiter la maladie aiguë En éliminant les symptômes, en réduisant au minimum les effets secondaires et les effets négatifs à long terme, En réduisant l'inflammation intestinale et en obtenant, si possible, une guérison de la muqueuse.
- De maintenir des rémissions sans utilisation de stéroïdes (en diminuant la fréquence et la sévérité des rechutes et la dépendance aux stéroïdes).
- De prévenir les complications, les hospitalisations et le recours à la chirurgie.
- De maintenir un bon état nutritionnel (26).

Les traitements utilisés dans la prise en charge des MICI dépendent de la pathologie à traiter, de la localisation et l'étendue des lésions ainsi que de l'évolution et la gravité de la maladie. Généralement les stratégies thérapeutiques sont assez similaires pour la MC et la RCH avec l'utilisation des mêmes médicaments.

Cependant, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de MICI a évolué ces dernières années vers une introduction plus précoce des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs (IM-IS) (51). Ces biothérapies ont fait émerger le concept de cicatrisation muqueuse qui apparaît désormais comme le nouvel objectif à atteindre (5).

#### Stratégies thérapeutiques : Step-up / Top-down

Suite au diagnostic de MC ou de RCUH, un traitement médical est proposé d'emblée. En fonction de la sévérité des lésions, deux types de stratégies médicales peuvent être proposés (80).

La stratégie Step-up représente une stratégie de prescription ascendante des traitements. Les traitements les moins « agressifs » vont être prescrits en première intention. Le recours aux



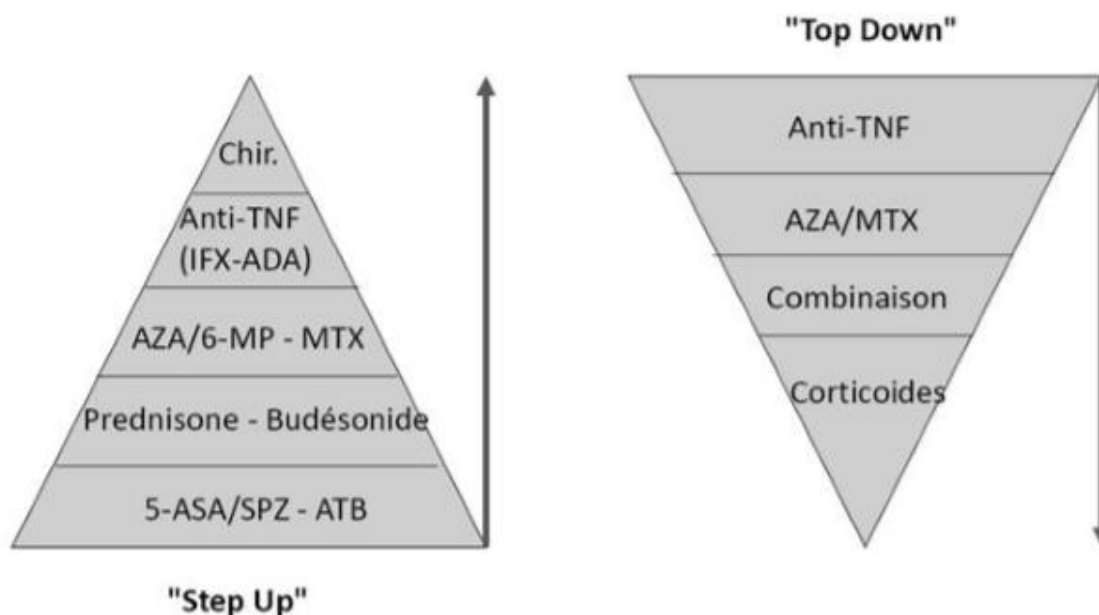
traitements plus « puissants » (marge thérapeutique plus étroite, balance bénéfique/risque) est envisagé en cas d'échecs.

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

L'usage d'immunosuppresseurs est réservé aux patients corticorésistants ou corticodépendants. Concernant les patients dont les traitements conventionnels sont insuffisants c'est la prise en charge par anti-TNF $\alpha$  qui est favorisée et en dernier recours la chirurgie pour les situations graves et résistantes à tout traitement médical.

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

Ainsi dans cette stratégie Top-down, les anti-TNF seront utilisés en première ligne de traitement, puis les autres traitements classiques de façon dégressive (immunosuppresseurs, corticothérapie et salicylés) (51-5).



**Figure 5:** Stratégie du Step-up ou Top down dans les MICI.

\*combinaison : association entre une immunosuppresseur et antiTNFa

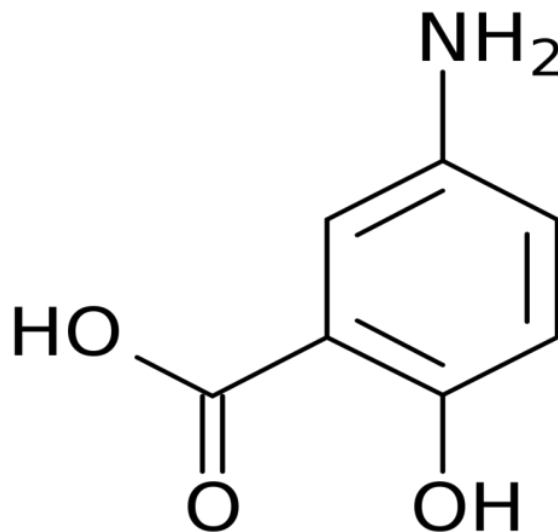
## II.2. Traitement Médical :

Le traitement médical des MICI porte sur trois objectifs :

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

Le traitement des MICI est basé sur les médicaments et les différents types de nutrition. Il existe un large éventail de médicaments utilisés dans le traitement des MICI, regroupés en plusieurs classes thérapeutiques. On distingue les anti-inflammatoires, les immunosuppresseurs et les antibiotiques. Pour la majorité des traitements, la voie entérale reste la voie d'administration privilégiée, soit per os soit par voie rectale en fonction du stade évolutif et de la localisation des lésions.

### II.2.1. Les Dérives Aminosalicyles :



**Figure 6:** structure de Méسالazine.

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

**Tableau 7:** noms commerciaux et dosages des principaux dérivés de l'acide aminosalicylique (35).

Nom de la molécule	Nom commercial du médicament	Formes
Salazosulfapyrine	Salazopyrine®	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comprime 500 mg</li> </ul>
Mésalazine	Pentasa®	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comprime 500 mg,</li> <li>Sachet 1g</li> <li>Suppositoire 1 g</li> <li>Solution rectale 1 g</li> </ul>
Mésalazine	Rowasa®	<ul style="list-style-type: none"> <li>Orale à 250 et 500 mg</li> <li>Suppositoire à 500 mg</li> </ul>
Olsalazine	Dipentum®	<ul style="list-style-type: none"> <li>Orale à 250 mg et 500 mg</li> </ul>

- MODES D'ACTION :**

Les aminosalicylés exercent une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses de l'intestin grêle et du côlon des patients. Ils n'ont aucun lien avec les médicaments de la famille de la cortisone, ou avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques utilisés pour les douleurs et les rhumatismes. Ils sont également différents de l'acide acétylsalicylique (Aspirine). (35)

- INDICATIONS :**

- A. Rectocolite hémorragique :**

- a. Traitement des poussées :**

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

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

**b. Prévention des rechutes :**

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

**B. Maladie de Crohn :****a-Traitement des poussées :**

Les dérivés de l'acide amino-salicylique sont peu actifs au cours de la maladie de Crohn. Leur utilisation peut se discuter dans les poussées légères coliques de la maladie.

**b-Prévention des rechutes :**

Les aminosalicylés ont une efficacité modeste en prévention de la récurrence de la maladie de Crohn après intervention chirurgicale. La durée du traitement peut être prolongée sur de nombreuses années.

**• EFFETS SECONDAIRES POTENTIELS :**

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

Les effets secondaires suivants ont été rapportés :

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

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

### **CAS PARTICULIERS DE LA SALAZOPYRINE® :**

La Salazopyrine® a plus d'effets indésirables que les autres aminosalicylés car elle contient une autre molécule (un sulfamide : la sulphapyridine) en plus du 5-ASA. Certains sont liés à la dose, d'autres ne le sont pas :

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

. **Non liés à la posologie (allergique)** : éruption cutanée, fièvre, hépatite, pneumopathie, anémie, diminution des globules blancs ou des plaquettes sanguines.

On peut aussi observer une diminution du nombre des spermatozoïdes, responsable d'une baisse de la fertilité chez l'homme, régressive à l'arrêt du traitement.

La Salazopyrine® est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité connue aux sulfamides et de déficit en une enzyme, la G6PD (Glucose 6-phosphate déshydrogénase).

- **GROSSESSE ET ALLAITEMENT :**

Les dérivés de l'acide aminosalicylé ne provoquent pas de malformations et n'entraînent pas d'autre risque pour la grossesse. Les données restent cependant limitées pour les fortes doses. Pour cette raison on conseille donc de limiter leur utilisation à des doses inférieures ou égales à 3 g/j chez les femmes enceintes. En cas de prise de sulfasalazine, une supplémentation en acide folique est conseillée au cours de la grossesse. Il est possible de poursuivre le traitement en cas d'allaitement.

- **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

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

- **ALLERGIE :**

Il ne semble pas exister d'allergie croisée avec les médicaments contenant de l'Aspirine® ; en revanche il existe une allergie croisée entre tous les médicaments contenant du 5-AS. (59) (53) (48)

## II.2.2. GLUCOCORTICOÏDES :

### • INTRODUCTION :

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

La cortisone, découverte en 1935, a transformé l'évolution de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes qui étaient auparavant constamment mortelles. Depuis, la cortisone a été abandonnée au profit de nouvelles molécules encore plus efficaces et provoquant moins d'effets secondaires ; de nombreux progrès ont été faits pour prévenir ces derniers. (70)

Les corticoïdes sont un traitement très efficace des poussées de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn.

Ils permettent une régression rapide des symptômes dans 60 à 90% des cas, selon la posologie utilisée et une disparition des lésions endoscopiques dans la rectocolite hémorragique notamment.

Ils ne doivent pas être poursuivis au-delà de 2 à 4 semaines en cas d'absence d'efficacité.

Ils ont cependant des inconvénients : ils ne peuvent être maintenus à dose élevée que sur des périodes assez courtes, de quelques semaines ou quelques mois, en raison de leurs effets indésirables et aussi d'une absence d'efficacité au long cours.

De plus, quand on diminue les doses ou rapidement après leur arrêt, certains patients rechutent (ils sont corticodépendants). Ces inconvénients justifient de ne les utiliser que lorsqu'ils sont véritablement indispensables, en tentant de limiter la durée de traitement. L'utilisation des corticoïdes au cours de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique est aussi parfois l'occasion de débiter un traitement immunosuppresseur et/ou une biothérapie en traitement d'entretien pour éviter les rechutes de la maladie. (34)

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

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

### a. CORTICOÏDES CLASSIQUES :

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

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

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

**Avantage :**

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

**Inconvénients :**

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

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

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

**Précautions à prendre :**

Les corticoïdes classiques doivent être pris de préférence en une seule fois le matin pour ne pas perturber le sommeil.

Il ne faut jamais les arrêter brutalement car cela peut déclencher une rechute et un risque d'insuffisance surrénalienne.

Pour éviter la prise de poids et le gonflement, au cours des MICI, un régime sans sel ne sert à rien. Il faut simplement ne pas trop manger et réduire les aliments qui font grossir (graisses,

sucreries...). La prise de calcium et de vitamine D est nécessaire dans les traitements prolongés pour prévenir la déminéralisation osseuse. Les vaccins "vivants" (tels que ceux par exemple contre la rubéole, la rougeole, la fièvre jaune) sont interdits.

#### b. CORTICOÏDES À ACTION INTESTINALE LOCALE :

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

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

Ces médicaments ne peuvent pas servir à traiter toutes les formes de MICI. Ils sont réservés au traitement des poussées de la maladie de Crohn de l'adulte, lorsqu'elles ne sont pas trop sévères et lorsqu'elles ne touchent que la région iléocolique droite. (12)

**Tableau 8:** Les corticoïdes dans les MICI (55).

DC	Spécialité/Présentation	Posologie chez l'adulte	A retenir
<b>CORTICOÏDE PER OS D'ACTION LOCALE (ILÉCOLIQUE)</b>			
<b>Budésone</b>	<b>Entocort, Mikicort</b> microgranules gastro-résistants en gélules 3 mg <b>Cortiment</b> cp LP 9 mg	9 mg/jour durant les poussées sur la durée la plus courte possible, avec diminution progressive des posologies	<b>Traitement de la RCH (Cortiment) ou des formes iléocoliques de la MC (Entocort, Mikicort)</b> En une prise, le matin, sans croquer ni mâcher Mikicort : possibilité de 3 prises/jour
<b>CORTICOÏDES PAR VOIE RECTALE</b>			
<b>Bétaméthasone</b>	<b>Betnesol</b> sol. rectale à 5 mg/100 m	Un lavement par jour, 15 à 20 jours en cas de poussées	<b>Dans les formes coliques (surtout RCH)</b> Le soir au coucher en étant allongé sur le côté après avoir lubrifié la canule
<b>Hydrocortisone</b>	<b>Colofoam</b> mousse rectale 100 mg/dose (flacon de 14 doses)		

#### • PHARMACOCINETIQUE :

- Absorption digestive rapide de la prednisone (environ 80 % par voie orale après dose unique).
- Fixation aux protéines à 90% pour la prednisone et la prednisolone et 77% pour la méthylprednisolone.
- Métabolisme hépatique
- Demi-vie plasmatique : 3 heures 1/2.
- Excrétion est rénale. (34)



- **LES EFFETS DES GLUCOCORTICOÏDES :**

- a. **Les effets centraux :**

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

- b. **Les effets anti-inflammatoires :**

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

- c. **Les effets métaboliques :**

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

- d. **Les effets ergogènes :**

Les travaux menés en expérimentation animale mettent en évidence des effets des glucocorticoïdes sur la performance. Ainsi, des rats ayant un accès volontaire à une roue d'activité augmentent de façon très significative leur activité dans la roue (en nombre de km courus par 24h) quand on leur injecte en sous-cutané de la corticostérone (l'analogue du cortisol chez le rat). Cet effet serait lié à une stimulation de la production de dopamine au niveau du nucleus accumbens (mais aussi à l'activation d'autres régions du cerveau impliquées dans l'activité motrice). (23)

- **PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES :**

La plupart des effets indésirables des corticoïdes sont inhérents à leurs propriétés pharmacologiques (« effets secondaires »). Leur fréquence et leur gravité dépendent de la posologie quotidienne et/ou de la durée du traitement, mais aussi de la susceptibilité individuelle et du terrain physiopathologique du malade, d'où la notion de « facteurs prédisposant » pour l'une ou l'autre complication. La nature du dérivé et la voie d'administration interviennent également dans certains cas. (15)

Tableau 9: effets indésirables des corticoïdes

EFFETS SECONDAIRES	COMMENTAIRES
<p><b><u>Modifications de l'apparence et de la peau</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Prise de poids, arrondissement du visage et apparition d'un bourrelet de graisse au niveau de la nuque</b></li> <li>- <b>Acné</b></li> <li>- <b>Vergetures, fragilité de la peau avec des ecchymoses, mauvaise cicatrisation des plaies</b></li> </ul>	<p>Secondaires à la stimulation de l'appétit, à une redistribution et à une accumulation de la graisse du corps, ils sont complètement réversibles en quelques semaines ou mois à l'arrêt du traitement et ne sont pas influencés par le régime sans sel</p> <p>L'acné, plus fréquente chez les jeunes patients, est facilitée par les corticoïdes et régresse à leur arrêt. Lorsqu'une intervention chirurgicale doit avoir lieu, il est préférable, sauf urgence, de réduire au préalable progressivement la dose de corticoïdes.</p>
<p><b><u>Effets osseux :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Déminéralisation osseuse (ostéoporose) pouvant se compliquer, après plusieurs années, de fractures ou tassements vertébraux</b></li> <li>- <b>Ostéonécrose : destruction osseuse, en général au voisinage d'une articulation</b></li> <li>- <b>Retard de croissance ou de maturation de l'os chez l'enfant</b></li> </ul>	<p>Favorisée par la maladie par elle-même, la déminéralisation est accentuée par les corticoïdes. Son dépistage se fait en mesurant la densité de l'os par une radiographie particulière, appelée absorptiométrie ou densitométrie osseuse. Un traitement préventif et curatif est possible.</p> <p>Rare et révélée par une douleur osseuse souvent intense et brutale</p>
<p><b><u>Effets oculaires :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Cataracte, glaucome</b></li> </ul>	<p>Observés en cas de traitement prolongé, ils doivent être dépistés par un examen ophtalmologique.</p>
<p><b><u>Troubles psychiques :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Nervosité, insomnie, irritabilité, euphorie, boulimie</b></li> <li>- <b>Très rarement : délire, hallucinations</b></li> </ul>	<p>Fréquents, souvent gênants, mais réversibles à l'arrêt du traitement</p> <p>Imposent la diminution rapide des doses et sont parfois le fait d'une maladie psychiatrique préexistante</p>

<b>Diabète</b>	Principalement chez le sujet obèse ou prédisposé au diabète
<b>Hypertension artérielle</b>	Surtout chez les patients predisposes
<b><u>Infections</u></b> - <b>Fréquence accrue des infections</b> - <b>Augmentation du risque infectieux suivant une chirurgie quelle qu'elle soit</b>	Ces infections peuvent être sévères et leur risque sous corticoids est au moins égal, voire plus important qu'avec les immunosuppresseurs traditionnels (Imurel®, Ledertrexate®) et les biothérapies (Remicade®, Humira®, Simponi®). Ce risque depend de la dose utilisée, de la durée du traitement et de la prise simultanée d'autres traitements immunosuppresseurs.  Ils doivent être arrêtés dans la mesure du possible 2 semaines avant une chirurgie.
<b>Insuffisance de la glande surrénale à l'arrêt du traitement</b>	Marquée par une fatigue intense, des douleurs abdominales ou musculaires, cette complication rare survient à l'arrêt d'un traitement, souvent prolongé. Elle peut avoir des conséquences graves, ce qui justifie de ne jamais interrompre brutalement la corticothérapie. Elle traduit la mise en sommeil de la glande surrénale sous l'effet des corticoïdes. La reprise de la fabrication du cortisol (hormone naturelle) peut, dans certains cas, demander plusieurs mois. Elle est évaluée en réalisant un « test au synacthène® ». Le risque est prévenu en administrant temporairement de l'hydrocortisone, qui correspond à la cortisone naturelle.

### CONTRE-INDICATIONS :

Les contre-indications sont essentiellement représentées par :

- Une infection générale ou locale, articulaire ou de voisinage, y compris cutanée ;

- Des troubles de la coagulation (coagulopathie) ;
- Une hypersensibilité à l'un des constituants (principe actif ou excipient) de la préparation. Certaines précautions doivent être prises lors de l'association avec les anticoagulants, Notamment pour les gestes au niveau rachidien. (15)

- **MODE D'UTILISATION ET EFFICACITE**

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

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

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

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

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

- **Précautions d'emploi**

Les véritables précautions à l'emploi des corticoïdes sont rares : infections évolutives sévères, glaucome et cataracte, ainsi que certaines maladies psychiatriques. Le diabète n'est pas une contre-indication absolue, mais les corticoïdes risquent de le déséquilibrer temporairement, ce qui justifie parfois d'utiliser des injections d'insuline. Il faut éviter ou limiter l'usage des corticoïdes en cas d'ostéoporose ou d'hypertension artérielle sévère. Les corticoïdes peuvent être utilisés pendant la grossesse. (34)

**Tableau 10:** Caractéristiques pharmacologiques des principaux corticoïdes (15) .

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

### II.2.3. IMMUNOSUPPRESSEURS :

#### a. GENERALITE :

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

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

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

**Le méthotrexate** à une efficacité prouvée dans les formes chroniques actives, notamment corticodépendantes de maladie de Crohn, et peut être efficace chez les malades non répondeurs ou intolérants à l'azathioprine. Son délai d'action est peut-être un peu plus court ou similaire à celui des analogues des purines. Son efficacité dans la RCH n'est pas démontrée mais les essais qui concluaient à son inefficacité n'étaient pas optimaux (car ils

testaient une faible posologie et une voie d'administration orale). Il a donc une place potentielle au cours de cette affection en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux analogues des purines.

**La ciclosporine** a une grande efficacité à court et moyen terme au cours de la RCH grave cortico-résistante et permet d'éviter 80 % des colectomies en urgence. Elle est en général utilisée pendant quelques jours par voie veineuse puis de 3 à 4 mois per os. Ce traitement pris isolément s'avérant décevant au bout de quelques mois (ne permettant souvent pas d'éviter la colectomie dans l'année), il a été proposé de l'associer à un analogue des purines et cette stratégie désormais consensuelle est efficace dans plus de 50% des cas. (68)

De manière générale, les immunosuppresseurs possèdent une marge thérapeutique étroite, leur pharmacocinétique est très variable, leur efficacité difficile à déterminer et les risques de sous traitements ou de toxicité non négligeables (néphrotoxicité, cardiotoxicité, effets neurologiques et augmentation du risque d'infections). (44)

Les principales familles d'immunosuppresseurs sont :

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

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

#### **b. UTILISATIONS :**

Comme leur nom l'indique, ils ont pour fonction de diminuer voire supprimer l'activité du système immunitaire. En cas de maladie inflammatoire (auto-immune ou auto inflammatoire, par exemple), ces médicaments peuvent calmer la maladie. Un équilibre doit être trouvé entre ce but, et le corolaire de la baisse d'activité du système immunitaire, à savoir les infections et certaines tumeurs. Les immunosuppresseurs servent aussi à prévenir le rejet de greffe.

#### **c. EFFETS SECONDAIRES :**

Le principal risque en prenant des immunosuppresseurs est la survenue d'infections, raison pour laquelle la mise à jour des vaccins voire la prise de médicaments pour prévenir certaines infections est nécessaire. L'apparition de cancers est un peu plus fréquente que chez les personnes ne prenant pas ces traitements, raison pour laquelle un suivi médical régulier est nécessaire. Ce suivi est aussi important afin de vérifier la bonne tolérance de ces médicaments.

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

- **Ciclosporine, tacrolimus** : hypertension artérielle, insuffisance rénale, tremblements, crampes, épaissement des gencives, augmentation des lipides (cholestérol), risque de crise de goutte, manque de magnésium, manque de potassium
- **Sirolimus** : nausées, insuffisance rénale, atteinte du foie
- **Azathioprine** : manque de globules rouges, de globules blancs, de plaquettes, atteinte du foie, nausées, vomissements maux de ventre, cancers de la peau (bien se protéger du soleil)
- **Méthotrexate** : manque de globules rouges, de globules blancs, de plaquettes, atteinte hépatique, nausées, vomissements maux de ventre, toux, difficulté à respirer.
- **Acide mycophénolique, mycophénolate mofétil** : manque de globules rouges, de globules blancs, de plaquettes, atteinte hépatique, nausées, vomissements maux de ventre. **Cyclophosphamide** : manque de globules rouges, de globules blancs, de plaquettes, atteintes du foie, nausées, vomissements maux de ventre, sang dans les urines, perte de cheveux. (18)

Il est maintenant généralement reconnu que les immunosuppresseurs favorisent la réactivation virale B et C. Il fait donc partie des pratiques, maintenant usuelles, de tester systématiquement les patients concernant ces infections virales. (22)

#### d. IMMUNOSUPPESSEURS ET VACCINS :

Les médicaments suivants sont considérés comme immunosuppresseurs :

- Corticoïdes à plus de 20 mg/j pendant plus de 2 semaines.
  - Azathioprine et 6-mercaptopurine.
  - Méthotrexate • Ciclosporine, mycophénolate mofétil.
  - Anti-TNF : infliximab et adalimumab.
- Sous immunosuppresseurs, les vaccins vivants atténués sont contre-contre-indiqués :
- R.O.R.
  - Varicelle.
  - Fièvre jaune (anti-amaril).
  - Polio orale.

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

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

- Diphtérie, Tétanos, Polio, Coqueluche.
- Hépatite A et B.
- Fièvre typhoïde.
- Méningocoque A et C.
- Pneumocoque, Haemophilus, grippe saisonnière et H1N1.
- HPV (Human Papilloma Virus). (67)

### **Les précautions à prendre sous Traitement par immunosuppresseur :**

Préférentiellement prendre les immunosuppresseurs à jeun.

- Sous ciclosporine (Neoral® ou Sandimmun®) : Éviter les aliments riches en potassium (chocolat, banane, poissons, choux, laitue, avocat, datte, fruits et légumes secs.), en acide urique (alcool, viandes faisandées, abats, épinards, asperges, légumes secs, poissons et fruits de mer...) et garder une bonne hygiène bucco-dentaire.
- sous sirolimus (Rapamune®) : Prendre toujours au même moment de la journée (soit toujours pendant les repas, soit toujours entre les repas. Si en association avec ciclosporine, respecter toujours un intervalle de 4 heures entre les deux médicaments.
- sous azathioprine (Imurel®) : Prendre le médicament pendant les repas pour éviter les troubles Gastro-intestinaux.
- sous tacrolimus (Prograf®) Prendre le traitement 1 heure avant ou 2 à 3 heures après le repas. (50)

### **II.2.4. AUTRES MEDICAMENTS UTILISES AU COURS DES MICI :**

#### **A. Antibiotiques : métronidazole (Flagyl), ciprofloxacine (Ciflox) :**

Le rôle principal de l'antibiothérapie correspond au traitement des complications infectieuses au cours des MICI. Elle est justifiée en première ligne de traitement d'une MC fistulisée, ou en cas de pouchite après anastomose iléo-anale, dans la RCUH. Le métronidazole (Flagyl), agissant principalement sur les germes anaérobies et inhibant la phospholipase A, et la ciprofloxacine (Ciflox), ayant une action ciblée sur les bactéries Gram négatif, représentent de part ces caractères les deux molécules les plus utilisées. Il n'existe aucune étude contrôlée concernant l'efficacité des antibiotiques dans le traitement des fistules périnéales au cours de la MC. L'utilisation de la ciprofloxacine (1 g/j) ou du métronidazole (1 à 1,5 g/j) dans cette situation repose sur des essais non contrôlés. Il n'existe pas de recommandations précises quant à la durée du traitement, mais leur utilisation est limitée par leur tolérance à long terme (risque de neuropathie sous métronidazole). Leur effet n'est souvent que suspensif : une récurrence des symptômes est observée dans plus de 50 % des cas à l'arrêt du traitement. En



pratique courante, ces antibiotiques peuvent améliorer significativement, mais transitoirement, les suppurations et suffire à traiter de petits abcès, difficiles à drainer (10).

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

## **B. Traitements symptomatiques**

### **a. Antalgiques, antispasmodiques, ralentisseurs du transit**

Les antalgiques, en dehors des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tiennent un rôle important dans les poussées de MICI. Les antispasmodiques, tels que le phloroglucinol (Spasfon), le pinavérium (Dicetel), témonium (Viscéralgine Forte) sont également largement utilisés dans le traitement symptomatique des poussées de MICI. Les antidiarrhéiques tels que le loperamide sont à éviter lors des poussées car ils favorisent la stase colique et le risque de mégacôlon toxique. Cependant, ils présentent un intérêt majeur dans les suites de résection intestinale lorsque le transit est fortement accéléré.

### **b. Correction des troubles hydro-électrolytiques**

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

### **c. Nutrition :**

On recommande souvent un régime à teneur calorifique élevée, ainsi que la prise de fer et d'autres substances nutritives pour aider à atténuer les effets d'une colite ulcéreuse. Il faut ajouter de l'acide folique si le patient est traité avec un médicament anti-inflammatoire comme de la sulfasalazine ou du méthotrexate. Il faut éviter les aliments qui aggravent les symptômes. (64)

## **II.3. TRAITEMENT CHIRURGICAL :**

Les indications chirurgicales doivent être soigneusement pesées en raison du risque important de récurrence après chirurgie. Ne doivent être opérées que les formes compliquées et résistantes au traitement médical. La résection intestinale doit être la plus limitée possible. Devant la présence d'une sténose intestinale courte et fibreuse, responsable de syndrome occlusif, on pourra proposer la réalisation d'une Strictureplasty consistant à ouvrir l'intestin suivant l'axe longitudinal et à le suturer transversalement. (56)

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.

Le but de l'intervention étant d'enlever l'organe (ou la partie d'organe) malade ou de traiter une éventuelle complication, le type d'intervention utilisé dépend de la localisation des lésions et de la nature des complications.

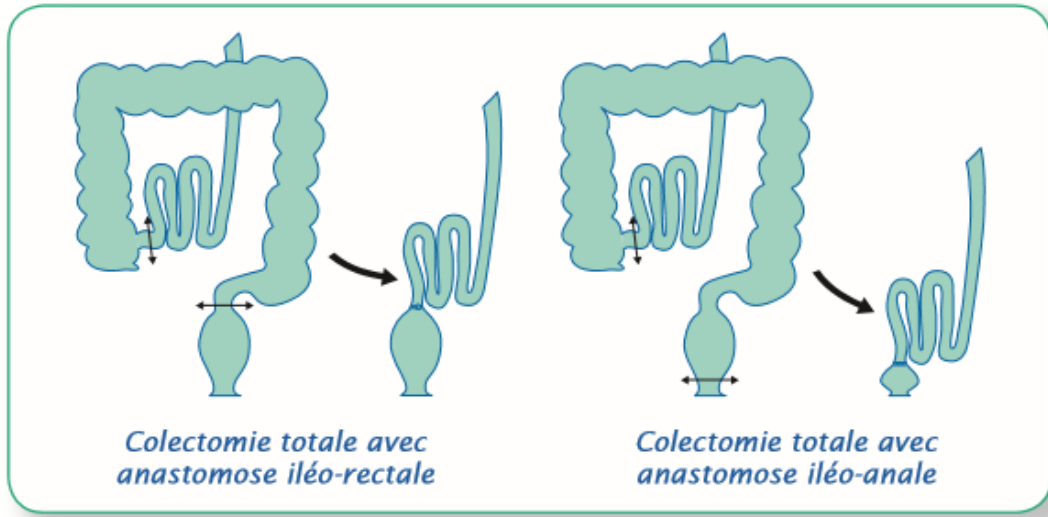
**a) La rectocolite hémorragique :**

Les lésions de la RCH se limitent au côlon et au rectum. Le chirurgien va donc pratiquer une résection complète (coloproctectomie, totale c'est à dire ablation du côlon et du rectum) ou quasi-complète (colectomie avec conservation du rectum) de ces organes. La continuité du tube digestif est alors rétablie en raccordant la partie terminale de l'intestin grêle soit à :

- l'anus naturel, en créant éventuellement à ce niveau une « poche » destinée à remplacer les fonctions de réservoir du rectum (anastomose iléo-anale) ;
- la partie supérieure du rectum laissé en place (anastomose iléo-rectale) ;
- directement à la peau (anus artificiel ou iléostomie). La coloproctectomie totale permet une guérison complète puisque la RCH n'atteint que le côlon et le rectum. L'anastomose iléo-anale est le procédé de référence car elle permet de Conserver la fonction sphinctérienne et par la création d'un réservoir à la place du rectum, de limiter le nombre de selles. Sa réalisation est cependant délicate, elle nécessite plusieurs interventions. Des complications sont possibles : infection,

Inflammation du réservoir « pochite ».

A long terme, ce type d'intervention sera un échec dans 5% des cas environ, elle augmente également chez les femmes le risque d'infertilité.



**Figure 7 :** colectomie dans RCH.

#### **b) La maladie de Crohn :**

La maladie de Crohn peut atteindre, de façon plus ou moins étendue, tous les segments du tube digestif. Son traitement chirurgical est donc plus problématique. Les lésions sont généralement traitées par une résection « économe » de la partie atteinte dans l'objectif de limiter au maximum la longueur des segments intestinaux enlevés. Cela est fondamental au niveau de l'intestin grêle qui est nécessaire à la bonne assimilation des aliments. Les deux extrémités de l'intestin sain sont alors raccordées. Au niveau du côlon, la résection peut être plus étendue comme dans le cas de la RCH, sans conséquence majeure.

Complications relèvent d'un traitement chirurgical :

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

- traiter certaines lésions ulcérées : les ulcérations exposent en effet à diverses complications
  - perforations, obstructions intestinales, hémorragies mais ces ulcérations cèdent souvent facilement au traitement médical ; si bien que le chirurgien n'intervient que dans 20% des cas environ,
- en cas d'hémorragie grave ou de colectasie (dilatation brutale et importante du côlon). La chirurgie en urgence s'impose alors,
- traitement de la plupart des fistules (communication entre deux organes intraabdominaux) et surtout des abcès.
- intervenir sur les rétrécissements intestinaux (sténoses) souvent présents dans la maladie de Crohn. La décision opératoire est prise si des douleurs abdominales ou un risque potentiel d'occlusion existent. Deux techniques chirurgicales sont possibles.

1. La résection du segment lésé est proposée si les sténoses ne sont pas trop étendues.
2. La technique conservatrice, qui permet de laisser la zone malade en place est préférable lorsque les rétrécissements sont nombreux et dispersés. Le chirurgien élargit alors le diamètre de l'intestin, grâce à des incisions ou en le calibrant par un procédé mécanique.

- Dans certains cas, le rétrécissement peut être atteint par un endoscope. La dilatation (dilatation endoscopique) sera alors effectuée à l'aide d'un ballonnet gonflable sans qu'il soit nécessaire de pratiquer une intervention chirurgicale.

Lorsque l'intervention a permis de retirer la totalité ou la plus grande partie de la zone malade, le patient retrouve généralement un bon état général et un fonctionnement digestif très amélioré. Toutefois, le résultat obtenu est moins spectaculaire si une partie importante d'intestin a dû être enlevée, car les capacités digestives en sont réduites d'autant.

Dans la rectocolite Le chirurgien ayant enlevé l'organe « cible », tout risque de récurrence peut être écarté. Mais parfois une partie du rectum est laissée en place et la maladie peut continuer d'évoluer à ce niveau. La tendance est actuellement d'ôter en totalité le côlon et le rectum pour éviter cette situation tout en sachant que cette intervention peut être à l'origine, chez la femme, d'une réduction de la fécondité.

Dans la maladie de Crohn Le chirurgien n'enlève jamais la totalité de la muqueuse digestive susceptible d'être atteinte. Aussi, après l'intervention l'amélioration est le plus souvent spectaculaire, mais ne protège pas des récurrences. Un traitement médical préventif des rechutes doit être envisagé dans certaines situations mais une nouvelle poussée est en effet possible.

Lorsque l'étendue des lésions rend nécessaire une résection importante d'intestin grêle, une mauvaise absorption des aliments est à craindre. Il est cependant possible de compenser le plus souvent ces phénomènes par un régime alimentaire adapté, certaines techniques de nutrition et un traitement médical. Le risque de voir apparaître des troubles sexuels après une ablation du rectum est extrêmement faible (on observe moins de 0,2% d'impuissance). Le risque de baisse de la fertilité est important en cas de colectomie totale avec anastomose iléo-anale (il serait multiplié par 3). Il est donc indispensable qu'avant la décision opératoire la patiente soit totalement informée des risques éventuels. Enfin, il faut savoir que l'intervention chirurgicale améliore la plupart du temps très nettement l'état général. Dans la RCH, qui est alors théoriquement guérie, aucun traitement médical n'est alors nécessaire. Dans la maladie de Crohn l'allègement du traitement médical est généralement rendu possible, un traitement

préventif des rechutes est souvent mis en route. Une surveillance régulière est bien sûr indispensable. (33)

## II.4. LA BIOTHERAPIE :

### II.4.1. DEFINITION :

Les anti-TNF $\alpha$  représentent le résultat de recherches spécifiquement conduites pour améliorer le traitement des pathologies inflammatoires chroniques et appartiennent à la catégorie des biothérapies. (25)

Les biothérapies consistent en l'utilisation des anticorps monoclonaux. Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines (Ig), glycoprotéines produites en réponse à un antigène au cours de la réponse immunitaire humorale. C'est durant ce processus que les immunoglobulines se fixent à un antigène pour former un complexe immunitaire ce qui permettra l'élimination de cet antigène.

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

Les anti-TNF ont démontré une diminution du recours à la chirurgie, une diminution du nombre d'hospitalisation, une augmentation du sevrage des corticoïdes, une cicatrisation muqueuse endoscopique, une amélioration de la qualité de vie, et une persistance de la rémission. Il semblerait que les anti-TNF pourraient lorsqu'ils sont donnés précocement modifier l'histoire naturelle des MICI. (25)

Les anti-TNF $\alpha$  sont le résultat de recherches spécifiquement conduites pour améliorer le traitement des pathologies inflammatoires chroniques et appartiennent à la catégorie des biothérapies. Le blocage du TNF $\alpha$  permet de lutter contre l'inflammation mais également contre ses conséquences néfastes à long terme (détérioration du cartilage, de l'os, déformations articulaires, sténoses des muqueuses du tube digestif, ...). (28)

Il existe deux anti-TNF ayant une autorisation d'utilisation dans la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) : l'infliximab (IFX) et l'adalimumab (ADA). Ces deux molécules peuvent être utilisées pour le traitement de la MC et seul l'IFX a pour l'instant obtenu une autorisation d'utilisation pour le traitement de la RCH. Un troisième anticorps, le certolizumab, n'a pas obtenu d'autorisation européenne d'utilisation au cours de la MC alors qu'il fait partie des traitements utilisables aux états-Unis. (6)

**II.4.2. MODE D'ACTION :**

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

- 1) de bloquer une cytokine pro-inflammatoire (le TNF-alpha ou l'interleukine-1) en utilisant soit un anticorps monoclonal, inhibiteur « artificiel », soit un récepteur soluble, inhibiteur « physiologique ». A titre d'exemple, les inhibiteurs du TNF $\alpha$  sont des anticorps monoclonaux (adalimumab et infliximab) ou des récepteurs solubles qui ont démontré leur efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les spondylarthropathies (SP)
- 2) d'utiliser un inhibiteur capable de neutraliser une cellule. A titre d'exemple, le rituximab est un anticorps monoclonal capable d'éliminer des lymphocytes B malins (lymphomes), mais aussi des LB auto réactifs dans différentes maladies auto-immunes (PR, lupus).
- 3) de neutraliser l'activité d'une cellule.
- 4) d'utiliser une protéine recombinante ayant des pouvoirs anti-inflammatoires ou immun modulateurs. A titre d'exemple l'interleukine-10 humaine recombinante a été utilisée dans la PR, sans démontrer toutefois une efficacité clinique suffisante.
- 5) de bloquer un mécanisme important de l'inflammation, comme le recrutement des cellules pro inflammatoires (inhibiteurs des chémokines, inhibiteurs des protéines d'adhésion) ou l'angiogenèse (inhibiteurs de l'angiogenèse). Cette stratégie est en cours de développement dans de nombreuses maladies inflammatoires.
- 6) de favoriser un mécanisme régulateur, comme l'apoptose des cellules lymphocytaires anormalement activées. Pour l'instant, cette option thérapeutique est en cours d'exploration.
- 7) d'induire une réaction immunitaire régulatrice ou inhibitrice par l'injection d'un antigène à la manière d'une vaccination. Cependant, cette possibilité thérapeutique, très élégante, n'en est qu'à ses balbutiements. (49)

**II.4.3. BILAN PRE THERAPEUTIQUE AVANT DE DEBUTER ANTI-TNF $\alpha$  :**

- Tuberculose : Interrogatoire détaillé du patient permettant d'évaluer le risque de tuberculose latente ou active.

Réalisation d'une intradermoréaction à la tuberculine à 5UI, et/ou d'un test Quantiferons®.

Réalisation d'une radiographie pulmonaire.

- Foyer infectieux :

Dentaire, ORL, urinaire, digestif (abcès en cas de fistule), d'infection récurrente (en particulier de surinfection de BPCO, d'herpès génital, etc.).

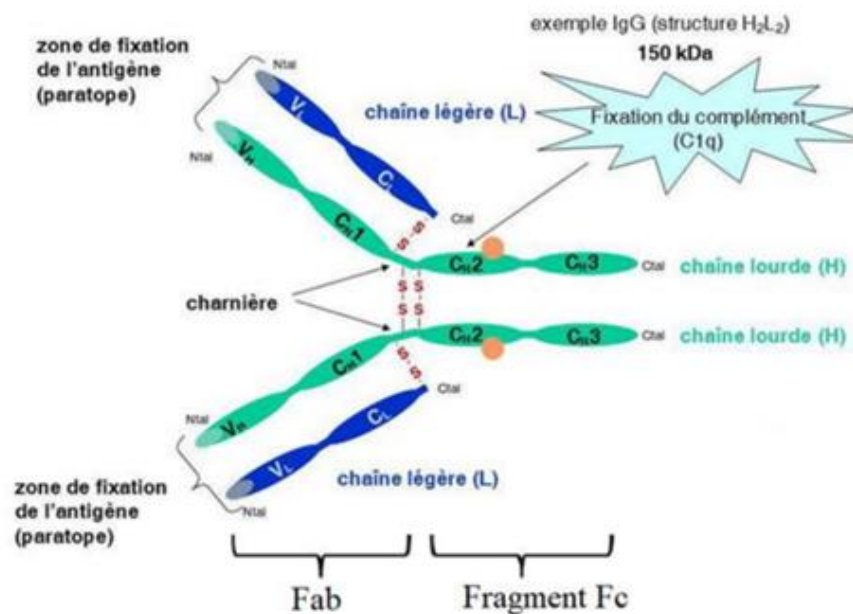
- Antécédent personnel ou familial de cancer ou de lymphome
- Antécédent de sclérose en plaques, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante.
- Antécédent d'affection prénéoplasique (polypose, BPCO, œsophagite).
- Antécédent d'affection au to-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite).
- Insuffisance respiratoire (pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère).
- Insuffisance cardiaque (dyspnée d'effort).
- Vaccination récente avec un vaccin vivant (fièvre jaune, BCG).
- Grossesse, désir de grossesse. (79)

#### II.4.4. CLASSIFICATION :

Actuellement, deux médicaments appelés anti-TNF $\alpha$ , ont des indications validées au cours des MICI : l'infliximab (Remicade®) et l'adalimumab (Humira®).

Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux capables de reconnaître spécifiquement les formes solubles et transmembranaires du TNF, de s'y lier en formant des complexes stables, et ainsi d'inhiber son action.

Les immunoglobulines sont composées de deux copies de chaînes peptidiques, elles-mêmes composées d'une chaîne légère (L) et d'une chaîne lourde (H). Les chaînes sont reliées par des ponts disulfures afin d'assurer leur cohésion.



**Figure 8:** Structure D'une Immunoglobuline IgG.

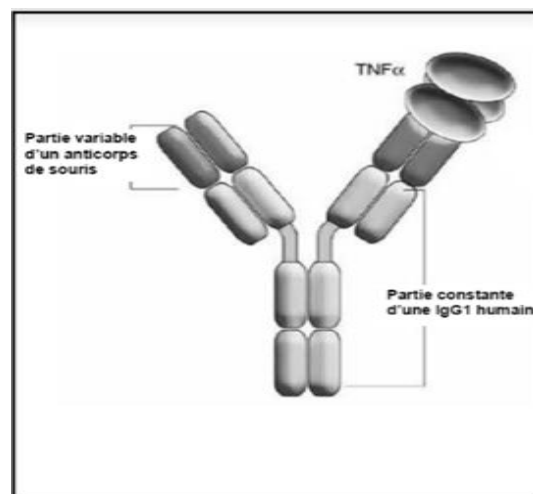
Il s'agit d'un lot d'Ac produit au laboratoire à partir d'une lignée de cellules descendant d'une seule cellule initiale appelée clone. Toutes les cellules individuelles de ce lot d'Ac sont strictement identiques et reconnaissent exactement le même antigène. (46)

Les AcM sont produits par la technique dite des hybridomes. Elle fût développée par Kohler et Milstein en 1975 en utilisant des souris.

#### II.4.4.1. INFLIXIMAB (REMICADE, FLIXABI, INFLECTRA, REMSIMA)

L'Infliximab fut le premier AcM anti-TNF $\alpha$  utilisé dans le traitement des MICI.

##### a. Structure :



**Figure 9:** structure d'infliximab

L'infliximab est un anticorps monoclonal, c'est-à-dire une molécule très ciblée, produite grâce à la biotechnologie pour neutraliser de façon spécifique le TNF". On utilise pour sa synthèse des cellules isolées d'origine humaine (elles assurent la fabrication d'environ 75% de la molécule) et provenant de souris (25%), ce qui aboutit à un anticorps dit « chimérique ». Lorsque l'on effectue une perfusion d'infliximab, il reste présent dans l'organisme pendant 2 à 3 mois, avant d'être détruit. (31)

##### b. Protocole d'administration :

L'Infliximab n'est disponible qu'en milieu hospitalier. Il se présente sous la forme d'une poudre (granulés blanc lyophilisés) pour solution à diluer pour perfusion en intraveineuse (IV). Il se conserve entre 2° et 8° avant ouverture et à une température inférieure à 25° durant 3 heures.

L'administration est réalisée sur une durée de deux heures, suivie d'une période d'observation d'une à deux heures en raison du risque de réaction aiguë liée à la perfusion.



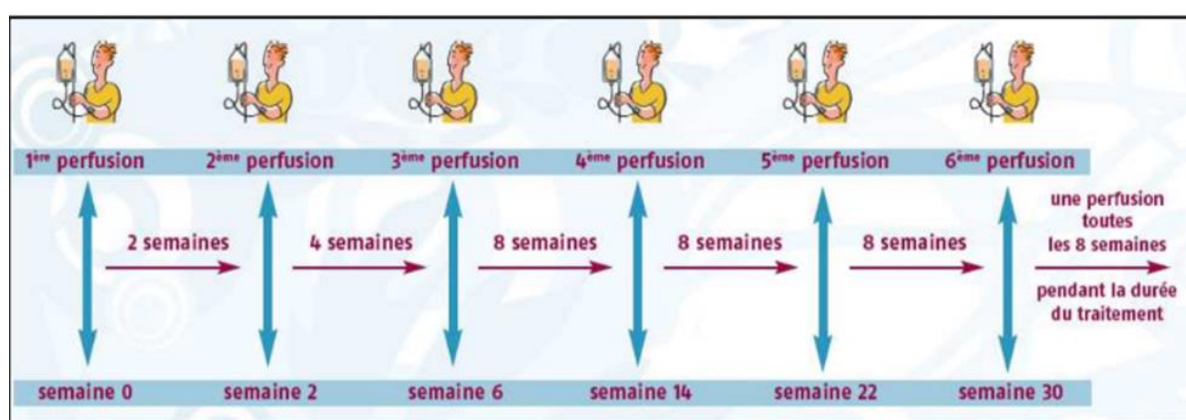
Certains patients peuvent bénéficier d'une durée raccourcie s'ils ont déjà toléré au moins 3 perfusions initiales. Mais cette durée ne peut être actuellement inférieure à une heure.

### Posologie

L'Infliximab est administré à la dose de 5mg/kg par voie IV puis d'une perfusion de 5mg/kg deux semaines après la première perfusion et d'une perfusion supplémentaire de 5mg/kg à la 6eme semaine.

En cas d'absence de réponse à ces doses chez un patient, aucun traitement supplémentaire par Infliximab ne doit être administré.

Le traitement d'entretien est d'une perfusion toutes les 8 semaines. (77)



**Figure 10:** Rythme des perfusions REMICADE® sur 7 mois

### c. Mode d'action :

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

### d. Indication :

En rhumatologie :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondylarthrite ankylosante
- Rhumatisme psoriasique

En dermatologie :

- Psoriasis. (39)

En gastro-entérologie :

- Maladie de Crohn chez l'adulte

Remicade est indiqué dans :

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

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

- Maladie de Crohn chez l'enfant

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

- Rectocolite hémorragique

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

- Rectocolite hémorragique chez l'enfant

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

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

#### **e. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Aucune étude d'interactions avec d'autres médicaments n'a été conduite.

#### **f. Immunogénicité et combithérapie**

L'Infliximab a été associé à des réactions aiguës liées à la perfusion, notamment des chocs anaphylactiques et des réactions à d'hypersensibilité retardée. Ces réactions peuvent survenir dès les premières secondes de la perfusion ou au cours des heures suivantes.

Une réaction à la perfusion (tout évènement qui se manifeste durant l'administration ou l'heure suivant la perfusion) survient chez 16 à 17% des patients avec des symptômes modérés (résolutifs sous corticoïdes et antihistaminiques) et est responsable de l'arrêt du traitement pour environ 16% de ces patients ayant eu une réaction. (41)

Concernant l'immunogénicité, un patient traité par Infliximab peut développer des anticorps dirigés contre ce dernier. Cela augmente de 2 à 3 fois le risque de faire cette réaction à la perfusion et rend le traitement incompatible avec le patient.

Ce risque est diminué en cas d'administration concomitante d'immunosuppresseurs, c'est la « combithérapie ».

#### - La combithérapie

Infliximab et immunosuppresseur augmente l'efficacité et prolonge la réponse de l'Infliximab quelle que soit la situation clinique en limitant la formation d'anticorps anti-TNF $\alpha$  par rapport à une monothérapie. (13)

Le risque infectieux est similaire en cas de mono ou combithérapie. Le risque de développer un lymphome est principalement dû aux thiopurines et survient essentiellement après 2 ou 3 ans avec l'utilisation d'azathioprine, durée qu'il faut donc éviter de dépasser. Chez le garçon jeune, en cas de crainte d'un lymphome, l'utilisation du méthotrexate constitue une alternative thérapeutique. (19)

#### g. Infliximab et vaccination

L'administration de vaccins vivants chez un patient traité par Infliximab n'est pas recommandée. Il en est de même pour un nourrisson exposé in utero à l'Infliximab.

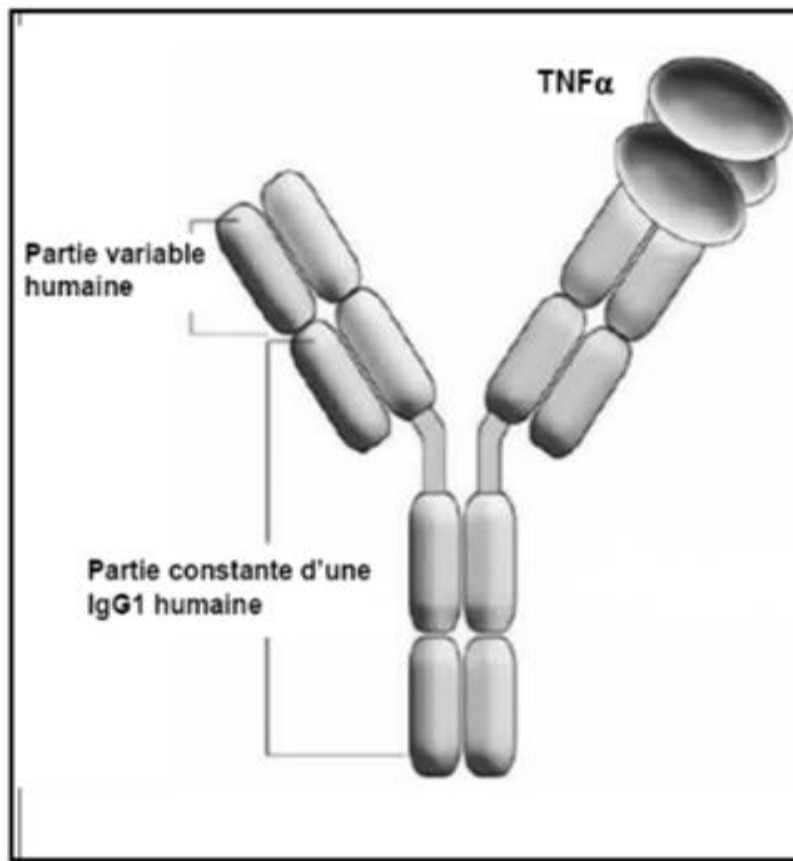
#### Échec

Quand le patient développe trop d'effets secondaires ou sécrète des anticorps anti-TNF $\alpha$  il est nécessaire de changer le traitement.

#### II.4.4.2. ADALIMUMAB (HUMIRA®) :

L'adalimumab (Humira) est un Ac Monoclonal humain (IgG1K) qui cible le TNF soluble et membranaire.

Il est à la fois indiqué pour la MC et la RCH lorsque la maladie est active modérée à sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par corticoïde et/ou immunosuppresseur ou ceux chez qui ce traitement est contre indiqué ou mal toléré. Le traitement par adalimumab ne doit pas être poursuivi en cas d'absence de réponse dans les 2 à 8 semaines. (32)

**a. Structure :****Figure 11:** structure d'adalimumab

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

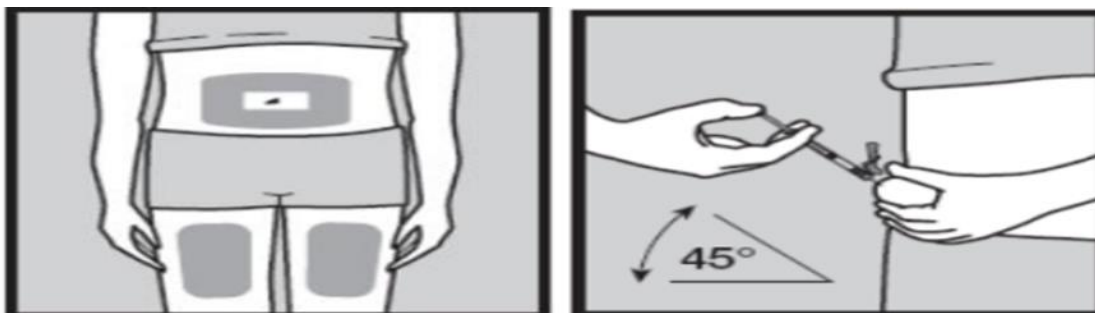
Humira est le seul traitement biologique dans la maladie de Crohn active sévère se présentant sous forme d'injection sous-cutanée permettant une auto administration à domicile après une formation correcte à la technique d'injection.

Humira est un anti-TNF $\alpha$  qui permet une rémission rapide et durable de la maladie de Crohn. La possibilité du traitement en ambulatoire, représente un bénéfice réel pour les patients en majorité jeunes et actifs. (38)

**b. Posologie et protocole d'administration**

L'adalimumab est un médicament d'exception soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Il doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste (gastro-entérologue pour les MICI) et être prescrit sur une ordonnance d'exception afin de bénéficier d'un remboursement par la sécurité sociale.

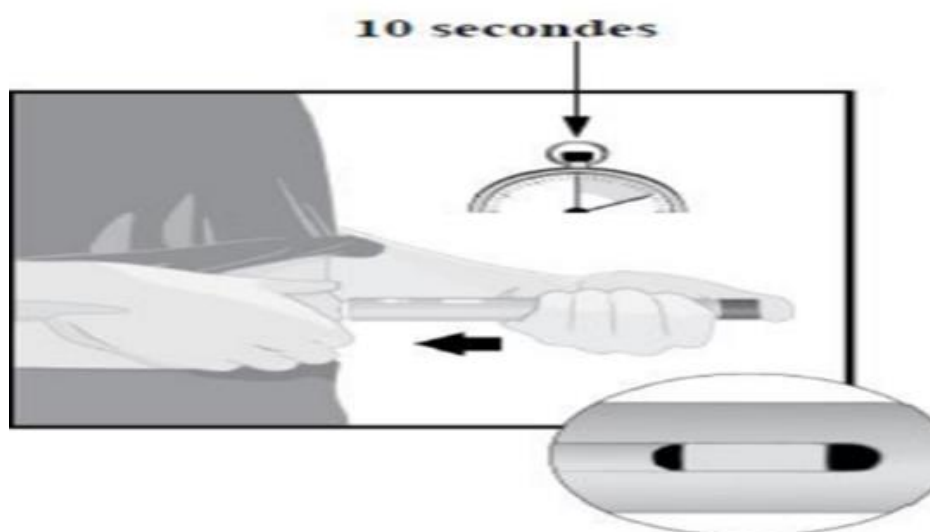
Après avoir nettoyé la zone choisie avec un tampon d'alcool, Humira s'administre de façon sous cutanée en stylo, ou en solution injectable s'il s'agit d'une seringue préremplie.



**Figure 12:** Les zones d'injection et l'angle d'injection d'Humira. (54)

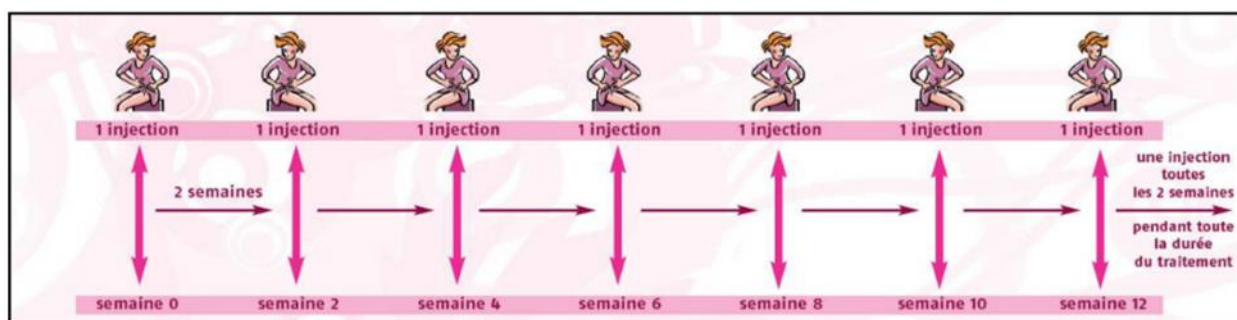
Il se conserve à une température entre 2°C et 8°C durant 24 mois avant ouverture, mais s'injecte après une durée de 15 à 30 minutes à température ambiante.

L'injection ne doit pas s'effectuer sur le même site que l'injection précédente ou si la peau est rouge, contusionnée ou indurée car cela pourrait être le signe d'une infection. Il ne faut pas injecter au travers d'un vêtement.



**Figure 13:** L'injection d'Humira stylo. (65)

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



**Figure 14:** Rythme des perfusions HUMIRA® sur 12 semaines.

### c. Indication :

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

- Polyarthrite rhumatoïde (PR)
- Spondyloarthrite axiale
- Rhumatisme psoriasique (RPs)
- Psoriasis
- Maladie de Crohn (MC)

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

-Rectocolite hémorragique (RCH) :

Humira est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au traitement conventionnel, comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. (40)

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

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

L'association d'Humira et d'Infliximab n'est pas recommandée. (37)

**e. Surdosage**

Aucune toxicité liée à la dose n'a été observée dans les essais cliniques. La plus forte dose évaluée était constituée de doses répétées de 10 mg/kg en IV, ce qui représente 15 fois environ la dose recommandée. (73)

**f. Contre-indications**

L'adalimumab est contre indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, en cas de tuberculose ou autres infections sévères, en cas d'insuffisance cardiaque modérée à sévère.

Chez l'enfant : (Humira existe sous forme de Seringue pré-rempli à 40 mg, stylo pré-rempli à 40 mg et flacon à 40 mg/0,8 ml pour usage pédiatrique)

- Arthrite juvénile idiopathique (AJI) poly articulaire ;
- 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 corticoïde, un immun modulateur et un traitement nutritionnel de première intention, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués (9).

**II.5.Effet secondaire et Réactions au traitement****✓ Réactions à l'infliximab**

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

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

**✓ Réactions à l'adalimumab**

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

### ✓ **Risque infectieux**

Les MICI constituent en soi une situation d'immunodépression

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

-Infections opportunistes (IO)

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

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

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

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

Plusieurs micro-organismes occasionnant des pneumopathies parfois graves ont été détectés chez des malades sous anti-TNF, au premier rang desquels figure *Legionella pneumophila*.

*Listéria monocytogenes*, est cause d'infections graves sous anti-TNF et à l'instar des femmes enceintes, les patients doivent éviter la viande insuffisamment cuite, la charcuterie et les produits laitiers non pasteurisés.

### ✓ **Risque de maladies inflammatoires induites par les anti-TNF**

Manifestations dermatologiques paradoxales :

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

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

Manifestations auto-immunes :

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



### ✓ **Manifestations articulaires paradoxales**

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

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

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

### ✓ **Manifestations neurologiques**

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

### ✓ **Risque carcinologique**

La mortalité des MICI étant voisine de celle de la population générale, le risque d'induire une affection maligne par les anti-TNF constitue une crainte majeure. (9)

## **II.6. CONTRE-INDICATION**

- Tuberculose ou autre infection sévère (sepsis, abcès, infections opportunistes).
- Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA grade III/IV).
- Antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab. (29)

## **II.7. GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

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

Allaitement : Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par anti TNF $\alpha$ .

### **II.8. PERTE DE REPONSE A L'ANTI-TNFA**

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

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

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

La pratique veut que lorsque les symptômes réapparaissent dans les deux semaines précédant l'injection suivante, l'intervalle entre les perfusions d'infliximab soit raccourci à 6 semaines.

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

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

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

# **PARTIE PRATIQUE**

## I. INTRODUCTION DE L'ETUDE CLINIQUE :

Le premier anti-TNF disponible dans la maladie de Crohn, a été l'infliximab, en usage compassionnel à partir de 24/08/ 1998, puis dans le cadre d'une prise en charge par l'INAMI, à partir de 2001. L'adalimumab est ensuite arrivé en 2007. Autre antiTNF, l'etanercept, avait été testé dans la maladie de Crohn, mais a été abandonné en raison de résultats peu convaincants en phase 2. L'arrivée de l'infliximab a été une révolution dans le paysage thérapeutique de la maladie de Crohn. C'était la première fois qu'un traitement était basé sur un mécanisme biologique précédemment identifié comme important dans cette maladie : il s'agissait donc du premier traitement ciblé pour cette maladie. Après une seule injection, des maladies réfractaires étaient mises en rémission et des fistules cicatrisaient. Rapidement toutefois, il est apparu que cet effet ne durait pas et qu'un traitement de maintenance était nécessaire. Les données avec l'adalimumab et, ensuite avec le certolizumab, sont venues confirmer cette capacité des anti-TNF d'induire et de maintenir une maladie de Crohn en rémission et, surtout, d'avoir un effet majeur d'épargne des corticoïdes qui restaient jusqu'alors la pierre angulaire du traitement aigu de la maladie de Crohn et qui étaient encore souvent utilisés de façon prolongée ou répétée avec la toxicité qu'on leur connaît. (29).

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

## II. OBJECTIF :

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

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

## III. Matériels et méthodes :

### III.1. Conduite générale de l'étude :

L'étude s'est déroulée dans le service d'Hépatogastroentérologie de l'EPH d'IBRAHIM TERCHINE BLIDA, entre Octobre 2018 et Mai 2019.

Une série de 10 patients (5 hommes et 5 femmes) porteurs d'une MICI a été soumise sous biothérapie (anti-TNFα).

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

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

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

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

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

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

### **III.2. critères d'inclusion et d'exclusion :**

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

### **III.3. contraintes :**

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

### **III.4. Expression des résultats**

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

## **IV. BILAN PRE THERAPEUTIQUE :**

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

(Annexe 2 :Check-list systématique des antécédents)

**IV.1. Interrogatoire : vérifier l'absence de :**

- Antécédent de cancer solide, hémopathie, lymphome
- Antécédent ou contact avec un cas de tuberculose
- Antécédent de sclérose en plaque, de névrite optique ou de neuropathie démyélinisante
- Antécédent d'infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (Bactériennes, virales)
- Antécédent d'affection pré néoplasique (polyposie, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), œsophagite)
- Antécédent d'affection auto-immune systémique (lupus, hépatite, vascularite)
- Pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère
- Dyspnée d'effort et autres signes fonctionnels d'insuffisance cardiaque
- Vaccination récente avec vaccin vivant (fièvre jaune, BCG)
- Grossesse, désir de grossesse (75)

**IV.2. Examen physique :**

- Température
- Recherche d'un foyer infectieux
- État bucco-dentaire
- Candidose: oro-pharyngée, des plis, inter orteils Ne pas ignorer des signes cliniques mineurs qui peuvent avoir des conséquences chez des patients immunodéprimés.

**IV.3. Bilan pré-anti TNF:**

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

#### IV.4. Demande d'avis médicaux :

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

#### IV.5. Contrôle et mise à jour des vaccins :

toutes les vaccinations sont possibles lorsqu'on utilise des vaccins réalisés à partir de virus inactivé (Polio injectable, Hépatite A, Choléra, Grippe) ou de toxines détoxifiées (Diphthérie, Tétanos, Méningite) ou de bacilles inactivés (Coqueluche, Rage) ou d'antigène protéique (Hépatite B, Typhoïde).(75)

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

- si l'IDR à la tuberculine est négative, le BCG est strictement contre-indiqué avant de débiter la biothérapie (risque de bécégite).
- La vaccination anti-pneumococcique doit être proposée à tous les patients et encore plus s'ils présentent un facteur de risque associé de survenue d'infection invasive à pneumocoque
- La vaccination annuelle contre la grippe doit être systématiquement proposée

En revanche les vaccins réalisés à partir de virus ou de germes atténués (BCG, Polio oral, Fièvre Jaune, Varicelle, Rougeole, Oreillons, Rubéole, Encéphalite Japonaise, Encéphalite à tique) ne sont pas autorisés chez les patients traités par antiTNF $\alpha$ . (75)

## V. MODALITES

L'objectif de ce travail est de fournir des conseils d'utilisation pour les traitements anti-TNF ainsi que des recommandations de bonne pratique selon les dernières données à disposition. En plus les indications de cette classe thérapeutique, de même que les éventuelles adaptations posologiques seront discutées dans ce travail. (78)

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

Les deux traitements anti-TNF  $\alpha$  reçus dans cette étude sont :

l'Infliximab en traitement d'attaque (5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6) suivi d'un traitement d'entretien de 5 mg/kg toutes les 8 semaines avec possibilité d'optimisation en augmentant les doses à l'injection ou en raccourcissant l'intervalle entre deux cures. La dose à perfuser sera déterminée avant chaque administration après avoir préalablement pesé le patient.

L'Adalimumab en traitement d'attaque à raison de 160 mg en sous-cutané à la semaine 0, 80 mg à la semaine 1 et 40 mg à la semaine 2 puis un traitement d'entretien par 40 mg toutes les deux semaines avec possibilité de diminuer l'intervalle entre les deux injections ou d'augmenter les posologies à chaque injection en fonction de la réponse au traitement .

La surveillance repose principalement sur l'interrogatoire, l'examen clinique, la FNS voire le bilan hépatique (21) ; L'évaluation de la réponse clinique a été basée sur le score CDAI et la réponse biologique sur le dosage de la CRP.

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

## **VI. RESULTATS :**

### **VI.1. Données épidémiologiques globales:**

#### **VI.1.1. Prévalence et l'incidence des MICI :**

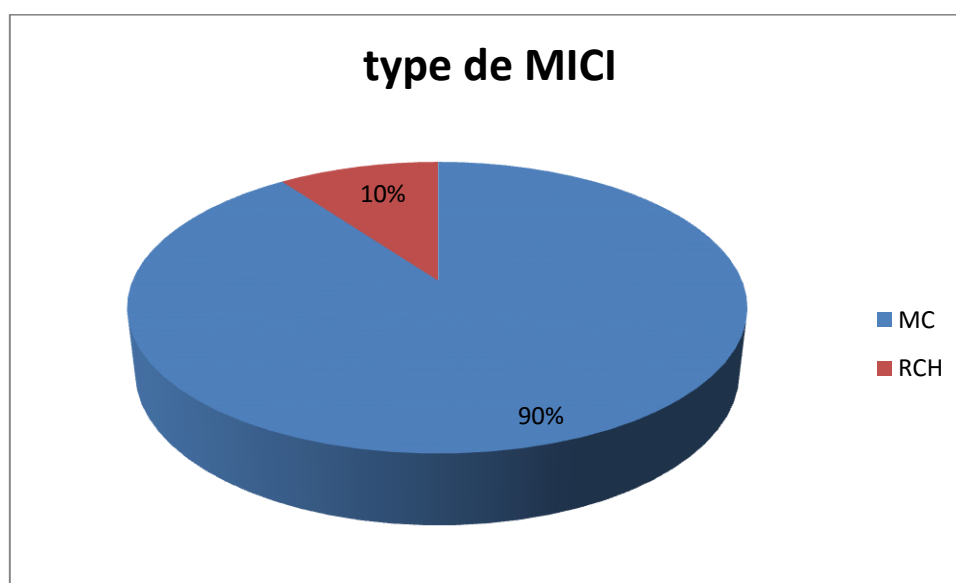
En Algérie, sa prévalence et son incidence ne cessent d'augmenter, depuis les années 70, au détriment de la tuberculose intestinale. Les statistiques hospitalières font état d'une progression croissante de la MC, plus fréquemment rencontrée, actuellement, que la colite ulcéreuse. L'incidence, évaluée sur la période 2003–2006, a été estimée, en moyenne, à 1,49.105/an et une prévalence de 22,35.105 dans la région d'Alger. Ces résultats traduisent une incidence et une prévalence faibles (72).



**VI.1.2. Type de MICI:**

**Tableau 11:** la répartition des patients en fonction de type de MICI.

	N de patients	Percent%
MC	9	90
RCH	1	10



**Figure 15:** la répartition des patients en fonction de type de MICI

**VI.1.3. L'âge de diagnostic :**

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 35.2 ans avec un écart type de +/- 15.321 ans; (Médiane 28.5 ; extrêmes : 12-58 ; et un mode de 24 ans).

L'âge au moment du diagnostic est plus jeune pour la MC avec une moyenne de 35.55 ans.

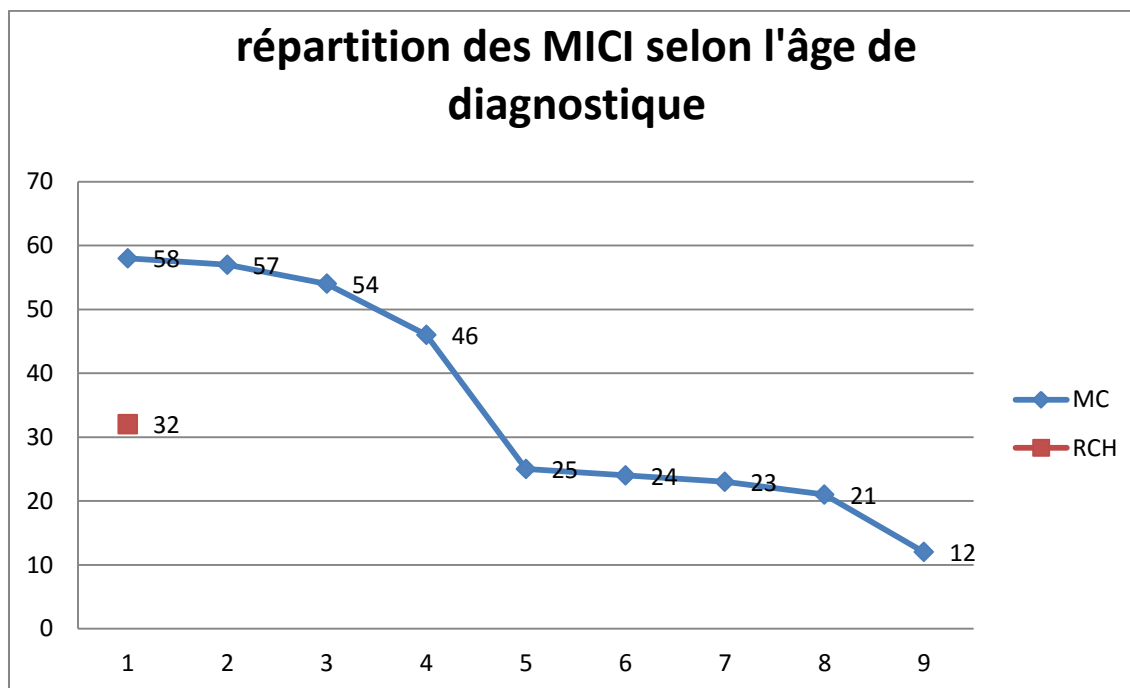


Figure 16 : répartition des MICI selon l'âge de diagnostique.

#### VI.1.4. Le sexe :

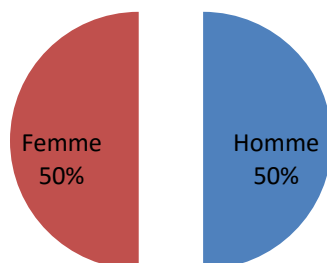
On note que les MICI dans notre série sont répartis comme suit:

- 05 femmes, soit 50 %
- 05 hommes, soit 50 %
- Une sex-ratio de 1 (5 H/5F).

Sexe	N° De Malade	%
Femmes	5	50
Hommes	5	50
Total	10	100

Tableau 12 : la répartition des patients en fonction de sexe.

### la répartition des patients en fonction de sexe



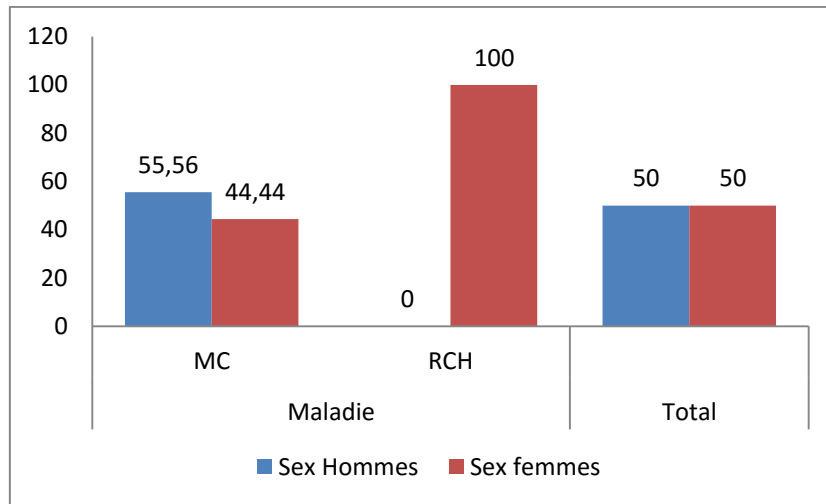
**Figure 17** :la répartition des patients en fonction de sexe

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

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

**Tableau 13:** répartition de la maladie en fonction de sexe.

		Maladie		Total
		MC	RCH	
Sexe	Hommes	55.56%	0%	50%
	femmes	44,44%	100%	50%
Total		100%	100%	100%

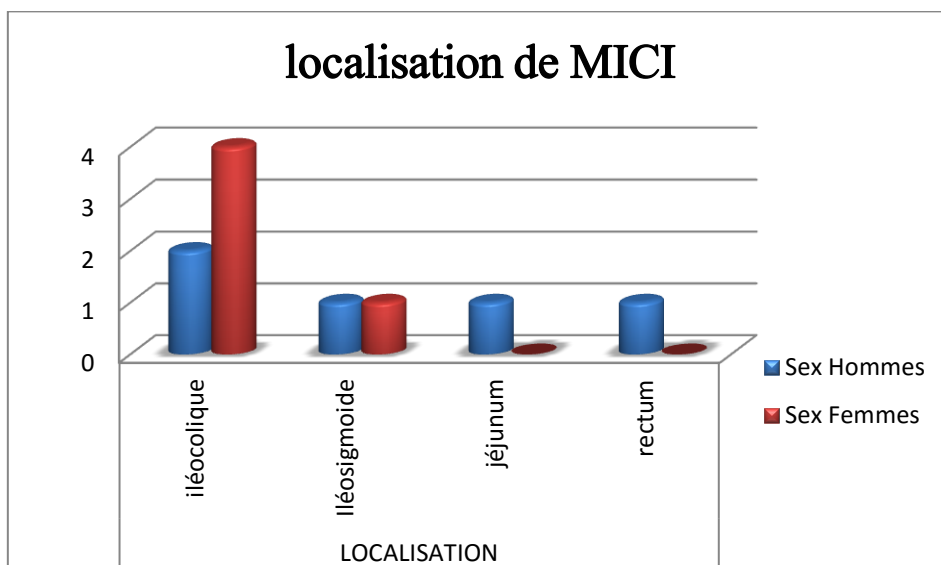


**Figure 18:** répartition de la maladie en fonction de sexe .

**VI.1.6. La localisation :**

**Tableau 14:** Répartition de la localisation en fonction de sexe.

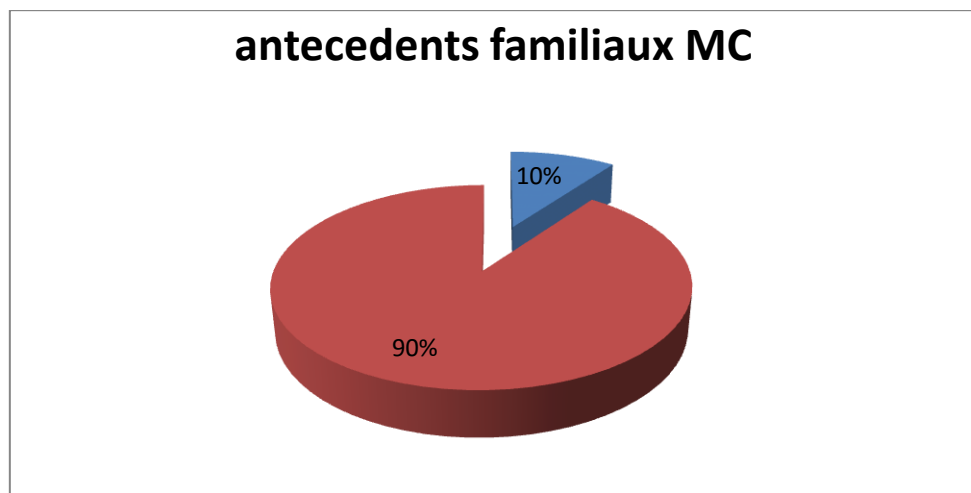
		LOCALISATION				Total
		iléocolique	Iléosigmoïde	jéjunum	Rectum	
Sexe	Hommes	2	1	1	1	5
	Femmes	4	1	0	0	5
Total		6	2	1	1	10



**Figure 19 :** Répartition de la localisation en fonction de sexe .

### VI.1.7. Antécédents familiaux de MICI des patients:

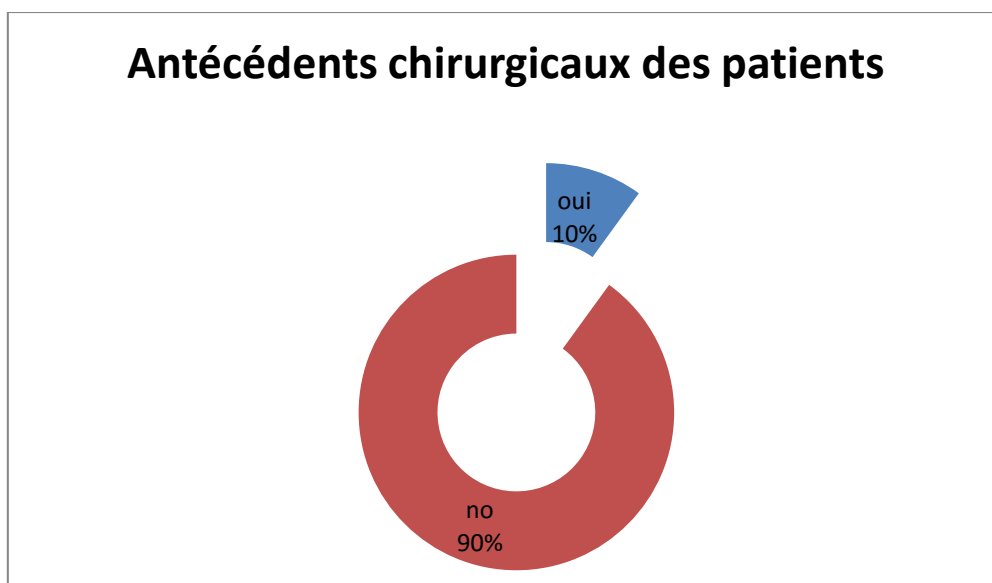
D'après l'analyse des dossiers de patients, il a été révélé que 1 patients atteints de MC ont une ou plusieurs personnes de leur entourage familial atteints de MICI, Confondues soit 10% des patients.



**Figure 20 :** Antécédents familiaux de MICI, en fonction du type de pathologie

### VI.1.8. Antécédents chirurgicaux des patients :

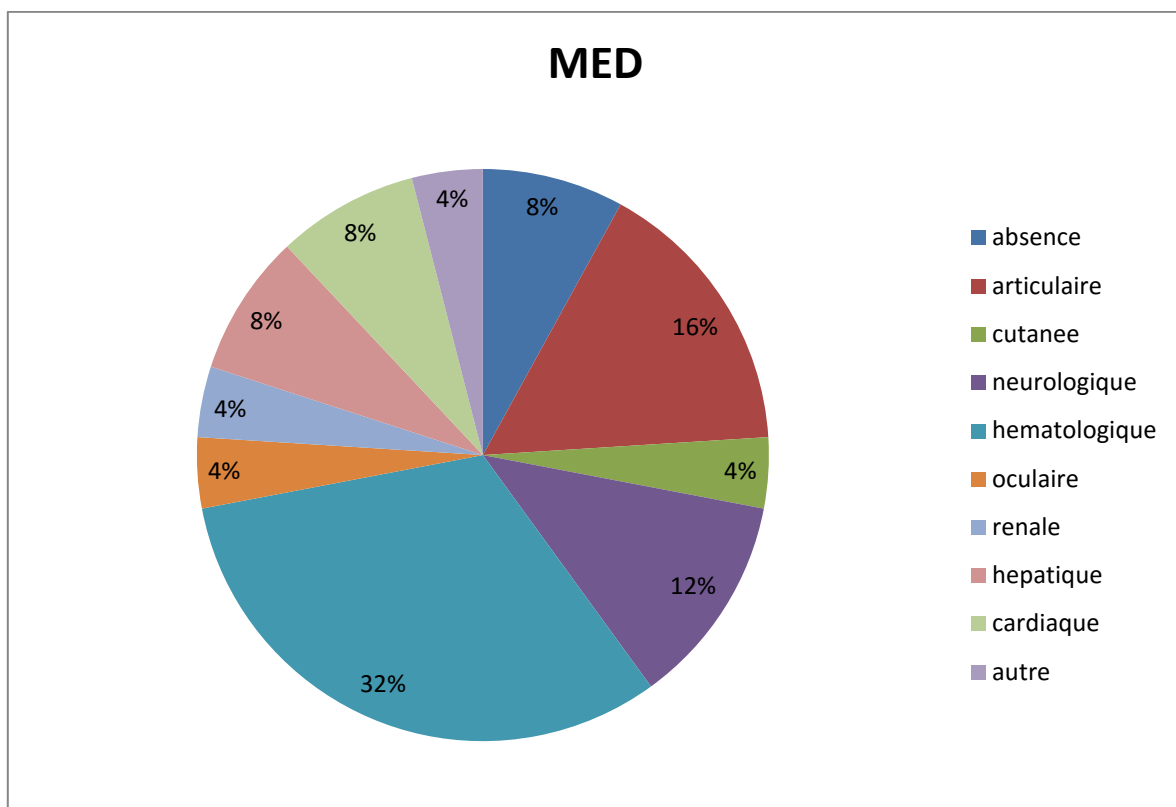
Une seule patients atteints de MC soit 10% ont des antécédents chirurgicale (de Type hémicolectomie droite).



**Figure 21 :** Antécédents chirurgicaux des patients.

### VI.1.9. Manifestations extra-digestives :

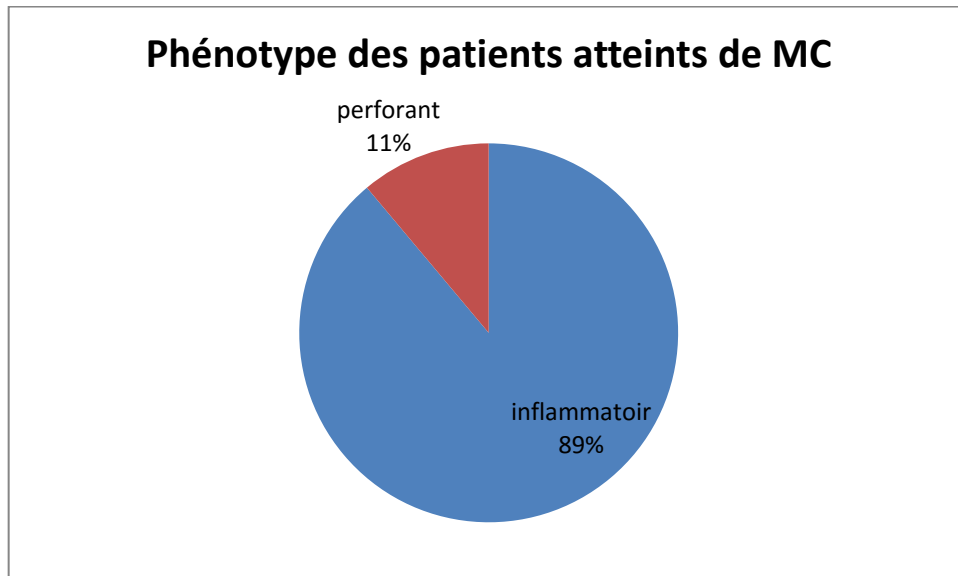
Au cours de l'étude, les manifestations extra-digestives présentées par les patients ont été recueillies de façon ouverte. Toutes manifestations confondues, ces pathologies concernent 10 patients atteints de MICI (soit 100%), dont 9 patients atteints de MC (soit 90%), et un patient atteint de RCH (soit 10%). Les plus fréquemment retrouvées sont les manifestations hématologiques, puis les manifestations articulaires et, les troubles hépatiques.



**Figure 22:** Différentes manifestations extra-digestives présentes lors de MICI.

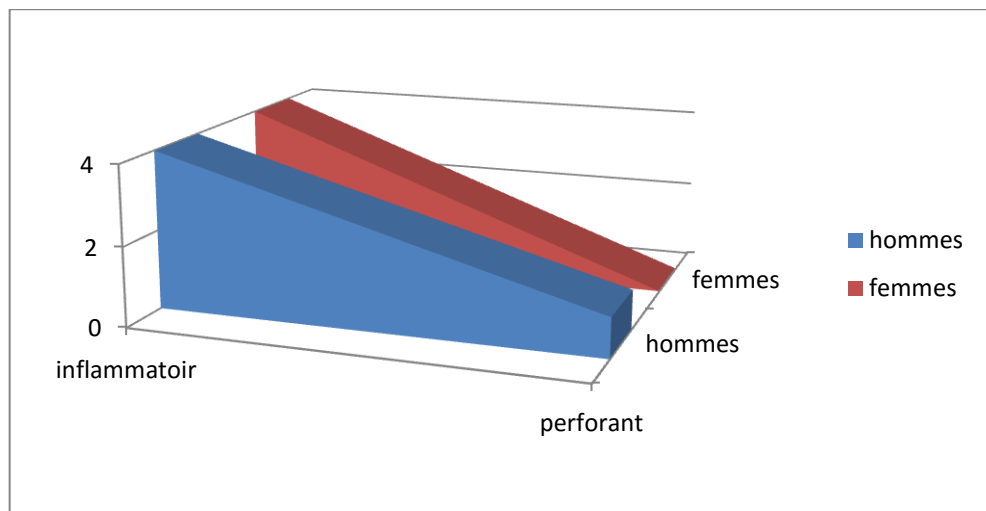
**VI.1.10. Phénotype de MC :**

Dans notre série d'étude on a 9 patients présents une maladie de chron.



**Figure 23:** Phénotype des patients atteints de MC.

**VI.1.11. Répartition des phénotypes de MC en fonction de sexe :**



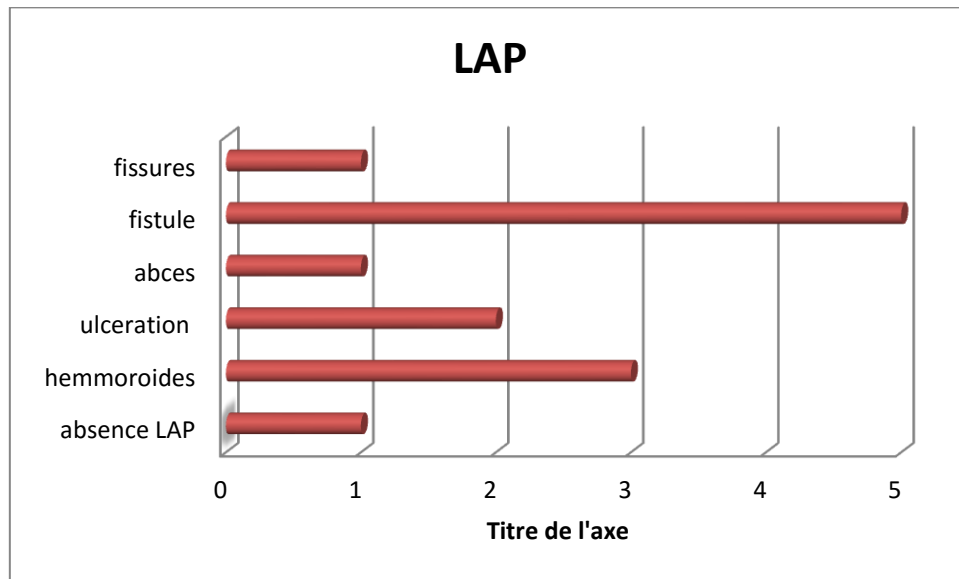
**Figure 24 :** Répartition des phénotypes de MC en fonction de sexe.

### VI.1.12. Les lésions ano-périnéales :

Les lésions ano-périnéales (LAP) sont une complication fréquente de la MC.

Les dossiers patients étudiés ont indiqué des LAP chez 9 patients atteints de MC (soit 90 %).

Des ulcérations anales ont été décrites chez 2 patients (soit 20%), abcès chez 1 patient soit 10% et des hémorroïdes chez 20% des cas.



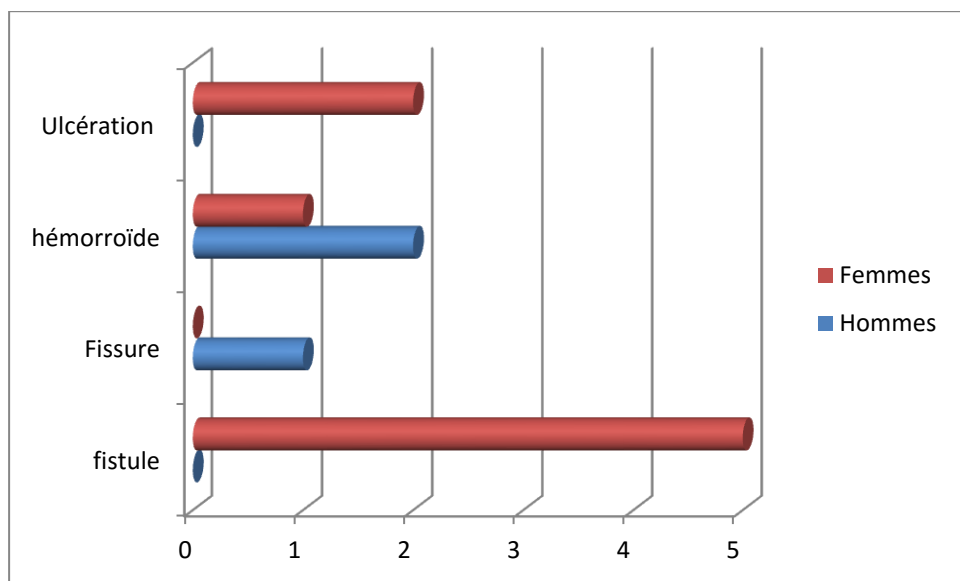
**Figure 25 :** Fréquence des complications ano-périnéales chez les patients atteints de MC.



**VI.1.13. Répartition des LAP en fonction de sexe :**

**Tableaux 15:** Répartition des LAP en fonction de sexe

	<b>fistule</b>	<b>Fissure</b>	<b>hémorroïde</b>	<b>Ulcération</b>
<b>Hommes</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Femmes</b>	<b>5</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

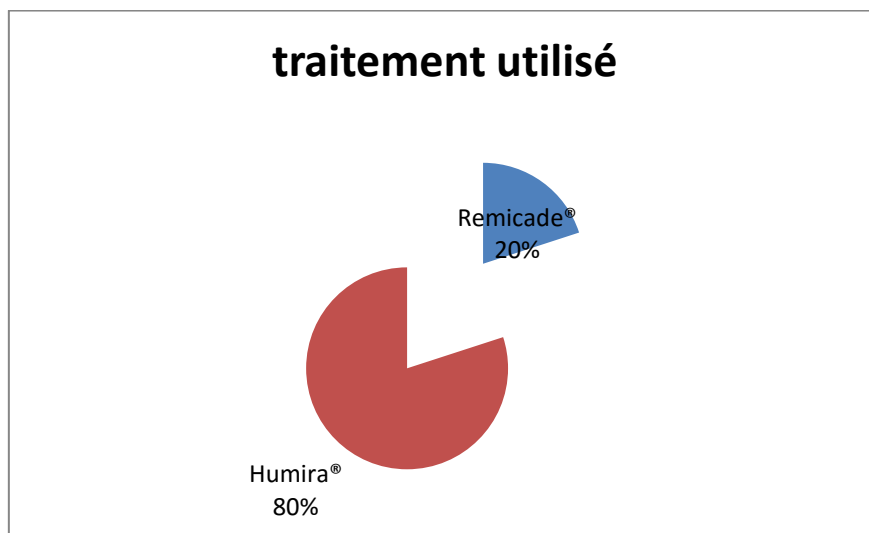


**Figure 26 :** Répartition des LAP en fonction de sexe.

**VI.2. Type de traitement :**

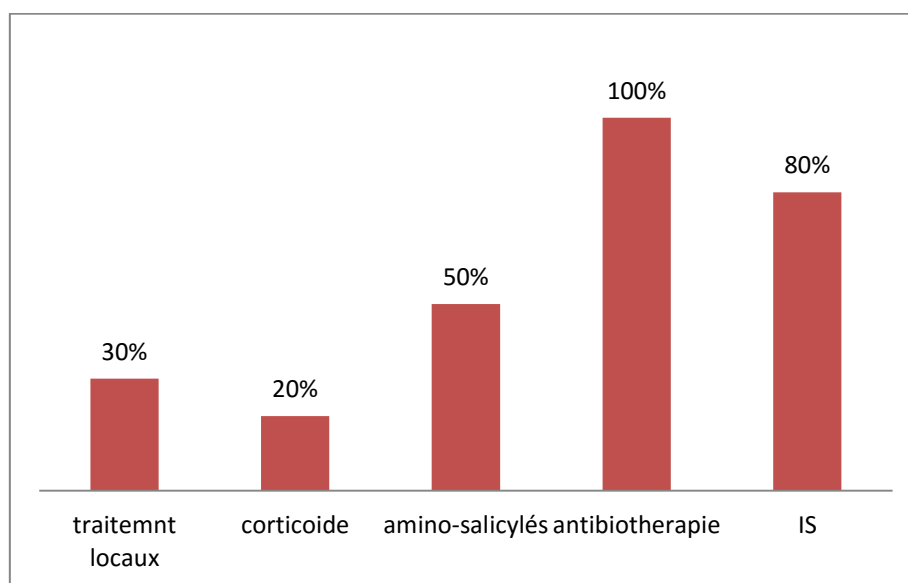
**Tableaux 16:** la répartition des patients en fonction de type de Médicament.

	N° de malade	Pourcentage
Remicade®	2	20%
Humira®	8	80%



**Figure 27:** la répartition des patients en fonction de type de type de médicament.

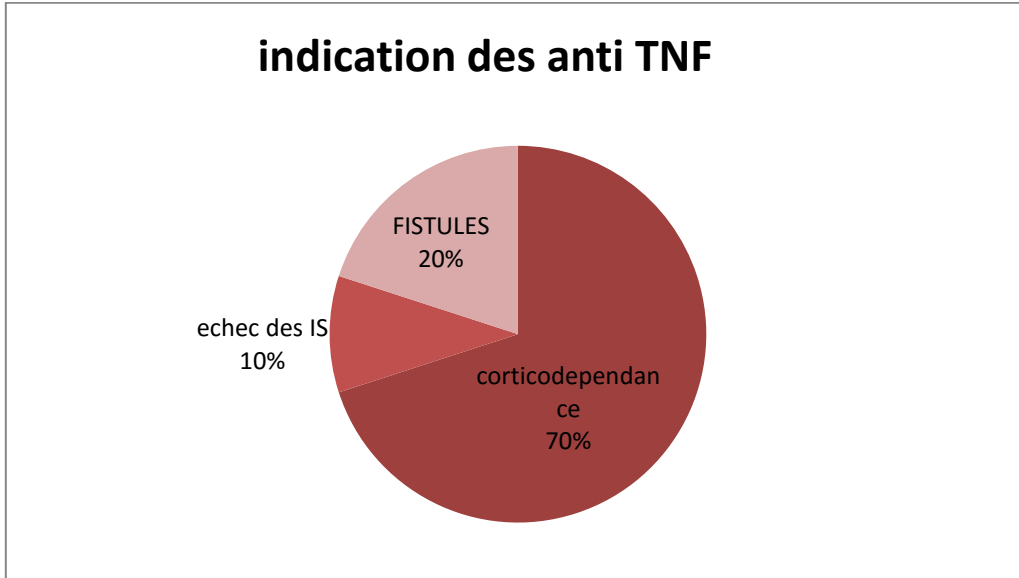
**VI.3. Traitements suivis avant l'introduction des anti-TNFα:**



**Figure 28:** Récapitulatif des traitements suivis avant l'introduction des anti-TNFα.

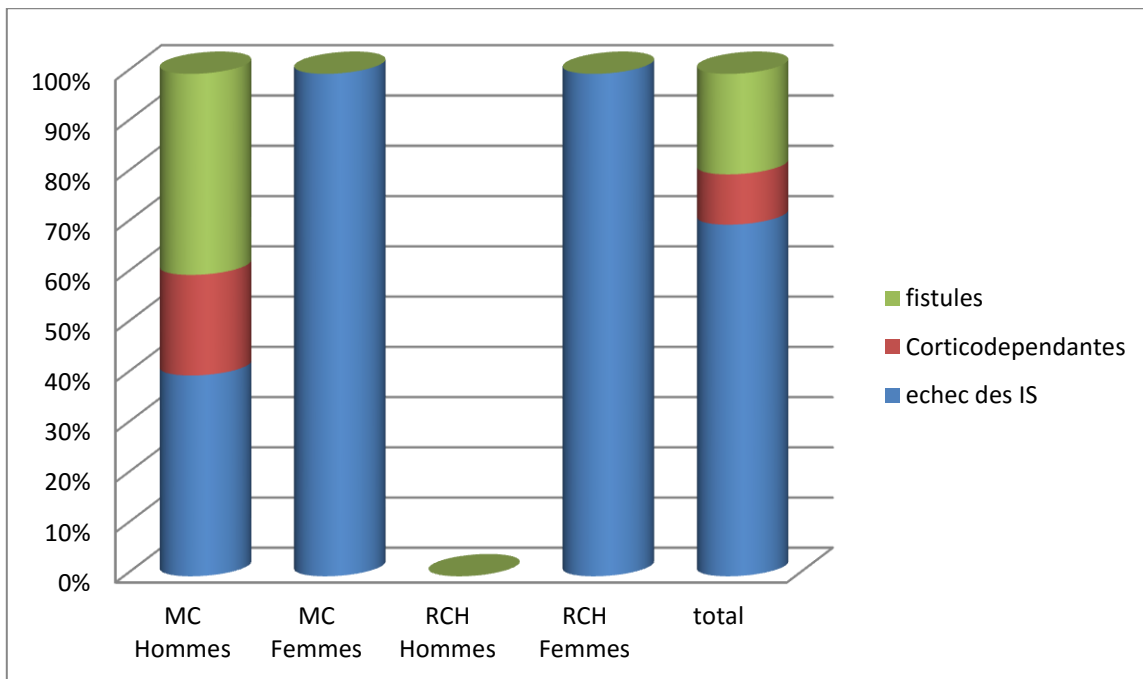
**VI.4. Les indications de la biothérapie en fonction de type de MICI :**

Dans notre série, les indications de l’anti-TNFα sont de plus en plus les fistules Suivies de l’échec du traitement par IS. Par contre, dans la CI, les principales Indications restent la corticodépendance.



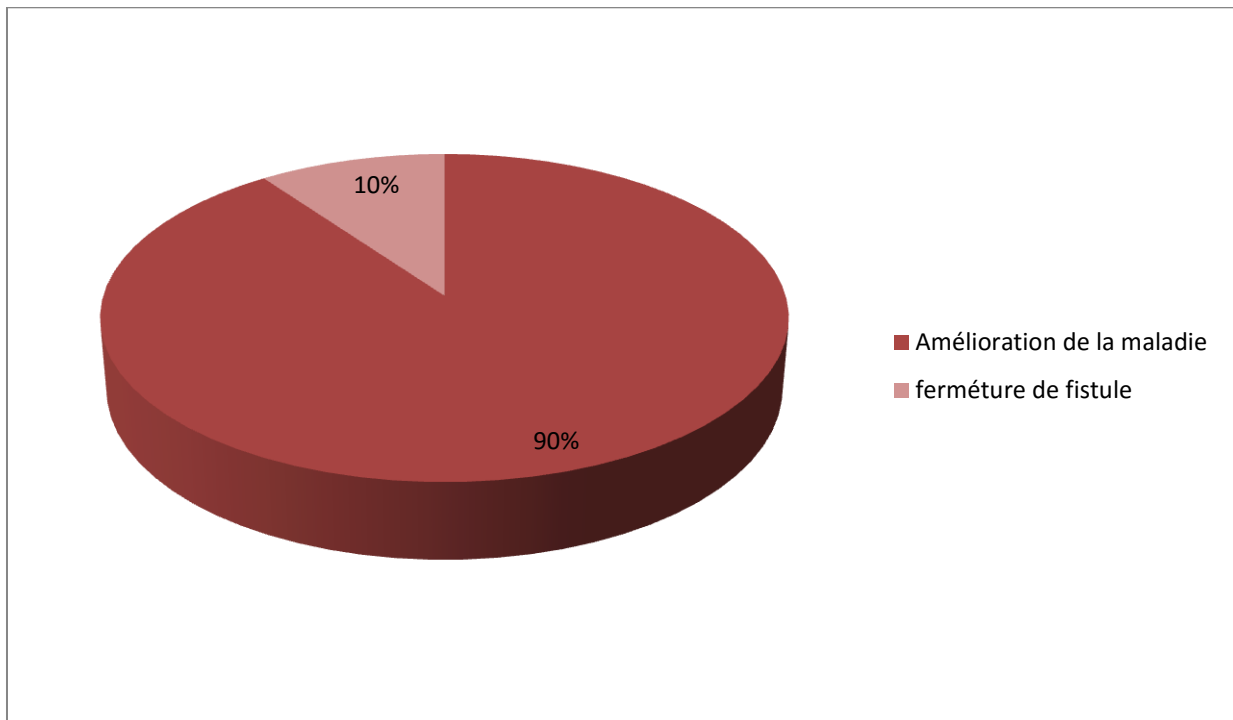
**Figure 29 :** principale indication de l’anti TNFα.

**VI.5. Indications de l’anti TNFα en fonction de type de la maladie et du sexe :**



**Figure 30 :** indication de l’anti TNFα en fonction de type de la maladie et du sexe.

**VI.6. Evolution de maladie sous anti-TNF $\alpha$  :**



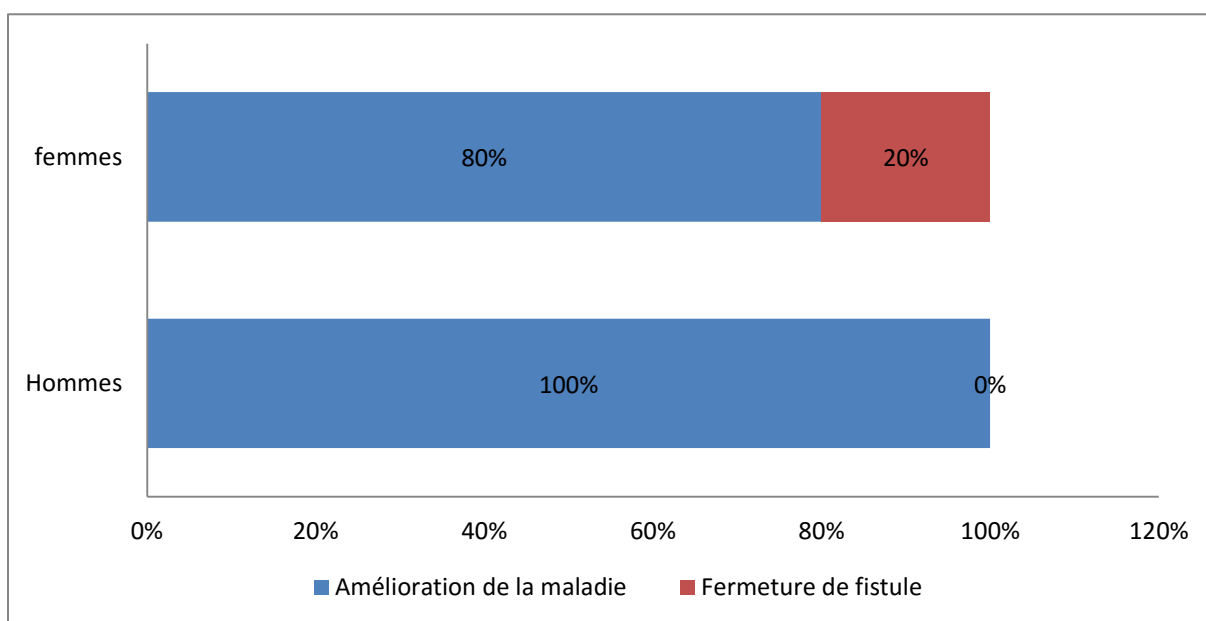
**Figure 31** : Evolution de maladie sous anti-TNF $\alpha$ .

**VI.7. Evolution de la maladie selon le sexe :**

Dans cette série ; on a une prédominance de 100% d'amélioration d'état chez tous les hommes ; et 80% des femmes ont avoir d'une amélioration.

	<b>Hommes</b>	<b>femmes</b>
<b>Amélioration de la maladie</b>	100%	80%
<b>Fermeture de fistule</b>	0%	20%
<b>Total</b>	100%	100%

**Tableau 17:** Amélioration de l'état des patients en fonction de sexe.

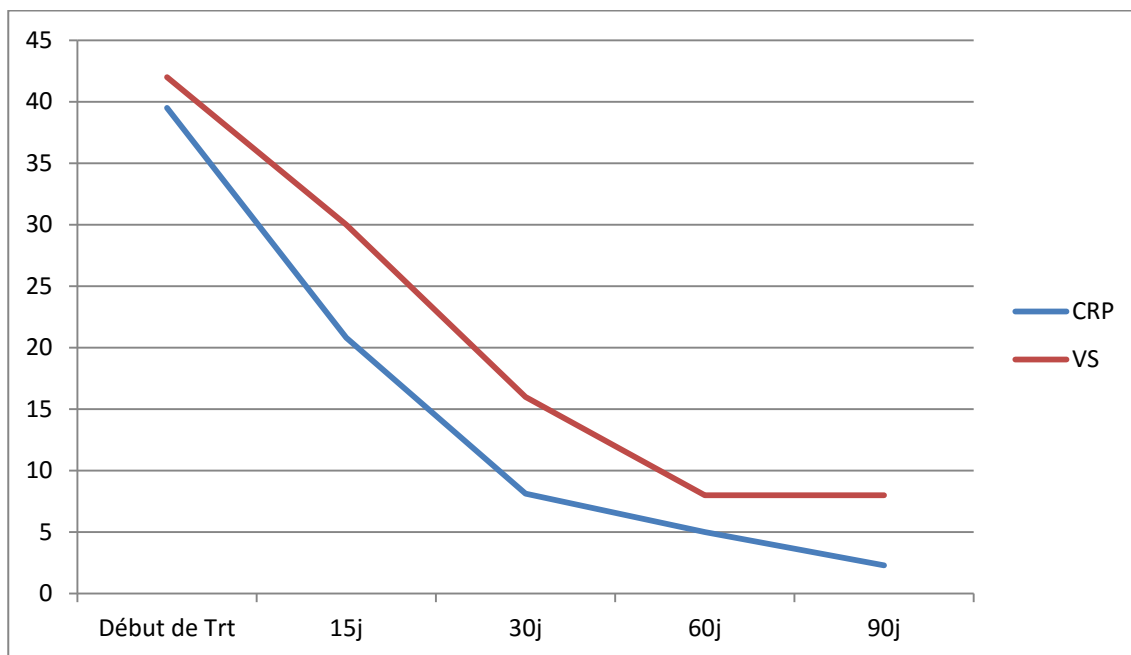


**Figure 32:** Amélioration de l'état des patients en fonction de sexe.

VI.8. Evolution de l'inflammation sous anti TNF $\alpha$  :

	CRP	VS
Début de Trt	39.5	42
15j	20.8	30
30j	8.14	16
60j	5	8
90j	2.3	8

**Tableau 18:** surveillance des paramètres biologiques inflammation (CRP, Vs) chez un patient atteint par la maladie de crohn et traite par HUMIRA®.

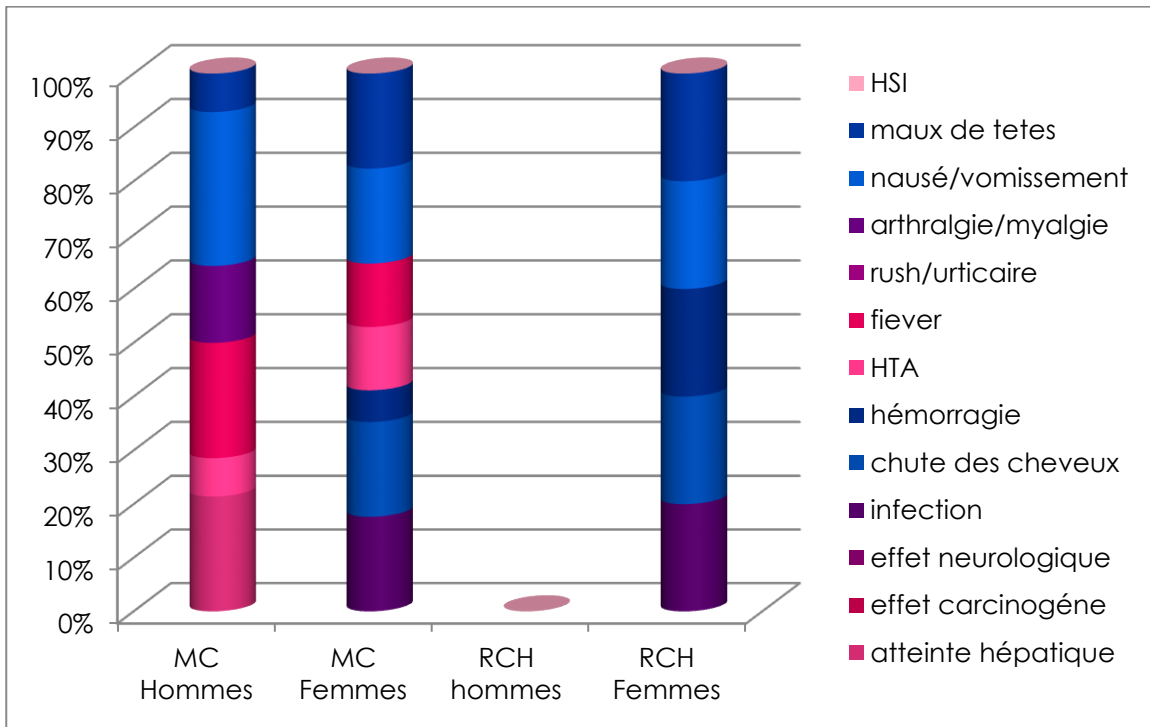


**Figure 33:** surveillance des paramètres biologiques inflammation (CRP, Vs) chez un patient atteint par la maladie de crohn et traite par HUMIRA®.

**VI.9. Effets indésirables liés à l’anti TNF alpha :**

**VI.9.1.En général :**

Huit patients inclus dans l’étude (soit 80%) ont manifesté des effets indésirables sous traitement par anti-TNF $\alpha$  ; les 20 % manquent des données dans les dossiers des patients. Les effets indésirables rapportés sont majoritairement bénins. Ils sont essentiellement dermatologiques (chute de cheveux) et hématologique type d’anémie ; asthénie et douleurs articulaires sont fréquents.



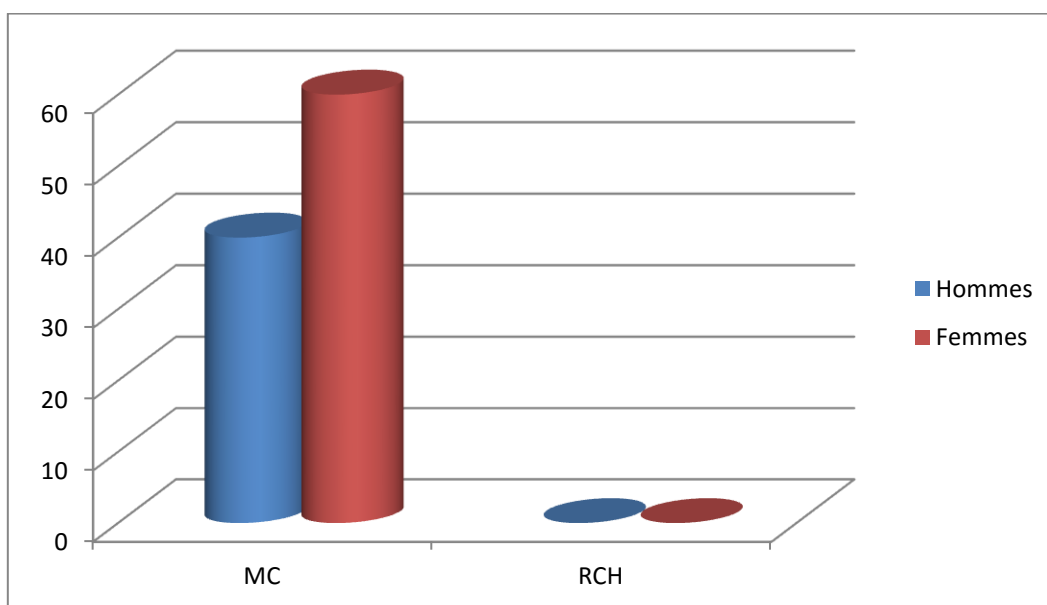
**Figure 34:** Effets indésirables liés à l’anti TNFa.

**VI.9.2. Etude des effets indésirables :**

**VI.9.2.1. Manifestations hématologiques :**

**Tableau 19 :** les manifestations hématologiques selon la maladie et en fonction de sexe.

	MC	%	RCH	%	TOTAL	%
<b>Hommes</b>	2	40	0	0	5	100
<b>Femmes</b>	3	60	0	0	5	100

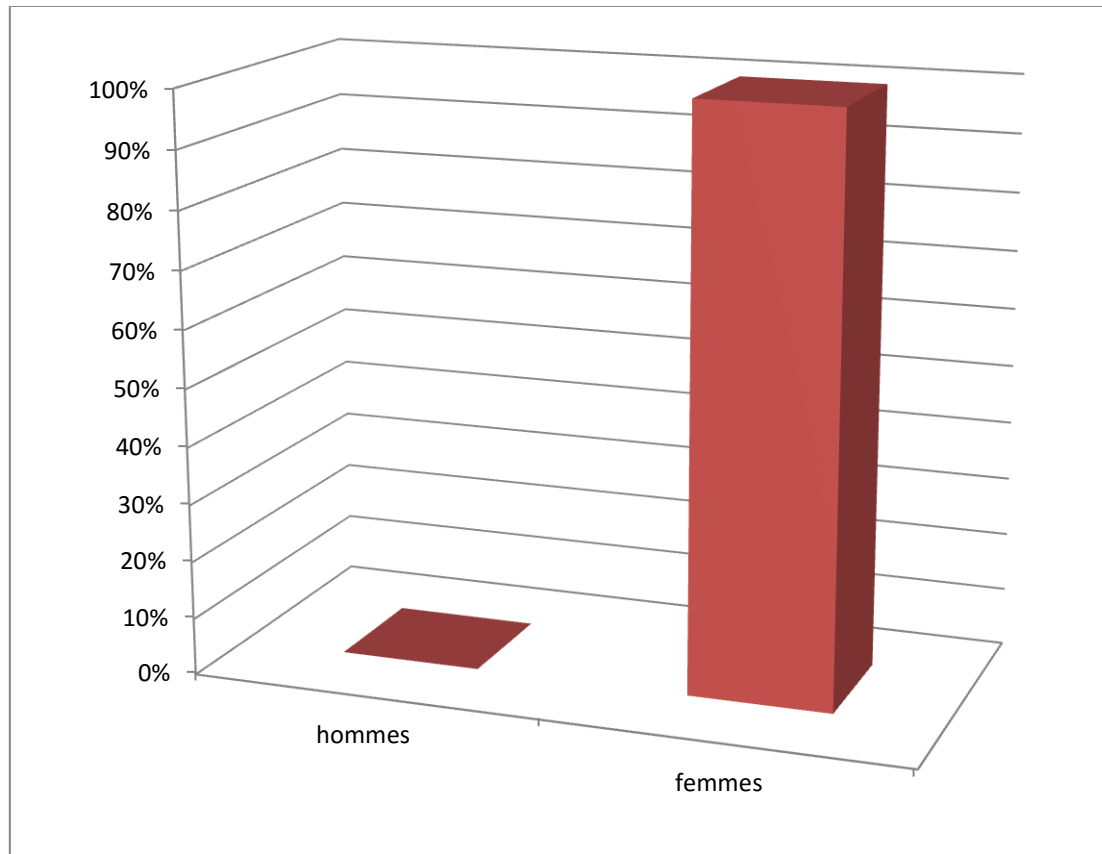


**Figure35 :** Les manifestations hématologiques causées par anti TNF alpha.



**VI.9.2.2. Infection :**

Des épisodes d'infections touche tous les femmes qui inclut dans notre série d'étude ; le type de l'infection variée (fongique ou bactérienne).



**Figure 36:** infections causées par biothérapie en fonction du sexe.

➤ **GESTION DES INFECTIONS:**

**- Infections fongiques:**

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

**- Infections bactériennes:**

-métronidazole –FLAGYL 500mg 2cp/jour.

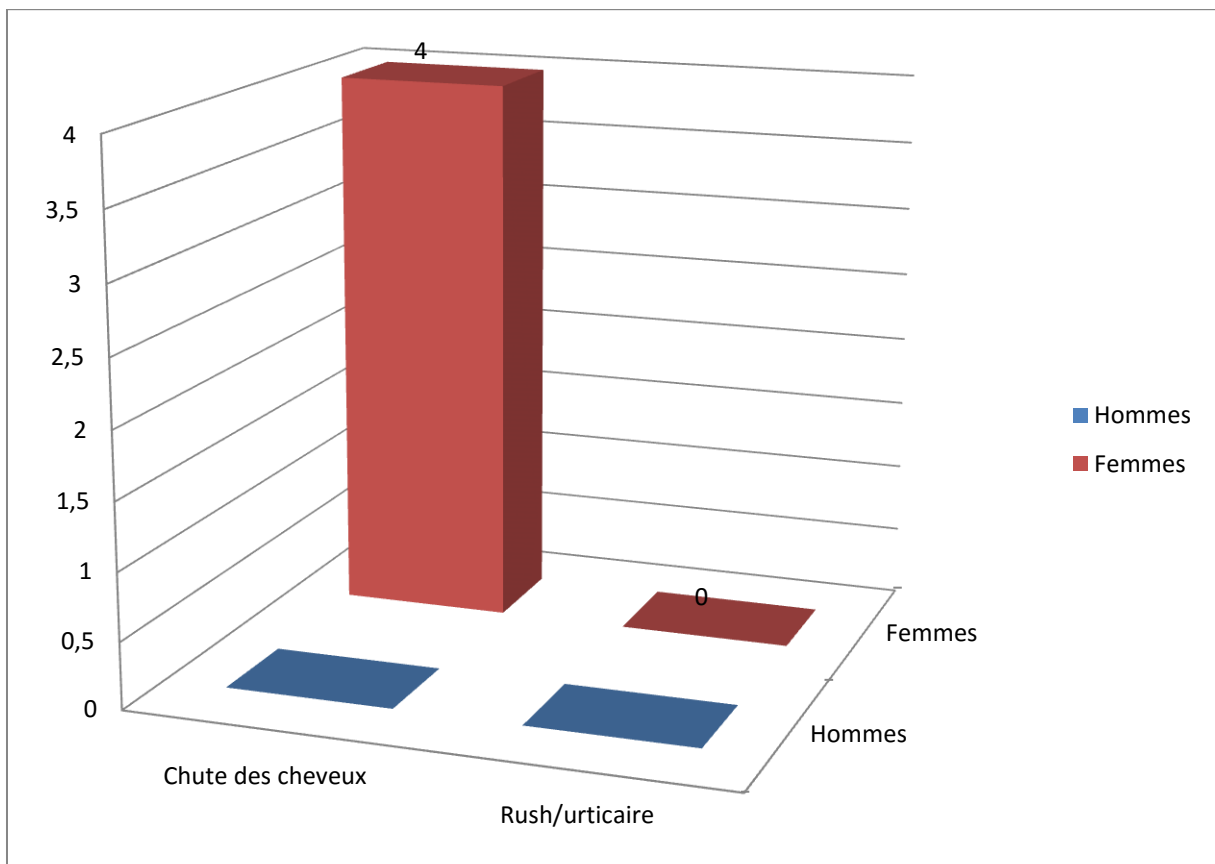
**VI.9.2.3. Manifestation dermatologiques :**

Les manifestations dermatologiques chez la plupart des patients sont résultent d'une hyper sensibilité retardé. Dans cette série l'apparition des manifestations dermatologiques (chute de cheveux, rush, urticaire) selon le type de MICI et en fonction de sexe est comme suite :

- Dans la MC 100% des femmes et 0 % hommes.
- Dans la RCH 0% dans ci chez les deux sexes.

**Tableau 20:** l'apparition des manifestations dermatologiques selon le sexe.

	Chute des cheveux	Rush/urticaire	Total
<b>Hommes</b>	0	0	5
<b>Femmes</b>	4	0	5

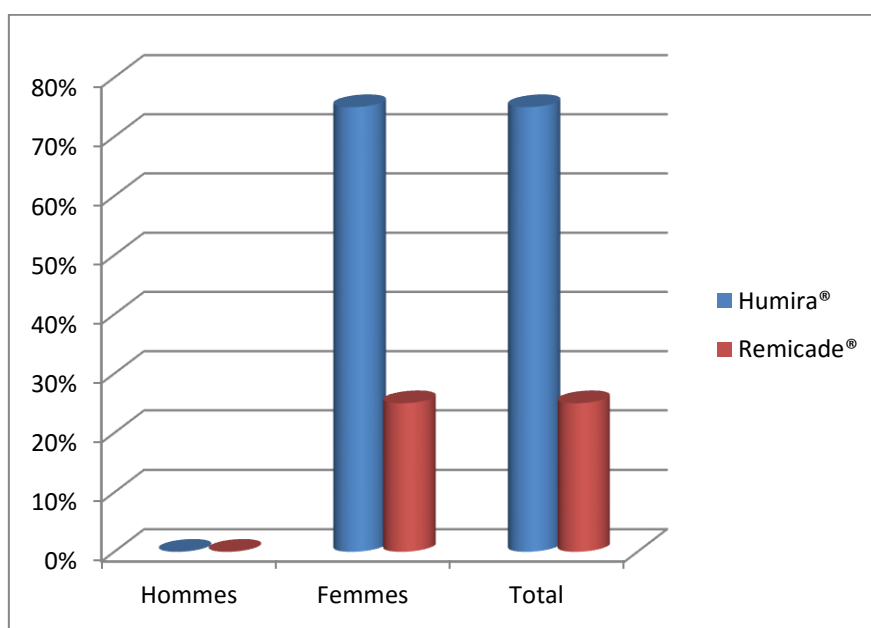


**Figure 37:** l'apparition des manifestations dermatologiques selon le sexe et la maladie.

**VI.9.2.4. Répartition des manifestations dermatologiques en fonction de traitement :**

**Tableau 21:** Apparition Des Manifestations Dermatologiques Selon Le Type De Traitement.

	<b>Humira®</b>	<b>Remicade®</b>
<b>Hommes</b>	0%	0%
<b>Femmes</b>	75%	25%
<b>Total</b>	75%	25%



**Figure 38 :** l'apparition des manifestations dermatologiques selon le sexe et le type de Traitement.

➤ **GESTION DES MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES :**

**- Antihistaminiques:**

- Dexchlorphéniramine cp2mg HISTAGAN®
- Loratadine Cp 10 mg CLARYT1NE®
- Cétirizine Cp 10 mg ZYRTEC®

**- Corticoïdes locaux:**

- Bétaméthasone crème 0,05% DIPROSONE®

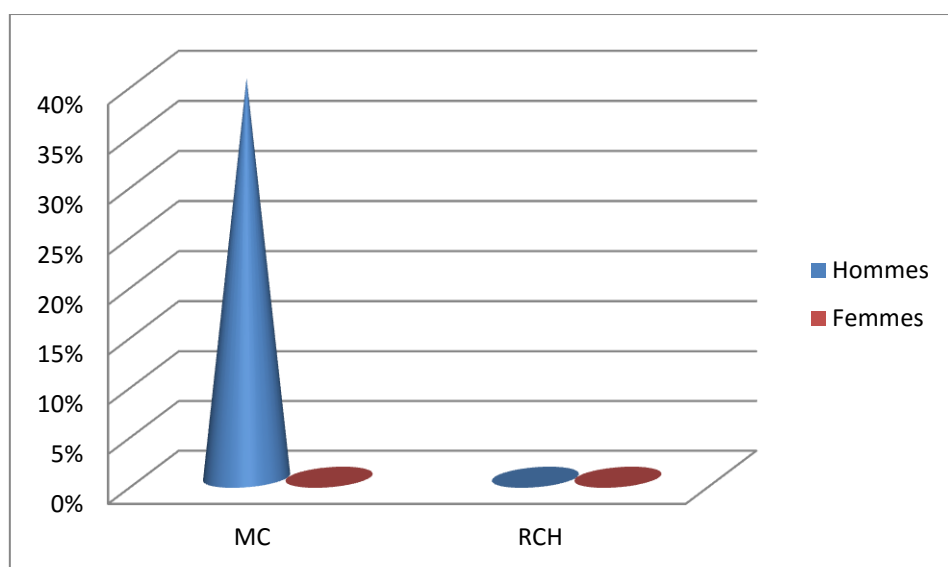
- Hydrocortisone 17-butyrate crème 0,1% LOCOID®.

**VI.9.2.5. Manifestation articulaire et musculaire :**

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

**Tableau 22 :** l'apparition des manifestations articulaires selon le sexe et la maladie.

	MC	RCH	Total
Hommes	2	0	5
Femmes	0	0	5

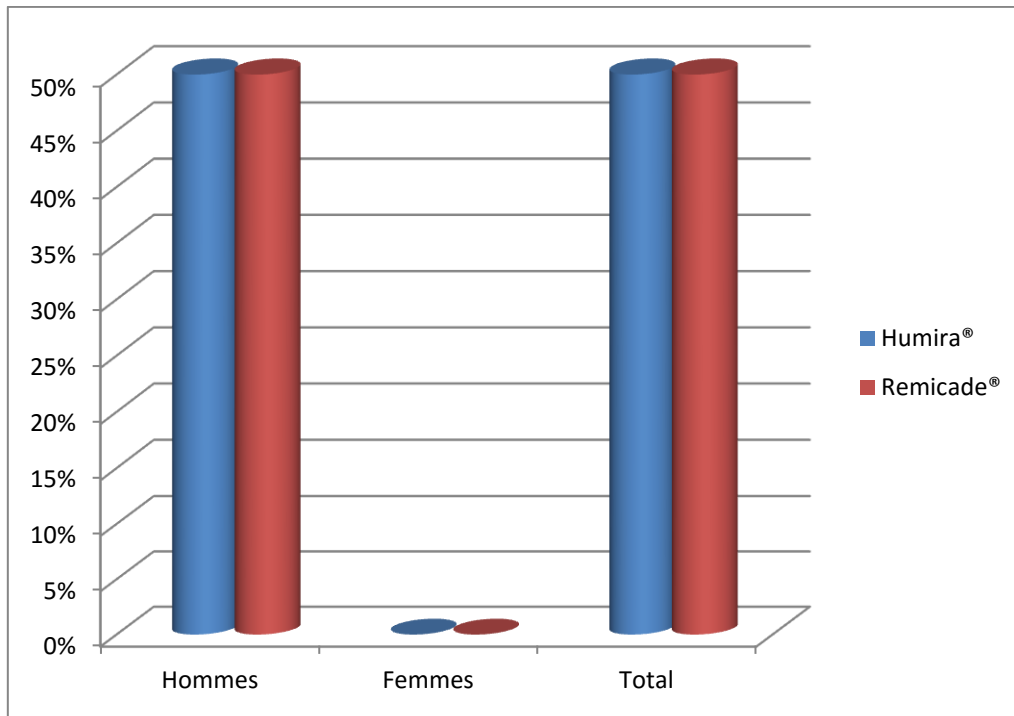


**Figure 39 :** l'apparition des manifestations articulaires selon le sexe et la maladie.

**VI.9.2.6. Répartition des douleurs articulaires en fonction de type de traitement :**

**Tableau23:** l'apparition des manifestations articulaires selon le type de traitement.

	Humira®	Remicade®
Hommes	50%	50%
Femmes	0%	0%
Total	50%	50%



**Figure 40:** l'apparition des manifestations articulaires selon le type de traitement.

➤ **GESTION MANIFESTATION ARTICULAIRE ET MUSCULAIRE :**

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

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

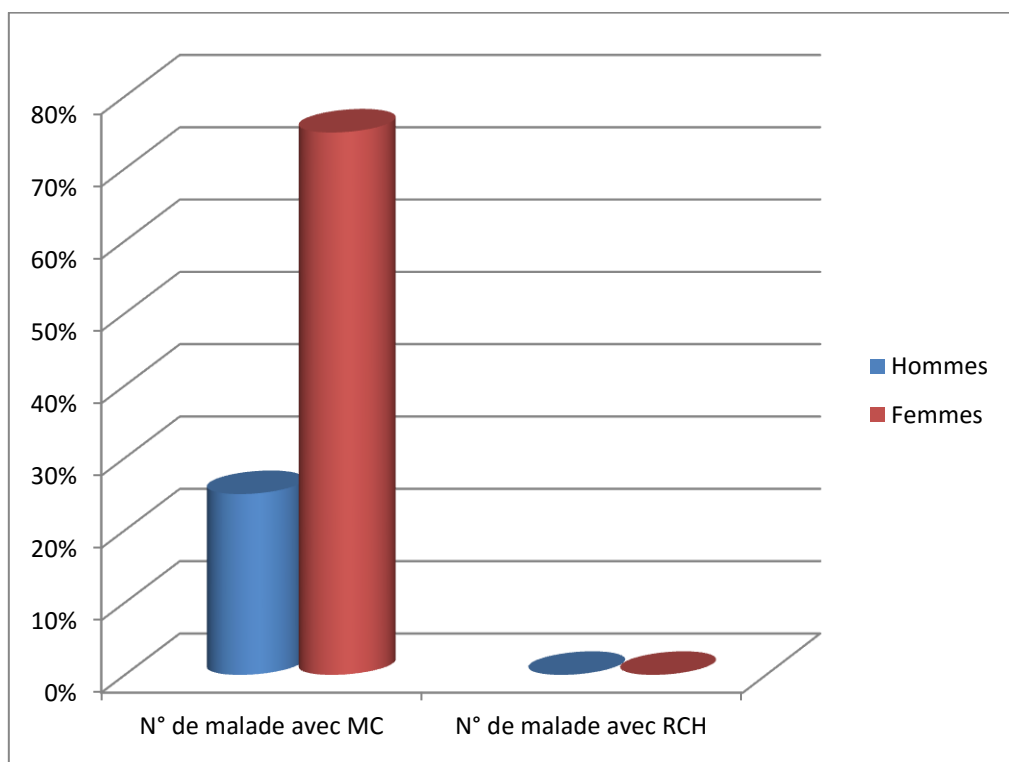
Les douleurs musculaires n'ont nécessité pas un traitement dans aucun des cas.

**VI.9.2.7. Céphalées :**

Dans cette série l'apparition des maux de tête selon la maladie et en fonction de sexe est comme suite : 75% des femmes atteintes de MC et 25 %hommes ; 0% dans RCH chez les deux sexes.

**Tableau 24 :** apparition des maux de tête chez les deux sexes en fonction de type de maladies.

	N° de malade avec MC	N° de malade avec RCH	Total
<b>Hommes</b>	1	0	5
<b>Femmes</b>	3	0	5

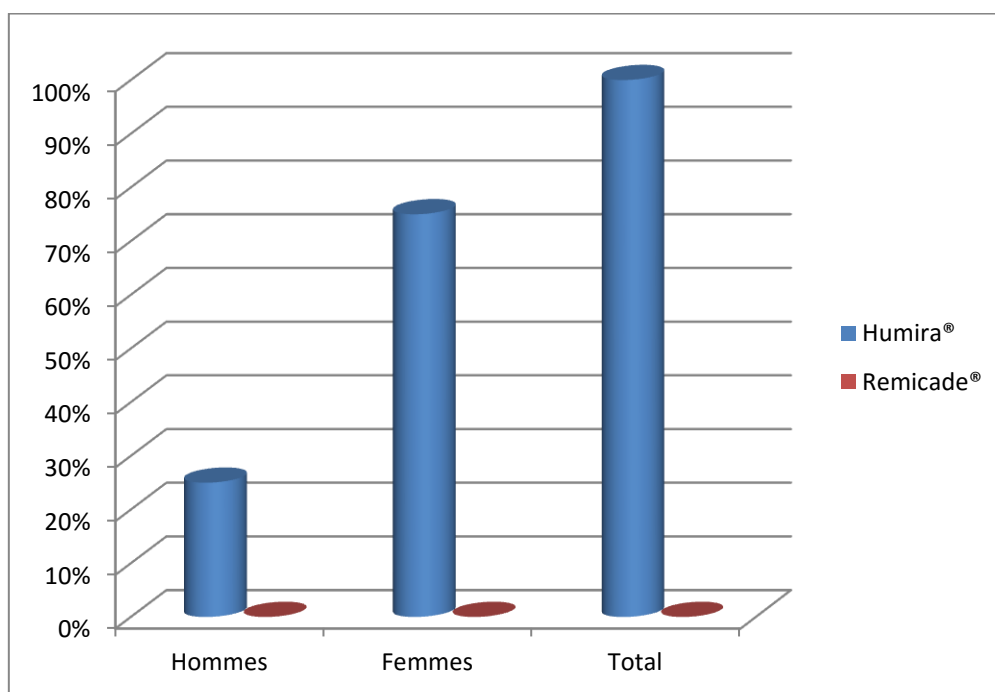


**Figure 41:** apparition des céphalées en fonction de maladies et de sexe.

**VI.9.2.8. Répartition des céphalées en fonction de type de traitement :**

**Tableau 25:** apparition des céphalées en fonction de type de traitement et de sexe.

	<b>Humira®</b>	<b>Remicade®</b>
<b>Hommes</b>	25%	0%
<b>Femmes</b>	75%	0%
<b>Total</b>	100%	0%



**Figure 42:** apparition des céphalées en fonction de type de traitement et de sexe.

Gestion des céphalées:

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

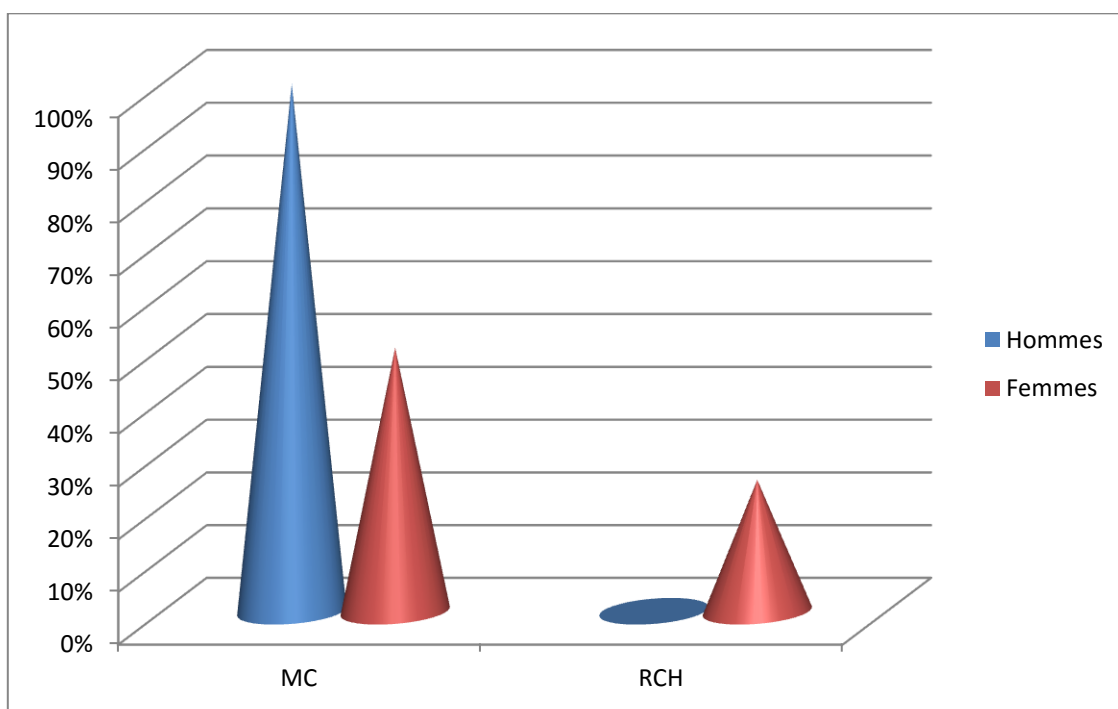
**VI.9.2.9. Nausée et vomissement :**

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

- Dans la MC 50% des femmes et 100 %Des hommes.
- Dans la RCH 25% des femmes et 0 %Des hommes.

**Tableau26:** apparition des nausées et vomissements chez les deux sexes en fonction de type de maladies.

	N° de malade avec MC	N° de malade avec RCH	Total
<b>Hommes</b>	4	0	5
<b>Femmes</b>	2	1	5



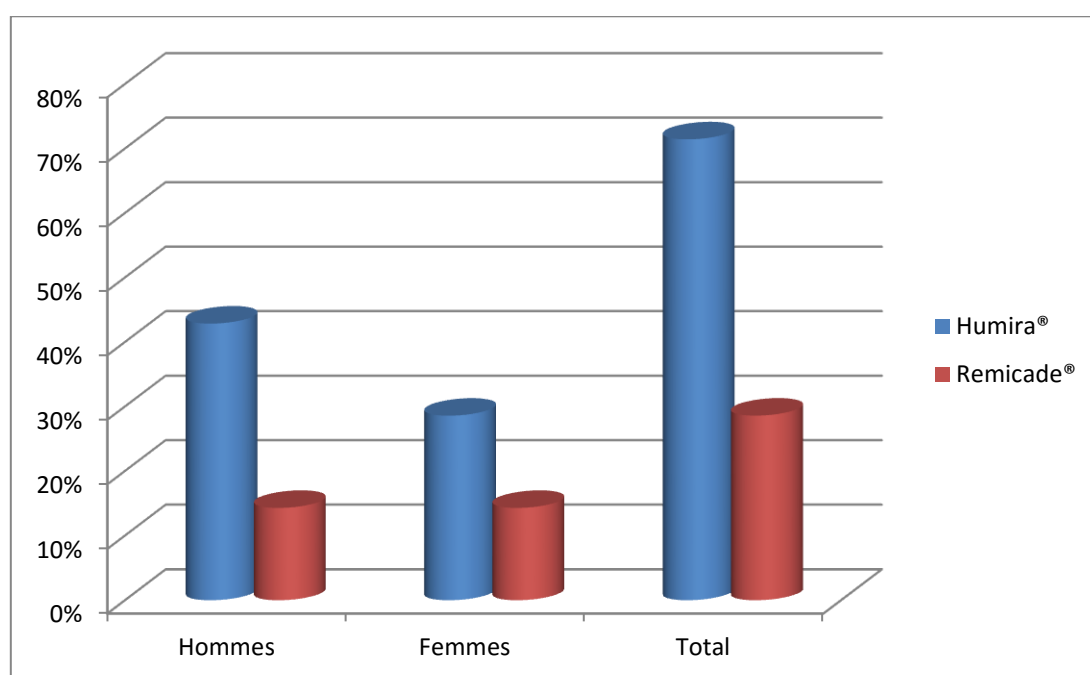
**Figure 43:** apparition des nausées et vomissements en fonction de sexe.



**VI.9.2.10. Répartition des nausées vomissements en fonction de type de traitement :**

**Tableau 27:** apparition des nausées et vomissements chez les deux sexes en fonction de type de traitement.

	<b>Humira®</b>	<b>Remicade®</b>
<b>Hommes</b>	42.85%	14.28%
<b>Femmes</b>	28.57%	14.28%
<b>Total</b>	71.42%	28.58%



**Figure 44:** apparition des nausées et vomissements chez les deux sexes en fonction de type de traitement.

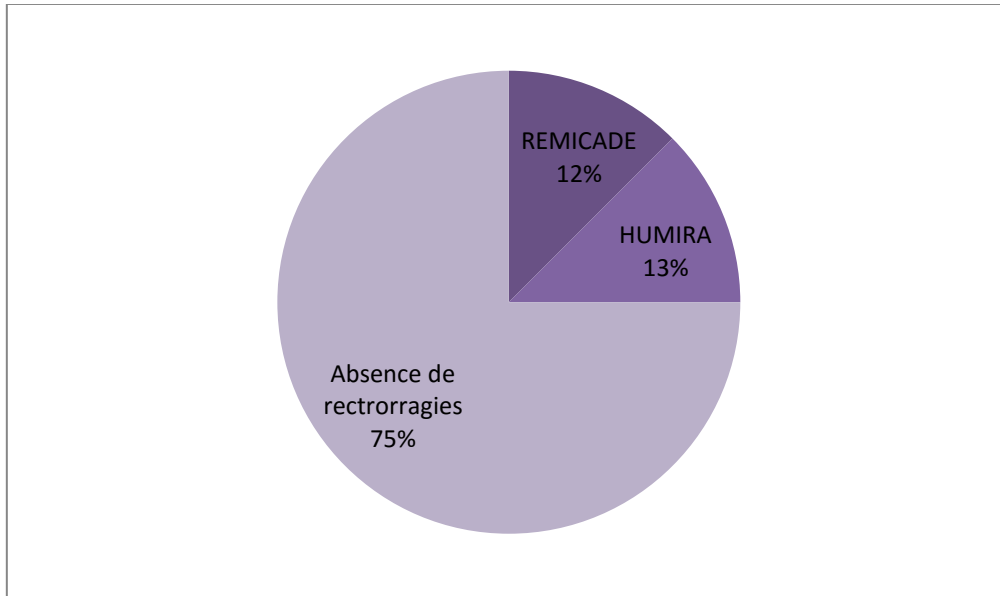
➤ **GESTION DES NAUSEES ET VOMISSEMENTS:**

Si Nausées/Vomissements graves: => Métoclopramide Cp 10 mg PRIMPERAN®,

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

**VI.9.2.11. Rectorragies :**

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



**Figure 45:** apparition des rectorragies chez les patients traités par anti TNFα.

**VI.10. La consommation par années des antiTNFa :**

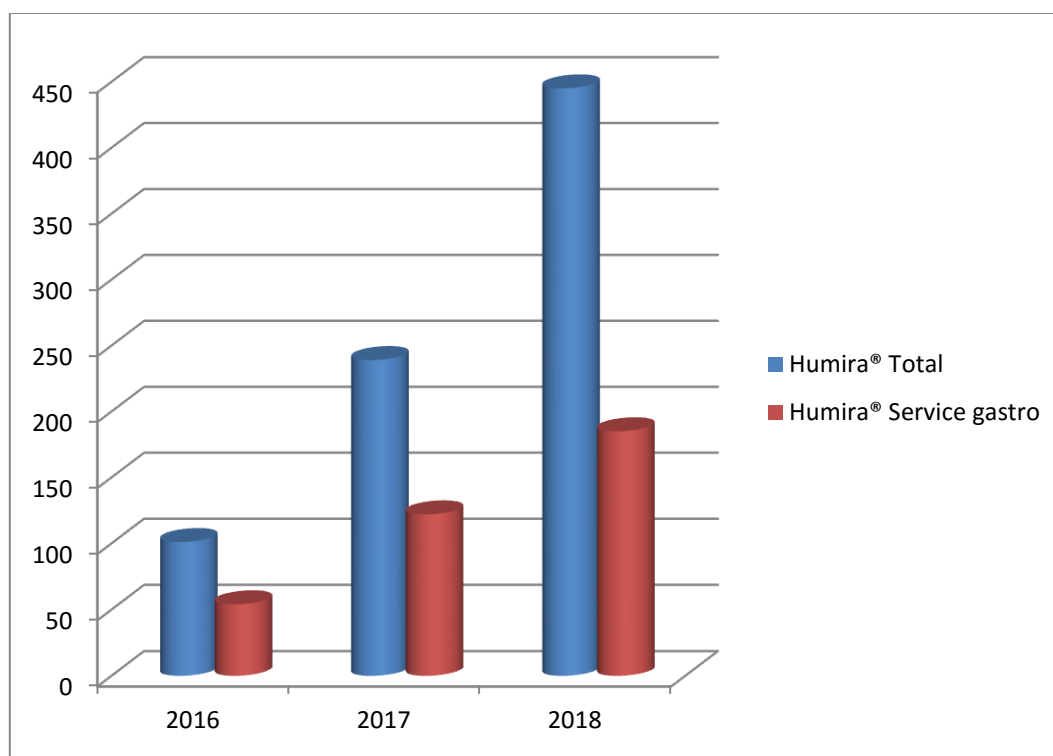
<b>Patient</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>TYPE DE TAITEMENT</b>
<b>N°1</b>		<b>10</b>	<b>27</b>	<b>Humira®</b>
<b>N°2</b>	<b>27</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>Humira®</b>
<b>N°3</b>	<b>27</b>	<b>26</b>	<b>27</b>	<b>Humira®</b>
<b>N°4</b>			<b>7</b>	<b>Humira®</b>
<b>N°5</b>		<b>16</b>	<b>22</b>	<b>Remicade®</b>
<b>N°6</b>		<b>17</b>	<b>27</b>	<b>Humira®</b>
<b>N°7</b>		<b>18</b>	<b>26</b>	<b>Humira®</b>
<b>N°8</b>			<b>18</b>	<b>Humira®</b>
<b>N°9</b>	<b>27</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>Remicade®</b>
<b>N°10</b>		<b>23</b>	<b>29</b>	<b>Humira®</b>

**Tableau28 :** la consommation des antiTNFa par patient à partir de date d'initiation de traitement. (inj/années)

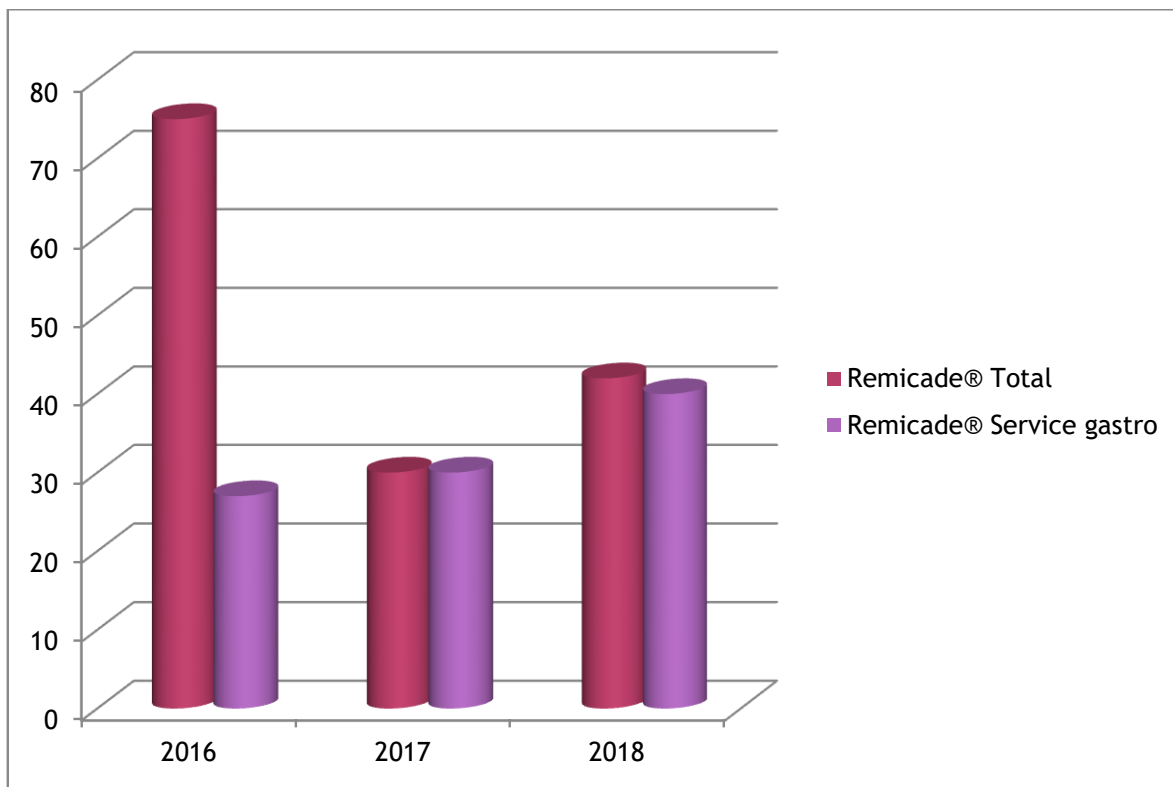
**VI.11. La comparaison entre la quantité des antiTNFa consommée par service d'hépatogastroentérologie et d'autre service par années :**

**Tableau29 :** La comparaison entre la quantité des antiTNFa consommée par service d'hépatogastroentérologie et d'autre service par années.

		2016	2017	2018
<b>Humira®</b>	<b>Total</b>	101	239	445
	<b>Service gastro</b>	54	122	185
<b>Remicade®</b>	<b>Total</b>	75	30	42
	<b>Service gastro</b>	27	30	40



**Figure 46 :** La comparaison entre la quantité d'Humira® consommée par service d'hépatogastroentérologie et d'autre service par années.



**Figure 47 :** La comparaison entre la quantité de Remicade® consommée par service d'hépatogastroentérologie et d'autre service par années.

## VII.DISCUSSION :

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

### 1. La prévalence et l'incidence:

L'incidence, évaluée sur la période 2003–2006, a été estimée, en moyenne, à  $1,49.10^5$ /an et une prévalence de  $22,35.10^5$ /an dans la région d'Alger. Ces résultats traduisent une incidence et une prévalence faibles (72).

### 2. Type de MICI :

Dans notre série on a colligé 10 patients ; avec un seul cas de RCH. Dans l'étude tunisienne M.Ksiaa a trouvé 16 patients soit 100% MC(61). Alors que parmi 69 patients dans l'étude de C.Gragniere et L.Beauberie avait 67 cas de crohn et 2 cas de CI (14). Alors que dans l'étude menée dans le chu de Rouen(75) on trouve que sur 300 patients 71.7% (soit 215) souffre d'une MC ; 78 cas de RCH et 7 cas de CI.

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

### 3. L'âge :

La moyenne d'âge de nos malades était de  $35.2 \pm 15.321$ ans avec des extrêmes allant de 12 à 58 ans. Ces résultats sont approximatives de celles trouvés par M. Chloé (dont l'âge moyen était de  $37 \pm 11$  ans) (60) et De même que celle de M.Ksiaa dont l'âge varie entre [16-60] ans (61).

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

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

### 4. Sexe-ratio :

	Notre étude	M.ksiaa	C. Gragniere, L. Beaugerie
<b>Hommes</b>	<b>50%</b>	<b>56.25%</b>	<b>31.88%</b>
<b>Femmes</b>	<b>50%</b>	<b>43.75%</b>	<b>68.11%</b>

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

Le sexe ratio de la MC dans notre étude est de : 1.25 (5/4).

### **5. Localisation :**

Dans notre série la localisation Iléocolique semble être la localisation de prédilection de la MC avec 60% (dont 33.34% du sexe masculin et 66.66% féminin). Tandis que la localisation Iléo sigmoïdienne elle n'est présente que chez 20% des cas. Dans la série étudiée par M. Chloé il y avait une localisation Iléocolique dans 62% des cas (60). Dans la série étudié par M.Ksiaa: 3 cas (25%) MC colique et 3 cas (25%) MC iléale(61).

### **6. Antécédents familiaux et personnel de MICI des patients :**

La théorie génétique semble possible dans la MC avec 10% des patients de notre série qui ont des antécédents familiaux de MC du premier degré ou du deuxième degré.

Une seule patients atteints de MC soit 10% ont des antécédents chirurgicale (de Type hémicolectomie droite).

### **7. Manifestations extra-digestives :**

Ils concernent 10 patients atteints de MICI (soit 100%), dont 9 patients atteints de MC (soit 90%), et un patient atteint de RCH. Les plus fréquemment retrouvées sont les manifestations hématologique, puis les manifestations articulaire, et les manifestations neurologique.

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

Dans la série de M. Chloé(60) les MED sont présentes dans 1/3 des cas. Ceci dit dans notre étude les MED sont plus importantes et plus compliquées.

### **8. Phénotype de MC :**

Dans cette étude les patients atteints de MC présentaient une pathologie sévère avec un phénotype perforant et/ou inflammatoire dans 90% des cas. Ces atteintes sont plus sévères que dans la population générale des patients porteurs de MC, où les phénotypes sténosant et perforant représentent 13% des patients au moment du diagnostic (60).

La MC évolue au cours du temps, en passant de la forme inflammatoire à la forme sténosante et/ou perforante. Les patients inclus dans cette étude présente le plus souvent des formes modèrent, ce qui explique les résultats retrouvés en termes de gravité moins de la pathologie.

### 9. manifestation ano-périnéales :

Les lésions ano-périnéales (LAP) sont une complication fréquente de la MC. Les dossiers patients étudiés ont révélés des LAP chez 9 patients atteints de MC (soit 90%) le plus souvent avec des fistules chez 5 (soit 50% :5F). Des ulcérations anales ont été décrites chez 2 patients (soit 20% = 2 femmes), un fissure chez 1 patients soit 10%(1H) et des hémorroïdes chez 30% des cas. M. Ksiaa trouve une atteinte périnéale dans 20% des cas (72) alors que M. Chloé en trouve 44% (60).

Ces résultats nous montrent que les LAP sont présents chez le sexe féminin plus que le masculin et que tous les hommes dans notre étude ont des fissures.

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

### 10. Type de traitement :

Nos malades ont bénéficié des antiTNF $\alpha$  après un suivie correct de tous les autres thérapies selon les recommandations internationales. Ce qui fait que tous les patients de notre série passent, par voie systémique, à 100% par :

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

Dans notre étude on a pris 20% des cas sous infliximab et 80% sous adalimumab.

L'infliximab est le premier anti TNF $\alpha$  utilisé avec une proportion de 74% (60)

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

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

Dans notre série, les indications de l'anti-TNF $\alpha$  sont de plus en plus la cortico-dépendance (avec 70% des cas soit 7 malades) ; par contre les fistules est de moindre indication.

L'étude tunisienne de M. Ksiaa a comme indications des anti TNF $\alpha$  (61) :

Infliximab	Adalimumab
8 cas échec Imurel	1 cas échec Imurel
3 cas de corticorésistance	1cas toxicité pancréatique
1 cas de toxicité hépatique	
1 cas aplasie médullaire	



## 12. Evolution de maladie sous anti-TNF $\alpha$ :

Dans notre série 90 % des patients traités par anti TNF $\alpha$  ont eu une amélioration favorable de leurs maladie ; cette amélioration se présente par : arrêt de diarrhée, prise de poids et disparition des douleurs. une patient soit 10% ont eu une fermeture complète des fistules.

➤ Dans l'étude tunisienne e M.Ksiaa : 4 patients sous infliximab avaient une rechute après 8 mois ce qui a conduit à un traitement chirurgical et 1 cas sous Adalimumab présentait une poussée grave précoce après 4 mois de traitement (61) .

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

La reprise de l'infliximab chez des patients déjà traités par infliximab semble être une option thérapeutique efficace(14)

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

- 75% des malades ont une réponse favorable
- Les cas ayant la corticodépendance comme indication vue une amélioration après la 3eme perfusion .
- Les patients présentant des LAP (fistules) 10/15 avaient une réponse positive : 8 cas diminution du nombre de fistules, 2 cas fermeture après la 2e ou la 3e perfusion.
- 2 cas de persistance des fistules précédentes • 3 cas de réapparition des fistules dans les 4 mois(63).

➤ Selon l'étude de M.ALLEZ :

- Le taux de rechute à un an de traitement est de l'ordre de 50%.
- Les principaux facteurs prédictifs de rechute dans la MC sont :
  - L'absence de cicatrisation muqueuse
  - Augmentation du taux de CRP et calprotectine fécale. (57)

## 13. L'évolution de l'inflammation :

Le taux de CRP suivit chez un cas de notre série monte qu'au bout de 15 j et après la première injection celles-ci se normalisent.

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

#### **14. Les effets indésirables liés à l'anti TNF alpha :**

Les anti TNF $\alpha$  semblent pas dénué d'effets secondaires parce que 8 (80%) patients ont présenté des manifestations bien qu'ils soient bénins nous les avons recensées. La notification des effets indésirables a été faite d'après l'étude des dossiers patients, selon les faits rapportés par les patients lors de l'anamnèse avant chaque nouvelle perfusion. Les effets indésirables sous traitement ont été rapportés quelle que soit la pathologie pour laquelle les patients sont traités.

Les hommes semblent présenter comme EI des céphalées et des atteint hépatique ; tandis que 1/3 des femmes présentes des céphalées et les autres présentes des effets multiples. On a remarqué aussi que le sexe féminin présente plus d'EI que le sexe masculin.

Ces EI sont essentiellement dermatologiques (éruptions cutanées locales, chutes des cheveux...) et hématologique. Les cas de myalgies, asthénie et douleurs articulaires sont moins fréquents et concernent 20% des patients. Cependant ces symptômes sont difficiles à distinguer des manifestations de la pathologie elle-même. Des épisodes d'infections virales ou bactériennes pendant l'inter cure ont été rapportés par 50% surtout les femmes des patients traités. Ces épisodes ont régressé spontanément ou sous antibiothérapie.

Un Décès est survenu après la 2e perfusion d'infliximab, selon l'étude tunisienne de M.Serguini et S.Karoui. (63)

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

##### **14.1. Effet hématologique :**

Dans notre série, on a signalé la présence marquée de l'anémie chez nos malades (50%); avec une prédominance chez les femmes (60%).

##### **14.2. L'infection :**

Dans notre série on a 4 cas d'infection soit 40% tous sont des femmes (de type fongique ou bactériennes) qui a régressé spontanément ou sous antibiothérapie.

Une étude faite par la mayo clinique trouve 41/500 cas qui ont développé une pneumopathie, septicémie, abcès abdominal et ano périnéal avec 4 décès. Et 11 cas d'infections et 2 décès pour l'étude faite par Stockholm. (20)

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

### 14.3. Manifestation dermatologiques :

Quatre patients inclus dans l'étude (soit 40%) ont manifesté des effets indésirables dermatologiques sous traitement par biothérapie, avec une proportion plus importante chez les femmes 100% que chez les hommes qui est nul.

Humira® semble être la source des manifestations dermatologiques à 75% chez les femmes.

Par contre :

- L'étude publiée dans la Tunisie médicale 2009 ne trouve qu'un seul cas de rash cutané après la 1ère perfusion(63).
- Parmi 206 patients 22% développent des signes cutanés essentiellement eczéma, psoriasis, pustules palmoplantaires dont 75% étaient traités par infliximab Atteinte des plis, chute des cheveux, chez les malades de Crohn sous infliximab
- Les rash cutanés sont plus fréquents chez les femmes dans l'étude de D. Laharie .
- Dans le GETAID : une série de 85 cas (69 MC) ont développé une dermatose paradoxale sévère induite par anti TNF $\alpha$  dont 73% étaient des femmes qui avaient des antécédents personnels et familiaux de dermatoses inflammatoires(20).

### 14.4. Manifestation articulaire et musculaire:

Les douleurs articulaires et musculaires sont trouvés chez 2 cas soit 20% dans notre travail ; représentés essentiellement par Les myalgies, asthénie et douleurs articulaires par contre :

- M. Serguini et S.Karoui trouvent un seul cas dans leur série (63)
- 21 cas (1.6%) ont présenté des manifestations articulaires dont 62% sont de sexe féminin. pour la série de D. Laharie (20)

Cependant ces symptômes sont difficiles à distinguer des manifestations de la pathologie elle-même. Les deux types de biothérapie inclus dans notre étude provoquent à des proportions égales des douleurs articulaires.

### 14.5. Les céphalées :

Quatre patients disent qu'ils souffrent de céphalées après l'injection du traitement. Elles sont présentes avec un sexe ratio (H/F) de 0.33 pour les malades de Crohn; et absence chez la malade de la RCH.

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

On remarque que tous les patients qui ont présenté les céphalées traités par Humira®.

**14.6. Nausée et vomissement :**

Sept patients (soit 70%) se plaignent de nausées et de vomissements, notre résultat semble être très élevé par rapport à l'étude de Anne-Flore MARTIN 1.9% cas possède de nausées vomissements (3). Cela peut être dû au nombre très réduit de notre série.

Dans cette série d'étude l'apparition des nausées et vomissements chez les malades de Crohn se présente avec un sexe ratio (H/F) de 2 ; et présent chez la malade de la RCH.

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

On remarque que 71.42% des patients traités par Humira® se plaignent de nausées et vomissement ; tandis que Remicade® provoque seulement 28.58% d'effets.

**14.7. Les rectorragies :**

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

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

**15. La consommation par années des antiTNFa :**

Dans notre étude et après l'analyse des fiche de stock des anti TNFa ; on a trouvé que la consommation de Humira® dans service hépato- gastro entérologie réduit par rapport aux autre service 41.57% en 2018 ; par contre pour Remicade® 100% au service hépato- gastro entérologie en 2018.

### VIII. Conclusion de thèse :

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

- 1) L'évolution de la maladie de Crohn est très souvent imprévisible et sa morbidité est lourde.
- 2) L'Algérie a une incidence faible suite au gradient nord-sud.
- 3) L'essor des biothérapies a représenté une avancée thérapeutique majeure dans le traitement médicamenteux des formes sévères de MICI.
- 4) Le recours à la biothérapie est très rencontré chez les malades atteints de Crohn que ceux atteints de RCH.
- 5) Les résultats confirment que les MICI en général sont l'apanage de l'adulte jeune.
- 6) Les femmes sont plus sujettes aux formes compliquées.
- 7) La localisation Iléo-colique semble être la localisation de prédilection de la MC.
- 8) Il existe des formes familiales de MICI.
- 9) Les manifestations extradiigestives sont très fréquentes.
- 10) Les formes inflammatoires de la maladie de Crohn sont fréquentes avec souvent des LAP.
- 11) Les principaux facteurs prédictifs de rechute dans la MC sont :
  - L'absence de cicatrisation muqueuse
  - Augmentation du taux de CRP.
- 12) Les anti TNF $\alpha$  semblent être une très bonne thérapeutique touchant l'inflammation des malades.
- 13) Les principaux résultats de cette étude en termes d'efficacité de la biothérapie ont montré que 90% des patients atteints de MC sont répondeurs au traitement d'entretien par infliximab ou adalimumab.
- 14) Si l'efficacité et la tolérance des anti TNF sont actuellement bien démontrées, de nombreuses questions restent toujours en suspens (durée du traitement, associations médicamenteuses, stratégies thérapeutiques...)
- 15) L'évaluation de la tolérance de la biothérapie, par un recueil ouvert des effets indésirables a montré que 80% des patients étaient concernés.
- 16) Les femmes sont plus sujettes aux complications hématologiques.
- 17) Le risque infectieux est à surveiller par des bilans réguliers.
- 18) Les manifestations dermatologiques sont l'apanage des femmes.

- 19) Les céphalées apparaissent dans les 24H après l'injection, et persistent au maximum 48H.
- 20) Les manifestations digestives sont plus marquées dans notre travail plus fréquent par traitement médical.
- 21) Les effets indésirables sont en général d'intensités différentes mais restent simples dans leur prise en charge.

## IX. Recommandations :

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

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

Pour terminer, nous dirons :

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

Pour cela, il est nécessaire de faire :

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



## REFERENCES :

- 1) **A.Balamane, N.Smail, A.Benhabyles**  
Quelques Données Epidémiologiques De La Maladie De Crohn A Alger Les 25 Et 26 Septembre 2013.
- 2) **Abderrahim Oussalah, Laurent Peyrin-Biroulet ;**  
What Are Therapeutic Goals For Ibd En 2009 Hépto-Gastro, 2009.
- 3) **Anne-Flore Martin**  
These Presentee Pour L'obtention Du Titre De Docteur En Pharmacie Place Des Biothérapies Dans La Prise En Charge Des Mici 2009.
- 4) **Antoine Cortot ; Jean-Frédéric Colombel ; Corinne Gower-Rousseau**  
Epidémiologie Et Génétique Des Maladies Inflammatoires Cryptogénétiques De L'intestin 1993.
- 5) **Antonio Lopez-Sanroman**  
The Concept Of Mucosal Healing In Ulcerative Colitis: Time And Reasons For A Reappraisal .Gastroenterology And Hepatology Department And Universidad De Alcalá, Hospital Ramon Y Cajal, Madrid, Spain.(2016).
- 6) **A.Bourreille, D. Constantini**  
Post'u (2012) Utilisation Des Anticorps Anti-Tnf-A Dans La Prise En Charge Des Patients Atteints De Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (Mici) 2012.
- 7) **Abrege D'hepto-Gastro-Entrologie- 2ème Edition Octobre 2012 Chapitre 8 :**  
Item 118 - Maladie De Crohn Et Recto-Colite Hémmorragique.
- 8) **Abrege D'hepto-Gastro-Enterologie Et De Chirurgie Digestive 3ème Edition . Septembre 2015**  
**Chapitre 18 :** Item 279 Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin Chez L'adulte Et L'enfant.
- 9) **Agence Française De Sécurité Sanitaire Des Produits De Santé**  
Référentiels De Bon Usage Anti-Tnfs Infliximab Etanercept Adalimumab 2012.
- 10) **Agnès Senéjoux,**  
La Prise En Charge Des Lésions Ano-Périnéales Au Cours De La Maladie De Crohn La Lettre De L'hépto-Gastroentérologue.
- 11) **Association Des Collèges Des Enseignants D'immunologie Des Universités De Langue Française ; Item 118 :** Maladie De Crohn Et Rectocolite Hémmorragique, Module 8(Poly-Immunologie) ; 2010
- 12) **Bouhnik Y, Rambaud Jc, Marteau P Et Al**  
Les Corticoïdes Les Mici : La Maladie De Crohn Et La Rch 2009.
- 13) **Caspersen, S. Et Al. Infliximab For Inflammatory Bowel Disease In Denmark 1999–2005:** Clinical Outcome And Follow-Up Evaluation Of Malignancy And Mortality. Clin. Gastroenterol. Hepatol. (2008).
- 14) **C. Gragniere, L. Beaugerie. Jfhd Mars 2014 .**Paris Reprise De L'infliximab Après Echecs Successifs De L'infliximab Et Adalimumab Dans Les Mc.

- 15) **Cofer, Collège Français Des Enseignants En Rhumatologie ;Module 8**  
**Item 174 :** Prescriptions Et Surveillance Des Anti-Inflammatoires Stéroïdiens Et Non Stéroïdiens 2011.
- 16) **Comprendre Les Maladies Inflammatoires De L'intestin (Mii)**  
**Www.Cdhf.Com**
- 17) **Corinne Gower-Rousseau ;**  
Epidémiologie Des Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin En France: Apport Du Registre Epimad 2012.
- 18) **Dre S. Paiano ; Www.Immunologie-Allergologie-Paiano.Ch Juin 2012**  
Les Immunosuppresseurs 2012
- 19) **Dignass, A. Et Al. Second European Evidence-Based Consensus On The Diagnosis And Management Of Ulcerative Colitis Part 2: Current Management. J. Crohn's Colitis (2012).**
- 20) **D. Laharie :** Tolérance Aux Biothérapies 2013.
- 21) **Docteur Laurent Peyrin-Biroulet :** Indications, Effets Indésirables Des Anti-Tnfa Et Mesures Preventives .  
**[https://Docplayer.Fr/11674504-Indications-Effets-Indesirables-Des-Anti-Tnf-Et-Mesures-Preventives.Html](https://docplayer.fr/11674504-Indications-Effets-Indesirables-Des-Anti-Tnf-Et-Mesures-Preventives.html)**
- 22) **Dominique Larrey**  
Hepatotoxicite Des Immunosuppresseurs Conduite Diagnostique 2007.
- 23) **Docteur Martine Duclos :** Les Dangers Des Corticoïdes 2006.
- 24) **Dr Bruno Laviolle :** Les Anti-Inflammatoires Stéroïdiens 2007.
- 25) **Dr Cabasset Uf :** Affections Digestives ; Les Pathologies En Digestif Maladie Inflammatoires Chroniques De L'intestin (Mici) ,2007.
- 26) **Dr. Charles :** Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales: Une Approche Globale .Juin 2009 (**congrée**).
- 27) **Dr Jean-Daniel Baillargeon La Maladie De Crohn Passeportsanté 2018.**  
**Disponible Sur :**  
[https://Www.Passeportsante.Net/Fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?Doc=Maladie\\_Crohn\\_Pm#P71\\_6903](https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?Doc=Maladie_Crohn_Pm#P71_6903)
- 28) **Dr Xavier Puéchal ;**  
Parcoursde Bon Usage Anti-Tnfguide A L'usage Des Professionnels De Santé 2008 .
- 29) **E. Louis :** Quinzeans D'anti-Tnf Dans La Maladie De Crohn : Comment Tirer Le Meilleur De Cette Révolution Thérapeutique.
- 30) **F. Carbonnel :** Les Facteurs D'environnement Au Cours Des Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin, Mars 2013 .
- 31) **Fiches Du Getaid Pour Le Traitement Des Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin. L'infliximab ; 2009.**

- 32) **Faut-Il Associer Un Immunosuppresseur A Un Anti-Tnf ? –Fmc-Hge.**  
Avalable At: [Http://Www.Fmcgastro.Org/Textes-Postus/Postu-2014/Faut-Il-Associer-Un-Immunosuppresseur-A-Un-Anti-Tnf/](http://Www.Fmcgastro.Org/Textes-Postus/Postu-2014/Faut-Il-Associer-Un-Immunosuppresseur-A-Un-Anti-Tnf/)
- 33) **Gérard Schénowitz.**  
Les Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin Livret D'information 2008.
- 34) **Getaid Les Corticoïdes, Fiche D'information, 2016.**
- 35) **Getaid Les Dérivés Aminosalicylés, Fiche D'information, 2016.**
- 36) **G. Gay ,F. Granel , D. Regent :** Manifestations Extra-Intestinales Des Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin (Mici).
- 37) **Guillaume Bonnaud :** Hegel Vol. Ii N° 3 – 2012 Les Situations Difficiles De Tolérance Sous Anti-Tnf, 2012 .
- 38) **Has. Fiche D'information Therapeutique - Humira. 1–7 (2012).**
- 39) **Haute Autorité De Santé Commission De La Transparence** Remicade 100 Mg, Poudre Pour Solution A Diluer Pour Perfusion Boîte De 1 Flacon 2012.
- 40) **Haute Autorité De Santé Fiche D'information Thérapeutique Humira** Laboratoire Abbvie 2012.
- 41) **Haute Autorité De Santé Guide Affection De Longue Durée Maladie De Crohn Mai 2008.**
- 42) **Haute Autorité De Santé ; Maladie De Crohn, Guide - Affection De Longue Durée, 2008.**
- 43) **Haute Autorité De Santé ; Rectocolite Hémorragique Evolutive ; Guide - Affection De Longue Durée, 2008.**
- 44) **[Http://Www.Admed.Com](http://Www.Admed.Com)**  
Dosages Des Immunosuppresseurs Par Méthode Lc-Ms/Ms 2011.
- 45) **I.Damouche ; N.Boumansour ; H.Boukhari ; K.Reguieg ; R.Tedjani ; N.Midoun**  
Aspects Epidémiologiques De La Maladie De Crohn Dans La Région De L'oranie, Algérie.
- 46) **Inserm. Anticorps Monoclonal. Avalable At:**  
[Https://Www.Inserm.Fr/Dossiers-D-Information/Anticorps-Monoclonal](https://Www.Inserm.Fr/Dossiers-D-Information/Anticorps-Monoclonal)
- 47) **Jantchou P, Monnet E, Carbonnel F :**Les Facteurs D'environnement Dans La Maladie De Crohn Et La Rectocolite Hémorragique (Tabac Et Appendicectomie Exclue). Juin 2006.
- 48) **J. Coelho, P. Marteau :** Place Des 5-Asa Dans Le Traitement Des Maladies Inflammatoires Cryptogénétiques De L'intestin Post'u (2009).
- 49) **Jean Sibilia ; Christelle :** Sordetles Biotherapies : Des Immunotherapies Ciblees Dans Les Affections Inflammatoires ; 2004 .
- 50) **Kawai T, Cosimi Ab, Spitzer Tr, Tolkoff-Rubin N, Suthanthiran M, Et Coll.**

- Optimisation Des Traitements Immunosuppresseurs Transplantation D'organes – Quelles Voies De Recherche 2010.
- 51) **Kirchgesner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R** : Therapeutic Management Of Inflammatory Bowel Disease In Real-Life Practice In The Current Era Of Anti-Tnf Agents: Analysis Of The French Administrative Health Databases 2009-2014.  
[https://www.researchgate.net/publication/295082320\\_Description\\_De\\_La\\_Prise\\_En\\_Charge\\_Des\\_Patients\\_Atteints\\_De\\_Maladies\\_Chroniques\\_Inflammatoires\\_Intestinales\\_Mici\\_En\\_France\\_Depuis\\_2009\\_A\\_Partir\\_Des\\_Donnees\\_Du\\_Sniiram](https://www.researchgate.net/publication/295082320_Description_De_La_Prise_En_Charge_Des_Patients_Atteints_De_Maladies_Chroniques_Inflammatoires_Intestinales_Mici_En_France_Depuis_2009_A_Partir_Des_Donnees_Du_Sniiram)
- 52) **La Recto-Colite Hémorragique Encyclopédie Orphanet Grand Public** : [www.orpha.net/data/patho/pub/fr/rectocolitehemorragique-frfrpub34v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/pub/fr/rectocolitehemorragique-frfrpub34v01.pdf) | Août 2010.
- 53) **L. Beaugerie** : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (Mici) : Quelle Place Pour Les Traitements Conventionnels 2008.
- 54) **L'engagement D'abbott En Immunologie Humira® (Adalimumab), Le 1er Anti-Tnfα 100% Humain Recombinant Permet Une Rémission Rapide Et Durable De La Maladie De Crohn Communiqué De Presse, Rungis 10 Janvier 2008** .
- 55) **Le Moniteur Des Pharmacies** : Pathogenèse Des Maladies Inflammatoires Chroniques De L ' Intestin. (2017).
- 56) **Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (Mici). Item 118 En 2004.**
- 57) **M. Allez** : Comment Prendre En Charge Un Malade En Perte De Réponse Aux Anti Tnfα Sge Hopital Saint Louis Fmc-Hge Mars 2014.
- 58) **Marc A Sidler, Dominique C Belli, Christian P Braegger** : Les Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin Vues Par Le Pédiatre 2007.
- 59) **Mathurin Kowo, David Laharie ; Les Salicylés** : Quoi De Neuf En 2008 Mini- Revue, 2008.
- 60) **Melchior Chloé** : Etude Rétrospective De L'efficacité Des Traitements Anti-Tnfα Et Des Stratégies D'optimisation Dans Les Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin These Pour Le Doctorat En Medecine 2013.
- 61) **M. Ksiao** : Chu Sahloul Tunisie Etude Tunisienne Publiée Au 17e Congrès National Mars 2013.
- 62) **Mouna Tamzaourte, Ikram Errabih, Hayat Krami, Fadlouallah Maha, Lahmiri Maria, Nadia Benzoubeir, Laaziza Ouazzani, Ahmed Sefiani, Houria Ouazzani**  
Service D'hépatogastroentérologie «B», Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina, Rabat, Maroc, Service De Génétique Médicale, Centre Nationale D'hygiène, Rabat, Maroc ; Mutation Du Gène Nod2 Chez Les Patients Marocains Atteints De

- La Maladie De Crohn: Prévalence, Etude Génotypique Et Corrélation Au Phénotype De La Maladie .
- 63) **M. Serguini, S.Karoui** : Traitement De La Mc Par Infliximab A Propos De 20 Cas. La Tunisie Médicale 2009.
- 64) **Naspghan (North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition)** La Maladie Intestinale Inflammatoire Et La Nutrition, 2010.
- 65) **Notice Humira 20 Mg, Solution Injectable En Seringue Préremplie.**
- 66) **Patrick Faure** :Mici Mémo Vaccinations Et Mici Sous Immunosuppresseurs 2010.
- 67) **Patrick Faure** ; Manifestations Et Complications Extra Digestives Dans Les Mici Mémo Décembre 2012.
- 68) **Ph. Marteau, R. Jian** :Immunosuppresseurs Et Mici : Quand Et Comment Les Débuter 2009.
- 69) **Pierre Desreumaux, Directeur De L'unité Inserm 995 (Lille), Equipe "Maladies Inflammatoires Digestives : Physiopathologie Et Développement De Cibles Thérapeutiques"**. Les Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin (Mici) 2010.
- 70) **Prévention Des Complications De La Corticothérapie Générale Dans Les Pemphigus De L'adulte :Catherine Prost Squarcioni Centre De Références Maladies Rares Net-Dbai-Idf Hôpital Saint Louis Et Hôpital Avicenne.**
- 71) **Professeur Jacques Fournet .Corpus Médical– Faculté De Médecine De Grenoble** [Http://Www-Sante.Ujf-Grenoble.Fr/Sante/](http://Www-Sante.Ujf-Grenoble.Fr/Sante/) Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin (118) Avril 2003.
- 72) **Professeur Saadi Berkane** : La Maladie De Crohn, Pathologie, Symptômes, Diagnostics Et Moyens Préventifs Santé Mag ; 2012.
- 73) **Résumé Des Caractéristiques Du Produit Humira.**
- 74) **Résumé Des Caractéristiques Du Produit Remicade.**
- 75) **Thao Pham, Hervé Bachelez** : Bilan Pré-Thérapeutique Fiches Pratiques 2014.
- 76) **Vernier G, Cortot A, Gower-Rousseau C, Salomez J-L, Colombel Jf.** Épidémiologie Et Facteurs De Risque Des Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin. Rev Prat. 2005.
- 77) **Vidal - Remicade 100 Mg Pdre P Sol Diluer P Perf - Posologie Et Mode D'administration. Available At :** [Https://Www.Vidal.Fr/Medicament/Remicade\\_100\\_Mg\\_Pdre\\_P\\_Sol\\_Diluer\\_P\\_Perf-14286-Posologie\\_Et\\_Mode\\_D\\_Administration.Htm](https://Www.Vidal.Fr/Medicament/Remicade_100_Mg_Pdre_P_Sol_Diluer_P_Perf-14286-Posologie_Et_Mode_D_Administration.Htm).
- 78) **Vincent Goëb, Marc Ardizzon, Laurent Arnaud, Jérôme Avouac, Athan Baillet , Alexandre Belot, Béatrice Bouvard, Pascal Coquerelle, Sabrina Dadoun, Alain Diguët, David Launay, Danielle Lebouc, Pierre Loulergue,**

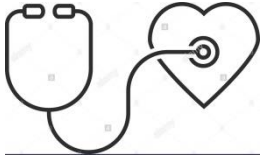
**Sophie Mahy, Pascal Mestat, Gaël Mouterde, Benjamin Terrier , Coralie Varoquier, Mathieu Verdet, Xavier Puéchal, Jean Sibilia.**

**79) Xavier Puéchal, Emmanuelle Dernis :**

Parcours Bon Usage Anti Tnf Alpha Guide A L'usage Des Professionnels De Santé Prenant En Charge Des Patients Traités Par Anti Tnf Alpha, 2012.

**80) Xavier Roblin :** Prise En Charge Thérapeutique Des Mici : Menu Fixe Ou A` La Carte Hépto-Gastro, numéro special, 2009.

**ANNEXE 1 : FICHE D'EXPLOITATION**



*Service De Hépatogastroentérologie -Blida*



**Grille de recueil des données des patients atteints de MICI**

N° :.....

Sexe de patient :.....  
 L'Age de patient :.....

Ancienneté de la maladie :.....  
 Type de MICI :.....  
 Date de diagnostic :.....  
 L'Age de diagnostic :.....

**Localisation:**

- oestro-gastroduodénale :
  - Jéjunum :  proximal  distal
  - Iléon :  proximal  distal
  - Colon :  caecum,  sigmoïde,  rectum,  droit,  transverse,  gauche
- ano-périnéale :
  - Ulcération ;  sténose ;  fistules
- Phénotype :
  - sténosant  perforant  inflammatoire  mixte

**Tares Médicales :**

.....  
 .....

**Tares Chirurgicales :**

.....  
 .....

**Manifestation extra digestive :** oui .  Non

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

**Manifestations ano-périnéales :**

- Fissures ; fistules ; hémorroïdes ; abcès .

**ATCD familiaux :**

.....

.....  
**ATCD personnels :**  
 .....  
 .....

**THERAPEUTIQUE ET SUIVI :**

1. Initiation du traitement par anti-TNF  
 Indications : Cortico-dépendance  ; fistules  ; pas de réponse sur immunosuppresseurs  ; autres  .....  
 Anti-TNF : .....  
 Date d'initiation : ...../...../.....  
 Schéma thérapeutique : .....  
 Durée : .....  
 Posologie : .....

2. Evolution :

- Fermeture des fistules
- Amélioration de la maladie

3. EI :  oui  non

Lesquels (s) :

.....  
 .....

4. Complications :

.....  
 .....

5. Traitement associé pour MICI :  oui  non

Lequel(s) : .....  
 .....

Date de début : ...../...../.....

Dose : .....

EI :  oui  non

Lequel(s) : .....  
 .....

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

Lequel(s) : .....

Date de début : ...../...../.....

Dose : .....

EI :  oui  non

Lequel(s) : .....  
 .....

7. surveillance :

Date : .....

Hb : ..... dg/L ; PIQ : .....

GB : ..... ; GR : .....

Vs : .....

CRP : .....

Glycémie : .....

Protides : .....

Albumine : .....

Transaminases :

TGO : ..... ; TGP : .....



## ANNEXE 2 : CHECK-LIST SYSTEMATIQUE DES ANTECEDENTS

### Check list

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

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

Références :

1. JF Rahter et al. European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis 2009;3(2):67-91
2. Résumé des caractéristiques du produit Rémtcade®.
3. Résumé des caractéristiques du produit Humira®.
4. Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNFalpha. AFFSAPS (juillet 2005).
5. Test de détection de la production d'IFNγ pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Haute Autorité de santé/Service évaluation des actes professionnels/Décembre 2006.
6. Recommandation concernant la grippe H1N1 au cours des MICI (10 Novembre 2009). GETAID/SNFGE.
7. Actualisation de l'avis relatif aux recommandations sur l'utilisation des vaccins pandémiques dirigés contre le virus grippal A(H1N1)v. 28 Octobre 2009; Haut Conseil de la santé publique.
8. www.lecrat.org

Avril 2010

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



NOM :  
DATE :

**CDAI**

(Fiche de calcul médecin, à remplir à partir du questionnaire patient sur les 7 jours précédents)

Date du 1<sup>er</sup> jour de recueil [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

1 : Nombre de selles liquides ou très molles	[ ] [ ] [ ] [ ]	x2 = [ ] [ ] [ ] [ ]
2 : Douleurs abdominales (0= aucune ; 1= légères ; 2= moyennes ; 3= intenses)	[ ] [ ] [ ] [ ]	x5 = [ ] [ ] [ ] [ ]
3 : Bien être général (0= bon ; 1= moyen ; 2= médiocre ; 3= mauvais ; 4= très mauvais)	[ ] [ ] [ ] [ ]	x7 = [ ] [ ] [ ] [ ]
4 : Autre élément lié à la maladie (Compter 1 pour chaque élément présent (à souligner)) Anémie, anxiété Ovaires, tumeur Stomatite aphteuse Syndrome nauséux, syndrome péronéolombaire Perte > 30% dans la dernière semaine Pneum, fièvre anale, stéatorrhée, stéatorrhée Juvénilité	[ ] [ ]	x20 = [ ] [ ] [ ] [ ]
5 : Prise d'antidiarrhéiques (0 : non, 1 : oui)	[ ] [ ]	x4 = [ ] [ ] [ ] [ ]
6 : Masse abdominale (0 : non, 2 : douteuse, 5 : certaine)	[ ] [ ]	x10 = [ ] [ ] [ ] [ ]
7 : Hématoctrite : [ ] [ ] [ ] %		
Ajouter ou soustraire selon le signe :	Hommes : 47-Hbc= [ ] [ ] [ ] [ ]	x5 = [ ] [ ] [ ] [ ]
	Femmes : 42-Hbc= [ ] [ ] [ ] [ ]	
8 : Poids :		
Poids théorique [ ] [ ] [ ] [ ] - Poids actuel = [ ] [ ] [ ] [ ]	x100 = [ ] [ ] [ ] [ ]	x1 = [ ] [ ] [ ] [ ]
Poids théorique [ ] [ ] [ ] [ ]		

**TOTAL**

**CDAI= [ ] [ ] [ ] [ ]**

## RESUME :

Les MICI sont des pathologies digestives chroniques, fréquentes, graves et invalidantes représentées par la maladie de Crohn, la RCH et. L'objectif de notre travail a été de déterminer de manière prospective le devenir des patients suivis pour une MICI sous anti-TNF (anticorps monoclonaux chimériques) au EPH DE BLIDA , et d'analyser l'efficacité et les risques de ces traitements représentés essentiellement par L'infliximab et l'adalimumab, qui font partie depuis quelques années de l'arsenal thérapeutique des MICI. Les anti TNF sont en fait un traitement de seconde ligne de la maladie, puisqu'ils sont indiqués dans des situations particulières telles que les formes réfractaires aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs et les formes fistulisantes. Ils sont des médicaments relativement récents, coûteux, disponible en Algérie depuis 2004. Leurs effets secondaires sont de mieux en mieux connus. Le principal est représenté par la possibilité de la réactivation d'une tuberculose latente; ce point étant très important à considérer en Algérie, en raison de l'endémicité de la tuberculose dans notre pays. Notre étude a été réalisée sur une dizaine de patients et l'efficacité des anti-TNF a été prouvée dans 70% des cas. Les effets indésirables sont retrouvés chez 90% des patients, mais d'innocuité faible n'obligeant pas à interrompre le traitement.

**Mots-clés :** MICI- Anti-TNF- infliximab- adalimumab- maladie de crohn-rectocolite hémorragique

## SUMMARY:

IBD is a Common, serious and disabling chronic digestive disease, represented by Crohn's disease, ulcerative colitis and. The aim of our study was to prospectively determine the outcome of patients followed for an IBD under anti -TNF ( chimeric monoclonal antibody) at the Hospital of Blida and analyze the effectiveness and risks of these treatments represented essentially by infliximab and adalimumab , which are part of the past few years the armamentarium of IBD. Anti TNF are actually a second-line treatment of the disease, they are listed in special situations such as refractory to corticosteroids and immunosuppressive forms and ulceratives forms. They are relatively new drugs, expensive, available in Algeria since 2004. Their side effects are better known. The principal is represented by the possibility of reactivation of latent tuberculosis; this is very important to consider in Algeria, because of the endemicity of tuberculosis in our country. Our study was performed on ten patients and the efficacy of anti -TNF was demonstrated in 70 % of cases. Adverse effects were found in 90% of patients, but low safety not requiring discontinuing the treatment.

**Keywords:** IBD, Anti-TNF, infliximab, adalimumab, Crohn's disease, ulcerative colitis,

## ملخص.

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

الهدف من دراستنا هو تحديد فعالية و مخاطر العلاجات البيولوجية والتي تتمثل في اينفليكسيماب و اداليموماب للحد من هاذو النوع من الأمراض في مستشفى إبراهيم ترشين بالبليدة. مضادات تيناف الفا هي في الواقع علاج المستوى الثاني من المرضى فهيا عقاقير جديدة نسبيا و مكلفة و متاحة في الجزائر منذ 2004 أثارها الجانبية معروفة نسبيا حيث يتمثل الخطر الرئيسي في إمكانية تنشيط السل الكامنة و هذا مهم جدا بسبب توطن مرض السل في بلادنا.

لقد أجرينا الدراسات على عشرة مرضى ولقد اظهر الدواء فعاليته في اغلب الحالات.