



**HAL**  
open science

## Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI : étude rétrospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par infliximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008

Anne-Flore Martin, Aline Troillard

### ► To cite this version:

Anne-Flore Martin, Aline Troillard. Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI : étude rétrospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par infliximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008. Sciences pharmaceutiques. 2009. dumas-00592360

**HAL Id: dumas-00592360**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592360v1>

Submitted on 12 May 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2009

N°

**Place des biothérapies dans la prise en charge  
des MICI :**

**Etude rétrospective évaluant le profil et le type de prise en charge des  
patients traités par infliximab (efficacité et tolérance)  
au CHU de Grenoble de 2000 à 2008.**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE  
DOCTEUR EN PHARMACIE

**DIPLÔME D'ETAT**

Anne-Flore MARTIN

Née le 25/02/1984 à BOURGOIN-JALLIEU

Aline TROILLARD

Née le 14/04/1983 à SAINT MARTIN D'HERES

Thèse soutenue publiquement à la faculté de Pharmacie de Grenoble  
Le 1<sup>er</sup> Décembre 2009

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Dr ALLENET Benoît (Président de thèse)

Dr BAUDRANT-BOGA Magalie (Directeur de thèse)

Pr BONAZ Bruno

Dr MATHIEU Nicolas



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

UNIVERSITE  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT  
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2009-2010

**MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 32)**

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

UNIVERSITE  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



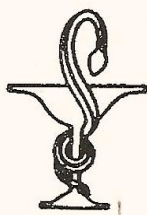
ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 5)

ATER	ELAZZOUZI Samira	Pharmacie Galénique
ATER	SHEIKH HASSAN Amhed	Pharmacie Galénique
ATER	MAS Marie	Anglais Master ISM
ATER	ROSSI Caroline	Anglais Master ISM
ATER	SAPIN Emilie	Physiologie Pharmacologie

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

UNIVERSITE  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



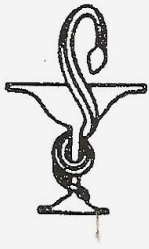
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT  
Vice-Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

**Année 2009-2010**

**PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)**

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (GREPI – TIMC)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

UNIVERSITE  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



**PROFESSEUR EMERITE (N=1)**

FAVIER

Alain

**PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=2)**

RIEU  
TROUILLER

Isabelle  
Patrice

Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)  
Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

**PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N=1)**

GAUCHARD

Pierre Alexis

Chimie (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot  
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel  
PRAG : Professeur Agrégé  
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions



# REMERCIEMENTS

*Au Docteur Benoît ALLENET*, Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier, pôle Pharmacie, Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble & UFR de Pharmacie, Université Joseph Fourier, pour sa disponibilité et pour avoir accepté d'assurer la présidence du jury.

*Au Docteur Magalie BAUDRANT-BOGA*, Praticien Hospitalier contractuel, pôle Pharmacie et Digidune, Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble, pour son soutien et sa présence attentive tout au long de l'élaboration de cette thèse.

*Au Professeur Bruno BONAZ*, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalo-Universitaire de Grenoble & UFR de Médecine, Université Joseph Fourier, pour le partage de ses connaissances et son intérêt pour cette étude.

*Au Docteur Nicolas MATHIEU*, Praticien Hospitalier, Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble, pour sa disponibilité et pour avoir accepté d'être membre du jury.

# LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

**4-ASA** : Para-aminosalicylate de sodium  
**5-ASA** : Acide-5-aminosalicylique  
**Ac** : Anticorps  
**ADA** : Adalimumab  
**AFSSAPS** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé  
**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien  
**AMM** : Autorisation de mise sur le marché  
**AP-1** : Activator protein 1  
**ASCA** : Anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*  
**ATU** : Autorisation temporaire d'utilisation  
**BCG** : Bacille de Calmette et Guérin  
**BK** : Bacille de Koch  
**CDAI** : Crohn's disease activity index  
**CHU** : Centre hospital-universitaire  
**CI** : Colite indéterminée  
**CMV** : Cytomégalovirus  
**CSP** : Cholangite sclérosante primitive  
**Fab** : Fraction antigen binding  
**Fc** : Fraction cristallisable  
**GM-CSF** : Granulocyte macrophage colony stimulating factor  
**GR** : Glucocorticoïdes  
**HGPRT** : Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase  
**IL** : Interleukine  
**MC** : Maladie de Crohn  
**HPV** : *Papilloma* virus humain  
**IDR** : Intra-dermoréaction  
**IFX** : Infliximab  
**IgG** : Immunoglobuline  
**IL** : Interleukine  
**IM** : Intra-musculaire  
**IV** : Intra-veineuse  
**LAP** : Lésions ano-périnéales  
**MED** : Manifestations extra-digestives  
**MICI** : Maladies inflammatoires chroniques intestinales  
**NFκB** : Nuclear factor kappa B  
**NYHA** : New York heart association  
**pANCA** : Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies  
**PUI** : Pharmacie à usage intérieure  
**RCUH** : Rectocolite ulcéro-hémorragique  
**SPA** : Spondylarthrite rhumatoïde ankylosante



**TCR** : Récepteur à l'antigène  
**TDM** : Tomodensitométrie  
**TGF**: Transforming growth factor  
**TH** : (lymphocyte) T helper  
**TMPT** : Thiopurine S-méthyltransférase  
**TNF** : Tumor necrosis factor  
**VGM** : Volume globulaire moyen

# LISTE DES FIGURES, SCHEMAS et TABLEAUX

## Figures :

Figure 1 : la sulfasalazine.....	35
Figure 2 : l'olsalazine.....	36
Figure 3 : la mésalazine .....	37
Figure 4 : le 4-ASA.....	38
Figure 5 : l'azathioprine.....	46
Figure 6 : le 6-mercaptopurine.....	46
Figure 7 : la 6-thioguanine.....	48
Figure 8 : les anti-TNF $\alpha$ .....	53

## Schémas :

Schéma 1 : Répartition des patients en fonction de leur pathologie .....	82
Schéma 2 : Répartition des sexes en fonction du type de pathologie .....	83
Schéma 3 : Age médian des patients au moment du diagnostic, en fonction du type de pathologie .....	84
Schéma 4 : Ancienneté médiane de la maladie : de la date du diagnostic au 1 <sup>er</sup> octobre 2008, en fonction du type de pathologie.....	85
Schéma 5 : Antécédents familiaux de MICI (MC et RCUH confondues), en fonction du type de pathologie.....	86
Schéma 6 : Antécédents chirurgicaux des patients en fonction du type de pathologie .....	87
Schéma 7 : Antécédent d'appendicectomie en fonction du type de pathologie.....	88
Schéma 8 : Antécédent de tabagisme actif et passif des patients en fonction du type de pathologie .....	89
Schéma 9 : Atteinte osseuse des patients en fonction du type de pathologie .....	90
Schéma 10 : Différentes manifestations extra-digestives en fonction du type de pathologie..	91
Schéma 11 : Phénotype des patients atteints de MC.....	93
Schéma 12 : Fréquence des complications ano-périnéales chez les patients atteints de MC ..	94
Schéma 13 : Présence d'auto-anticorps pANCA chez les patients en fonction du type de pathologie .....	95
Schéma 14 : Présence d'auto-anticorps ASCA chez les patients en fonction du type de pathologie .....	96
Schéma 15 : Récapitulatif des traitements suivis avant l'introduction des anti-TNF $\alpha$ .....	100
Schéma 16 : Récapitulatif de l'introduction respective des médicaments immunosuppresseurs et anti-TNF $\alpha$ à partir de la date du diagnostic en fonction du type de pathologie.....	102
Schéma 17 : Récapitulatif de l'instauration de traitements « à la demande » .....	104
Schéma 18 : Récapitulatif de l'instauration des traitements d'induction.....	107

Schéma 19 : Récapitulatif des traitements d'entretien.....	109
Schéma 20 : Récapitulatif des motifs d'arrêt du traitement d'entretien par infliximab.....	113
Schéma 21 : Récapitulatif de l'efficacité du traitement par infliximab en fonction du type de pathologie au 1 <sup>er</sup> Octobre 2008.....	120
Schéma 22 : Récapitulatif des différents schémas d'administration réalisés au cours de l'étude en fonction du type de pathologie.....	121
Schéma 23 : Maintien ou arrêt et motifs d'arrêt de l'infliximab suite à une modification du schéma d'administration en fonction du type de pathologie.....	123
Schéma 24 : Patients ayant repris une corticothérapie sous traitement par anti-TNF $\alpha$ .....	128

## **Tableaux :**

Tableau 1 : Signes cliniques et pathologiques comparatifs de la maladie de Crohn et de la recto-colite-ulcéro-hémorragique.....	23-24
Tableau 2 : Carences et pathologies induites par la dénutrition chronique .....	27
Tableau 3 : Diagnostic différentiel d'une MICI : Autres causes possibles de colites .....	29-30
Tableau 4 : Contre-indications absolues et relatives aux anti-TNF $\alpha$ .....	62
Tableau 5 : Ensemble des manifestations extra-digestives présentées par les patients .....	92
Tableau 6 : Récapitulatif des traitements suivis avant l'introduction des anti-TNF $\alpha$ .....	99
Tableau 7 : Amélioration clinique des patients atteints de MC, sous traitement par infliximab au 01/10/2008, selon l'indice d'Harvey-Bradshaw .....	116
Tableau 8 : Amélioration clinique des patients atteints de MC, sous traitement par infliximab seul ou en association avec un immunosuppresseur au 01/10/2008, selon l'indice d'Harvey-Bradshaw .....	117
Tableau 9 : Amélioration clinique des patients atteints de RCUH, sous traitement par infliximab au 01/10/2008, selon l'indice clinique de Rachmilewitz clinique .....	118
Tableau 10 : Amélioration clinique des patients atteints de CI, sous traitement par infliximab au 01/10/2008, selon l'indice d'Harvey-Bradshaw .....	119
Tableau 11 : Récapitulatif des traitements par adalimumab en fonction de motif d'introduction .....	127
Tableau 12 : Effets indésirables rapportés par les patients atteints de MICI traités par infliximab .....	130

# TABLE DES MATIERES

Liste des enseignants de l'UFR de Pharmacie de Grenoble .....	2
Remerciements .....	6
Listes des principales abréviations .....	7
Liste des figures, schémas et tableaux .....	9
Table des matières .....	11
Introduction .....	13

## **Titre 1 – Données scientifiques, cliniques et pharmaceutiques**

Chapitre 1 : Description des MICI .....	14
1-1. Présentation des MICI.....	14
1-2. Epidémiologie .....	16
1-3. Etiologie .....	17
1-4. Physiopathologie .....	20
1-5. Manifestations extra-intestinales.....	24
1-6. Cancers et MICI.....	28
1-7. Diagnostic des MICI .....	29
Chapitre 2 : Prise en charge des MICI .....	31
2-1. Critères de choix thérapeutique.....	31
2-2. Traitement médical .....	33
2-2.1. Dérivés salicylés .....	34
2-2.2. Glucocorticoïdes. ....	40
2-2.3. Immunosuppresseurs .....	45
2-2.4. Biothérapies : Anticorps anti-TNF $\alpha$ .....	52
2-2.5. Autres médicaments utilisés au cours des MICI.....	71
2-2.6. Traitements symptomatiques .....	72
2-3. Traitement chirurgical .....	74

## **Titre 2 – Etude rétrospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par infliximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008.**

Chapitre 1 : Introduction de l'étude clinique .....	79
Chapitre 2 : Patients et méthodes .....	80
2-1. Conduite générale de l'étude.....	80
2-2. Expression des résultats .....	81
Chapitre 3 : Résultats .....	82
3-1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients .....	82
3-2. Types de traitements antérieurs.....	98
3-3. Traitement par infliximab .....	102
3-3.1. Types de schémas de traitement par infliximab .....	102
3-3.2. Efficacité du traitement par infliximab .....	114
3-3.3. Echappement au traitement par infliximab .....	120
3-4. Tolérance au traitement par infliximab .....	128
Chapitre 4 : Discussion des résultats.....	131
Conclusion. ....	136
Bibliographie .....	138
Annexes .....	147
Serment de Galien .....	152
Résumé.....	153

# INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales restent encore peu connues du grand public malgré une augmentation rapide de leur incidence au cours des cinquante dernières années. Elles affectent actuellement le quotidien de plus de 200 000 personnes en France. Ces pathologies touchent des patients jeunes, elles peuvent être graves et particulièrement invalidantes. Leur étiologie, leur physiopathologie et leur traitement font l'objet d'études nombreuses.

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif. Dans ce contexte, l'essor récent des biothérapies a considérablement modifié la prise en charge de ces pathologies. L'infliximab, premier anti-TNF $\alpha$  indiqué dans le traitement des MICI, représente le médicament anti-TNF $\alpha$  le plus largement utilisé dans les MICI. Il fait l'objet de nombreuses études cliniques de par le monde, afin de préciser sa tolérance et son efficacité ainsi que sa place dans la stratégie thérapeutique.

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

Dans un deuxième temps, nous présenterons notre étude rétrospective menée sur 206 patients atteints de MICI et traités par infliximab au CHU de Grenoble. Après une description des données démographiques et cliniques des patients, nous nous intéresserons à leurs parcours thérapeutiques antérieurs, au traitement par infliximab et la place actuelle de l'infliximab dans la stratégie thérapeutique.

Nous tenterons ensuite d'évaluer l'efficacité au traitement, et d'exposer les choix thérapeutiques en cas d'échec au traitement par infliximab. Enfin, nous exposerons les effets indésirables répertoriés et tenterons d'évaluer la tolérance au traitement par infliximab.

# **Titre 1 – Données scientifiques, cliniques et pharmaceutiques**

---

## **Chapitre 1 - Les MICI**

---

### **1-1. Présentation des MICI**

Le terme de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) désigne des affections caractérisées par des lésions inflammatoires chroniques au niveau du tractus digestif.

L'origine des MICI reste actuellement indéterminée, certainement multifactorielle (facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires), et faisant intervenir des mécanismes physiopathologiques complexes. Le type de lésions observées dans ces pathologies intestinales et leurs localisations anatomiques sont variées ce qui rend leur diagnostic et leur classification parfois difficiles.

Le terme de MICI regroupe deux principales entités, la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH). Ces maladies se rejoignent par leur caractère chronique marqué par une évolution en poussées symptomatiques de gravité variable, cédant parfois spontanément ou dans la majeure partie des cas sous traitement, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. La période, le rythme de survenue, l'intensité des poussées sont peu prévisibles et propres à chaque patient. Certaines formes graves de MICI peuvent évoluer de manière chronique active, se manifestant par une période de poussée prolongée malgré une prise en charge thérapeutique de la pathologie.



La MC et la RCUH se différencient principalement par le siège de leurs lésions. En outre, dans la MC l'atteinte de la muqueuse digestive est transpariétale alors que dans la RCUH l'atteinte est plus superficielle.

Les lésions de MC peuvent atteindre l'ensemble du tractus digestif, de la muqueuse buccale à l'anus. Elles touchent, de manière simultanée ou successive, un ou plusieurs segments du tube digestif. Les lésions sont habituellement segmentaires, asymétriques et séparées par des intervalles de muqueuse saine. La classification de Vienne permet de distinguer les différentes localisations anatomiques de la MC. Au moment du diagnostic, l'iléon terminal est la région la plus fréquemment touchée (47 % des cas), puis le côlon (28 % des cas) et l'iléo-côlon (21 % des cas). A l'inverse, les atteintes de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal ne concernent que très peu de patients (3 % des cas).<sup>1</sup>

D'autre part, la classification de Vienne décrit également plusieurs comportements possibles de la MC, nommés phénotypes. Le phénotype inflammatoire, le plus répandu, concerne 70 % des porteurs de MC. Chez 17 % des patients, la pathologie se manifeste avec un phénotype sténosant, formant des zones de sténoses et de fibroses, siégeant surtout au niveau de l'intestin grêle.

Le troisième phénotype de la MC est la forme perforante, concernant 13 % des porteurs de MICI, et caractérisée par la présence d'abcès et de fistules généralement à localisation ano-périnéales et parfois entéro-cutanées, entéro-entérales, entéro-vaginales ou entéro-vésicales.<sup>2</sup>

Concernant la RCUH, les lésions se présentent sous forme d'une inflammation régulière et continue, sans intervalles de zones saines. L'atteinte progresse de manière antérograde, à point de départ rectal dans 95 % des cas. Globalement, lors du diagnostic on retrouve 30 % de proctite (seul le rectum est touché), 50 % de formes colites gauches et 15 % de formes pancolites (atteinte de l'ensemble du rectum et du côlon).<sup>3</sup>

Chez certains patients présentant une localisation rectocolique des lésions, un diagnostic de premier abord peut être difficile à réaliser, on parle alors de colite indéterminée (5% des cas). Seule l'évolution de la pathologie permettra de différencier une MC d'une RCUH.

## **1-2. Epidémiologie**

La MC a été découverte par un chirurgien allemand, Wilhelm Fabry en 1623<sup>4</sup>, puis la pathologie a été décrite par le docteur américain Burill B. Crohn en 1932<sup>5</sup> dont le nom a été retenu pour désigner la maladie.

La RCUH a été décrite pour la première fois en 1859, en Angleterre, par le docteur Samuel Wilks, qui l'a dénommée « colite idiopathique » par opposition à la dysenterie bacillaire, pathologie bien plus répandue à l'époque.<sup>6</sup>

Les MICI sont des pathologies qui touchent essentiellement les pays du monde occidental. L'Amérique du nord et l'Europe du nord sont les régions présentant la plus grande prévalence. La prévalence des deux pathologies confondues est estimée à 70 à 150 cas pour 100 000 habitants. Dans les pays en voie de développement, la prévalence des MICI reste beaucoup plus faible, mais leur incidence augmente très fortement.<sup>7</sup> Cette répartition géographique non figée laisse supposer un lien entre ces pathologies et le mode de vie des patients.

En Europe, l'incidence des MICI varie de manière importante selon les pays. On remarque un gradient Nord-Sud qui tend à s'estomper au fil des années. L'incidence et la prévalence de la MC sont généralement plus faibles que celles de la RCUH. La France et la Belgique font exception en Europe, avec un nombre de patients porteurs de MC supérieur à celui de RCUH.

En France, les données du registre EPIMAD (registre des MICI du Nord-Ouest de la France) indiquent une incidence standardisée moyenne annuelle de la MC de 5,6/100 000, alors que celle de la RCUH est de 3,7/100 000.<sup>8</sup> Globalement, il est dit qu'un français sur mille a un risque de présenter une MICI.

Les MICI touchent généralement des sujets jeunes. Le pic d'occurrence est situé entre 15 et 35 ans. Cependant, ces affections peuvent se manifester à tous les âges. Elles affectent les deux sexes, avec un sexe ratio en faveur des femmes pour la MC (0,8) et, à l'inverse, en faveur des hommes pour la RCUH (1,3).

### **1-3. Etiologie**

La physiopathologie des MICI reste encore mal connue, faisant intervenir des anomalies de la réponse immune et inflammatoire, des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement.

Le mécanisme physiopathologique commun aux MICI repose sur l'inflammation chronique de la muqueuse intestinale. L'activité du système immunitaire intestinal est excessive au cours de ces maladies. Actuellement on pense qu'il y aurait une augmentation de la perméabilité intestinale, permettant l'envahissement de la muqueuse par des agents exogènes, contenus dans la lumière intestinale. Les cellules immunocompétentes sont ainsi stimulées au contact des agents exogènes, contenus dans la lumière intestinale, et induisent la fabrication accrue de cytokines pro-inflammatoires. Les lymphocytes de la muqueuse, essentiellement les lymphocytes T, produisent des cytokines en excès (IL2 et IFN $\gamma$ ) et les macrophages synthétisent en quantité accrue des médiateurs pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF $\alpha$ , prostaglandines, leucotriènes, facteurs d'activation plaquettaire). La maladie de Crohn est un modèle TH1-TH17 et la RCUH est de type TH2 : les cellules immunitaires innées (cellules dendritiques) contrôlent l'activité d'un ou plusieurs types de cellules T différenciées et agressives, qui sécrètent de très nombreuses cytokines spécifiques de classe (cellules T helper [TH1, TH2, ou TH17]) qui entraînent le déclenchement de maladies ressemblant à une maladie de Crohn (cytokines de type 1 et 17) ou à une colite ulcéreuse humaine (cytokines de type 2).<sup>9</sup> Ces médiateurs de l'inflammation seraient à l'origine des dommages tissulaires observés au niveau de la muqueuse digestive et de la pérennisation de la réaction inflammatoire.

- **Une origine génétique ?**

Les études épidémiologiques ont montré que les MICI affectent préférentiellement des patients de type caucasien, avec une incidence 3 à 6 fois supérieure chez ceux d'origine juive. Le siège des lésions, le phénotype de la maladie et les complications extra-digestives diffèrent également selon l'ethnie d'appartenance des patients.<sup>10</sup> En 2001, deux études génétiques sur les patients caucasiens porteurs de MC ont mis en évidence des mutations d'un premier gène de susceptibilité CARD-15/NOD2 situé sur le chromosome 16, qui semblent associées à une atteinte iléale, fibro-sclérosante de la pathologie.<sup>11,12</sup> Cette mutation est la plus fréquemment retrouvée puisqu'elle concerne environ 20 à 30 % des patients atteints de MC.<sup>12</sup> D'autres chromosomes sont probablement impliqués dans la MC, notamment les chromosomes 3, 7 et 12.

De la même manière plusieurs marqueurs génétiques ont été mis en évidence dans la RCUH. C'est pour cela qu'on considère les MICI comme des maladies plurigéniques.

Les MICI ne sont pas des pathologies héréditaires au sens propre, mais il existe une agrégation familiale. En effet, les patients souffrant de MICI ont un parent du premier degré atteint de l'une des pathologies dans 5 à 23 % des cas.<sup>13</sup> Des publications portant sur l'étude de patients jumeaux monozygotes ont montré une concordance de 37 % dans le cas de la MC et de 10 % dans la RCUH.<sup>14</sup>

Une vulnérabilité génétique contribue au développement d'une MICI. Ceci est d'autant plus marqué dans la MC que dans la RCUH. Le risque pour un enfant né d'un parent porteur de MICI est de l'ordre de 3 %. Cependant, une atteinte non constante de deux jumeaux monozygotes ayant pourtant la même susceptibilité génétique, suggère l'intervention d'autres facteurs. On remarque que les migrations de populations entre des pays différemment touchés par les MICI, s'accompagnent de modifications des taux d'incidence. Ces observations suggèrent une relation entre des facteurs environnementaux, le mode de vie et le développement des colites inflammatoires.

- **Des facteurs alimentaires et/ou environnementaux ?**

Le caractère inflammatoire des MICI a d'abord laissé supposer une origine infectieuse. Plusieurs micro-organismes, en particulier *mycobacterium paratuberculosis*, *listeria monocytogenes* et le virus de la rougeole, ont été incriminés, mais leur causalité n'a pas été clairement démontrée.

Les MICI étant principalement retrouvées dans les pays occidentalisés, le rôle du comportement alimentaire dans l'apparition de la maladie a été évoqué. Actuellement on pense que le régime alimentaire n'est pas un facteur causal de MICI ni même de poussée.

La théorie « hygiéniste », souvent évoquée dans les maladies auto-immunes, est l'une des hypothèses émises dans l'étiologie des MICI. Cette théorie suggère qu'un niveau d'hygiène élevé durant l'enfance limite l'exposition aux antigènes environnementaux et empêche l'induction d'une tolérance du système immunitaire à l'égard des micro-organismes non pathogènes. La répartition géographique et l'évolution des taux d'incidence peuvent être corrélées au niveau d'hygiène des populations résidentes.<sup>15</sup>

Des facteurs psychologiques tels qu'un terrain anxieux, un stress important ou une dépression peuvent favoriser l'exacerbation des symptômes lors des épisodes de poussée. Ces facteurs psychologiques ne peuvent pas être responsables de l'isolement de l'apparition d'une MICI. Cependant, ils modifient certainement l'évolution et la sévérité de la pathologie.<sup>16</sup>

- **Deux facteurs de risque dans la MC et de protection dans la RCUH identifiés !**

Il a été démontré que l'appendicectomie réduit de près de 70 % le risque de développer une RCUH. Mais cet effet protecteur n'a été démontré que lorsque l'intervention chirurgicale a eu lieu avant l'âge de vingt-deux ans et seulement en cas d'appendicite aiguë vraie ou d'adénolymphite mésentérique.<sup>17</sup> Par contre, l'effet bénéfique de l'appendicectomie sur le cours évolutif d'une RCUH déjà diagnostiquée n'a pas été démontré.<sup>18</sup>

A l'inverse, pour les patients souffrants de MC, les antécédents d'appendicectomie sont associés à un risque accru de développer des sténoses.<sup>19, 20</sup>

La consommation de tabac a, de même, un rôle néfaste sur l'évolution de la MC. Elle aggrave l'évolution de la pathologie avec une augmentation du nombre de poussées, de la prise de corticoïdes, des résistances thérapeutiques, des complications (fistules et sténoses), et une accélération du recours à la chirurgie.<sup>21</sup>

L'arrêt du tabac fait partie du traitement d'entretien de la maladie de Crohn. A l'inverse, le tabagisme a un effet protecteur au cours de la RCUH. L'arrêt du tabac est un facteur favorisant l'apparition d'une RCUH davantage que l'absence de consommation de tabac.

Les fumeurs ont un risque réduit de développer une RCUH, et, de même, une fois déclarée, la pathologie est moins sévère chez les fumeurs.<sup>21</sup>

## **1-4. Physiopathologie**

L'évolution des MICI est peu prévisible ; elle alterne des périodes de rémission, des poussées évolutives de gravité variable et des périodes d'évolution chronique active. Les symptômes, lors des poussées de MICI, MC et RCUH confondues, sont des manifestations digestives, avec des diarrhées chroniques, plus ou moins glairo-sanglantes selon la sévérité et la localisation des lésions et des douleurs abdominales, parfois associées à des ténésmes (faux-besoins) et des proctalgies (douleurs au niveau du sphincter anal). Une altération de l'état général peut être associée avec de l'asthénie, de l'anorexie, un amaigrissement et parfois de la fièvre. Aux stades les plus sévères, le bilan biologique révèle une déshydratation, une anémie normocytaire provoquée par les diarrhées profuses et sanglantes, ainsi que des hypokaliémies favorisées par les diarrhées.

- **Physiopathologie de la MC**

Dans la pratique clinique, la sévérité d'une poussée de MC est décrite selon trois stades en fonction des symptômes. La poussée est légère à modérée chez les patients ne nécessitant pas d'hospitalisation, capables de tolérer une alimentation orale, sans perte de poids et/ou manifestations de déshydratation. La poussée est modérée à sévère lorsqu'elle ne répond pas à un traitement conventionnel d'une poussée légère à modérée (5-ASA et/ou corticothérapie *per os* ou local), ou lorsque le patient présente de la fièvre, une perte de poids, une anémie sévère, des douleurs abdominales, des nausées ou vomissements fréquents. Enfin, la poussée est sévère à fulminante si les symptômes persistent malgré une corticothérapie, si le patient présente une fièvre importante, des vomissements persistants, une obstruction intestinale, une masse abdominale palpable, une déshydratation, une perte de poids supérieure à 10 % ou la présence d'un abcès ou d'une fistule.<sup>22</sup>

Les manifestations cliniques de la MC dépendent largement des sites anatomiques atteints et du phénotype de la maladie. Si le siège des lésions est relativement stable au cours de la maladie, le phénotype évolue au fil du temps, les changements les plus fréquents étant le passage de la forme inflammatoire à une forme perforante ou sténosante.<sup>2</sup>

Dans la forme perforante de la MC, l'ulcération de la muqueuse peut parfois atteindre la sous-muqueuse puis la musculuse, formant des canaux intra-pariétaux et ainsi conduire à la formation de fissures pariétales et à des fistules, caractéristiques de la MC. Les fistules peuvent impliquer les anses intestinales adjacentes, le côlon, le péritoine ou d'autres organes comme la vessie ou le vagin et même aboucher à la paroi abdominale. Les lésions ano-périnéales sont plus fréquentes au cours de la MC et concernent 30 % des patients. La prise en charge des fistules reste complexe, avec un recours fréquent aux drainages chirurgicaux, aux antibiotiques en cas de complications infectieuses, aux traitements par anti-TNF $\alpha$ , et parfois à la colostomie de décharge.

L'évolution de la MC dans sa forme sténosante est marquée par une altération caractéristique de la paroi du tube digestif qui s'épaissit (atteinte transmurale), entraînant une diminution du diamètre de la lumière intestinale, conduisant à la formation de sténoses pouvant aller jusqu'à l'occlusion intestinale. Les obstructions intestinales et occlusions sont des urgences qui peuvent nécessiter un recours à la chirurgie.

Enfin, le mégacôlon toxique, dilatation toxique du côlon, représente une complication grave de la MC même s'il est moins fréquent que pour la RCUH.

Macroscopiquement, une caractéristique de la MC repose sur la présence de granulomes inflammatoires, observés sur les biopsies coloscopiques, et non retrouvés dans la RCUH. Cependant, l'observation de granulomes étant non constante dans la MC, leur absence ne permet pas d'infirmer le diagnostic.

- **Physiopathologie de la RCUH**

La RCUH se traduit par des épisodes de diarrhées glairo-sanglantes associés à des douleurs abdominales, proctalgies et faux besoins dont la sévérité est directement liée au degré d'envahissement rétrograde du rectum, puis du côlon. Dans les cas sévères de RCUH, la paroi intestinale peut devenir très fine, avec une muqueuse dénudée dont l'aspect inflammatoire s'étend à la séreuse, pouvant conduire à des perforations. La chronicité de l'inflammation peut aboutir à une fibrose, induisant une rétraction longitudinale (strictures) avec raccourcissement et perte de l'apparence australe. L'évolution de la RCUH (comme de la MC) peut engendrer la formation de pseudo-polypes, liés aux zones régénératrices, formant des protubérances à l'intérieur du lumen. A long terme, la surface épithéliale, peut montrer des caractéristiques de dysplasies, un aspect précancéreux, associé à un risque élevé d'adénocarcinome.



Dans la pratique clinique, l'indice d'activité de la pathologie est décrit selon plusieurs stades de sévérité. La poussée est considérée comme légère si le patient présente moins de quatre selles sanglantes par jour, sans signes systémiques associés. La poussée est modérée lorsque le patient présente entre quatre et six selles par jour avec seulement quelques symptômes généraux (asthénie, amaigrissement, fièvre...). Enfin, la poussée est sévère si le patient présente plus de six selles sanglantes par jour et des signes généraux associés comme une fièvre, une tachycardie, une anémie ou une vitesse de sédimentation élevée.<sup>23</sup>

Dans 85 % des cas, la RCUH reste limitée à un stade mineur ou modéré, ne nécessitant pas de prise en charge lourde, de type hospitalisation, ni de recours à la chirurgie.

Cependant, dans 15 % des cas, une évolution vers une forme sévère sera à l'origine de douleurs intenses associées à des diarrhées profuses et sanglantes. Ce tableau clinique représente une véritable urgence médicale qui nécessite une prise en charge en milieu hospitalier du fait des risques de déshydratation, d'anémie sévère liée à une hémorragie digestive, de dilatation toxique du côlon (mégacôlon toxique) avec risque de perforation colique. Actuellement, ces complications sont de plus en plus rares, et le pronostic vital des patients est très significativement amélioré grâce à une prise en charge rapide et adaptée.

La présence d'auto-anticorps de type pANCA (perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) est retrouvée chez 60 à 80% des patients atteints de RCUH. Ils ont été associés à une évolution agressive de la maladie, à une résistance au traitement par 5-ASA, et à des cas plus fréquents de pouchite après colectomie.<sup>24</sup> Cependant la valeur prédictive de ces anticorps reste à déterminer et leur rôle dans la pathogenèse mérite d'être clarifié.

A l'instar des pANCA, des anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) sont retrouvés chez 80 % des patients atteints de MC.<sup>25</sup> De même, leur rôle reste à définir.

*Tableau 1. Signes cliniques et pathologiques comparatifs de la maladie de Crohn et de la recto-colite-ulcéro-hémorragique*

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

## *Physiopathologie*

### **MC**

### **RCUH**

Atteintes trans pariétales	++	+/-
Atteintes continues	0	++
Atteintes discontinues	++	0
Granulomes	++	0
Fibroses	++	+/-
Mégacôlon toxique	+/-	+

## *Marqueurs biologiques*

### **MC**

### **RCUH**

pANCA	+/-	++
ASCA	++	+/-

## **1-5. Manifestations extra-intestinales**

Les manifestations extra-digestives concernent près de 30 % des patients porteurs de MICI, MC et RCUH confondues. Elles répondent aux mêmes traitements que ceux utilisés pour traiter la maladie elle-même. On peut ainsi distinguer des manifestations articulaires, cutanéomuqueuses et hépatobiliaires.

- **Manifestations articulaires**

Les manifestations articulaires sont les plus fréquentes et concernent environ 20 % des patients atteints de MICI. La symptomatologie peut varier d'une arthralgie commune, représentant la majorité des cas, à des arthrites aiguës, douloureuses. Ces arthrites sont non déformantes, périphériques ou axiales, et concernent essentiellement les coudes, les poignets, les chevilles et la ceinture sacro-iliaque.

Ces arthrites sont relativement spécifiques aux MICI car non infectieuses et négatives aux tests d'arthrite spécifiques (anticorps anti-nucléaires, facteur rhumatoïde et test au latex sont négatifs). De plus, elles répondent généralement mal aux traitements classiquement utilisés dans les pathologies arthrosiques.<sup>26</sup>

Un certain nombre de patients sont porteurs de spondylarthrite rhumatoïde ankylosante (SPA) (entre 2 et 5 % des patients atteints de MICI). Véritable pathologie associée, la SPA peut précéder l'apparition d'une MICI et persister malgré une rémission de la pathologie digestive.

- **Manifestations cutané-muqueuses**

Les manifestations cutané-muqueuses observées au cours des MICI sont diverses, et concernent 15 % des patients. Elles sont corrélées au degré d'inflammation du tube digestif.

- L'érythème noueux, lésion inflammatoire, est fréquemment observé au niveau des genoux. Précédant une poussée digestive, il est généralement bénin et guérit sans cicatrices.
- Le *Pyoderma gangrenosum* représente une lésion ulcérate qui affecte le tronc, souvent corrélée à une poussée digestive. Son traitement repose sur l'utilisation des médicaments au cours des MICI, associés à un traitement local (antiseptiques, émoullissants). Des cicatrices restent souvent visibles après ce type de manifestation cutané-muqueuse.
- Les aphtes buccaux sont retrouvés chez 10 % des patients durant les poussées puis régressent spontanément.
- Les lésions oculaires, de type sclérite, épisclérite et uvéite, concernent 5 % des patients. Ces lésions sont sévères et doivent être traitées par corticoïdes locaux. Elles sont également corrélées au degré d'inflammation du tube digestif.

- **Troubles hépatobiliaires**

Les troubles hépatiques sont communs après plusieurs années d'évolution d'une MICI. Ils sont la conséquence d'une MICI sévère, induisant une malnutrition chronique. Les manifestations les plus fréquentes sont une stéatose hépatique (infiltration graisseuse du foie) et une hépatite focale aspécifique avec élévation modérée des transaminases. On compte aussi la cholangite sclérosante primitive (CSP).

Cette dernière doit être évoquée notamment sur une cholestase biologique (augmentation des phosphatases alcalines et des gamma-GT).<sup>27</sup> Le diagnostic est confirmé par une IRM biliaire qui permet également la surveillance de ces patients à risque de cholangiocarcinome et de cancer colique.<sup>27</sup> Cet examen peut être complété d'une biopsie hépatique ainsi que d'une coloscopie.

Les troubles de l'hémostase, fréquemment observés au cours des MICI, sont dus aux troubles hépatiques modifiant les concentrations plasmatiques des facteurs de coagulation. Pour ces raisons, une prévention thromboembolique sera justifiée en cas d'hospitalisation avec alitement chez les patients atteints de MICI.

- **Manifestations de dénutrition**

Les manifestations de dénutrition par phénomène de malabsorption sont fréquentes au cours des MICI. Elles sont directement corrélées au degré d'atteinte et à la localisation des lésions. Elles sont plus fréquentes en cas de lésions au niveau de l'intestin grêle, siège d'absorption privilégié des nutriments et oligo-éléments.

Au cours d'une poussée, l'inflammation des entérocytes limite l'absorption intestinale et les diarrhées profuses entraînent des pertes d'eau, d'électrolytes et parfois de sang. Les risques de déshydratation et d'anémie sévère représentent des urgences thérapeutiques lors des poussées sévères.

Au stade chronique, les manifestations de dénutrition par malabsorption et pertes digestives nécessitent une attention particulière car elles peuvent être à l'origine d'un certain nombre de carences. Un bilan soigneux de l'état nutritionnel du patient permettra de diagnostiquer les carences et mettre en place des traitements de supplémentation adaptés.<sup>26</sup>

Les carences protéiques sont communes du fait des pertes digestives et de la malabsorption. Il convient alors de prescrire un régime diététique adapté de type hyperprotidique et hypercalorique. Dans les formes pédiatriques de la MC, les carences protéiques répétées et prolongées peuvent induire un retard staturo-pondéral.

Les carences vitaminiques concernent principalement la vitamine B12 et les folates, qui nécessitent fréquemment une supplémentation. La carence martiale, par défaut d'absorption dans la MC, complique souvent l'anémie liée aux pertes digestives. Notons que pour la RCUH, la carence est

due essentiellement aux hémorragies digestives. En pratique clinique, la supplémentation en fer est généralement réalisée par voie intraveineuse. Cette administration résulte du fait que le fer administré par voie orale est pro-inflammatoire et risque d'aggraver la colite.

Les manifestations de dénutrition pour malabsorptions peuvent véritablement se compliquer lorsqu'une intervention chirurgicale avec résection étendue de l'intestin grêle est réalisée. Une nutrition entérale ou parentérale pourra être alors indispensable aux patients.

- *Les pathologies carencielles induites par les pertes électrolytiques chroniques sont résumées au sein du tableau 2.*

L'ostéopénie et l'ostéoporose sont des pathologies fréquemment associées aux MICI. Elles sont responsables d'une augmentation de 40% de l'incidence des fractures. Leur origine repose essentiellement sur la consommation chronique de corticoïdes et également sur la malabsorption de calcium au niveau de l'intestin grêle au cours de la MC. Un dépistage précoce de l'état osseux des patients atteints de MICI, avec la réalisation d'une densitométrie osseuse est donc indispensable pour permettre une prise en charge thérapeutique précoce et adaptée.

**Tableau 2. Carences et pathologies induites par la dénutrition chronique**

<b>Carences</b>	<b>Pathologies induites</b>
Zinc	Agueusies, Dermatoses
Calcium, Vitamine D	Ostéoporose
Magnésium	Tétanies
Vitamine K	Troubles de l'hémostase
Vitamine C	Scorbut
Vitamine B12, Folates, Fer	Anémie

## **1-6. Cancers et MICI**

Une fréquence accrue des carcinomes coliques a été démontrée chez les patients souffrant de MICI à localisation colique, MC et RCUH confondues. L'ancienneté de la pathologie et l'étendue des lésions coliques sont des facteurs indépendants de cancer colorectal dans les MICI.<sup>28</sup> Un certain nombre d'études indique que les malades ayant une cholangite sclérosante primitive associée à une RCUH (2 à 5 % des patients atteints de RCUH) ont un risque plus élevé de cancers colorectaux,<sup>27</sup> ainsi, il semble que la cholangite sclérosante primitive joue également un rôle dans l'apparition d'un carcinome. Cette association serait due au rôle des sels biliaires.

La coloscopie avec biopsies multiples représente l'examen de référence dans la surveillance des lésions coliques. C'est pourquoi, en prévention du cancer colorectal, des coloscopies de surveillance avec biopsies systématiques aux quatre cadrans et orientées par des colorations (indigo carmin) sont recommandées chez les patients porteurs d'une colite inflammatoire, à intervalles de temps d'autant plus rapprochés que la pathologie évolue depuis longtemps.<sup>29</sup> Une colostomie ou une colectomie sera indiquée chez les patients porteurs d'une colite inflammatoire présentant une dysplasie de haut grade ou de multiples lésions de bas grade, chez ceux présentant des lésions de bas grade observées lors de plusieurs prélèvements de suite ainsi que chez ceux ayant un cancer colorectal avéré ou de forte présomption.<sup>29</sup> Les patients porteurs d'une MICI à localisation colique et atteints d'une cholangite sclérosante primitive ont un risque majoré (4 à 7 fois) de développer un cancer colo-rectal souvent localisé dans le côlon droit. Une surveillance annuelle sera nécessaire dès lors que la cholangite est diagnostiquée.<sup>27</sup>

Une fréquence accrue des adénocarcinomes de l'intestin grêle a été démontrée chez les patients atteints d'une MC grêlique,<sup>30</sup> de découverte souvent fortuite (sur résection intestinale). Cette complication rare, concerne les formes sévères, après plus de 25 ans d'évolution. Le risque restant minime, un programme de surveillance spécifique n'est pas justifié.

Il existe également un risque cancéreux lié aux traitements utilisés dans les MICI. Certes, la pathologie elle-même est à l'origine d'un risque supérieur de développer un cancer par rapport à la population générale, mais le risque de lymphomes induits par la prescription d'immunosuppresseurs représente un facteur limitant de leur utilisation.

Par exemple, un traitement par thiopurines augmente le risque de développer un lymphome par rapport à la population générale.<sup>31</sup>



Des cas de lymphomes hépatospléniques à lymphocyte T d'évolutions graves ont été décrits chez des patients atteints de MC et traités de façon concomitante par thiopurines (azathioprine ou 6-mercaptopurine) et anti-TNF $\alpha$  (infliximab ou adalimumab). Ce recensement concernerait actuellement 32 patients.<sup>32</sup> Des études épidémiologiques sont en cours afin de mieux apprécier ce risque.

## **1-7. Diagnostic des MICI**

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 d'une MICI repose sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques, histologiques et sérologiques. Le diagnostic de la MC ou de la RCUH est d'exclusion. 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 (cf. tableau 3). Dans un contexte de présomption de MICI, l'anamnèse réalisée auprès du patient sera déterminante afin d'orienter le diagnostic.

*Tableau 3. Diagnostic différentiel d'une MICI : Autres causes possibles de colites*

### *Origine infectieuse*

Bactérienne	<i>Campylobacter</i> spp, <i>Salmonella</i> spp, <i>Shigella</i> spp, <i>Clostridium difficile</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Yersinia</i> ssp, gonococci, <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , mycobactérie atypique
Parasite	<i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Cryptospora</i> spp, <i>Isospora</i> spp, <i>Trichuris trichura</i> , Strongyloïdes
Virale	Cytomégalovirus, herpes simplex (dans les proctites), VIH
Fongique	<i>Candida</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp

## *Origine non infectieuse*

Inflammatoire	diverticulite, colite microscopique, gastroentérite à éosinophiles, réaction du greffon contre l'hôte, radiothérapie, maladie de Beçet, sarcoïdose
Toxique	diversion colique post-opératoire, perte de sels biliaires, iatrogènes (usage d'anti-inflammatoire non stéroïdien, usage ou abus de laxatifs, traitement par chimiothérapie)
Maligne	Carcinome colo-rectal, carcinome de l'intestin grêle, tumeurs neuro-endocrines, lymphome, métastases intestinales
Vasculaire	Colite ischémique, vascularite

### 2-1. Critères de choix thérapeutique

Les MICI représentent des pathologies chroniques sans, actuellement, aucun traitement médical en mesure d'obtenir une guérison complète. Le traitement reste donc actuellement purement suspensif. Le traitement a pour objectifs : la prise en charge des symptômes digestifs et extra-digestifs lors des poussées ; le traitement des pathologies induites et le maintien de la rémission sur la période la plus longue possible. Le traitement est utilisé soit pour enrayer un épisode aigu afin d'obtenir une rémission de la pathologie (traitement d'attaque), soit pour maintenir une période de rémission la plus longue possible (traitement d'entretien).

Deux alternatives thérapeutiques sont employées au cours des MICI : le traitement médical, privilégié dans la mesure du possible et le traitement chirurgical, réservé lorsque le traitement médical seul s'avère insatisfaisant ou en cas de complications spécifiques de la pathologie (perforation, mégacôlon toxique, fistules, sténoses) nécessitant une prise en charge chirurgicale en première ligne qui sera ensuite relayée et confortée par un traitement médical d'entretien.

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

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 :

- La stratégie *step-up*, conventionnelle, qui représente une stratégie de prescription ascendante des traitements. Les médicaments les moins « agressifs » sont utilisés en première intention (recul important, gestion des effets indésirables ...).

En cas d'échec, un recours aux traitements de plus en plus « forts » (récents, marge thérapeutique plus étroite, rapport bénéfice/risque ...) sera envisagé. Ainsi, dans la stratégie *step-up*, les dérivés salicylés sont utilisés en première ligne de traitement. S'ils s'avèrent inefficaces ou partiellement efficaces, la prescription concomitante de glucocorticoïdes sera justifiée. Toujours selon la même approche thérapeutique, les immunosuppresseurs tels que l'azathioprine seront réservés aux patients corticorésistants ou corticodépendants. Enfin, les cas de MICI résistants à un traitement par immunosuppresseur aux posologies recommandées, peuvent être pris en charge par un médicament anti-TNF $\alpha$ . Les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments anti-TNF $\alpha$  ont été obtenues dans le cadre d'une prise en charge *step-up*.

La « sanction » chirurgicale sera le dernier recours aux situations graves résistantes à tout traitement médical. Actuellement, la stratégie thérapeutique *step-up*, reste la prise en charge recommandée dans les MICI, par l'ensemble des collègues et consensus thérapeutiques internationaux.

- A l'inverse, la stratégie *top-down* consiste à prescrire d'emblée, lors du diagnostic, un traitement « agressif », dans le but d'obtenir une cicatrisation rapide de la muqueuse digestive.

Dans cette stratégie, les immunosuppresseurs et les anti-TNF $\alpha$  interviennent en première ligne de traitement de la pathologie. Cette prise en charge est actuellement étudiée lors d'essais thérapeutiques pour le traitement de la MC uniquement. Plusieurs études ont démontré un taux de rémission supérieur associé à un recours moins fréquent aux glucocorticoïdes et à la chirurgie en cas d'utilisation des médicaments anti-TNF $\alpha$  lors de la première poussée de MC.<sup>33</sup> Une meilleure cicatrisation endoscopique de la muqueuse à distance de la poussée, chez cette même population de patients, permet d'avancer l'hypothèse qu'un recours rapide aux anti-TNF $\alpha$ , pourrait influencer l'histoire naturelle de la pathologie.<sup>34</sup> Cependant, la stratégie *top-down*, le rapport bénéfice/risque de cette stratégie reste encore à renforcer en terme d'expériences de suivi, d'apparition d'effets indésirables notamment. Dans cette optique, en 2006, l'Afssaps a rappelé la mise en évidence de cas de lymphomes hépatospléniques observés chez de jeunes patients atteints de MC traités de façon concomitante par thiopurines et anti-TNF $\alpha$ . De même, les risques d'infections, de maladies opportunistes et de réactivations virales sont multipliés lors de l'association de médicaments immunosuppresseurs.

Actuellement, certains facteurs prédictifs comme la nécessité d'un traitement d'emblée par corticothérapie associée à un âge jeune du patient (inférieur à 40 ans) et la présence de lésions ano-périnéales ont été identifiés comme facteur d'évolution sévère de la pathologie et permettent en conséquence de proposer de façon ciblée un traitement *top-down*.<sup>35</sup> D'autres critères prédictifs sont en cours de détermination afin d'optimiser la proposition thérapeutique faite aux patients.

## **2-2. 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 médical des MICI est basé sur les médicaments et les différents types de nutrition.

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

## 2-2.1. Dérivés salicylés

Les anti-inflammatoires utilisés dans le traitement des MICI sont des dérivés de l'acide-5-aminosalicylique (5-ASA ou mésalazine). Les dérivés salicylés représentent la première ligne de traitement dans la stratégie *step-up*. Les principaux médicaments utilisés sont, soit le 5-ASA (*Pentasa®*, *Rowasa®*, *Fivasa®*), soit des dérivés : dimères (*Dipentum®*) ou hétéromères (*Salazopyrine®*).

Les dérivés salicylés ont une indication dans les formes légères à modérées de MC et de RCUH, avec une efficacité supérieure dans la RCUH par rapport à la MC. L'efficacité des 5-ASA reste très modeste dans la MC,<sup>36</sup> mise à part dans le traitement de la MC à localisation colique avec un traitement à posologie importante.

Le mode d'action du 5-ASA repose sur la partie salicylate (partie active) qui inhibe la cascade arachidonique et limite la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires. Il inhibe également la voie de synthèse des leucotriènes, responsables du recrutement des cellules immunocompétentes. Les dérivés salicylés sont des molécules anti-oxydantes capables de capturer des radicaux libres de type hydroxyle. Cette propriété pourrait être à l'origine de leur efficacité à lutter contre la dégénérescence cellulaire au niveau du côlon. En effet, plusieurs études ont montré une réduction du risque de cancer colorectal lors de la prise au long cours de dérivés salicylés.<sup>37</sup>

Les autres classes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ne possédant pas cette partie salicylée, n'ont pas d'efficacité dans ces pathologies. A l'inverse, la prise d'AINS (ibuprofène, aspirine...) aggrave les lésions intestinales et peut être à l'origine de poussées aiguës.

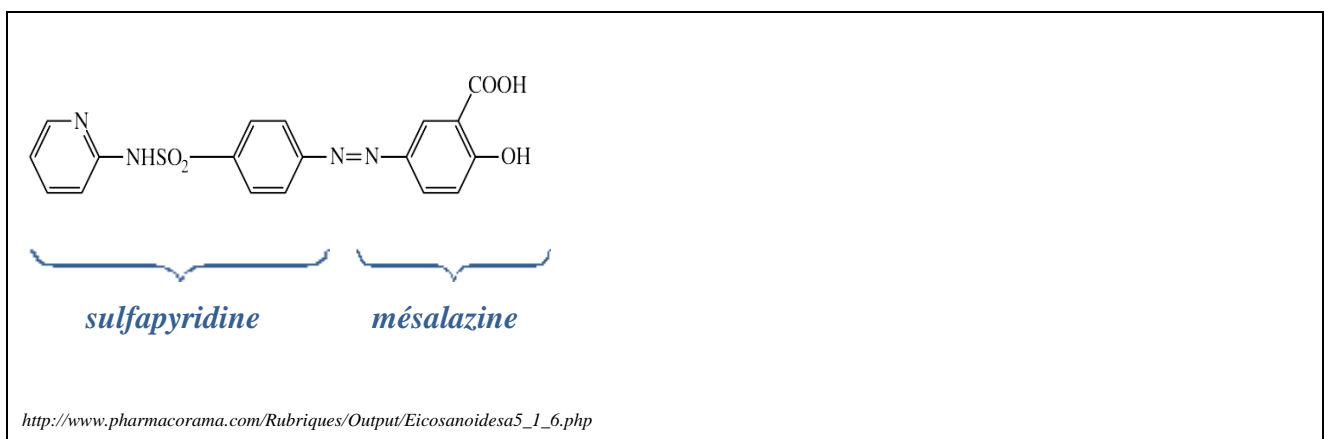
Le 5-ASA est la partie active de la molécule. Sa stabilité en milieu acide étant très médiocre, son passage au niveau gastrique entraîne la dégradation d'une grande partie des molécules. Ceci explique la mise à disposition de la sulfasalazine, un hétéromère, composé d'une molécule de 5-ASA et d'un sulfamide, la sulfapyridine, liés par une liaison azoïque qui rend ce complexe stable en milieu acide. Au niveau colique, les azoréductases d'origine bactérienne (*Echerischia coli*) lysent la liaison azoïque et permettent de libérer, *in situ*, le reste sulfamide et le 5-ASA actif. Initialement, un sulfamide a été choisi comme partie stabilisatrice en se basant sur l'hypothèse d'une théorie causale bactérienne qui rendait pertinent l'idée d'associer un antibiotique à la partie anti-inflammatoire.

Le 5-ASA est acétylé, essentiellement lors du passage intestinal, par des acétylases et par des enzymes hépatiques, en N-acétyl-aminosalicylate excrété par le rein. Le 5-ASA peut induire, des effets indésirables dose-dépendants de type céphalées, nausées, vomissements, rash, troubles hépatiques et pulmonaires. La partie sulfamide, facilement absorbée au niveau intestinal, subit une métabolisation hépatique de phase II par acétylation pour former la N-acétylsulfapyridine. Chez les patients de phénotypes acétyleurs lents, la clairance de la sulfapyridine est diminuée, ce qui induit une concentration plasmatique importante et prolongée, entraînant de ce fait des effets indésirables fréquents, notamment hématologiques (anémie hémolytique, méthémoglobinémie) ou cutanés. Globalement, l'incidence des effets indésirables liés à l'une ou l'autre partie de l'hétéromère (5-ASA et sulfamide) est de 30 %.<sup>26</sup>

### **La Sulfasalazine** (*Salazopyrine*® 500 mg comprimés gastrorésistants)

La sulfasalazine est utilisée dans la RCUH et dans la MC à localisation colique en traitement d'attaque des poussées et de prévention des rechutes. Les posologies conseillées sont de 2 g/j en traitement d'entretien et peuvent varier de 4 à 6 g/j pendant un à deux mois en traitement d'induction, ce qui nécessite la prise de 8 à 12 comprimés par jour. Les comprimés peuvent être pris indifféremment avant, pendant, après ou entre les repas et en prise régulièrement espacées (aux trois repas).

*Figure 1 : la Sulfasalazine*



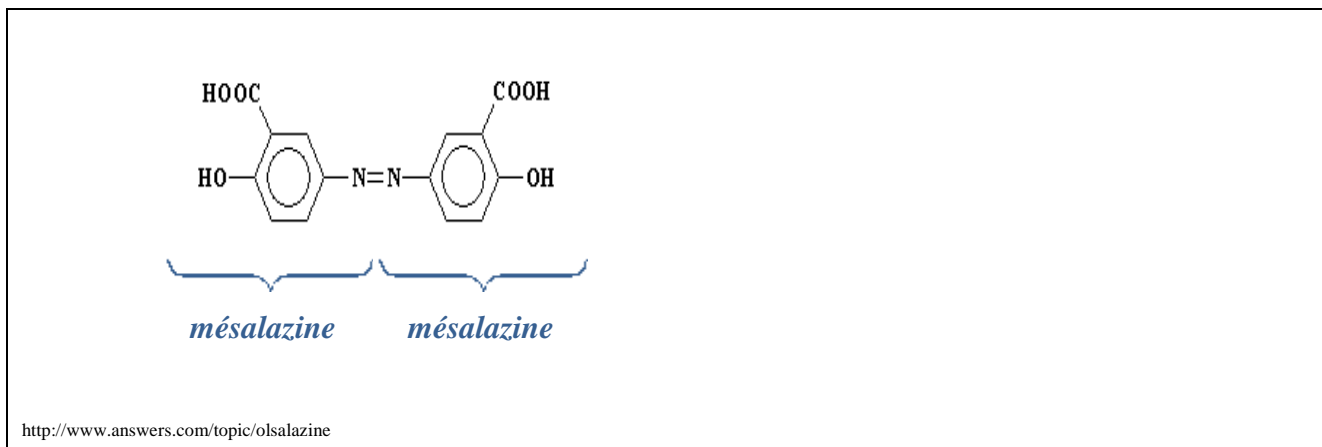
**L'olsalazine** (*Dipentum*® 250 mg gélules ; *Dipentum*® 500 mg comprimés)

La fréquence d'apparition importante d'effets indésirables observée sous sulfasalazine, a motivé la création d'un dimère de 5-ASA, l'**olsalazine**, soit deux molécules de 5-ASA. La liaison azoïque, reliant les deux molécules de mésalazine permet une protection en milieu gastrique et une libération *in situ* des deux molécules actives suite à la lyse de la liaison par les azoréductases bactériennes.

*Dipentum* possède une AMM uniquement dans le traitement d'attaque et d'entretien de la RCUH.

Une mole d'olsalazine libèrera 2 moles actives de mésalazine. Cette forme permet donc de diminuer le nombre de prises de *Dipentum*® par rapport à la *Salazopyrine*®. Ceci peut être une aide à l'adhésion des patients à leur traitement. La posologie en traitement d'entretien est de 1g/j et en traitement des poussés à 2 à 3 g/j. Cependant, la mauvaise tolérance sur le plan digestif du *Dipentum*® (diarrhées chez 20% des patients) limite son utilisation en pratique clinique.<sup>26</sup>

**Figure 2 : l'olsalazine**





Par la suite, des formes gastrorésistantes de 5-ASA ont été formulées grâce aux progrès galéniques.

**La mésalazine ou 5-ASA** (*Pentasa® 500 mg comprimés gastrorésistants ; Pentasa® 1 g ou 2 g sachets granulés ; Pentasa® 1g suppositoires ; Pentasa® 1g/100 ml suspension rectale ; Rowasa® 250 mg ou 500 mg comprimés gastrorésistants ; Rowasa® 500 mg suppositoires ; Fivasa® 400 mg ou 800 mg comprimés gastrorésistants; Fivasa® 500 mg suppositoires*)

*Figure 3 : la mésalazine*



Dans les formes *per os* de *Pentasa®* (comprimés gastro-résistants et sachets granulés), le 5-ASA est présenté sous forme de micro-granules. Sa libération est rapide à pH 6,8. Sa cible d'action se situe essentiellement au niveau de l'intestin grêle et de manière moindre au niveau colique. Bien qu'ayant une AMM pour le traitement des deux MICI, cette formulation est mieux adaptée à la MC où les lésions sont dispersées.

Les comprimés gastrorésistants de *Rowasa®* et de *Fivasa®* ont une libération au niveau iléocaecal principalement. Cette formulation à base d'*Eudragit®* est donc plus adaptée lorsqu'il existe des lésions au niveau du côlon c'est-à-dire dans le cadre d'une RCUH et d'une MC colique.<sup>26</sup>

Globalement, les formes de mésalazine *per os* sont utilisées dans le traitement d'attaque des poussées légères à modérées de MICI et dans le traitement d'entretien des formes récidivantes, avec quelques différences selon les AMM de chaque spécialité.

Pour les formes basses de MICI, la mésalazine peut être administrée sous forme de suppositoires pour les lésions anales et rectales basses (à moins de 20 cm de la marge anale). Son utilisation sous forme de lavement est envisagée dans le cadre de lésions ne dépassant pas l'angle gauche.

Lors de la prescription, l'attention doit être portée sur la concordance entre la spécialité retenue et ses indications thérapeutiques. En effet, toutes les spécialités thérapeutiques de dérivés salicylés n'ont pas obtenu d'AMM dans les deux pathologies, MC et RCUH, et dans les deux types de traitement, traitement d'attaque et traitement d'entretien.

#### **Le 4-ASA** (*Quadrasa® 2 g poudre pour solution rectale*)

D'efficacité proche du 5-ASA, le 4-ASA (para-aminosalicylate de sodium) est commercialisé sous forme de poudre pour solution rectale (*Quadrasa® lavement*). Sa prescription reste limitée aux localisations rectales ou rectosigmoïdiennes basses (jusqu'à 20 cm de la marge anale) lors de poussées légères ou modérées de RCUH. Le 4-ASA peut être une alternative thérapeutique chez les patients présentant des effets indésirables sous 5-ASA, en effet, le 4-ASA bénéficie d'un meilleur profil de tolérance.

*Figure 4 : le 4-ASA*



### **Principaux effets indésirables et précautions d'emploi des dérivés salicylés :**

La tolérance de la mésalazine est supérieure à celle de la sulfasalazine. Cependant des tableaux d'hypersensibilité avec des symptômes tels que fièvre, céphalées, frissons, arthralgies, myalgies, prurit cutané, peuvent être observés lors de l'introduction des dérivés salicylés et sont une contre-indication à toute réintroduction : que ce soit des formes *per os* ou des formes locales de dérivés salicylés.

Une augmentation des transaminases peut être parfois observée et de rares cas d'hépatites ont été rapportés. Des cas exceptionnels de néphrites interstitielles, de pneumopathie interstitielle, de péricardite et de myocardite ont été décrits. Des troubles de l'hémostase, des cas de cytopénie, d'hyperéosinophilie et de thrombopénie ont été mis en évidence chez certains patients.

Des pancréatites aiguës ont été observées lors de l'introduction de la mésalazine, d'évolution généralement bénigne à l'arrêt du traitement, cette évolution impose l'arrêt définitif et la contre-indication aux traitements par dérivés du 5-ASA (formes *per os* et formes locales comprises). En cas de pancréatite sous 5-ASA, le traitement par lavement de 4-ASA (*Quadrasa®*) peut être une alternative, car aucun cas d'allergie croisée n'a été rapporté.

Par stimulation de l'adénylate cyclase au niveau intestinal, les aminosalicylates favorisent les échanges membranaires avec sortie accrue d'eau et d'ions et absorption de sodium. Par ce mécanisme, ils contribuent à aggraver les diarrhées.

Les formes utilisées par voie anale présentent rarement des effets indésirables systémiques. Cependant des réactions d'intolérance locale avec des difficultés à garder la suspension ou solution rectale pour les patients (inconfort), un prurit local et/ou des ténésmes sont fréquemment décrits et sont un facteur limitant de l'utilisation des formes par voie anale.

Les données publiées sur l'utilisation de la mésalazine et de ses dérivés au cours de la grossesse sont nombreuses et rassurantes, par conséquent ces molécules pourront être utilisées à la posologie de 2 à 3 g/jour en pratique clinique, quelques soit le terme de la grossesse.<sup>38</sup>

## 2-2.2. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes constituent une arme thérapeutique puissante dans le traitement des poussées modérées à sévères de MICI. Les molécules employées et leurs présentations galéniques sont nombreuses. Les voies locales et orales sont généralement réservées aux traitements d'attaque des poussées modérées. La forme parentérale (IM ou IV) est souvent un recours en cas de poussées aiguës sévères.

L'activité des corticoïdes repose principalement sur un effet génomique, fondé sur la régulation de la transcription de gènes impliqués dans la réponse immunitaire. La fraction libre des glucocorticoïdes (non liée aux protéines plasmatiques) traverse la membrane cellulaire et se fixe avec une forte affinité sur des récepteurs cytosoliques spécifiques, les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR).

La fixation du glucocorticoïde sur son récepteur provoque la migration du complexe glucocorticoïde-récepteur dans le noyau de la cellule où il va réguler positivement ou négativement l'expression de gènes cibles. La régulation de la concentration cytosolique des GR est génétiquement déterminée et module la réponse aux corticoïdes. Il existe ainsi d'importantes variations inter-individuelles dans la réponse aux corticoïdes expliquant le phénomène de corticorésistance observé chez certains patients.

Les GR interagissent directement avec les facteurs de transcription. Le facteur de transcription AP-1 (Activator Protein 1) induit la transcription du gène de la collagénase, enzyme qui intervient dans la destruction tissulaire de l'inflammation. L'AP-1 forme un complexe stable avec le GR entraînant une inhibition mutuelle. En effet, lorsque le facteur de transcription AP-1 est en grande quantité, il sature les GR libres, ainsi la synthèse de la collagénase et des cytokines inflammatoires ne pourra alors pas être inhibée par les corticoïdes. Indépendamment de l'action de l'AP-1, certaines interleukines telles que IL2, IL4, IL13, sont capables de réduire l'affinité des GR pour les corticoïdes dans les lymphocytes T ou les monocytes.

La fixation du corticoïde sur son récepteur GR est suivie par la synthèse d'une ou de plusieurs protéines responsables de l'inhibition de la synthèse des éicosanoïdes, dont les prostaglandines et les leucotriènes.

Les glucocorticoïdes exercent leur action anti-inflammatoire au niveau de différentes cellules cibles :

- Au niveau des macrophages et des polynucléaires, ils réduisent la synthèse des principales cytokines (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, IL8, IL4, IL5, IL12, IL18, GM-CSF) et des chimiokines pro-inflammatoires. Ils inhibent également la migration des polynucléaires vers les sites inflammatoires et limitent leur apoptose. Ce phénomène empêchant la pérennisation de l'inflammation.
- Au niveau des lymphocytes T, les corticoïdes favorisent leur apoptose et leur redistribution dans d'autres compartiments lymphoïdes. Au cours de la réaction immunitaire, les corticoïdes sont également capables de réduire la prolifération lymphocytaire induite par les antigènes.<sup>39</sup> Enfin, les corticoïdes semblent avoir une action plus faible sur les lymphocytes B par rapport aux lymphocytes T.<sup>39</sup>

○ *Corticoïdes à effet systémique*

La prednisolone (*Solupred®*) et la prednisone (*Cortancyl®*) sont les corticoïdes administrés par voie orale les plus employés dans le traitement des MICI. Classiquement, la posologie de 1 mg/kg/j est utilisée en traitement d'attaque des poussées modérées à sévères, permettant d'obtenir plus de 90% de rémissions cliniques à partir de la 7<sup>ème</sup> semaine de traitement.<sup>39</sup> En l'absence d'amélioration des symptômes en trois à quatre semaines ou de rémission clinique en sept semaines, la poussée est dite corticorésistante. La corticorésistance survient dans 8 % des cas et justifie un traitement par voie parentérale.<sup>39</sup> L'administration de bétaméthasone (*Célestène*) par voie intramusculaire est alors une alternative possible.

Dans les poussées les plus sévères, la corticothérapie représente le traitement médical intensif de première ligne. La dose administrée est de 1 mg/kg/j de méthylprednisolone (*Solumédrol*) pendant quelques jours, éventuellement associée à des lavements de prednisolone (80 mg/j de *Solupred* dans 100 ml de sérum physiologique) en cas d'atteinte distale.<sup>39</sup> À l'issue de ce traitement, une évaluation de la réponse au traitement permet d'envisager la poursuite du traitement médical ou le changement de stratégie thérapeutique. L'intensification du traitement médical avec l'emploi d'un anti-TNF $\alpha$  (pour une MC ou une RCUH) ou le recours à la ciclosporine IV dans le cas d'une RCUH sévère, peut être discutée en cas d'amélioration non franche sous corticothérapie par voie parentérale. La chirurgie n'est indiquée qu'après échec du traitement médical ou en cas de complications (perforation, colectasie grave, etc.).

L'arrêt de la corticothérapie doit être progressif avec une décroissance des doses sur plusieurs semaines. Généralement la décroissance des corticoïdes s'opère selon le schéma suivant : Diminution de 10 mg par semaine de la posologie de départ (en équivalent prednisolone) jusqu'au palier de 30 mg/jour. Puis décroissance de 5 mg/semaine jusqu'au palier de 10 mg/jour. A ce palier, arrêt des glucocorticoïdes et relais par hydrocortisone à la posologie de 20 mg/jour. Une corticodépendance survient dans 15 à 20 % des cas lors de la décroissance des doses.<sup>39</sup> La posologie de l'avant-dernier palier doit être reprise puis, une fois la rémission à nouveau obtenue, la diminution des doses sera envisagée plus progressivement avec rallongement de la durée des paliers et/ou paliers plus resserrés. La situation de corticodépendance justifie l'utilisation d'immunosuppresseurs, avec en première intention l'azathioprine.

Le risque d'insuffisance surrénalienne à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée nécessite une supplémentation temporaire par hydrocortisone (20 mg/jour en général). Un test au synacthène ou une cortisolémie à jeun à 8 heures devront ensuite être réalisés. Ces tests permettent de déterminer une reprise de l'activité des glandes surrénales, permettant l'arrêt de la supplémentation en hydrocortisone. Le test au synacthène est réalisé surtout en cas de corticothérapie prolongée, sinon on peut faire juste une cortisolémie à jeun à 8 heures.

La corticothérapie, quelle que soit sa forme ou sa voie d'administration, n'est pas indiquée dans le traitement d'entretien des MICI. La période de rémission de la pathologie, obtenue grâce aux corticoïdes, reste habituellement brève, et nécessite l'instauration précoce d'un traitement d'entretien afin de maintenir la rémission de la pathologie.

#### ○ *Corticoïdes topiques*

Dans les formes rectales ou rectosigmoïdiennes, le traitement local par les corticoïdes sera indiqué en cas de résistance ou d'intolérance aux suppositoires ou aux lavements de dérivés salicylés. Dans les formes en poussée plus étendues, la corticothérapie orale pourra être associée à un traitement local.

Les corticoïdes employés par voie basse sont : la bétaméthasone (Betnesol®, soluté rectal), l'acétate d'hydrocortisone (*Colofoam®*, mousse rectale) et la prednisolone (*Solupred® comprimés effervescents*), 20 à 80 mg/j dissous dans 100 ml de sérum physiologique et administré sous forme de lavement.

Ces produits montrent une bonne efficacité sous réserve du respect des modalités d'administration par le patient. Il est conseillé une administration avant le coucher, en position supine avec changements alternatifs de position, pour un temps de contact le plus prolongé possible.<sup>26</sup> Le degré de viscosité et le volume du lavement doivent être les éléments orientant le choix de la spécialité prescrite puisqu'ils agissent sur la surface de contact entre le lavement et les muqueuses. La facilité d'utilisation et de tolérance des corticoïdes locaux doit être également considérée lors de la prescription de ces traitements. Par exemple, les mousses (*Colofoam®*) sont généralement mieux tolérées que les formes liquides (*Betnesol®*), car elles n'induisent pas le sentiment de remplissage rectal et diminuent le risque d'exonération prématurée.<sup>26</sup>

En théorie, les corticoïdes à effet local ont les mêmes effets, thérapeutiques et indésirables, que les corticoïdes utilisés *per os*. Cependant leur absorption par la muqueuse colique est réduite ce qui limite leur passage systémique et leur activité thérapeutique. Leurs effets indésirables sont essentiellement locaux, comme pour les formes locales de dérivés salicylés. Lorsque la muqueuse est très inflammatoire, les corticoïdes locaux bénéficient d'une absorption forte et le passage systémique devient conséquent, c'est pourquoi des cas d'insuffisance surrénalienne aiguë ont été décrits suite à leur interruption brutale.<sup>40</sup>

#### **Principaux effets indésirables et précautions d'emploi des glucocorticoïdes :**

L'utilisation des glucocorticoïdes dans le traitement des MICI est limitée par leurs effets indésirables, d'autant plus fréquents que le traitement est maintenu longtemps et à des posologies élevées. Certains effets indésirables morphologiques sont gênants et difficiles à vivre pour les patients (prise de poids, faciès lunaire, nuque de bison, hypertrichose, acné, vergetures, retard de cicatrisation...). Ces effets indésirables sont dus à une stimulation de l'appétit, une redistribution et une accumulation des graisses. Ces modifications sont réversibles en quelques semaines ou mois à l'arrêt du traitement. Certains effets indésirables des corticoïdes vont se manifester sur des terrains prédisposés : l'hyperglycémie pouvant entraîner un diabète chez le sujet obèse ou prédisposé au diabète ; la rétention hydro-sodée responsable d'une hypertension artérielle. La prise de corticoïdes peut entraîner ou révéler des troubles psychiques, tels que la nervosité, l'insomnie, l'euphorie et la boulimie ainsi que très rarement des délires et hallucinations, généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Les corticoïdes pouvant être responsables de complications oculaires (cataracte ou glaucome), un examen ophtalmologique doit être réalisé avant le traitement puis régulièrement en cas de traitement prolongé. Enfin, une déminéralisation osseuse corti-induite est fréquemment observé au cours des MICI, celle-ci étant favorisée par la maladie elle-même. La recherche d'une éventuelle ostéopénie ou ostéoporose par densitométrie osseuse permettra de prévenir et de traiter précocement la perte osseuse. Chez l'enfant, la corticothérapie peut entraîner un retard de croissance ou de maturation de l'os. Ces manifestations peuvent être atténuées par la prise empirique des corticoïdes tous les deux jours.

- *Corticoïdes à action locale*

Le budésonide (*Entocort®*) est un glucocorticoïde ayant une indication dans le traitement de la MC. Le budésonide, administré par voie orale, est formulé sous forme de micro-granules gastrorésistantes à délitement à pH 5,5, ayant une libération contrôlée au niveau iléo-caecale. Cette formulation est adaptée au traitement des poussées d'intensité légère à modérée des formes iléo-coliques droites de la MC. La posologie recommandée est de 9 mg/j pendant huit semaines suivi d'une décroissance progressive de 3 mg/mois jusqu'à l'arrêt du traitement.

L'action du budésonide est essentiellement locale, car la molécule subit une métabolisation importante en composés inactifs au niveau hépatique. Cette pharmacologie limite les effets indésirables classiquement retrouvés lors de la corticothérapie générale, ce qui permet d'envisager ce traitement sans surveillance biologique particulière.



## 2-2.3. Immunosuppresseurs

La composante immunologique des MICI est à l'origine du rationnel d'utilisation des médicaments immunosuppresseurs. Les molécules utilisées sont des agents anti-prolifératifs inhibant la multiplication lymphocytaire. S'ils étaient précédemment réservés aux formes chroniques actives sévères, les études récentes plaident en faveur de leur utilisation de façon précoce dans l'histoire de la maladie.

### 1. Thiopurines

- *Azathioprine (Imurel®) et 6-mercaptopurine (Purinéthol®)*

L'azathioprine (*Imurel®*) et son dérivé métabolique, la 6-mercaptopurine (*Purinéthol®*) sont utilisés en pratique courante dans la MC et la RCUH, bien que seule l'azathioprine ait une indication dans le traitement des MICI. L'azathioprine est utilisé en cas de non-réponse, d'intolérance ou de contre-indication aux dérivés salicylés, essentiellement dans la MC. Le délai d'action des thiopurines est long, n'apparaissant pas avant plusieurs mois. De ce fait, ce ne sont pas des médicaments du traitement des poussées, et la non-réponse à cette thérapeutique ne peut être affirmée qu'après 3 mois de traitement, mais parfois cela peut prendre plus de temps. Environ 60 à 70% des patients porteurs de MICI répondent positivement à un traitement par thiopurines, permettant de réduire les doses de corticoïdes, le nombre de poussées, et le recours à la chirurgie.<sup>41</sup>

L'azathioprine est métabolisée en 6-mercaptopurine qui est un analogue des bases puriques. La 6-mercaptopurine agit en bloquant la synthèse de l'ADN en phase S, empêchant ainsi la prolifération des cellules du système immunitaire.

La 6-mercaptopurine est métabolisée selon trois voies :

- la première voie, sous la dépendance de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT), conduit aux métabolites actifs de l'azathioprine, les 6-TGN, responsables de la toxicité médullaire ;
- la deuxième voie est celle de la TMPT (thiopurine S-méthyltransférase), transformant la 6-mercaptopurine en un métabolite inactif, la 6-méthylmercaptopurine ;
- la troisième est celle de la xanthine oxydase, à l'origine de la formation de la 6-thioxanthine et de l'acide 6-thiourique, tous deux étant des métabolites inactifs.

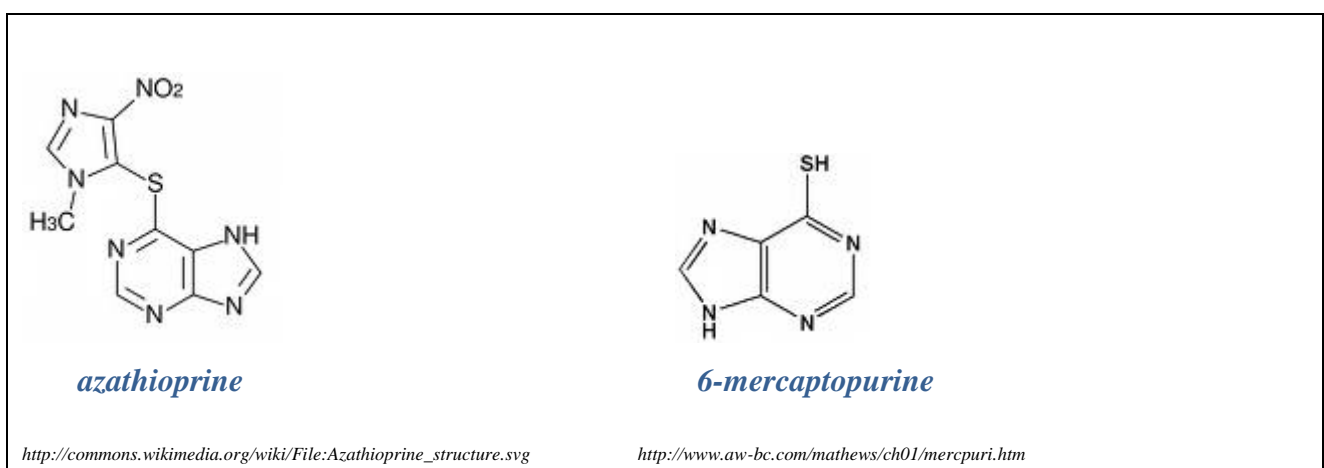
Un patient sur 300 présente un déficit enzymatique de la TPMT, qui peut être révélé par un génotypage. En cas de déficit de la TPMT, le métabolisme oriente la métabolisation vers la voie de la HGPRT, entraînant une augmentation des 6-TGN et un risque accru de toxicité médullaire. En revanche, 10% des patients ont une activité significativement plus élevée de cette enzyme. La détermination du génotypage et/ou de l'activité de la TPMT, avant institution d'un traitement par thiopurine, présente un intérêt pour détecter les patients susceptibles de faire un accident hémalogique sous traitement (patients homozygotes déficitaires, activité TPMT faible), ou les patients susceptibles d'être faiblement répondeurs au traitement (activité TPMT élevée).

Enfin, le suivi du taux de 6-TGN apporte une aide non négligeable dans la surveillance thérapeutique des patients sous azathioprine. Le but recherché étant d'optimiser l'efficacité thérapeutique et de contrôler la toxicité médullaire de la molécule.<sup>42, 43</sup> Ce dosage peut également présenter un intérêt dans l'évaluation directe de l'observance des patients. Une augmentation du volume globulaire moyen (VGM) est habituellement observée sous traitement, et constitue également un signe en faveur d'une bonne observance au traitement.

Du fait de sa meilleure biodisponibilité par voie orale, l'azathioprine (*Imurel®*) est utilisée préférentiellement au 6-mercaptopurine (*Purinéthol®*), L'azathioprine est prescrite généralement à la posologie de 2,0 à 2,5 mg/kg/j *per os* et la posologie de la 6-mercaptopurine est de 1 à 1,5 mg/kg/j.

**Figure 5 : l'azathioprine**

**Figure 6 : le 6-mercaptopurine**



## **Principaux effets indésirables et précautions d'emploi de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine :**

L'utilisation des thiopurines, azathioprine et 6-mercaptopurine, peut entraîner un certain nombre d'effets indésirables. Environ 10 % des patients ne tolèrent pas l'azathioprine en raison de ces effets indésirables au niveau du système digestif tels que les nausées, les vomissements, les diarrhées et les douleurs abdominales. La 6-mercaptopurine, parfois mieux tolérée, peut être une alternative thérapeutique chez ces patients.

Le traitement par thiopurines peut également entraîner des complications sévères de type :

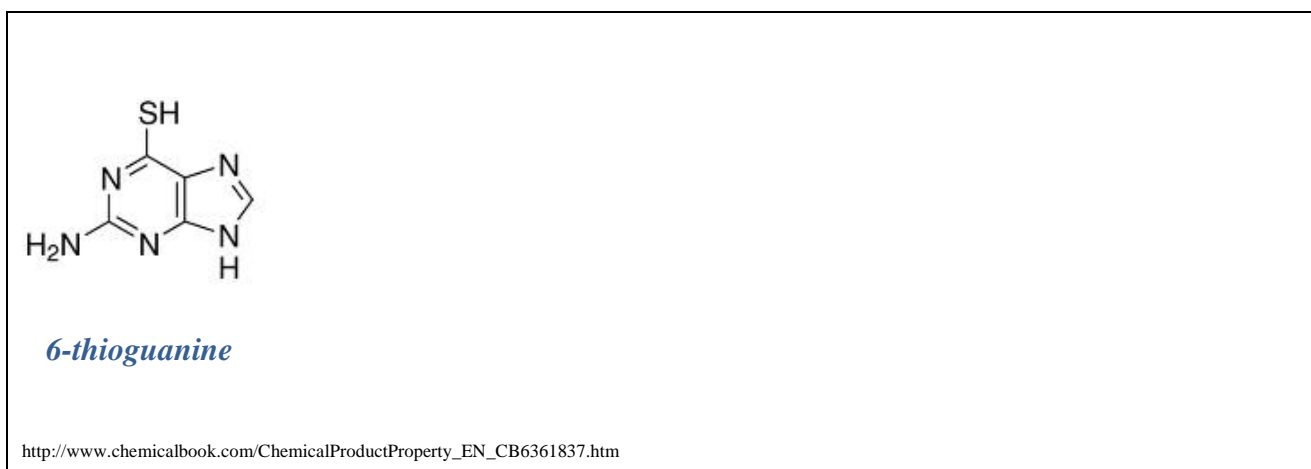
- des atteintes hématologiques : Une leucopénie est fréquemment observée. Une thrombopénie est plus rare, tout comme la lymphopénie.
- des atteintes hépatiques : l'azathioprine et la 6-mercaptopurine sont susceptibles d'induire des hépatites cholestatiques et de manière exceptionnelle une maladie veino-occlusive.
- des atteintes pancréatiques : l'incidence des pancréatites aiguës liées à l'azathioprine reste discutée (environ 3%). La MC elle-même peut être responsable de pancréatite indépendamment de tout traitement. Ces pancréatites surviennent dans le premier mois du traitement et sont en général bénignes (absence de défaillance viscérale et/ou de complications locales : nécrose, abcès, pseudo-kyste).<sup>44</sup> La survenue d'une pancréatite aiguë sous l'une des deux molécules impose l'arrêt du traitement et devient une contre-indication à toute ré-introduction de l'une ou l'autre des molécules du fait d'une réaction croisée systématiques.
- des risques de lymphomes et de cancers : l'azathioprine et la 6 mercaptopurine ont été impliquées dans la survenue de lymphomes chez les sujets traités pour une polyarthrite rhumatoïde ou pour la prévention du rejet de greffe. L'évaluation de la responsabilité éventuelle de ces médicaments dans le cadre du traitement de la MC reste complexe du fait que la MC elle-même, indépendamment des traitements reçus, est associée à un risque accru de développer un lymphome ou un cancer. Le risque de syndrome lymphoprolifératif est multiplié par 3,5 lors d'un traitement par thiopurines.<sup>31</sup>

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'azathioprine sont nombreuses et ne mettent pas en évidence d'augmentation des malformations fœtales.<sup>38</sup> Les informations concernant l'utilisation de la 6-mercaptopurine, sont beaucoup plus rares, et découlent des données publiées pour l'azathioprine.<sup>38</sup>

○ *6-thioguanine (Lanvis®)*

La 6-thioguanine (*Lanvis®*), appartenant à la classe thérapeutique des thiopurines, a montré un intérêt chez les patients ayant un antécédent de pancréatite sous azathioprine ou 6-mercaptopurine.<sup>45, 46</sup> La posologie utilisée est de 20 mg/j. Cependant, face à une fréquence accrue des cas d'hyperplasie nodulaire régénérative du foie, chez les patients atteints de MC traitées par 6-thioguanine cette alternative thérapeutique n'est plus retenue, dans l'attente d'études de tolérance probantes.<sup>47</sup>

*Figure 7 : la 6-thioguanine*



## **2. Méthotrexate**

Le méthotrexate est un antimétabolite antagoniste de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase, bloquant ainsi la synthèse de l'ADN en phase S du cycle cellulaire. Une supplémentation en acide folique (5 mg/j, sauf les jours d'administration du méthotrexate) permet d'améliorer la tolérance et de compenser l'action anti-folique du méthotrexate.

Le méthotrexate a montré son efficacité dans l'induction de la rémission et le traitement d'entretien de la MC. Son efficacité n'apparaît qu'au bout de six à huit semaines, réservant la molécule au traitement d'entretien de la pathologie. Aucune étude n'a comparé l'azathioprine et le méthotrexate en première ligne, c'est pourquoi, pour beaucoup de cliniciens, l'indication du méthotrexate reste l'échec ou l'intolérance (comme par exemple une pancréatite) à l'azathioprine au cours de la MC.

Le méthotrexate présente un intérêt majeur chez les patients présentant des manifestations articulaires, en particulier une spondylarthrite ankylosante du fait de son indication dans le traitement de certaines maladies articulaires telles que la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique. La posologie utilisée est de 25 mg/semaine (IM ou S/C) pendant quatre à six semaines, puis la posologie d'entretien et de 15 à 20 mg/semaine (IM ou S/C). L'utilisation du méthotrexate dans la RCUH est en cours d'étude, c'est pourquoi les recommandations pour la pratique clinique ne retiennent pas d'indication de la molécule dans le traitement de la RCUH.

### **Principaux effets indésirables et précautions d'emploi du méthotrexate :**

Les effets indésirables les plus fréquents du traitement par méthotrexate sont des nausées et vomissements, des diarrhées, des céphalées, des éruptions cutanées et des cas de stomatite rapportés en début de traitement et régressant généralement avec le temps.

La toxicité hépatique du méthotrexate, à l'origine du risque de fibrose hépatique chez les sujets prédisposés impose une surveillance régulière des enzymes hépatique lors du traitement. L'apparition d'infections opportunistes, de pneumopathies interstitielles et de dépression de la moelle osseuse sont plus rares. La surveillance de l'hémogramme, des fonctions hépatique et rénale sera hebdomadaire les deux premiers mois, mensuelle les quatre mois suivants, puis trimestrielle pendant la durée du traitement.

Compte-tenu du risque tératogène de la molécule, un moyen contraceptif efficace doit être prescrit lors de l'instauration du traitement et poursuivi pendant un délai de quatre après l'arrêt du traitement.<sup>48</sup>

### 3. *Ciclosporine (Néoral®, Sandimmun®)*

La ciclosporine est un agent immunosuppresseur qui induit une inhibition sélective des fonctions lymphocytaires T. Après fixation sur un récepteur intra-cytoplasmique, elle bloque la voie d'activation calcineurine dépendante et par conséquent la transcription et l'expression génique des cytokines nécessaires à la réponse immune. La ciclosporine inhibe, entre autres, la production d'IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4, TNF- $\alpha$ , et également l'expression des récepteurs à l'IL-2. En l'absence d'IL2, les lymphocytes T cytolytiques ne prolifèrent plus. L'inhibition de l'activation T lymphocytaire conduit à la suppression de la réaction à médiation cellulaire mais aussi de la réaction à médiation humorale T dépendante. Dépourvue d'AMM dans le traitement des MICI, la ciclosporine a pourtant montré un intérêt dans le traitement des poussées sévères, réfractaires, corticorésistantes de RCUH.<sup>49,50</sup>

La ciclosporine n'a pas montré d'intérêt dans le traitement de la MC.<sup>51</sup> Dans cette utilisation, la ciclosporine est administrée par voie intraveineuse, à la posologie initiale de 2 mg/kg/j en perfusion continue.<sup>52</sup> Face à une réponse positive au traitement parentérale (60 à 80% des patients),<sup>52</sup> le relais par voie orale est initié à la posologie de 4 mg/kg/j. Son délai d'action court positionne la ciclosporine dans le traitement des poussées de RCUH. Dans le cadre d'un traitement plus long, ses effets indésirables fréquents et parfois sévères limitent son utilisation.<sup>53</sup> La ciclosporine n'est donc pas recommandée en traitement d'entretien de la RCUH. Un traitement par azathioprine est introduit dès lors que la rémission est obtenue par le traitement par ciclosporine. La durée de traitement par ciclosporine n'est pas définie. En France, la majorité des cliniciens prescrivent la ciclosporine pendant trois mois, délai moyen de l'efficacité de l'azathioprine. Le suivi ambulatoire d'un patient traité par ciclosporine est hebdomadaire le premier mois puis tous les quinze jours ensuite jusqu'à l'arrêt du traitement (ciclosporinémie, formule sanguine, clairance à la créatinine, glycémie, enzymes hépatique).

## **Principaux effets indésirables et précautions d'emploi de la ciclosporine :**

La ciclosporine présente principalement une toxicité rénale. La posologie utilisée doit être adaptée à la clairance à la créatinine et au taux ciclosporinémie de chaque patient. Les effets indésirables de la ciclosporine à la posologie utilisée pour le traitement de la RCUH sont des hypomagnésies avec parfois des tremblements des extrémités, des paresthésies. Ces manifestations sont les témoins d'une imprégnation à la ciclosporine. La ciclosporine peut provoquer une insuffisance rénale, une hyperglycémie, une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie, ainsi que des céphalées, une hypertrophie gingivale et un hirsutisme. Ce type d'effets indésirables fréquents sera évoqué avec le patient. Des cas de réactions allergiques à type de convulsions et de réactions anaphylactiques ont été rapportés. Enfin, l'augmentation des infections, en particulier des pneumopathies bactériennes, justifie une antibioprophylaxie adaptée. (*Bactrim Forte®* à la posologie d'un comprimé trois fois par semaine pendant le traitement par ciclosporine).

### ***4. Autres immunosuppresseurs***

1. **Le tacrolimus** (*Prograf®*) est un immunosuppresseur appartenant à la famille des macrolides, utilisé dans la prévention du rejet du greffon. Son mode d'action est analogue à celui de la ciclosporine. Le tacrolimus se lie à une immunophiline, formant un complexe qui réagit avec la calcineurine et inhibe son action de la même manière que la ciclosporine. Il y existe quelques données publiées dans la littérature concernant de petits effectifs de patients atteints de MICI et traités par tacrolimus, qui nécessitent d'être confirmées par des études à plus grande échelle.<sup>54,55</sup>

2. **Le mycophénolate mofétil** (*Cellcept®*), est une prodrogue utilisée dans les mêmes indications que le tacrolimus. Son hydrolyse libère la molécule active. L'acide mycophénolique empêche la prolifération des lymphocytes B et T en inhibant sélectivement et de manière réversible l'enzyme inosine monophosphate deshydrogénase, nécessaire à la synthèse des nucléosides guanosiques. Ces molécules immunosuppressives ont été respectivement étudiées dans le traitement de la MC et de la RCUH.<sup>56,57</sup> Cependant, leurs utilisations restent encore du domaine des essais cliniques.

## 2-2.4. Biothérapies : Anticorps anti-TNF $\alpha$

Le TNF $\alpha$ , facteur de nécrose tumorale, est une cytokine pro-inflammatoire produite par les macrophages et les lymphocytes T, qui joue un rôle majeur au cours des maladies inflammatoires.

Il est synthétisé en excès au niveau de la muqueuse pathologique. Le TNF $\alpha$  est fabriqué sous la forme d'un propeptide inséré dans la membrane cellulaire dont le clivage par une métalloprotéinase libère un peptide TNF $\alpha$  qui s'agrège en complexes tri-moléculaires. Ce complexe quitte ensuite la cellule vers les sites effecteurs où il se fixe grâce à deux récepteurs transmembranaires (p55 et p75). La régulation de la production et des fonctions du TNF $\alpha$  est complexe et fait intervenir de nombreux agents modulateurs dont certaines cytokines, telles que les interleukines IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, le TGF (Transforming Growth Factor) qui inhibent la production de TNF $\alpha$  et le NF $\kappa$ B (Nuclear Factor kappa B) qui active sa transcription.

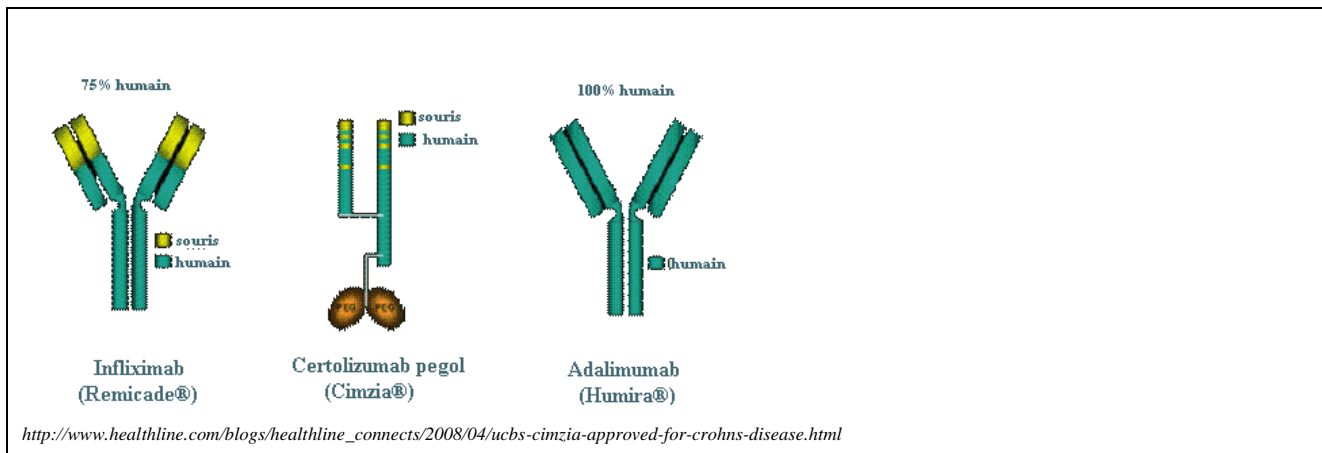
Le TNF $\alpha$  joue un rôle central dans le développement de l'inflammation par des fonctions pro-inflammatoires locales et systémiques. Son activité biologique se traduit par une induction des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et IL-6), par une augmentation de la migration des leucocytes et par une inhibition des cytokines anti-inflammatoires, et par une augmentation de l'activité des neutrophiles et des éosinophiles.

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

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



Figure 8 : les anti-TNF $\alpha$



### 1. Infliximab (Rémicade®)

Chronologiquement, l'infliximab a été le premier anticorps anti-TNF $\alpha$  ayant été utilisé dans le traitement des MICI. L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique recombinant. Il est constitué d'une fraction constante (Fc) d'une IgG1 humaine (75%) associée à une fraction variable (Fab) d'un anticorps anti-TNF $\alpha$  murin (25%).

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

L'infliximab (Rémicade®) produit par le groupe pharmaceutique Centocor et distribué en Europe par le laboratoire Shering-Plough, a obtenu une première AMM en France en Août 1999, dans la MC réfractaire active, sévère. La restriction à la MC réfractaire implique que l'utilisation de la molécule doit être réservée aux patients n'étant pas répondeurs à un traitement bien conduit par corticoïdes et/ou immunosuppresseur ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

La dose recommandée était alors de 5 mg/kg d'infliximab en perfusion intraveineuse unique dans le traitement de la MC modérée à sévère avec une indication de re-traitement dans les quatorze semaines si les signes et symptômes réapparaissent. Cette indication a donné lieu à un traitement par anti-TNF $\alpha$  appelé « traitement à la demande », avec des perfusions isolées et plus ou moins fréquentes en fonction de l'évolution de la pathologie.

Pour valider cette indication, la commission de transparence s'est appuyée sur les résultats publiés par Targan et coll., en 1997, portant sur des patients atteints de MC active.<sup>58</sup> Dans cet essai d'induction, un total de cent-huit patients atteints de MC modérée à sévère, réfractaire au traitement médical standard, avaient été inclus. Les résultats montraient que 33% des patients étaient en rémission clinique (définie par un score Crohn's Disease Activity Index (CDAI) inférieur à 150) à la semaine 4 après une perfusion d'infliximab 5 mg/kg contre seulement 4% dans le groupe placebo.<sup>58</sup>

En Août 1999, l'infliximab a également obtenu une AMM dans la MC fistulisée réfractaire chez l'adulte n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comportant antibiotiques, drainage, immunosuppresseurs). Pour accorder cette AMM, les experts se sont tout d'abord basés sur les résultats de l'essai d'induction de Present et al. de 1999.<sup>59</sup> Cet essai a inclus 94 patients atteints d'une forme fistulisante de MC (fistules péri-anales ou entérales). L'infliximab a été administré aux semaines 0, 2 et 6 à la posologie de 5 mg/kg et a entraîné une fermeture de toutes les fistules chez 55% des patients contre 13% dans le groupe placebo. Le délai moyen de survenue de la réponse a été de deux semaines dans le groupe traité par infliximab et la durée moyenne de la réponse a été de douze semaines.<sup>59</sup>

Il n'y a pas eu de différence significative entre les patients traités par des perfusions de 5 ou de 10 mg/kg, dans l'étude.<sup>59</sup> La posologie préconisée était donc de 5 mg/kg, suivie de doses additionnelles de 5 mg/kg à la deuxième et à la sixième semaine suivant la première perfusion.

En Octobre 2003, l'extension de l'indication a concerné le maintien de la rémission dans les formes lumineuses ou fistulisées de la MC, par un traitement d'entretien par infliximab et une ré-administration si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, suite à un traitement d'induction par infliximab : une perfusion unique dans la MC lumineuse et 3 perfusions selon le schéma S0, S2 et S6 dans la MC fistulisante. Puis un schéma d'entretien était ensuite initié, composé de perfusions d'infliximab de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. Ce délai de 8 semaines se base sur la pharmacocinétique de la molécule. En effet, après une perfusion à 5 mg/kg, la molécule d'infliximab reste présente dans l'organisme pendant deux à trois mois.

La demi-vie de l'infliximab est de 8 à 10 jours. L'extension de l'AMM fait suite aux résultats de deux études prospectives intitulées ACCENT I et ACCENT II publiées respectivement en 2002 et 2004.<sup>60, 61</sup>

L'étude ACCENT I a comparé l'efficacité d'une dose unique d'infliximab par rapport à des doses répétées chez les patients atteints de MC active ayant répondu à une dose initiale. Les résultats ont démontré que les patients recevant un traitement d'infliximab toutes les huit semaines étaient plus susceptibles d'être en rémission aux semaines 30 et 54, de cesser les corticostéroïdes et de maintenir une réponse pour une plus longue période de temps. La prolongation par un traitement d'entretien d'une perfusion d'infliximab toutes les 8 semaines a entraîné une différence de 18 % en termes de patients en rémission clinique à la 30<sup>ème</sup> semaine en faveur du traitement d'entretien, et un allongement du délai médian de rechute à 19 semaines.<sup>60</sup>

Suite à ces résultats, l'AMM de l'infliximab dans la prise en charge de la MC active, sévère à été modifiée. Le protocole d'administration est le suivant : une perfusion initiale de 5 mg/kg d'une durée de 2 heures, suivie de perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion.

Le but de l'étude ACCENT II était d'évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien par infliximab, toutes les 8 semaines, dans les formes fistulisantes de MC à localisation ano-périnéales ou entéro-cutanées. Les patients présentant au moins une réponse partielle (69%) étaient randomisés en deux groupes recevant soit des injections de 5 mg/kg d'infliximab soit du placebo toutes les 8 semaines. Après 54 semaines, 46% des malades étaient toujours répondeurs (diminution d'au moins 50% du nombre de fistules productives) dans le groupe infliximab *vs* 23 % pour le placebo. Les chiffres de réponse complète (fermeture des fistules) étaient respectivement de 36% et 19%. Le délai médian de rechutes chez les patients atteints de MC active fistulisée, répondeurs au traitement initial (3 perfusions de 5 mg/kg d'infliximab), et traités par des perfusions de 5 mg/kg d'infliximab toutes les 8 semaines, a été supérieur (40 semaines) au délai médian de rechute des patients traités par le traitement initial seul (14 semaines).<sup>61</sup>

Comme l'étude ACCENT I pour la MC luminale, l'étude ACCENT II a montré que le traitement d'entretien par infliximab toutes les huit semaines permet un meilleur contrôle de la MC fistulante sur une période de un an. Cette étude a également confirmé la bonne tolérance des injections répétées d'infliximab.<sup>61</sup>

En Février 2006, l'infliximab a obtenu une indication dans le traitement de la RCUH active, modérée à sévère chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel comprenant des corticoïdes et un immunosuppresseur (azathioprine ou 6-mercaptopurine), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.

L'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la RCUH a été démontrée dans deux études contrôlées versus placebo : ACT 1 et ACT 2.<sup>62</sup>

Ces études ont inclus d'une part des patients atteints de RCUH sévère active naïfs de traitement, et d'autre part des patients atteints de RCUH ayant une réponse inadéquate aux traitements conventionnels (corticoïdes et/ou azathioprine et/ou 6-mercaptopurine).

L'infliximab a été supérieur au placebo avec respectivement, un nombre de patients ayant une réponse clinique à la semaine 8, de 66,9 % avec 5 mg/kg, 65,3 % avec 10 mg/kg vs 33,2 % avec placebo.<sup>62</sup> Une différence significative en faveur de l'infliximab (5 mg/kg et 10 mg/kg) par rapport au placebo a été mise en évidence sur l'ensemble des critères secondaires (réponse clinique à la semaine 30, rémission clinique, cicatrisation des muqueuses, sevrage en corticoïdes, nombre d'hospitalisation et qualité de vie).<sup>62</sup>

Le schéma d'administration de l'infliximab, au cours de MICI, MC et RCUH, comprend un traitement d'induction, suivi d'un traitement d'entretien, reprenant les modalités d'administration des études cliniques. Le traitement d'induction consiste en une dose initiale de 5 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures, avec surveillance (pouls, tension artérielle, température corporelle, et fréquence respiratoire) toutes les 30 minutes pendant la durée de la perfusion (2 heures) puis pendant les 2 heures suivant la perfusion. Cette dose initiale est suivie par des perfusions de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion. En cas de réponse thérapeutique suite aux trois perfusions, la poursuite d'un traitement d'entretien est justifiée avec des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines, calquée sur le schéma des études cliniques. Une augmentation de la posologie administrée à 10 mg/kg et/ou ou diminution de l'intervalle entre 2 perfusions successives permet de « rattraper » presque deux tiers des patients non répondeurs à la posologie de 5 mg/kg.<sup>63</sup>

Actuellement, un traitement d'entretien est préféré au traitement épisodique aussi appelé « à la demande ». En effet, ce dernier est non seulement moins efficace en terme de réponse clinique et de cicatrisation endoscopique mais aussi plus immunogène.<sup>64, 65</sup>

- **Utilisation et modalités d'administration de l'infliximab :**

L'infliximab n'est disponible qu'en milieu hospitalier. Sa reconstitution et son administration sont réalisées selon un protocole strict. Les flacons de poudre lyophilisée sont conservés au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Chaque flacon contient 100 mg d'infliximab et sera reconstitué avec 10 ml d'eau pour préparation injectable afin d'obtenir une concentration de 10 mg/ml. Il est recommandé éviter d'agiter le flacon du fait d'une tendance à mousser du produit. La solution doit être incolore ou légèrement jaunâtre et opalescente. Quelques particules translucides peuvent apparaître du fait que l'infliximab est une protéine. Ces particules n'altèrent aucunement l'efficacité et la tolérance du médicament.

L'infliximab reconstitué sera ensuite dilué avec du chlorure de sodium 0,9 % jusqu'à un volume total de 250 ml. La concentration finale de la solution se situe entre 0,4 mg/ml et 4 mg/ml. L'infliximab est un médicament ne contenant pas d'agent de conservation. Il est recommandé de l'administrer dans les trois heures suivant sa reconstitution et sa dilution. L'infliximab (reconstitué ou dilué) conserve toutefois ses propriétés chimiques et physiques pendant vingt-quatre heures au réfrigérateur ou à température ambiante. Des techniques et des conditions d'asepsie rigoureuses devront être appliquées pour s'appuyer sur ces données. Une tubulure apyrogène, munie d'un filtre liant peu les protéines est recommandée et la grandeur des pores du filtre ne doit pas excéder 1,2 µm. Ces modalités de manipulation permettent d'éviter la contamination microbienne de la solution à perfuser.<sup>66</sup>

La dose à perfuser sera déterminée avant chaque administration après avoir préalablement pesé le patient.

- **Interactions médicamenteuses avec l'infliximab :**

Aucune étude n'a porté spécifiquement sur les interactions médicamenteuses. On sait par contre que l'infliximab n'est pas métabolisé par le système des cytochromes P450. Les patients ayant participé aux essais cliniques sur la MC et la polyarthrite rhumatoïde ont reçu un ou plusieurs de ces médicaments suivants associés: antibiotiques, antiviraux, corticostéroïdes, 6-mercaptopurine, azathioprine, méthotrexate, aminosalicylés, AINS, acide folique.<sup>66</sup> Il est déconseillé d'administrer des vaccins vivants chez les patients recevant l'infliximab, étant donné l'absence de données sur la réponse à la vaccination et sur les infections consécutives à leur administration.<sup>66</sup>

- **Effets indésirables de l'infliximab :**

L'infliximab possède également des indications dans le traitement d'autres pathologies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante, du rhumatisme psoriasique et du psoriasis. Ces indications précèdent celles obtenues dans les MICI de plusieurs années. Ainsi, le recul sur la tolérance de la molécule est à présent important et les données publiées sont rassurantes.

Les effets indésirables de l'infliximab peuvent être regroupés en 8 classes :

Hypersensibilité immédiate :

La plupart des réactions d'hypersensibilité immédiate, se définissant comme étant tout événement apparaissant pendant la perfusion ou dans les heures suivant la perfusion, sont dues à la partie murine de la molécule d'infliximab. Ces manifestations sont fréquentes et concernent 16 % des patients traités par infliximab.<sup>66</sup> Nécessitant rarement l'interruption du traitement, ces réactions incitent à ralentir les perfusions ou à adjoindre un traitement antihistaminique.

Deux tiers de ces réactions sont légères et non spécifiques (céphalées, nausées, douleurs abdominales, flush). 20 % de ces réactions intéressent les sphères cardiovasculaires et respiratoires, avec essentiellement des cas de dyspnées réversibles à l'arrêt de la perfusion. Un prurit ou un urticaire ont été rapportés dans 15 % des cas.

Hypersensibilité retardée :

Les réactions d'hypersensibilité tardives, associés à une forte élévation des anticorps anti-infliximab, sont beaucoup moins fréquentes que les hypersensibilités immédiates. Elles se manifestent par des myalgies, des arthralgies, de la fièvre et un rash cutané. Ces réactions sont liées à la formation d'anticorps anti-chimériques dirigés contre la partie murine de la molécule d'infliximab.<sup>67</sup> Ces anti-corps sont associés à une prévalence deux à trois fois plus élevée de réactions lors des perfusions. Par conséquent, l'infliximab ne doit pas être réutilisé chez les patients ayant fait une réaction hypersensibilité antérieurement. L'incidence de ces anticorps antichimériques est divisée par deux en cas de traitement concomitant par des immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine ou méthotrexate).<sup>68</sup>

A l'absence de traitement concomitant par immunosuppresseur, une pré-médication avec injection de 200 mg d'hydrocortisone avant chaque perfusion d'infliximab permet d'éviter la formation d'anticorps anti-infliximab. De même, la formation d'anticorps, associés à une réaction d'hypersensibilité retardée, est moindre en cas de traitement continu par rapport à un traitement épisodique par infliximab.<sup>65</sup> Cette observation a conduit à déconseiller l'utilisation d'infliximab chez les patients déjà traités par ce produit depuis plus de 15 semaines, ce qui constitue une limitation dans la pratique. (Cf. tableau : contre-indications des anti-TNF $\alpha$ )

Il a également été rapporté des cas de formation d'anticorps anti-ADN double brin, généralement sans conséquence clinique et exceptionnellement associé à la manifestation de syndrome lupique.

#### Aggravation des sténoses intestinales :

Plusieurs cas d'occlusion intestinale ont été rapportés sous infliximab.<sup>69</sup> Généralement l'occlusion intestinale fait suite à une sténose pré-existante. Ces faits incitent à la prudence concernant la prescription d'infliximab chez des patients porteurs d'une sténose intestinale surtout symptomatique. En pratique, le traitement par infliximab peut être réalisé, le patient nécessite cependant une surveillance attentive. Une collaboration entre le clinicien et le chirurgien est recommandée car une aggravation de la sténose pourra nécessiter une prise en charge chirurgicale.

#### Décompensation cardiaque :

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave (classe III ou IV selon la classification NYHA), des cas de décompensation entraînant une hospitalisation et parfois un décès ont été rapportés.<sup>70</sup> (Cf. tableau : contre-indications des anti-TNF $\alpha$ )

#### Réactions cutanées :

Diverses manifestations cutanées sont décrites, fréquentes et généralement bénignes, parmi lesquels des infections (à *staphylocoque*), du psoriasis, de l'eczéma, des dermites séborrhéiques...<sup>71,72</sup>

#### Atteintes hématologiques :

Des atteintes hématologiques (thrombocytopénie, aplasie médullaire, pancytopénie) ont été rapportées au cours des essais cliniques.

### Atteintes neurologiques :

Des manifestations neurologiques (neuropathie, paresthésies, névrite optique, myélite), contre-indiquant les anti-TNF $\alpha$  chez les patients aux antécédents de maladies neurologiques telles que la sclérose en plaque.<sup>66</sup> Cependant ce type de manifestation reste rare. (Cf. tableau : contre-indications des anti-TNF $\alpha$ )

### Infections et réactivations virales :

Le risque de survenue d'infections opportunistes, d'infections bactériennes graves et de réactivation virale (zona, herpès récurrent, hépatite B) reste une préoccupation majeure chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$ . Avant d'envisager un traitement par anti-TNF $\alpha$ , il est prudent de rechercher un foyer infectieux (dentaire, ORL, urinaire) et de rechercher un abcès (en cas de présence de fistule). Il est également recommandé de réaliser un examen gynécologique avec frottis afin d'écartier la présence de *papillomas* virus. Un examen biologique avec une NFS, un dosage des enzymes hépatiques, associé aux sérologies VIH, VHB, VHC et VZV (après accord du patient) pourra compléter les bilans précédents la mise en route d'un traitement anti-TNF $\alpha$

Des graves cas de tuberculose disséminés ont été observés après traitement par anti-TNF $\alpha$ , ce qui a conduit les autorités (AFSSAPS) à émettre un certain nombre de recommandations nationales en février 2002 réactualisées en juillet 2005 avant la mise en route de ce type de traitement :<sup>73,74</sup>

Une anamnèse du patient (statut vaccinal BCG, notion d'exposition et/ou séjours prolongés dans un pays de forte endémie), un examen clinique, une radiographie du thorax et une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine sont les examens médico-légaux à réaliser avant la mise sous traitement par anti-TNF $\alpha$ .<sup>74</sup>

Une IDR positivée par un diamètre d'induration supérieur à 5 mm associée à une radio pulmonaire normale indiquent une tuberculose latente. Un traitement préventif doit alors être instauré à base de *Rifinah*® (rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 4 mg/kg/j) pendant trois mois consécutifs ou d'isoniazide seul à la posologie de 5 mg/kg/j pendant neuf mois. En cas de contre-indication à l'isoniazide ou de souches résistantes à l'isoniazide, la thérapeutique recommandée est l'association de rifampicine 10 mg/kg/j et de pyrazinamide 20 mg/kg/j pendant deux mois. Le traitement préventif doit être débuté au moins trois semaines avant l'instauration du médicament anti-TNF $\alpha$ .



La surveillance est celle d'un traitement antituberculeux classique. Si les BK crachats ou tubages sont positifs, un traitement curatif remplacera le traitement prophylactique. Enfin, il n'y a pas lieu de traiter un patient ayant un antécédent de tuberculose correctement traitée.

Pour le diagnostic de la tuberculose latente, il est désormais possible de réaliser des tests de détection de l'interféron  $\gamma$  avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ . La détection de l'IFN $\gamma$  est la base de 2 nouveaux tests récemment commercialisés: (*QuantiFERON-TB*® et *T-SPOT-TB*®) ; ils permettent de mettre en évidence *in vitro* une réponse immunitaire protectrice à l'égard de *M.tuberculosis*. Ces tests ne faisant pas de réaction croisée avec le BCG, ils permettent par conséquent de faire la différence entre une infection par *M.Tuberculosis* et une vaccination antérieure par le BCG, ce qui améliore la fiabilité du diagnostic par rapport à la lecture de l'IDR.<sup>75</sup>

De plus, les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une tuberculose (toux persistante, asthénie, perte de poids, fièvre) pendant ou jusqu'à six mois après la dernière injection d'anti-TNF $\alpha$ .<sup>74</sup>

Le risque d'infections, de maladies opportunistes et de réactivations virales semble majoré lors de l'association de molécules immunosuppressives, en particulier lors de l'association de thiopurines (azathioprine ou 6-mercaptopurine) et anti-TNF $\alpha$  (infliximab ou adalimumab).<sup>76,77</sup>

#### Augmentation des cancers :

Des cas de lymphomes et de myélomes sont survenus chez des patients atteints de MC traités par infliximab. Les incidences d'apparition correspondent aux valeurs d'incidence attendues selon la littérature pour ce type de pathologie. Ce risque semble accru lors de l'association de molécules immunosuppressives, en particulier lors de l'association d'une thiopurine à un anti-TNF $\alpha$ .<sup>78</sup> Récemment, une méta-analyse a repris les données de 21 essais randomisés contrôlés contre placebo, ayant inclus plus de 5 000 patients atteints de MC.<sup>79</sup> Il n'est pas apparu de sur-risque de cancers solides, de lymphomes, d'infections sévères ni de décès chez les patients sous anti-TNF $\alpha$  par rapport à ceux ayant reçu un placebo. Ces résultats doivent être confirmés chez des patients traités en pratique clinique pendant plusieurs années.

- **Contre-indications de l'infliximab et plus généralement des anti-TNF $\alpha$**  :

Les contre-indications à l'utilisation de l'infliximab découlent des effets indésirables décrits précédemment. Ces effets indésirables sont des effets de classe des anti-TNF $\alpha$  et les contre-indications sont les mêmes quelle que soit la molécule employée. Les contre-indications absolues et relatives à l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  sont résumées dans le tableau 4.

*Tableau 4. Contre-indications absolues et relatives aux anti-TNF $\alpha$*

*Contre-indications absolues aux anti-TNF $\alpha$*

Hypersensibilité au principe actif
Infection sévère, abcès
Tuberculose évolutive
Insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe NYHA III/IV)
Pathologie démyélinisante (sclérose en plaque)

*Contre-indications relatives aux anti-TNF $\alpha$*

Sténoses symptomatiques
Patients âgés avec comorbidités
Néoplasie récente (< 5 ans)
Insuffisance cardiaque modérée
Désir de grossesse

## 2. *Adalimumab (Humira®)*

L'adalimumab est un anticorps monoclonal 100% humain recombinant de type IgG1. Cette immunoglobuline a été produite par la technologie d'expression des phages « phage display », ce qui a permis d'insérer des régions variables complètement humaines dans les chaînes de la partie Fc.

L'adalimumab (*Humira®*) a obtenu une AMM en Octobre 2007 dans le traitement de la MC active, sévère chez les adultes, pour les patients dont le traitement par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur (y compris l'infliximab) n'a pas apporté de bénéfice clinique, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.

En France, l'adalimumab, commercialisé par le laboratoire pharmaceutique Abbott, dispose également d'AMM dans le traitement d'autres maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis sévère et la polyarthrite juvénile chronique.<sup>81</sup>

L'efficacité de l'adalimumab en traitement d'induction et d'entretien de la MC a été évaluée dans trois études ayant inclus plus de 1400 patients. Deux études *versus* placebo ont été présentées dans le traitement d'induction : il s'agit de l'étude CLASSIC 1 et de l'étude GAIN.<sup>82, 83</sup> Ces études ont montré un bénéfice du traitement d'induction par adalimumab, chez des patients naïfs d'anti-TNF $\alpha$  pour l'étude CLASSIC 1 et chez des patients intolérants ou en échec secondaire à l'infliximab pour l'étude GAIN.

L'AMM de *Humira®* mentionne que pour le traitement d'induction, l'adalimumab doit être administré en association aux corticoïdes, car au cours de l'essai CLASSIC 1, les résultats étaient meilleurs chez les patients traités de façon concomitante par corticoïdes. Il peut cependant être administré en monothérapie en cas d'intolérance aux corticoïdes ou lorsque la poursuite du traitement corticoïde n'est plus appropriée. Toutefois, dans la pratique clinique, l'adalimumab est souvent administré en monothérapie même en dehors de ces situations, du fait des effets indésirables de la corticothérapie.

Les études CHARM et l'extension de l'étude CLASSIC 1, nommée CLASSIC 2 ont montré l'efficacité et la tolérance de l'adalimumab pour le maintien de la rémission clinique chez des patients atteints de la MC et ayant répondu au traitement d'induction par adalimumab.<sup>84, 85</sup> Dans l'ensemble de ces études, le profil de tolérance de l'adalimumab a été comparable à celui déjà connu des anti-TNF $\alpha$ , notamment en ce qui concerne le risque infectieux.

- **Effets indésirables de l'adalimumab :**

D'une manière générale, les effets indésirables observés lors d'un traitement par adalimumab sont identiques à ceux observés avec l'infliximab.<sup>78</sup> Cependant, de part sa caractéristiques 100 % humaine, cet anticorps est moins immunogène que l'infliximab. Les contre-indications à l'utilisation de l'adalimumab sont les mêmes que celles de l'infliximab.<sup>78</sup> (Cf. tableau)

A l'instar de l'infliximab, en Juillet 2008, l'Afssaps a rappelé aux professionnels de santé que trois cas de lymphomes hépatospléniques à lymphomes T, associés à un mauvais pronostic, ont été diagnostiqués chez de jeunes patients traités par adalimumab (associé ou non à un immunosuppresseur).<sup>32</sup>

La posologie d'induction recommandée de l'adalimumab pour les patients âgés de plus de 15 ans atteints d'une forme sévère de MC s'appuie sur les résultats de l'étude CLASSIC 1.<sup>82</sup> Elle est de 80 mg en semaine zéro (S0), suivie par 40 mg en semaine deux (S2) de traitement puis 40 mg en traitement d'entretien toutes les deux semaines. S'il est nécessaire d'obtenir une efficacité plus rapide au traitement, les patients peuvent être traités par 160 mg d'adalimumab à S0, suivi d'une dose de 80 mg en S2 de traitement puis 40 mg en traitement d'entretien toutes les deux semaines. Le taux de rémission à quatre semaines était supérieur avec ce schéma.<sup>82</sup> Cependant, la posologie du schéma d'induction doit évaluer le rapport bénéfice/risque en tenant compte du risque majoré d'effets indésirables lors d'un traitement à doses élevées.

Si un patient a arrêté le traitement par adalimumab et si les signes et symptômes de la maladie réapparaissent, l'adalimumab pourra être ré-administré, cependant l'expérience de la ré-administration du traitement au-delà de huit semaines après la dose précédente est limitée.<sup>81</sup> Certains patients chez qui une diminution de la réponse au traitement est observée peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie à 40 mg de l'adalimumab toutes les semaines.

Certains patients n'ayant pas répondu au traitement à la semaine 4 peuvent poursuivre le traitement d'entretien jusqu'à la semaine 12. La poursuite du traitement devra être soigneusement reconsidérée chez un patient n'ayant pas répondu dans ces délais.<sup>81</sup>

L'adalimumab est disponible en pharmacie de ville. Il existe deux formes galéniques disponibles : stylos pré remplis contenant 40 mg d'adalimumab, à réaliser en injection sous-cutanée et injections sous-cutanées prêtes à l'emploi. Après une formation à la technique d'injection, les patients peuvent s'auto-injecter le médicament, permettant si le patient le désire d'augmenter son autonomie.

L'adalimumab est un médicament d'exception, soumis à prescription initiale hospitalière annuelle dont la prescription est réservée aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en gastroentérologie, en chirurgie digestive ou en dermatologie.<sup>81</sup> Sa prescription est rédigée sur une ordonnance à quatre feuillets spécifiques aux médicaments d'exception.

### **3. *Certolizumab pegol (Cimzia®)***

Le certolizumab pegol est une molécule constituée d'un fragment Fab d'un anticorps monoclonal humanisé conjugué à une molécule de polyéthylène glycol permettant d'augmenter sa demi-vie à quatorze jours. Cette molécule a montré des résultats intéressants dans le traitement de la MC, au cours des études PRECISE 1 et PRECISE 2.<sup>86,87</sup>

Elle est commercialisée aux États-Unis depuis Avril 2008 pour le traitement de la MC, en situation d'échec aux traitements conventionnels, mais la demande d'autorisation de mise sur le marché européen a abouti à un avis défavorable de l'agence européenne. L'AMM a été refusé par la commission européenne le 21 Mai 2008, par manque de preuves d'efficacité. Cependant les ATU de type nominatives ont été maintenues en France pour le traitement de la MC active après échec ou intolérance aux autres traitements, dont l'infliximab et l'adalimumab.

Le traitement d'induction, dans la MC, nécessite 3 injections de 400 mg de certolizumab pegol, par voie sous-cutanée, aux semaines 0, 2 et 4. La décision de poursuite du traitement est conditionnée par l'obtention d'une réponse clinique favorable.<sup>86,87</sup> Le traitement d'entretien sera alors poursuivi avec une injection de 400 mg toutes les quatre semaines. Le certolizumab pegol bénéficiant d'une ATU nominative, il n'est disponible qu'en pharmacie à usage intérieur (PUI) et doit être administré au sein d'un établissement hospitalier.

## ***Choix de l'anti-TNF $\alpha$***

Il n'existe actuellement pas d'essai comparatif prospectif permettant de comparer l'efficacité entre ces trois médicaments anti-TNF $\alpha$ . Mais globalement ils sont d'efficacité comparable d'après les différentes études cliniques.

Dans le traitement de la RCUH et de la MC fistulisée, seul l'infliximab dispose d'une AMM en France. Au cours de la MC luminale, les différents essais thérapeutiques, bien que difficilement comparables, permettent d'envisager une efficacité de l'infliximab et de l'adalimumab (tant dans l'induction, le maintien de la rémission, la réduction du nombre d'hospitalisations, que dans la diminution du nombre des interventions chirurgicales) comparable.<sup>88</sup> Cependant, une comparaison directe entre ces molécules à partir des essais publiés n'est pas possible notamment en raison des pourcentages variables de patients sous immunosuppresseurs, de l'exposition au préalable ou non aux anti-TNF $\alpha$ , ou encore de la définition de la réponse clinique, qui varient selon les études.

Dans le traitement de la MC luminale, l'infliximab, possédant le recul le plus important, est la molécule la plus largement utilisée. Avec plus de recul sur les anti-TNF $\alpha$ , le choix de la molécule dépendra alors des facilités d'administration, de la compliance du patient et du coût du traitement.<sup>89</sup> En effet, de part son administration contraignante en milieu hospitalier et le risque majoré de réactions d'hypersensibilité, l'infliximab semble moins attractif et sa prescription perd de l'importance dans les instaurations de nouveaux traitements au profit de l'adalimumab. Cependant, pour l'infliximab, les perfusions intra-veineuses lors d'hospitalisations toutes les huit semaines permettent au clinicien de revoir régulièrement le patient et de faire le point sur l'efficacité et la tolérance de la molécule. Le choix du traitement est envisagé avec le patient car l'un ou l'autre des traitements présentent des avantages et des inconvénients pour lesquels le patient doit adhérer.

- **Perte de réponse à l'anti-TNF $\alpha$**

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.<sup>90, 91</sup> 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. Le traitement par certolizumab pegol reste exceptionnel et nécessite une ATU nominative. Le peu de molécules disponibles autorise donc peu de rotation, d'autant qu'une ré-administration d'un médicament anti-TNF $\alpha$  à distance de la dernière perfusion est déconseillé en raison du risque majoré de réaction d'hypersensibilité à la molécule.

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.<sup>92, 93</sup> Cependant, comme pour l'infliximab, il est également possible d'effectuer un raccourcissement des intervalles couplé à une augmentation de la posologie.

Lorsqu'il existe une discordance entre les symptômes (plaintes à type de douleurs abdominales, diarrhées...) et la biologie (protéine C-réactive normale), une évaluation de la cicatrisation muqueuse endoscopique peut être utile pour adapter le traitement anti-TNF $\alpha$ . 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.

L'étude GAIN a montré que chez les patients en perte de réponse ou ayant manifestés une réaction d'intolérance à l'infliximab, le changement d'anti-TNF $\alpha$  pour l'adalimumab permet de « rattraper » des patients en échec thérapeutique, et ainsi d'obtenir une rémission clinique chez environ un quart des patients.<sup>83</sup> En pratique clinique, le remplacement de l'infliximab par l'adalimumab semble plus efficace en cas d'intolérance à l'infliximab qu'en cas de perte de réponse à la molécule.<sup>92, 93</sup>

- **Intolérance à l'anti-TNF $\alpha$**

En cas d'intolérance, il convient de changer de molécule anti-TNF $\alpha$ . Dans le cas d'un traitement par infliximab, une prémédication par perfusion intra-veineuse d'hydrocortisone 200 mg réduit la formation d'anticorps anti-infliximab, mais le risque de réactions à la perfusion n'est pas diminué avec ce protocole.<sup>94</sup>

- **Durée du traitement par anti-TNF $\alpha$**

Tous les essais cliniques randomisés contre placebo qui ont conduit à l'obtention d'une AMM pour les anti-TNF $\alpha$  dans les MICI ont une durée maximale d'un an.<sup>58,59,79</sup> On ne dispose donc pas de données sur la durée du traitement préconisée sous anti-TNF $\alpha$ . Les experts s'accordent pour dire que le traitement d'entretien doit être poursuivi au-delà d'un an, sans pour autant donner de date limite.<sup>90</sup> L'étude STORI a tenté d'évaluer l'intérêt de la poursuite du traitement par infliximab en association avec un immunosuppresseur pour une durée supérieure à un an.

Après arrêt de l'infliximab, le taux de rechute était de 45% à 12 mois. Parmi les patients ayant rechutés, 71% ont pu être re-traités par infliximab avec obtention d'une rémission dans 97% des cas.<sup>95</sup>

Selon une étude rétrospective portant sur 440 patients atteints de MC, plus de 60 % des patients présentaient un bénéfice thérapeutique après un traitement de 4 ans par infliximab.<sup>96</sup> Cette même étude montrait une efficacité rapide de l'infliximab, mais à long terme, un patient sur cinq était non répondeur au traitement et nécessitait un changement d'anti-TNF $\alpha$  ou un recours à la chirurgie.<sup>96</sup>



- **Association de l'anti-TNF $\alpha$  avec un immunosuppresseur**

Les études ont démontré que l'association d'un immunosuppresseur type azathioprine à l'infliximab réduisait significativement la formation d'anticorps anti-infliximab et augmentait significativement le taux sanguin d'infliximab.<sup>97, 98</sup> L'apparition d'anticorps anti-infliximab est associée à un risque accru de réactions à la perfusion et à une réponse clinique de plus courte durée.<sup>97</sup> L'adalimumab étant un anticorps totalement humain et le certolizumab étant humanisé, ces molécules sont théoriquement moins immunogènes. Cependant, les essais cliniques ont toutefois démontré que des anticorps anti-adalimumab et anti-certolizumab pouvaient apparaître chez les patients traités (9% environ)<sup>60</sup> Dans la pratique clinique, l'adalimumab et le certolizumab sont généralement prescrits en monothérapie car l'intérêt d'une association à un immunosuppresseur n'a pas été démontré.<sup>84, 99</sup> Pour l'infliximab, les résultats récents de l'étude internationale SONIC plaident en faveur de l'association anti-TNF $\alpha$ -azathioprine dans le traitement de la MC.<sup>100</sup> En effet, chez les patients atteints d'une MC modérée à sévère, naïfs de tout traitement immunosuppresseur, l'étude a montré que l'association infliximab-azathioprine, était plus efficace que l'infliximab seul pour induire une rémission sans corticoïdes (aux semaines 26 et 50).<sup>100</sup> De plus, la tolérance au traitement était la même dans les deux groupes.<sup>100</sup>

A l'inverse, l'analyse des principaux essais randomisés contre placebo sur l'infliximab dans la MC (essais ACCENT 1 et 2) et la RCUH (essais ACT 1 et 2) a montré que les taux de réponse et de rémission clinique, de fermeture de fistules et d'hospitalisations étaient similaires à un an chez les patients recevant ou non un immunosuppresseur en association avec l'infliximab.<sup>101, 102</sup>

Les prochaines études menées à long terme permettront de définir plus précisément les avantages et inconvénients de chacune des stratégies thérapeutiques.

- **Grossesse et anti-TNF $\alpha$**

Il est admis que les MICI ont un retentissement limité sur la grossesse, si celle-ci est débutée pendant une phase quiescente de la maladie. Certaines études épidémiologiques ont cependant rapporté une augmentation du risque d'issues défavorables de la conception et de la grossesse chez les patientes atteintes de MICI.<sup>103</sup> Ces observations incitent à un suivi attentif des patientes enceintes.

Il n'a pas été observé d'embryotoxicité ni de tératogénicité dans les modèles murins traités par infliximab ou adalimumab. Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'infliximab au premier trimestre sont nombreuses et rassurantes. Les données publiées sur l'exposition au deuxième et troisième trimestre de la grossesse sont très peu nombreuses. Aucun effet particulier n'a été observé chez les enfants dont la mère a été traitée par infliximab tout au long de la grossesse. Cependant, l'infliximab passe la barrière placentaire. Les concentrations maternelles et néonatales sont équivalentes et l'infliximab a été détecté chez les enfants jusqu'à six mois après la naissance. Il est donc recommandé, dans la mesure du possible, de suspendre les perfusions d'infliximab au cours du troisième trimestre de grossesse pour les reprendre après l'accouchement. En cas de poursuite de l'infliximab au cours de toute la grossesse, une attention particulière sera portée quant au risque infectieux chez la mère puis chez l'enfant.

L'infliximab est indétectable dans le lait et dans le sang d'enfants allaités par des mères traitées. Au vu de ces éléments, l'utilisation de l'infliximab est envisageable chez une femme qui allaite.<sup>38</sup>

Les données portant sur l'adalimumab sont très peu nombreuses, mais aucun élément inquiétant n'a été rapporté à ce jour. Il n'y a pas de données sur le passage placentaire et le passage dans le lait maternel de l'adalimumab.<sup>38</sup>

## 2-2.5. Autres médicaments utilisés au cours des MICI

### 1. 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.<sup>104</sup> 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. D'autres antibiotiques (céphalotine, gentaline, vancomycine) peuvent être prescrits, notamment lors des complications infectieuses des MICI comme le mégacôlon toxique avec fièvre. Enfin, les quinolones, dont la norfloxacine, ou les pénicillines, dont l'amoxicilline-acide clavulanique, présentent un intérêt dans la décontamination du tube digestif, chez les patients présentant une pullulation microbienne à la suite d'une ou plusieurs résections au niveau de l'intestin grêle.

Les antibiotiques étant à l'origine d'un déséquilibre de la flore intestinale, ils seront prescrits avec parcimonie et sur des périodes relativement courtes. De plus, le métronidazole utilisé à long terme présente une toxicité neurologique.

### 2. Thalidomide

Ce médicament, principalement connu pour son caractère tératogène, est utilisé dans certaines pathologies inflammatoires. Cette molécule est utilisée de façon expérimentale dans le traitement de la MC chez certains patients en impasse thérapeutique.<sup>105</sup> La thalidomide réduit l'expression du TNF $\alpha$  *in vitro*, en déstabilisant son ARN messenger. En outre, elle a une activité inhibitrice sur les lymphocytes auxiliaires qui participent au processus inflammatoire. Elle réduit l'expression de l'IL-12, freine l'action des intégrines, diminue la migration leucocytaire et inhibe l'angiogénèse. Cependant, la gravité de ses effets indésirables (paresthésies, neuropathies...) limite fortement son utilisation.

## **2-2.6. Traitements symptomatiques**

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

Les antalgiques, en dehors des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tiennent un rôle important dans les poussées de MICI. Si les antalgiques de palier I et II sont généralement suffisants, certaines poussées sévères nécessitent le recours aux morphiniques.

Les antispasmodiques, tels que le phloroglucinol (*Spasfon®*), le pinavérium (*Dicetel®*), témonium (*Viscéralgine Forte®*) sont également largement utilisés dans le traitement symptomatique des poussées de MICI.

Les anti diarrhéiques tels que le lopéramide 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.

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

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

Chez les patients ayant une maladie chronique active, les carences nutritionnelles sont généralement multiples. Un examen soigneux de l'état nutritionnel reste indispensable afin d'instaurer un traitement pour palier aux carences induites en vitamines, oligo-éléments et protéines.

### ***3. Nutrition entérale et parentérale, régime sans résidus***

Une nutrition artificielle permet de rétablir le bilan électrolytique et nutritionnel chez les patients en poussée. Si elle a un rôle uniquement nutritionnel dans la RCUH, la nutrition entérale ou parentérale a un double intérêt, sur le plan nutritionnel et sur le plan curatif dans la MC. La nutrition peut être une alternative à la corticothérapie lors de la prise en charge d'une poussée de MC avec un pourcentage d'efficacité d'environ 60%.

Enfin, l'instauration d'une nutrition en parallèle d'un immunosuppresseur permet de maintenir un traitement de fond chez le patient le temps d'atteindre le délai d'efficacité de l'immunosuppresseur.

La nutrition parentérale exclusive permet la mise au repos absolu du tube digestif en cas de poussées sévères de MICI. Elle est également justifiée en cas d'occlusion dans la MC sténosante.

L'alimentation entérale, totale ou partielle, est indiquée dans les poussées moins sévères de MICI. Elle permet de réalimenter le patient et de corriger les déficits par une thérapeutique moins invasive pouvant parfaitement être réalisée en ambulatoire et poursuivie pendant plusieurs semaines. Les effets indésirables de la nutrition entérale sont de type nausées, ballonnements en cas de débit trop élevé. La sonde naso-gastrique est fréquemment mal tolérée par les patients. Les maux de gorge et le caractère inesthétique de la sonde sont des limites au recours à cette thérapeutique par refus des patients. Le partage d'expériences individuelles durant l'hospitalisation peut permettre aux patients de se faire une idée plus concrète des avantages et des limites et de choisir d'envisager ou non cette alternative.

La nutrition entérale partielle est également un support nutritionnel indispensable après une colectomie ou une résection étendue du grêle.

Un régime diététique sans fibres, appelé régime sans résidus, permet de court-circuiter les étapes précoces de la digestion, et ainsi permettre une meilleure tolérance du tube digestif vis-à-vis des aliments. Cette thérapeutique permet d'améliorer le confort digestif des patients en période de poussée. Cependant, ce régime doit rester transitoire et la diversification alimentaire pourra être élargie progressivement dès la rémission afin d'éviter les carences nutritionnelles.

Le rôle du diététicien est capital dans ces pathologies afin de transmettre aux patients des règles de diététiques adaptées à chacun d'eux en fonction de l'évolution de leur maladie (période de poussée/rémission), de leur traitement (corticothérapie), de leur poids (perte ou prise de poids), et de leurs antécédents (résection chirurgicale, stomie).

#### *4. Traitements non spécifiques et règles hygiéno-diététiques*

Dans la MC, l'arrêt du tabac est fondamental. En effet, il supprime le risque évolutif au cours de la MC et aurait la même efficacité dans le traitement que la prise d'azathioprine ou d'un corticoïde.<sup>106</sup> Les événements de vie stressants sont souvent retrouvés à l'origine d'une poussée de MICI, de même, le stress agit comme un facteur aggravant d'une poussée. Face à ces constats, la proposition d'un soutien psychologique adapté est recommandée chez les patients le désirant.

### **2-3. Traitement chirurgical**

La place de la chirurgie dans le traitement des MICI perd de l'importance au fur et à mesure des progrès des traitements thérapeutiques. Elle reste actuellement proposée uniquement en cas d'urgence ou de complications spécifiques (sténoses, abcès, fistules...). Elle sera aussi proposée après un traitement médical maximal optimisé, sans amélioration des symptômes ou face à une mauvaise tolérance clinique de ce traitement médical. Cependant, le geste chirurgical reste nécessaire au cours de l'évolution de la pathologie pour 70 à 80 % des patients atteints de MC et 30 à 40 % des patients atteints de RCUH.<sup>107, 108</sup>

Les indications de la chirurgie dépendent des circonstances : l'état général du patient, l'urgence thérapeutique (péritonite, colite aiguë grave...), l'atteinte isolée ou dispersée du tube digestif, le type de pathologie (MC, RCUH ou colite indéterminée), les complications (sténoses, fistules, abcès...).

Les poussées sévères de MICI, en équilibre entre une prise en charge médicale et chirurgicale, nécessitent toujours une collaboration étroite entre le clinicien et le chirurgien. En effet, en cas de non-réponse au traitement médical ou d'évolution grave de la pathologie, le recours à la chirurgie devra être rapide.

Dans la mesure du possible, il est important d'effectuer un bilan pré-opératoire des lésions, par la réalisation d'examens appropriés (coloscopie, TDM, vidéo-capsule...), afin d'apprécier l'étendue et la nature des lésions et ainsi programmer le type d'intervention. De même, en dehors de l'urgence, il est préférable de préparer le patient à l'intervention chirurgicale sur le plan médical et psychologique. Un sevrage en corticoïdes et la correction d'une dénutrition avant une intervention de résection intestinale sont associés à un moindre risque de complications post-opératoires.<sup>108, 109</sup>

Enfin, une intervention chirurgicale sera d'autant mieux vécu par le patient si celui-ci a été informé en amont sur l'intervention et sur ses suites.

Dans la RCUH, la chirurgie est généralement curative. En ôtant l'organe pathologique, elle permet une rémission quasi complète de la symptomatologie et améliore considérablement la qualité de vie des patients. Dans la RCUH, 20 à 25 % des patients nécessiteront, au décours de l'évolution de leur pathologie, une colectomie ou coloproctomie avec anastomose iléo anale avec constitution d'un réservoir iléal en J (néo-rectum). Il y a un risque ensuite de pouchite (inflammation du réservoir) qui augmente dans le temps pour atteindre plus de 50% après 10 ans d'évolution.

La chirurgie est nécessaire au cours de la MC chez plus de 80 % des patients. Quelque soit le type d'intervention réalisé, celle-ci ne sera pas curatif car le patient restera exposé à une récurrence sur les segments digestifs restants. Le taux de ré-intervention chirurgicale pour récurrence varie entre 25 et 80% après 10 ans d'évolution, selon le siège de la pathologie.<sup>110</sup> C'est pourquoi, suite à un blanchiment chirurgical des lésions de MC, un traitement médical d'entretien reste nécessaire, en particulier dans la perspective d'une prévention de la récurrence.

- **Résections digestives :**

Les cas de résections digestives peuvent concerner les colites aiguës, définies par des ulcérations creusantes, laissant voir la musculature et/ou un décollement muqueux, nécessitant une intervention en urgence, et les cas de résections programmées. Les principales indications de résection sont les sténoses, les masses inflammatoires et les fistules, sous réserve que ces complications soient symptomatiques et après échec du traitement médical. Enfin, la troisième cause de résection repose sur l'observation de dysplasies, dans les formes anciennes de MICI.<sup>110</sup>

- **Résection et MC**

La résection intestinale, dans le traitement chirurgical de la MC, doit être la plus minimale possible, limitée aux zones macroscopiquement atteintes et responsables des symptômes. En effet, les phénomènes de malabsorption chronique chez les patients aux antécédents de multiples résections chirurgicales, sont fréquents et nécessitent un traitement médical lourd avec un support nutritionnel par voie parentérale.

- **Résection et RCUH**

Lors d'une période de poussée de RCUH, les traitements médicaux permettent d'obtenir jusqu'à 90 % de rémission. Cependant, une récurrence est observée chez 75 % des patients sous traitement médical, et malgré une utilisation de plus en plus fréquente des immunosuppresseurs, le taux de colectomie dans les trois ans suivant le diagnostic reste stabilisé à 20%.<sup>111</sup>

- **Les résections intestinales (MC)** : la résection la plus fréquemment réalisée est la résection iléo-caecale pour traiter une iléite terminale. Les résections segmentaires du grêle pour traiter des lésions jéjunales ou iléales non terminales sont des résections moins fréquentes dans la MC. Ce type de résections minimales n'entraîne généralement que peu de séquelles. Dans 20 % des cas, la perte de la valvule de Bauhin entraîne une diarrhée dans les premières semaines ou premiers mois post-opératoires, et les troubles de l'absorption en vitamine B12 sont peu fréquents.<sup>110</sup> Cependant, les résections intestinales sont souvent à l'origine de pullulations microbiennes du grêle.

La complication post-opératoire à craindre correspond à la formation d'une fistule anastomotique, pouvant engendrer une péritonite post-opératoire. Cette complication nécessite une ré-intervention chirurgicale avec démontage de l'anastomose et extériorisation en stomie des deux extrémités intestinales. Le taux de récurrence étant très élevé suite à ce type d'intervention (supérieur à 80% à 3 ans d'évolution), un traitement chirurgical doit être prescrit chez les patients ayant pourtant été blanchis chirurgicalement des lésions.<sup>110</sup>

Dans les formes coliques de MICI (MC et RCUH), les interventions chirurgicales réalisées sont :

- **La colectomie segmentaire**, qui est très généralement une hémicolectomie droite parfois étendue au colon transverse, ou une colectomie segmentaire gauche, ou une hémicolectomie gauche. La colectomie est généralement suivie d'une anastomose iléo-colique, ou colo-colique, ou colo-rectale. Les deux extrémités peuvent être sorties en stomie dans un premier temps et l'anastomose programmée ultérieurement. Une colectomie segmentaire ne modifie que peu ou pas la fonction intestinale.



- **La colectomie sub-totale ou totale** avec anastomose iléo-sigmoïdienne ou iléo-rectale en fonction de l'étendue des lésions.

La conservation du rectum, et dans certains cas d'une partie du sigmoïde, permet un meilleur résultat fonctionnel, avec une moyenne de trois à six selles molles ou liquides par 24 heures, avec parfois une impériosité et quelques troubles de la continence. De même, chez les femmes jeunes en âge de procréer, cette intervention sera préférée à une coloprotectomie totale. En effet, le taux d'infertilité est 3 fois plus important en cas de suppression du rectum.

Dans certains cas, une iléo-stomie temporaire permet de protéger l'anastomose, pendant la période de poussée.

Cependant, la conservation du rectum entraîne un risque de poursuite évolutive de la pathologie (MC et RCUH), et le risque de dégénérescence néoplasique du rectum reste présent. Cette intervention est donc essentiellement réservée aux RCUH avec une atteinte mineure du rectum, et également en cas de doute sur le diagnostic avec une MC.

- **La proctectomie et la coloprotectomie totale** avec iléostomie définitive sont indiquées pour des lésions de colites résistantes au traitement médical, associées à des lésions rectales incompatibles avec une anastomose iléo-rectale, ou des lésions périnéales compromettant la fonction sphinctérienne.<sup>110</sup>

Dans la RCUH, cette intervention permet une rémission définitive de la pathologie, en ôtant l'ensemble des segments pouvant être touchés. Cependant, cette intervention lourde reste rare.. Etant donné le caractère définitif de l'intervention, les patients bénéficiant de ce type de traitement doivent être informés des conséquences et pris en charge sur le plan thérapeutique par un stomathérapeute, et accompagnés sur le plan psychologique en fonction des besoins et des demandes spécifiques.

- **Les iléo-stomies latérales de dérivation** peuvent être réalisées en amont des lésions coliques avec lésions anaux-périnéales sévères, le temps que le traitement médical ou chirurgical de ces lésions permettent une évolution favorable et autorise une restauration de la continuité digestive. Fréquemment, la récurrence de ces lésions suite au rétablissement de la continuité nécessite ultérieurement une coloprotectomie avec iléostomie définitive.<sup>110</sup>

- **La colo-proctectomie totale avec anastomose iléo-anale** avec confection d'un réservoir iléal pelvien en J. Cette intervention est réalisée uniquement pour la RCUH. Au cours de cette intervention, l'iléon terminal est fermé par agrafage mécanique et descendu jusqu'à l'anus. Cette anse iléale est repliée sur elle-même pour former un U dont les deux jambages sont suturés entre eux, créant ainsi un réservoir. La partie caudale du réservoir est ensuite anastomosée au canal anal. La création d'un réservoir iléal est indispensable à l'obtention d'un bon résultat fonctionnel. Ce montage étant relativement fragile, une iléostomie de dérivation est réalisée et sera refermée six à huit semaines plus tard. Cette opération permettant la conservation de la fonction sphinctérienne et évitant la stomie améliore la qualité de vie des patients. A la suite de cette opération, certains patients développent une pouchite (inflammation du bas de l'iléon). Un traitement médicamenteux doit dans ce cas être instauré, sous peine d'une reprise des symptômes digestifs. En cas de pouchite réfractaire aux traitements médicaux, une iléo-stomie sera réalisée.

- **Strictureplastie**

La stricturoplastie est envisagée, dans la MC, en cas de sténoses intestinales multiples, où une résection étendue ou multiple risquerait de conduire à un grêle court. Cette intervention consiste en l'ouverture longitudinale de la sténose suivie d'une suture transversale. Ces interventions sont majoritairement réalisées en cas de sténoses multiples, étagées ou longues évitant ainsi une résection trop étendue.

- **Prise en charge des abcès intra-abdominaux**

Une des complications fréquente de la MC perforante correspond à la formation d'abcès intra-abdominaux. En première intention, la réalisation d'un drainage radiologique peut parfois permettre d'éviter l'intervention chirurgicale. La chirurgie a pour objectif, dans cette indication, de drainer l'abcès. Les patients seront soumis à un traitement pré-opératoire par antibiothérapie et une alimentation parentérale, puis le geste chirurgical consiste en une résection de l'abcès avec rétablissement immédiat de la continuité digestive. Plusieurs techniques chirurgicales de drainage d'abcès et de fermeture des fistules sont possibles. Les plus fréquentes sont les techniques de drainage-séton, l'encollage et la réalisation de lambeau d'abaissement. Une iléostomie de décharge temporaire peut être proposée en cas de lésions périnéales multiples car une mise au repos des segments atteints permet une cicatrisation plus rapide des lésions.

# **Titre 2 – Etude clinique sur l'utilisation de l'Infliximab dans les MICI au CHU de Grenoble**

---

## **Chapitre 1 - Introduction de l'étude clinique**

---

L'infliximab, anticorps chimérique monoclonal anti-TNF $\alpha$  a démontré son efficacité dans le traitement de la MC et de la RCUH. La molécule a ainsi obtenue plusieurs AMM dans le traitement des MICI, dont la première en Août 1999 dans le traitement de la MC luminale réfractaire active, et dans le MC fistulisée. En Juillet 2007, une indication de l'infliximab est obtenue dans la RCUH active, modérée à sévère.

L'infliximab, premier médicament anti-TNF $\alpha$  utilisé dans le traitement des MICI, a révolutionné la prise en charge des colites inflammatoires sévères réfractaires aux traitements conventionnels, avec des résultats très satisfaisants à court et à moyen terme.<sup>56,57,58,59</sup> Ces résultats ont ensuite été confirmés au cours de nombreuses études de pratique clinique. Il a été démontré que les anti-TNF $\alpha$ , dont l'infliximab, diminuaient le nombre d'hospitalisations et le recours à la chirurgie, permettaient un sevrage et/ou un moindre recours aux corticoïdes, une cicatrisation endoscopique de la muqueuse digestive, et amélioreraient la qualité de vie des patients.<sup>61,62</sup>

Les études à long terme, sur des cohortes de patients importantes ont permis d'affirmer la bonne tolérance de la molécule.<sup>61,62</sup> Des questionnements restent cependant en suspens, quant à la durée du traitement par anti-TNF $\alpha$ , l'intérêt d'une association de l'anti-TNF $\alpha$  à un immunosuppresseur, l'utilisation de critères de sévérité validés orientant vers une prise en charge plutôt *step up* ou *top down* des patients.

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, au CHU de Grenoble, dans le service d'Hépatogastroentérologie, en dehors d'un essai thérapeutique, du 13 Août 1999, date de l'obtention de l'AMM de l'infliximab en France, jusqu'au 1<sup>er</sup> Octobre 2008. L'étude avait également pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance au traitement par anti-TNF $\alpha$  à long

terme en pratique courante et de comparer ces résultats à ceux obtenus lors d'études semblables précédemment menées dans les autres centres d'investigation.

---

## **Chapitre 2 - Patients et méthodes**

---

### **2-1. Conduite générale de l'étude**

L'étude porte sur le suivi de patients atteints de MICI et traités par infliximab dans le service d'Hépto-Gastroentérologie du CHU de Grenoble, entre Août 1999 et Octobre 2008. Les dossiers de patients atteints de MICI, ayant été traités par au moins une perfusion d'infliximab durant cette période, ont été analysés de manière rétrospective. L'infliximab était administré à la dose de 5 mg/kg ou 10 mg/kg pendant 2 heures, selon les recommandations données par le laboratoire Centor.

Les patients inclus étaient atteints de MC luminale ou fistulisée, de RCUH et de CI.

Deux cohortes de malades ont été définies.

La première visant à décrire le profil des patients, à analyser l'historique médicamenteux, à décrire le type de prise en charge et à évaluer la tolérance, a inclus les patients ayant reçu au moins une perfusion d'infliximab, quel que soit le recul évolutif.

L'analyse du profil des patients et du type de prise en charge a été réalisée à l'aide d'une grille d'analyse dont les critères ont été validés par deux cliniciens. (*cf. grille de recueil des données des patients atteints de MICI, annexe 1*)

Les effets indésirables survenus au cours des perfusions et à distance étaient recueillis de façon ouverte (sans grille pré-établie).

La seconde cohorte destinée à évaluer l'efficacité de l'infliximab, a inclus tous les patients sous traitement d'induction et traitement d'entretien à la date du 1<sup>er</sup> Octobre 2008, quel que soit le recul évolutif.

L'efficacité du traitement par infliximab a été évaluée selon plusieurs critères :

Pour tous les patients étant sous traitement d'induction ou d'entretien au 1<sup>er</sup> Octobre 2008, l'efficacité du traitement par infliximab a été évaluée par l'indice d'Harvey et Bradshaw dans la MC et dans la CI et par l'indice de Rachmilewitz clinique dans la RCUH (*cf. Description des indices d'Harvey et de Rachmilewitz clinique, annexes 2 et 3*).

Pour le sous-groupe de patients corticodépendants et/ou corticorésistants lors de l'introduction de l'anti-TNF $\alpha$ , l'efficacité a été évaluée par un sevrage en corticoïdes après 3 perfusions consécutives administrées suivant le schéma S0, S2 et S6.

L'échec ou l'échappement au traitement par infliximab a été évaluée 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 ré-introduction des corticoïdes par voie générale ;
- un recours à la chirurgie pour pathologie insuffisamment contrôlée par le traitement médical.

## **2-2. 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.

---

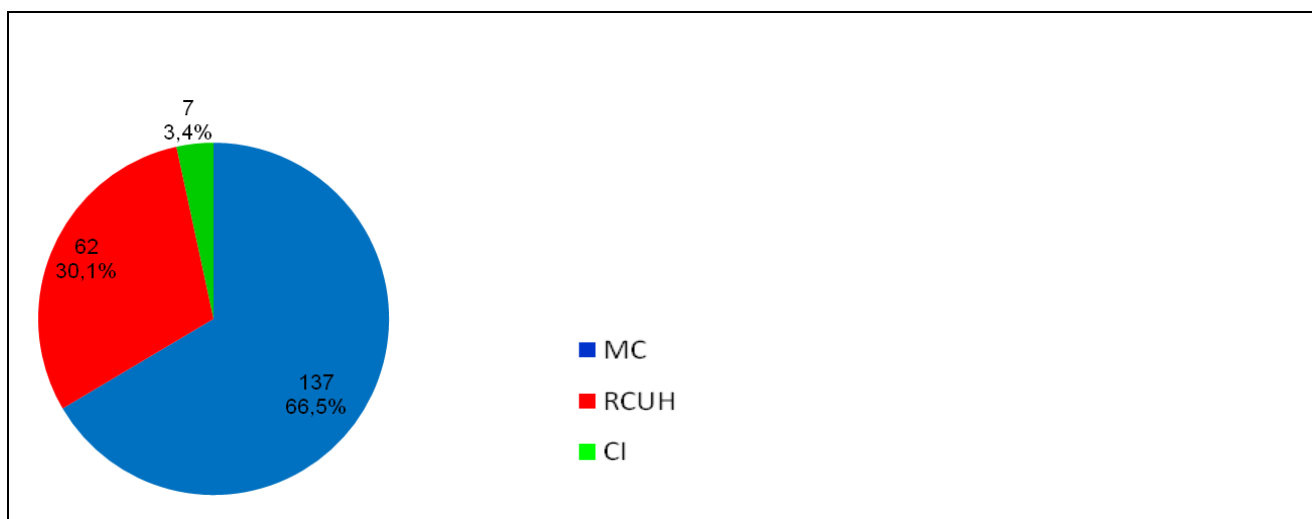
## Chapitre 3 – Résultats

---

### 3-1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

L'étude a permis d'inclure 206 patients atteints de MICI, soit 137 patients atteints de MC (66,5%), 62 patients atteints de RCUH (30,1%), et 7 patients atteints de CI (3,4%).

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



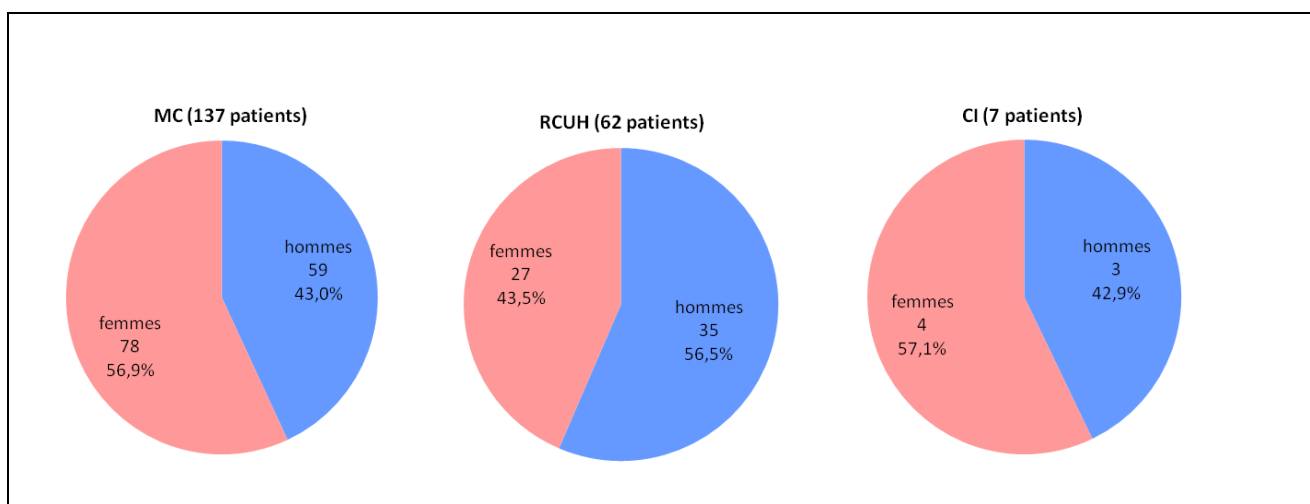
En France, l'incidence et la prévalence de la MC sont supérieures à celles de la RCUH. Dans cette étude, la proportion de patients atteints de MC est 2,2 fois plus importante que celle des patients atteints de RCUH. Cette différence peut s'expliquer par le fait que la RCUH se manifeste la plupart du temps par des formes peu sévères qui ne nécessitent que rarement un recours aux biothérapies anti-TNF $\alpha$ . De plus, l'infliximab ayant obtenu une AMM dans le traitement de la RCUH plus tardivement par rapport à la MC (1999 *versus* 2006), ceci peut aussi expliquer cette différence.

- **Sex-ratio**

Le sex-ratio de l'étude est en faveur des femmes, avec 109 femmes incluses (52,9%) pour 97 hommes (47,1%).

78 femmes sont porteuses d'une MC soit 56,9% et 59 hommes soit 43,1%. A l'inverse, dans la RCUH, le nombre de femmes incluses est inférieur au nombre d'hommes avec 27 femmes soit 43,5% vs 35 hommes soit 56,5%. Enfin, concernant les CI, 4 femmes soit 57,1% et 3 hommes soit 42,9% ont été inclus.

*Schéma 2 : Répartition des sexes en fonction du type de pathologie*



Dans cette étude le sex-ratio des patients est en faveur des femmes pour la MC (0,8) et en faveur des hommes pour la RCUH (1,3). Ces résultats sont semblables aux données de la littérature.

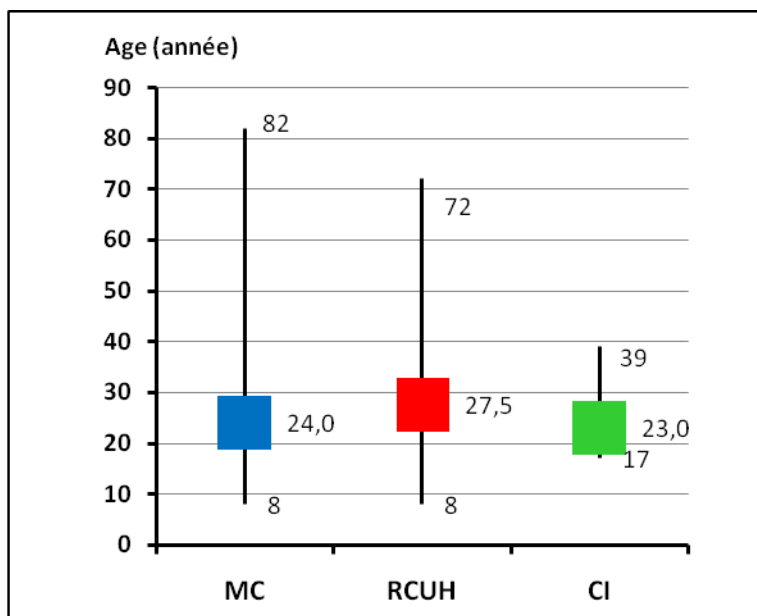
L'âge moyen des patients inclus dans l'étude est de 38,6 ans (médiane = 37 ; extrêmes : 13-90). Quelle que soit la pathologie concernée, les résultats sont proches avec un âge moyen de 38,8 ans (médiane = 37 ; extrêmes : 13-90) dans la MC, de 38,2 (médiane = 34,5 ; extrêmes : 16-79) dans la RCUH et de 38 ans (médiane = 37 ; extrêmes : 21-50) pour les patients atteints de CI.

- **Age au moment du diagnostic**

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 28,4 ans (médiane = 25 ; extrêmes : 8-82). L'âge au moment du diagnostic est plus jeune pour la MC avec une moyenne de 27,6 ans (médiane = 24 ; extrêmes : 8-82) que dans la RCUH avec une moyenne de 30,7 ans (médiane = 27,5 ; extrêmes : 8-72).

Enfin, l'âge moyen au moment du diagnostic chez les patients atteints de CI est de 24,6 ans (médiane = 23 ; extrêmes : 17-39).

*Schéma 3 : Age médian des patients au moment du diagnostic, en fonction du type de pathologie*



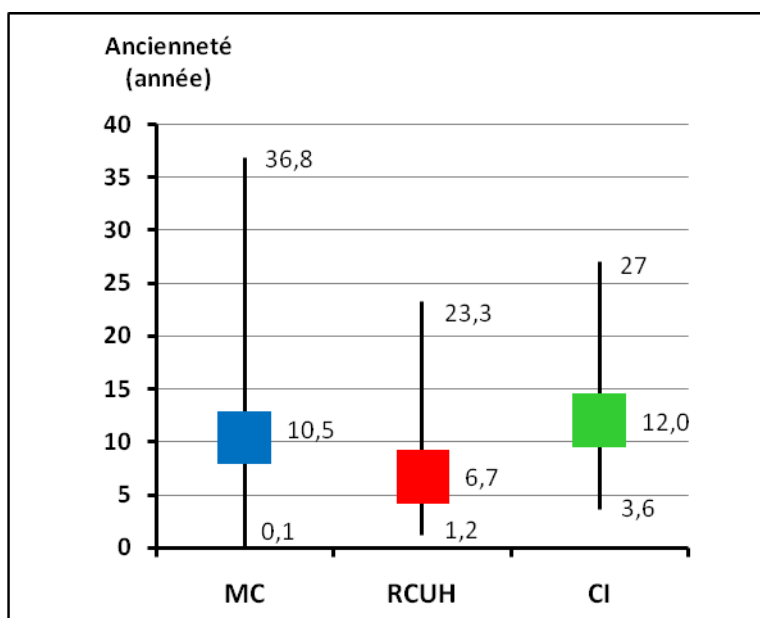
L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est en adéquation avec les résultats des études épidémiologiques. Les MICI sont des pathologies touchant des sujets jeunes avec un pic d'occurrence entre 20 et 30 ans. Globalement la RCUH apparait plus tardivement que la MC. Dans l'étude, l'âge moyen des patients atteints de MC est plus jeune (27,6 ans, médiane : 24 ans) que celui des patients atteints de RCUH (30,7 ans, médiane 27,5 ans). Cependant, les MICI peuvent se déclarer à tous les âges, les extrêmes relevés dans l'étude variant de 8 à 82 ans.



- **Ancienneté de la pathologie**

La durée de la pathologie est calculée entre la date du diagnostic et le 1<sup>er</sup> octobre 2008, date de la fin de l'étude rétrospective. Elle est de 10,3 ans en moyenne (médiane = 8,8 ; extrêmes : 0,1-36,8) pour l'ensemble des patients. Plus précisément, la durée moyenne de la pathologie est de 11,4 ans (médiane = 10,5 ; extrêmes : 0,1-36,8) dans la MC, 7,7 ans (médiane = 6,7 ; extrêmes : 1,2-23,3) dans la RCUH et de 13,2 ans (médiane = 12 ; extrêmes : 3,6-27) dans la CI.

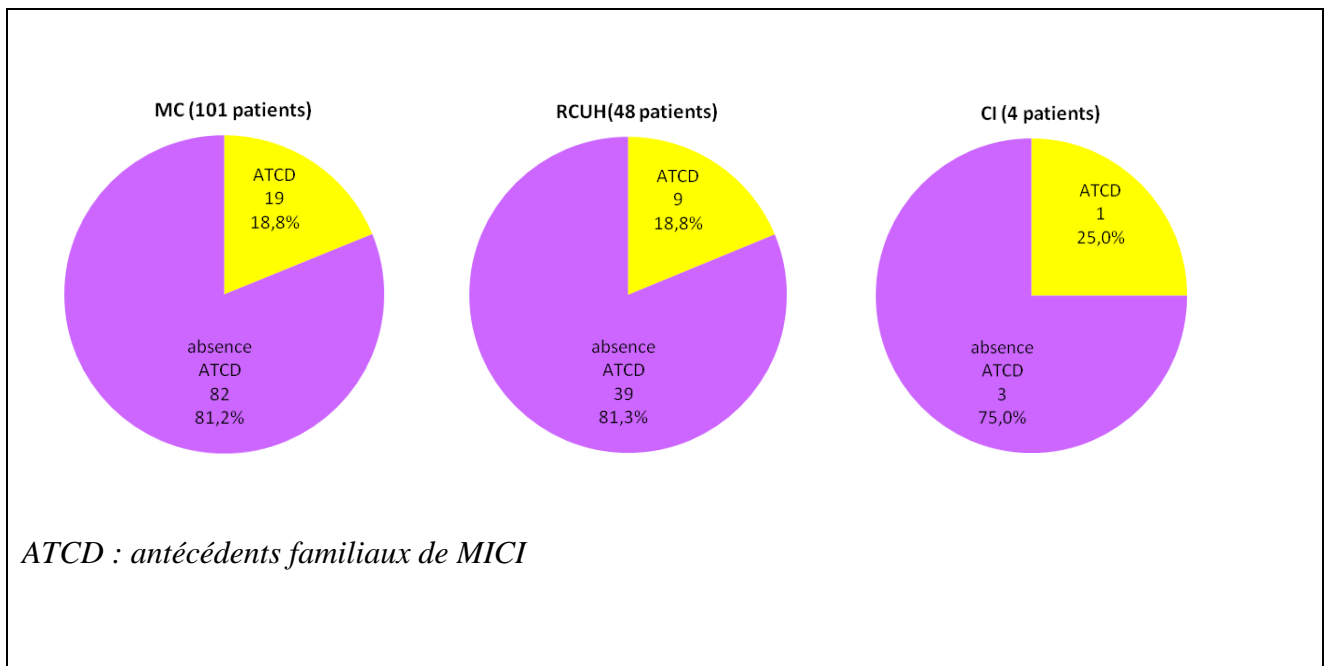
*Schéma 4 : Ancienneté médiane de la maladie : de la date du diagnostic au 1<sup>er</sup> octobre 2008, en fonction du type de pathologie*



- **Antécédents familiaux de MICI des patients**

D'après l'analyse des dossiers de patients, il a été révélé que 19 patients atteints de MC ont une ou plusieurs personnes de leur entourage familial atteints de MICI, MC et RCUH confondues soit 18,8% des patients. Neuf patients atteints de MC soit 18,8%, 9 patients atteints de RCUH soit 18,8% et un patient atteint de CI soit 25,0% ont des antécédents familiaux de MICI. Cependant ces résultats sont à moduler car les antécédents familiaux des patients ne sont mentionnés que dans 153 des 206 dossiers soit 74,3%.

*Schéma 5 : Antécédents familiaux de MICI (MC et RCUH confondues), en fonction du type de pathologie*



Dans l'étude, un patient sur 5 a une ou plusieurs personnes de son entourage familial porteur de MICI. Ce résultat est à interpréter en tenant compte du fait que les antécédents familiaux des patients sont mentionnés plus fréquemment dans les dossiers que l'absence d'antécédents. Les antécédents familiaux de MICI sont inconnus chez un quart des patients. Dans les études épidémiologiques, le taux d'agrégation familial est généralement estimé entre 5 à 23%.<sup>13</sup>

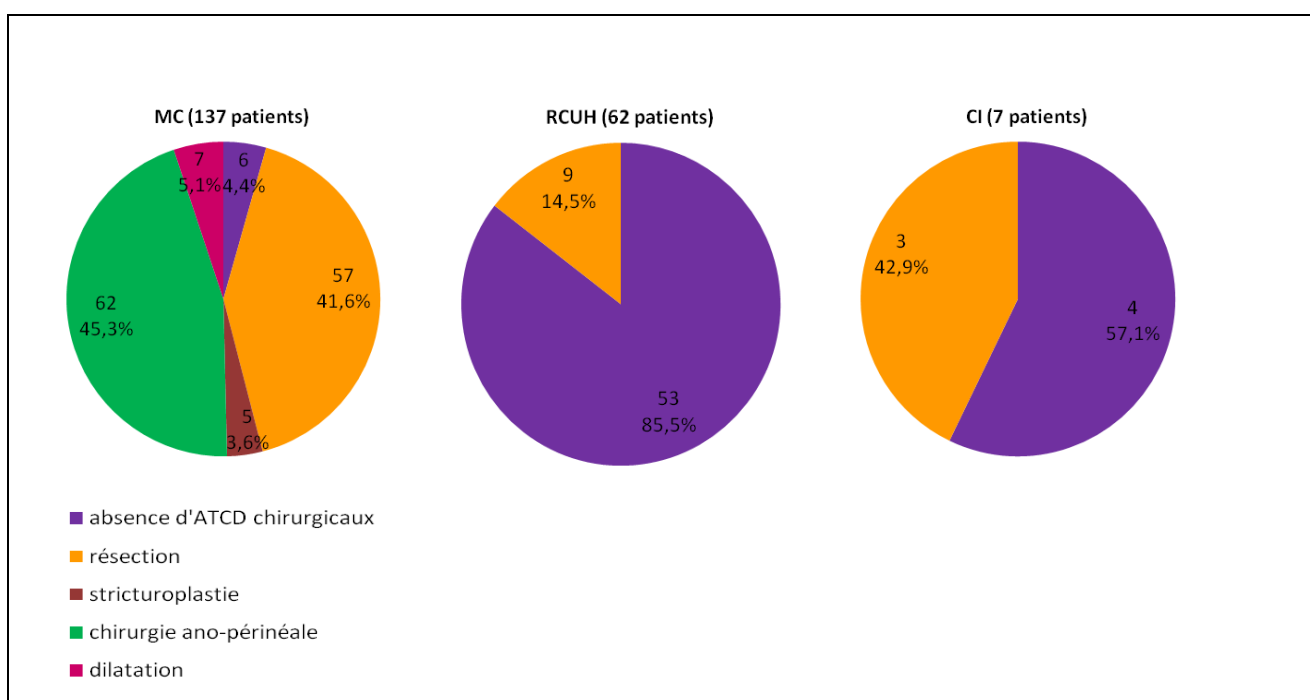
- **Antécédents chirurgicaux des patients**

Cinquante-sept patients atteints de MC soit 41,6% ont des antécédents de résection chirurgicale (de type résection intestinale, colectomie, proctectomie ou coloproctectomie) et 5 (3,6%) ont des antécédents de stricturoplastie soit 3,6%. Soixante-deux patients atteints de MC ont des antécédents de chirurgie ano-périnéale soit 44,9%, dont 22 ont eu recours aux drainages-seton soit 15,9% et 7 à une dilatation anale soit 5,1%.

Chez les patients atteints de RCUH, les antécédents de résection chirurgicale sont moins nombreux que dans la MC et concernent 9 patients atteints de RCUH soit 14,5%. Enfin, 3 patients atteints de CI ont des antécédents chirurgicaux de résection 42,9%.

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

*Schéma 6 : Antécédents chirurgicaux des patients en fonction du type de pathologie*



Le recours à la chirurgie (résection) au cours de l'évolution de la pathologie est fréquent chez les patients porteurs de MICI. Une intervention chirurgicale concerne un tiers des patients de l'étude, avec une part plus importante pour ceux atteints de MC que ceux atteints de RCUH.

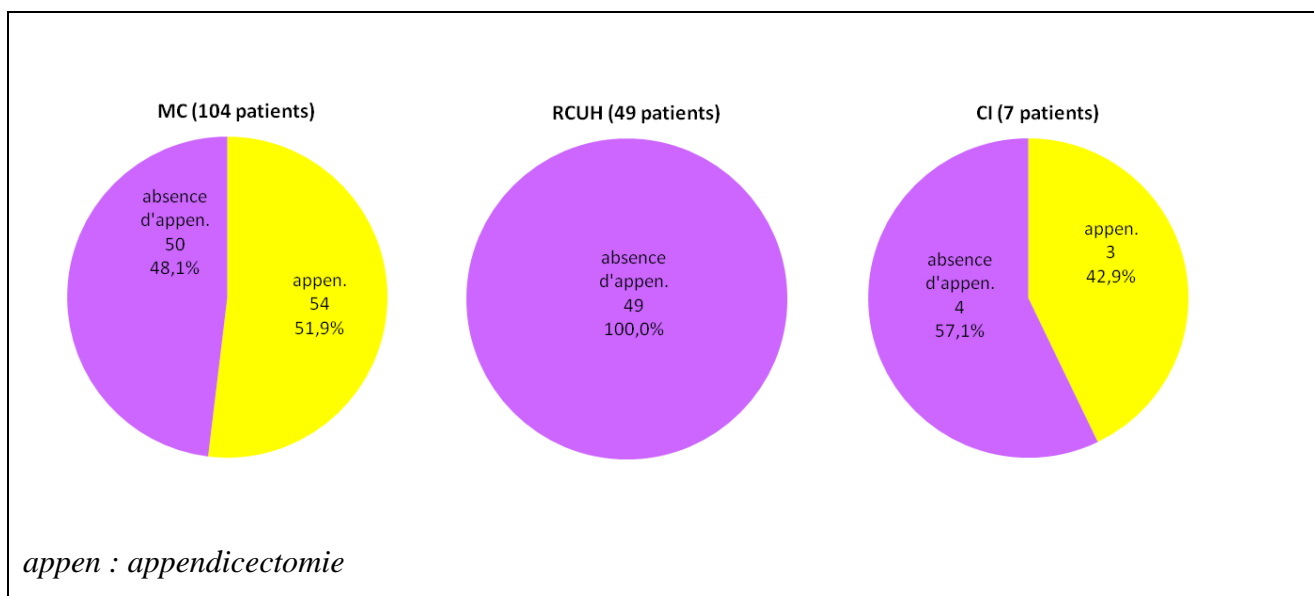
Dans la littérature, le geste chirurgical reste nécessaire au cours de l'évolution de la pathologie pour 70 à 80 % des patients atteints de MC et 30 à 40 % des patients atteints de RCUH.<sup>107, 110</sup>

- **Appendicectomie**

Cinquante quatre patients atteints de MC soit 51,9% et 3 patients atteints de CI soit 42,9% sont appendisectomisés, alors qu'aucun patient atteint de RCUH n'a subi d'appendicectomie. Les patients atteints de MC sont plus souvent appendisectomisés de par la présence d'une atteinte ilé-colique droite fréquente qui peut faire suspecter une appendicite.

Ces résultats sont à moduler du fait que la présence de ce critère n'est mentionné que pour 160 patients soit 77,7%

*Schéma 7 : Antécédent d'appendicectomie en fonction du type de pathologie*



- **Exposition au tabac**

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

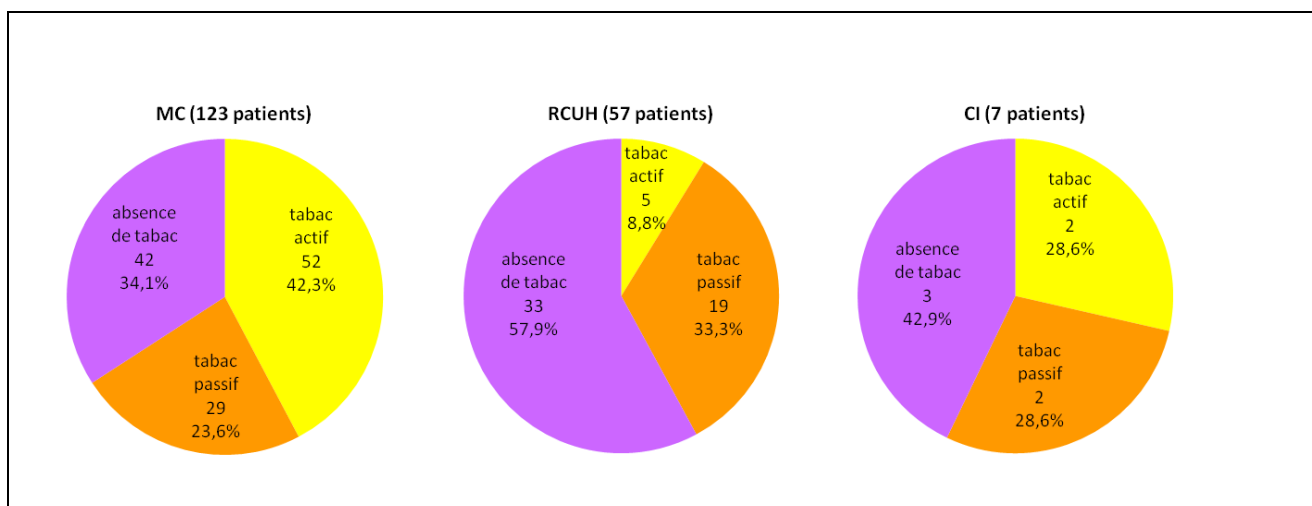
Cinquant-deux patients porteurs de MC soit 42,3% ont un tabagisme actif et 29 ont des antécédents de tabagisme (soit 23,6%). Enfin, 42 patients n'ont jamais été exposés au tabac (soit 42,3%).

Pour les patients atteints de RCUH, 5 ont un tabagisme actif soit 8,8%, 19 ont arrêté leur consommation de tabac (soit 33,3%) et 33 n'ont jamais fumé (soit 57,9%).

Enfin, pour la CI, 2 patients ont un tabagisme actif (soit 28,6%), 2 ont des antécédents de tabagisme (soit 28,6%) et 3 n'ont jamais fumé (soit 42,9%).

Chez 19 patients soit 9,2% (14 patients atteints de MC et 5 patients atteints de RCUH), l'exposition au tabac n'est pas connue.

*Schéma 8 : Antécédent de tabagisme actif et passif des patients en fonction du type de pathologie*



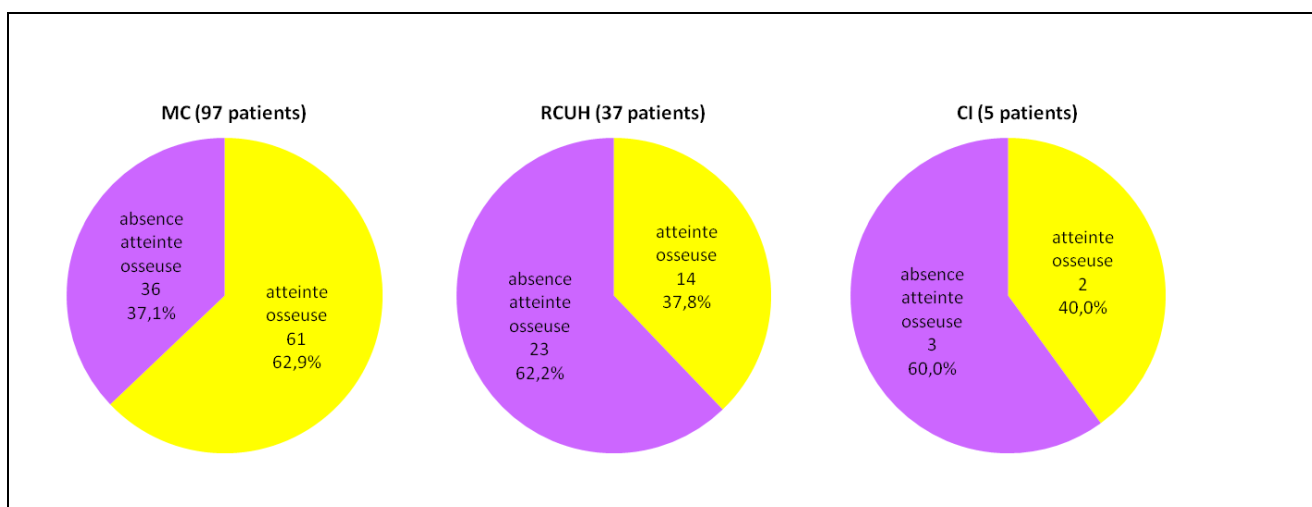
Le tabagisme actif concernait 42,3% des patients de MC contre seulement 8,8% des patients atteints de RCUH. Ces résultats affirment l'impact négatif de la consommation de tabac dans la MC et l'effet protecteur du tabagisme actif dans la RCUH.

- **Déminéralisation osseuse**

L'étude des examens de densitométrie osseuse des patients a révélé que 61 des patients atteints de MC présentent une perte osseuse soit 62,9%, regroupant l'ostéopénie et l'ostéoporose, *versus* 14 patients atteints de RCUH (soit 37,8%), et 2 patients atteints de CI (soit 40,0%).

Chez 67 des patients soit 32,4%, le statut osseux n'est pas connu.

*Schéma 9 : Atteinte osseuse des patients en fonction du type de pathologie*



D'après les résultats des examens de densitométrie osseuse des patients, 55,4% des patients présentaient une perte osseuse, regroupant l'ostéopénie et l'ostéoporose, avec une fréquence accrue dans la MC (deux tiers des patients atteints de MC, contre un tiers dans la RCUH). La déminéralisation osseuse est fréquente au cours des MICI du fait, d'une part d'une utilisation fréquente de la corticothérapie (plus de 97% des patients ont bénéficié d'une ou plusieurs cures de corticoïdes) et d'autre part d'une mauvaise absorption du calcium due à l'inflammation chronique des intestins (MC essentiellement).

- **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 100 patients atteints de MICI (soit 48,5%), dont 70 patients atteints de MC (soit 51,1%), 25 patients atteints de RCUH (soit 40,3%), et 5 patients atteints de CI (soit 71,4%). Les plus fréquemment retrouvées sont les manifestations articulaires, puis les manifestations cutanées, les troubles hépatiques, et les cas de thromboses veineuses.

Ces résultats sont supérieurs à ceux retrouvés dans les études épidémiologiques où les atteintes extra-digestives concernent 30% des patients, avec une proportion quasiment identique dans la MC et la RCUH. Cependant, le type de manifestations et les proportions respectives de chacune retrouvés au cours de l'étude sont comparables à la littérature.

Les différentes manifestations extra-digestives sont présentées dans le tableau 5.

*Schéma 10 : Différentes manifestations extra-digestives en fonction du type de pathologie*

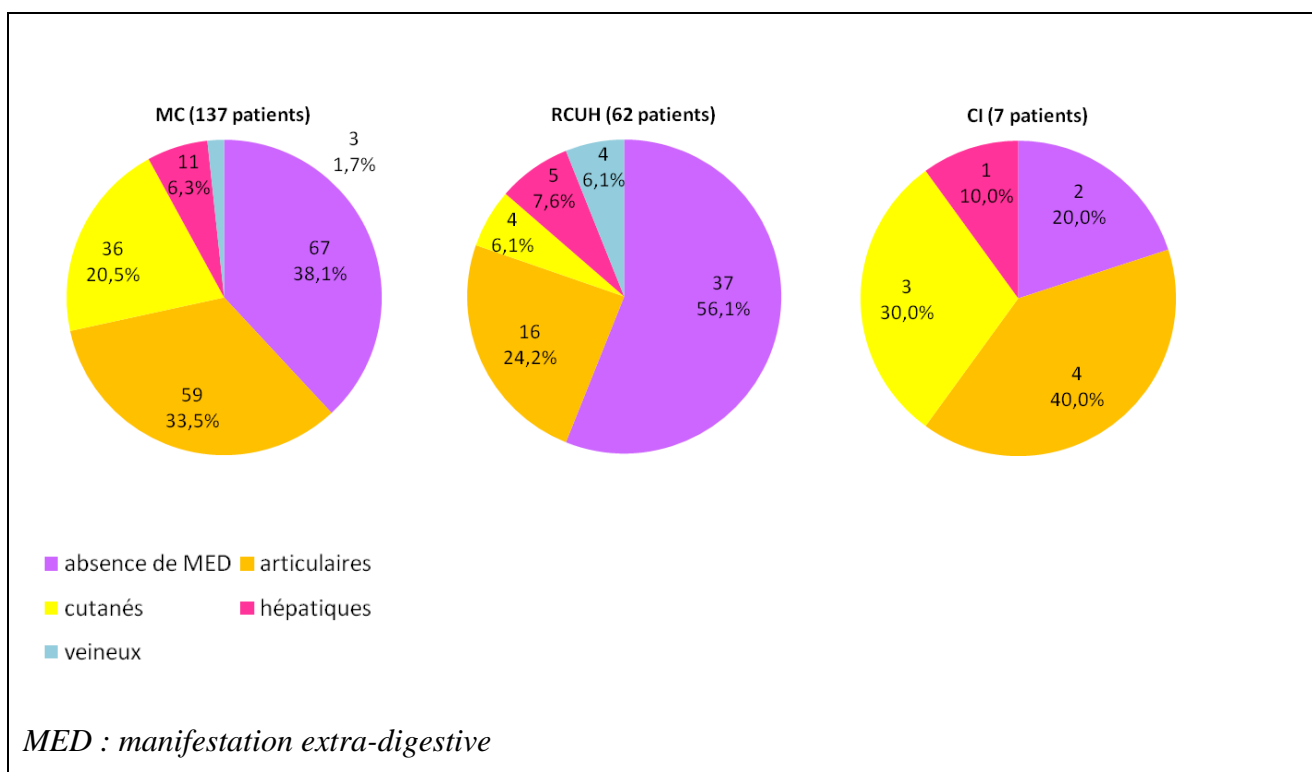


Tableau 5. Ensemble des manifestations extra-digestives présentées par les patients

	TOTAL		MC		RCUH		CI	
Absence de MED*	106	51,2%	67	48,9%	37	59,7%	2	28,6%
<b>Manifestations articulaires</b>	81	39,1%	59	43,1%	16	25,8%	4	57,1%
- dont SPA**	11	5,3%	8	5,8%	2	3,2%	1	14,3%
<b>Troubles cutanés</b>	45	21,7%	36	26,3%	4	6,5%	3	42,9%
- dont érythème noueux	19	9,2%	16	11,7%	2	3,2%	1	14,3%
- dont <i>pyoderma gangrenosum</i>	2	1,0%	1	0,7%	0	0,0%	1	14,3%
- dont aphtes buccaux	16	7,7%	14	10,2%	1	1,6%	1	14,3%
- dont lésions oculaires	8	3,9%	5	3,6%	1	1,6%	0	0,0%
<b>Troubles hépatiques</b>	17	8,2%	11	8,0%	5	8,1%	1	14,3%
- dont stéatose hépatique	6	2,9%	5	3,6%	1	1,6%	0	0,0%
- dont CSP***	8	3,9%	4	2,9%	3	4,8%	1	14,3%
- dont hépatite	2	1,0%	1	0,7%	1	1,6%	0	0,0%
- dont hépatosplénomégalie	1	0,5%	1	0,7%	0	0,0%	0	0,0%
<b>Thrombose veineuse</b>	7	3,4%	3	2,2%	4	6,5%	0	0,0%

\*MED : manifestations extra-digestives ; \*\*SPA : spondylarthrite rhumatoïde ankylosante ; \*\*\*CSP : cholangite sclérosante primitive

- **Présence de granulomes**

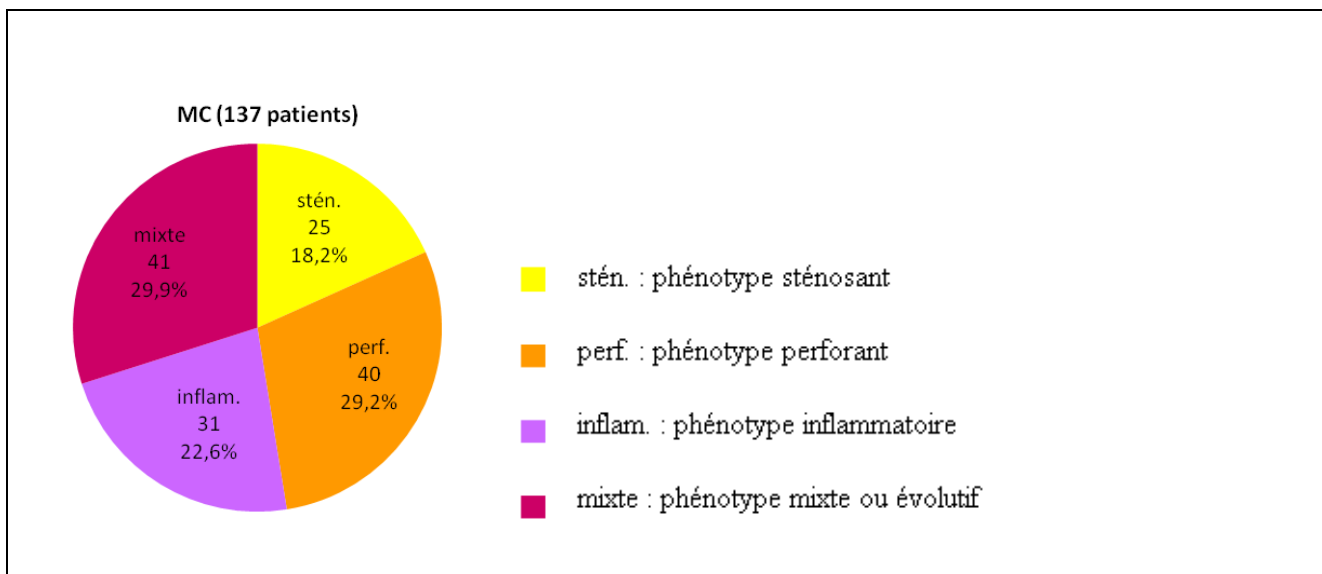
L'observation de granulomes lors de la coloscopie ou lors de l'examen des lames de biopsies signe le diagnostic de MC. Cependant, cette observation n'est pas constante. Sur 137 patients atteints de MC, la présence de granulomes a été décrite chez cinquante-quatre patients soit 39,4%. Dans la littérature, la présence de granulomes est affirmée dans 20 à 80 % des cas.



- **Phénotype de MC**

Trente et un patients présentaient un phénotype inflammatoire de la pathologie (soit 22,6%), 25 patients présentaient une MC sténosante (soit 18,2%) et 40 patients étaient atteints d'une MC perforante (soit 29,2%). Enfin, 41 des patients atteints de MC présentaient une pathologie évolutive et/ou mixte (soit 29,9%).

*Schéma 11 : Phénotype des patients atteints de MC*

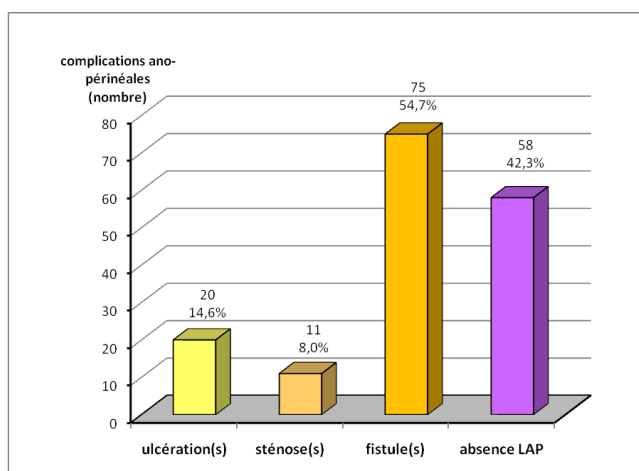


Dans cette étude les patients atteints de MC présentaient une pathologie sévère avec un phénotype perforant et/ou sténosant dans 77,4% des cas, et avec présence de LAP dans 57,7% des cas. Ces atteintes sont plus sévères que dans la population générale des patients porteurs de MC, où les phénotypes sténosant ou perforant représentent respectivement 17 et 15 % des patients au moment du diagnostic.<sup>2</sup> La MC évolue au cours du temps, en passant de la forme inflammatoire à la forme sténosante et/ou perforante.<sup>23</sup> Les patients hospitalisés présentent le plus souvent des formes évoluées et/ou sévères et correspondent à la population incluse dans cette étude, ce qui explique les résultats retrouvés en terme de sévérité de la pathologie.

- **Lésions ano-périnéales**

Les lésions ano-périnéales (LAP) sont une complication fréquente de la MC. Les dossiers patients étudiés ont indiqué des LAP chez 79 patients atteints de MC (soit 57,7%). Des ulcérations anales ont été décrites chez 20 patients (soit 14,6%), une sténose anale chez 11 patients (soit 8,0%) et une ou plusieurs fistules chez 75 patients (soit 54,7%).

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



Dans la littérature, la présence de LAP concerne généralement 30% des patients atteints de MC au moment du diagnostic de la pathologie. Les résultats supérieurs de l'étude s'expliquent par la sévérité de la pathologie des patients inclus dans l'étude. Une autre explication provient du recrutement de la population étudiée. En effet, l'une des indications majeure de l'infliximab est le traitement des fistules. Les patients inclus dans l'étude répondent aux indications de traitement par infliximab.

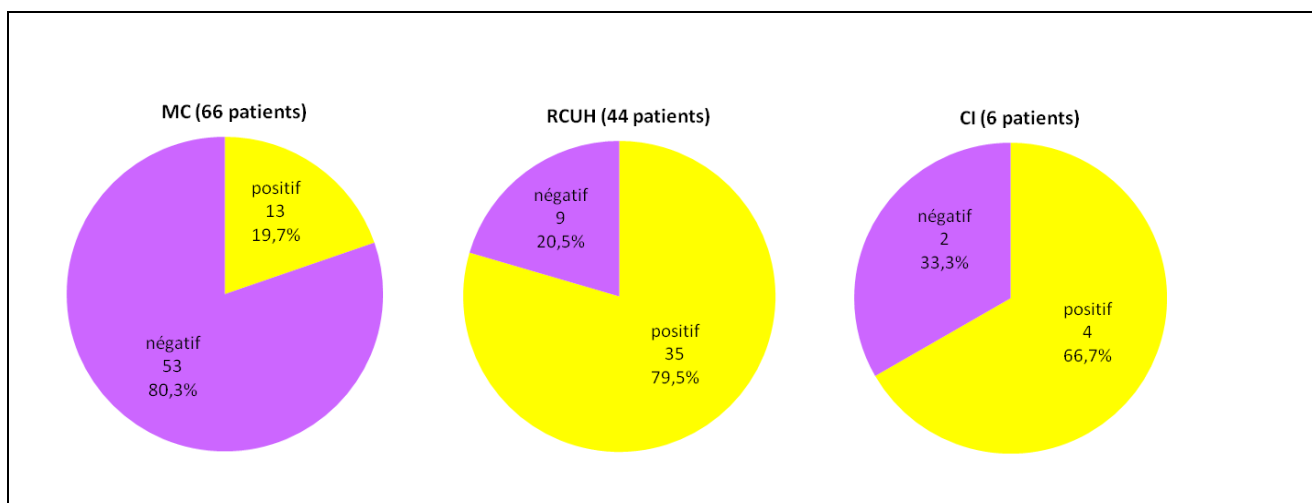
- **Présence de pANCA/ASCA**

La présence d'anticorps pANCA permet d'orienter le diagnostic en cas de doute entre une MC et une RCUH. Des auto-anticorps de type pANCA (perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies) sont plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints de RCUH. Dans notre étude, 35 patients atteints de RCUH avaient un dosage sanguin de pANCA positifs (soit 56,5%) *versus* 13 patients atteints de MC (soit 9,5%).

Chez les patients atteints de CI, 4 patients ont un taux positif (soit 57,1%), 2 ont un taux négatif (soit 28,6%) et un patient n'a pas de statut déterminé (soit 14,3%).

La recherche du taux de pANCA n'est pas constante, le statut de 116 patients est connu soit 56,3%.

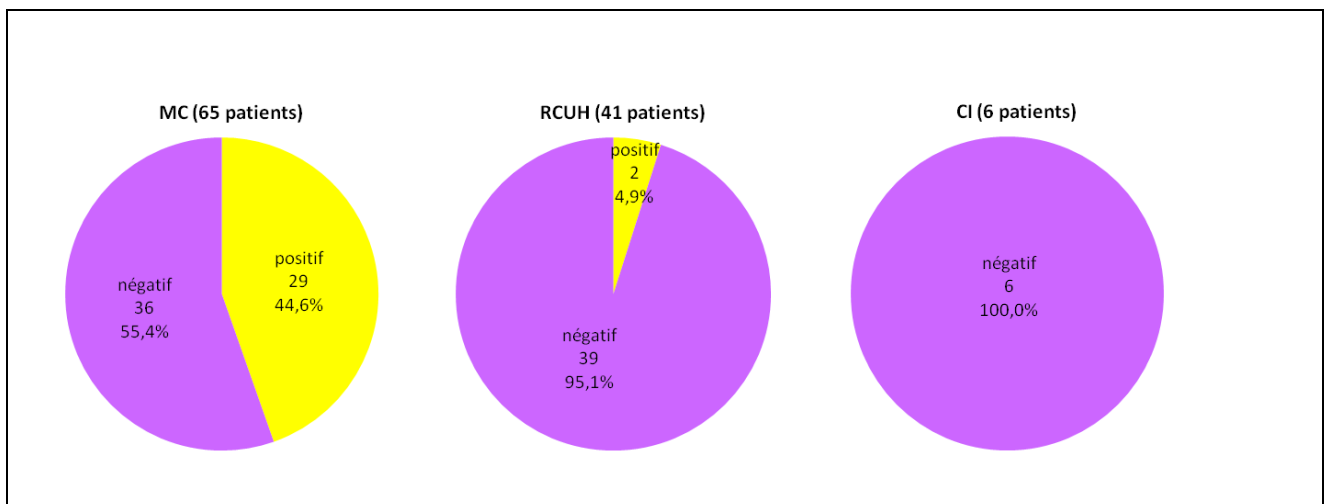
*Schéma 13 : Présence d'auto-anticorps pANCA chez les patients en fonction du type de pathologie*



Dans la littérature, la présence d'auto-anticorps de type pANCA est retrouvée chez 60 à 80% des patients atteints de RCUH.<sup>24</sup> Une positivité des pANCA associé à une négativité des ASCA atteint une sensibilité de 57% et une spécificité de 97% dans le cadre d'une RCUH.

Des anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) sont retrouvés fréquemment chez les patients atteints de MC. Dans notre étude, 29 patients atteints de MC (soit 21,2%) avaient un dosage sanguin d'ASCA positif, alors que seulement 2 patients atteints de RCUH avaient un taux positif (soit 3,2%). Aucun patient atteint de CI n'avait d'anticorps ASCA et 6 patients avaient un taux négatif (soit 85,7%). La recherche du taux d'ASCA n'est pas constante, le statut de 112 patients inclus dans l'étude est connu soit 54,4%.

*Schéma 14 : Présence d'auto-anticorps ASCA chez les patients en fonction du type de pathologie*



Un taux positif de ASCA, retrouvé chez environ 80% des patients porteurs de MC signe généralement le diagnostic de MC.<sup>25</sup>

- **Complications à long terme**

Au cours de l'étude, aucun cas de dysplasie digestive ni de cancer digestif, n'ont été rapportés. Aucun cas de décès n'a été rapporté.

Cinq cas de cancers non digestifs et un cas de dysplasie non digestive ont été rapportés, parmi lesquels des cas de cancers hormono-dépendants (un adénome du sein, un néocarcinome de l'utérus et un cas de dysplasie de l'utérus), un lymphome de Hodgkin, un mélanome cutané et un carcinome du rein. L'ensemble des patients est en rémission clinique à la date de la fin de l'étude. Le traitement a été chirurgical pour 5 cas, et le 6<sup>ème</sup> cas a été traité par chimiothérapie puis radiothérapie.

Deux cas sont survenus avant le diagnostic de MICI (cancer du sein et néocarcinome de l'utérus), un cas de carcinome du rein est survenu en l'absence de traitement pour MICI.

Une patiente ayant présenté, une dysplasie de haut grade à HPV du col de l'utérus, était traitée par azathioprine 100 mg/j dans les mois précédant le diagnostic. Elle avait été préalablement traitée par infliximab à la posologie de 10 mg/kg toutes les 8 semaines, avec un recul de 9 perfusions. Le traitement par infliximab a été interrompu, par volonté de la patiente, un an avant le diagnostic de dysplasie. Le traitement par azathioprine a été maintenu suite au diagnostic de dysplasie.

Un cas de mélanome cutané a été observé chez un patient traité de façon concomitante par 6-thioguanine, à la posologie de 20 mg/j, introduit 7 mois avant le diagnostic et par infliximab, à la posologie de 5 mg/kg, avec un recul de 4 perfusions. Au 1<sup>er</sup> Octobre 2009, le traitement consistait en une monothérapie d'infliximab.

Un cas de lymphome de Hodgkin classique de type scléronodulaire suite à une infection par le virus d'Epstein-Barr, a été observé chez un patient atteint de MC.. Ce patient avait été traité par l'association azathioprine à la posologie de 200 mg/j introduit 3,1 ans auparavant et infliximab avec un recul de 9 perfusions d'infliximab à 5 mg/kg (5 perfusions) puis à 10 mg/kg (4 perfusions), puis par l'association azathioprine et adalimumab pendant le mois précédant le diagnostic. Suite au diagnostic, les deux molécules ont été arrêtées. Un traitement par 5-ASA *per os* (*Pentasa®*), a été repris à distance de la chimio-radiothérapie.

## **3-2. Type de prise en charge précédant le traitement par infliximab**

- **Traitements suivis avant l'introduction des anti-TNF $\alpha$**

Le traitement par la stratégie *top-down*, ne concerne que 4 patients soit 1,9% patients de l'étude (2 patients atteints de MC luminale et 2 patients atteints de MC fistulisée). Ce schéma thérapeutique n'a été introduit qu'à la fin de l'année 2007 (Novembre 2007).

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

En effet, quasiment tous les patients inclus dans l'étude ont été traités par une ou plusieurs cures de corticoïdes, 93,7% des patients ont reçu des corticoïdes (N=193). Cela représente 92,7% des patients atteints de MC (N=127), 100% des patients atteints de RCUH (N=62) et 71,4% des patients présentant une CI (N=5).

Un nombre important de patients a bénéficié d'un traitement par immunosuppresseurs, puisque 87,4% des patients ont été préalablement traités par un ou plusieurs immuno-suppresseurs au cours de l'évolution de leur pathologie (N=180). Cela représente 93,4% des patients atteints de la MC (N=128), 100% des patients atteints de RCUH (N=62), et 57,1% des patients atteints de CI (N=4). L'immunosuppresseur le plus fréquemment utilisé était l'azathioprine quel que soit le type de pathologie. En effet, un traitement par azathioprine avait été réalisé chez 89,9% des patients atteints de MC (N=115), chez 83,3% des patients présentant une RCUH (N=51), et chez 57,1% des patients souffrant de CI (N=4). Les autres immunosuppresseurs retrouvés étaient ensuite la ciclosporine, essentiellement pour les patients atteints de RCUH puisque 51,6% des patients atteints de RCUH ont été traités par ciclosporine avant l'introduction du traitement par infliximab (N=32), puis le méthotrexate, utilisé chez 13,1% des patients atteints de MICI (N=27), essentiellement de MC. Sept virgule huit pourcent des patients atteints de MICI ont été traités par 6-mercaptopurine (N=16). Ce traitement était proposé dans chaque cas lorsque les patients présentaient des effets indésirables à l'azathioprine. Les autres traitements immunosuppresseurs utilisés sont anecdotiques et concernent moins de 4 % des patients de l'étude. On retrouve à cette place la 6-thioguanine, le tacrolimus et le cyclophosphamide.

L'étude des dossiers de patients a permis de mettre en évidence qu'au moins 81,6% des patients inclus ont été traités par des dérivés salicylés (N=168). Une antibiothérapie dans le cadre de la pathologie digestive avait été proposée à 48,1% des patients (N=99).

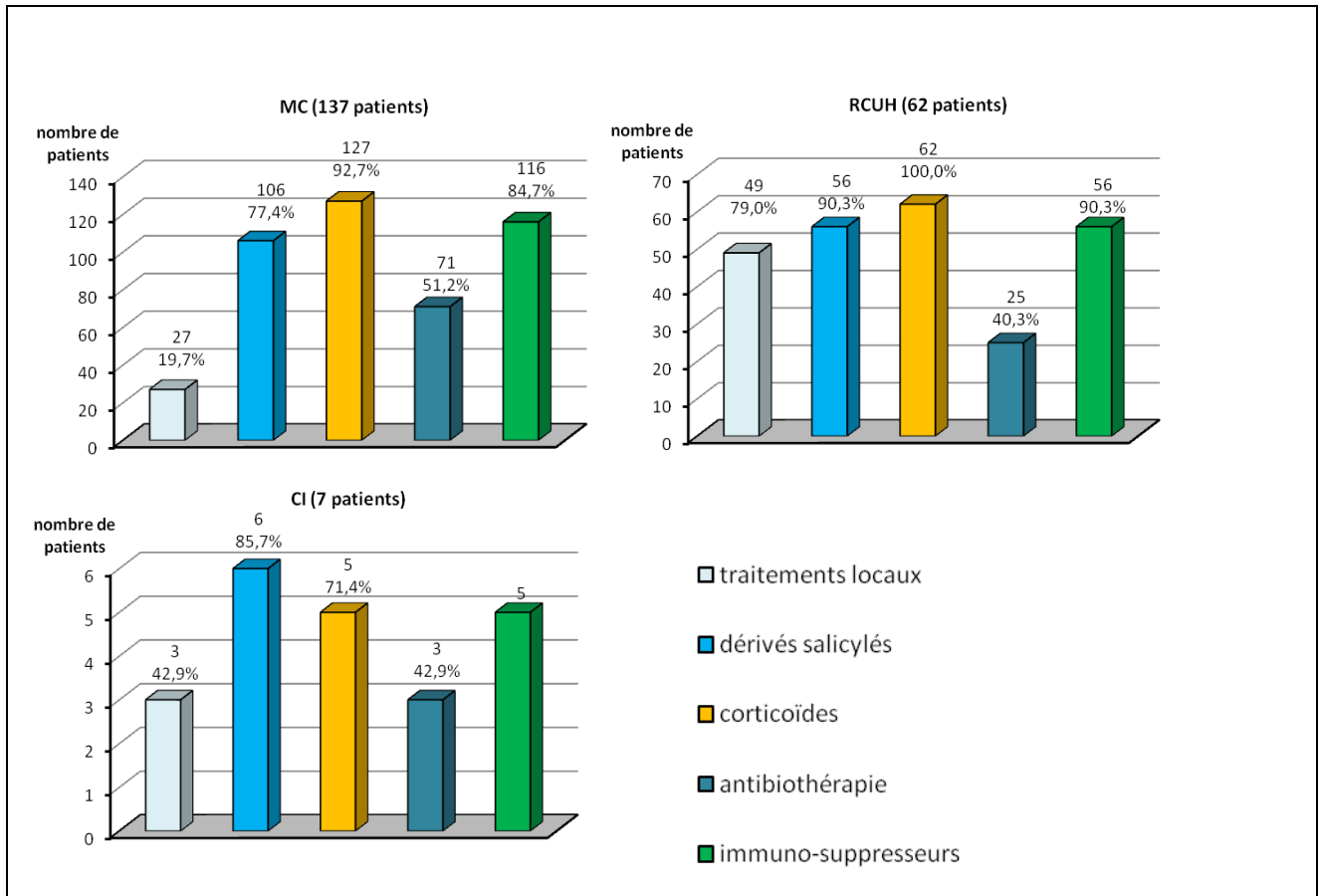
Enfin, dans 38,3% des cas, un ou plusieurs traitements locaux, par corticoïdes ou dérivés salicylés, ont été proposés (N=79). Si les traitements locaux ne représentent que 19,7% des patients atteints de MC (N=27), ils représentent en revanche 79,0% des patients atteints de RCUH (N=49).

Les différentes nutritons entérale, parentérale, ont concerné respectivement 25,7% patients pour la nutrition entérale (N=53) et 19,5% des patients pour la nutrition parentérale (N=40). La mise au repos du tube digestif, dans le traitement d'une poussée de MC, par le recours au *Modulen®*, produit d'alimentation orale enrichi en TGF- $\beta$ 2, a été utilisé par 1,5% des patients (N=2).

**Tableau 6 : Récapitulatif des traitements suivis avant l'introduction des anti-TNF $\alpha$**

	TOTAL		MC		RCUH		CI	
Traitements locaux	79	<b>38,3%</b>	27	<b>19,7%</b>	49	<b>79,0%</b>	3	<b>42,9%</b>
dont corticoïdes	62	<b>30,1%</b>	21	<b>15,3%</b>	38	<b>61,3%</b>	3	<b>42,9%</b>
dont 5-ASA	17	<b>8,3%</b>	17	<b>12,4%</b>	40	<b>64,5%</b>	3	<b>42,9%</b>
Dérivés salicylés	168	<b>81,6%</b>	106	<b>77,4%</b>	56	<b>90,3%</b>	6	<b>85,7%</b>
Corticoïdes	193	<b>93,7%</b>	127	<b>92,7%</b>	62	<b>100,0%</b>	5	<b>71,4%</b>
dont budésonide ( <i>Entocort®</i> )	47	<b>22,8%</b>	44	<b>32,1%</b>	3	<b>4,8%</b>	0	<b>0,0%</b>
Antibiothérapie	99	<b>48,1%</b>	71	<b>51,8%</b>	25	<b>40,3%</b>	3	<b>42,9%</b>
Immunosuppresseurs	176	<b>85,4%</b>	116	<b>84,7%</b>	56	<b>90,3%</b>		<b>0,0%</b>
dont azathioprine ( <i>Imurel®</i> )	174	<b>84,5%</b>	117	<b>85,4%</b>	53	<b>85,5%</b>	4	<b>57,1%</b>
dont 6-mercaptopurine ( <i>Purinéthol®</i> )	16	<b>7,8%</b>	9	<b>6,6%</b>	7	<b>11,3%</b>	0	<b>0,0%</b>
dont méthotrexate	27	<b>13,1%</b>	20	<b>14,6%</b>	6	<b>9,7%</b>	1	<b>14,3%</b>
dont ciclosporine	33	<b>16,0%</b>	2	<b>1,5%</b>	31	<b>50,0%</b>	0	<b>0,0%</b>
dont 6-thioguanine ( <i>Lanvis®</i> )	4	<b>1,9%</b>	4	<b>2,9%</b>	0	<b>0,0%</b>	0	<b>0,0%</b>
dont tacrolimus ( <i>Prograf®</i> )	3	<b>1,5%</b>	3	<b>2,2%</b>	0	<b>0,0%</b>	0	<b>0,0%</b>
dont ciclophosphamide ( <i>Endoxan®</i> )	1	<b>0,5%</b>	1	<b>0,7%</b>	0	<b>0,0%</b>	0	<b>0,0%</b>
Nutrition								
- entérale	53	<b>25,7%</b>	47	<b>34,3%</b>	6	<b>9,7%</b>	0	<b>0,0%</b>
- parentérale	40	<b>19,4%</b>	14	<b>10,2%</b>	11	<b>17,7%</b>	3	<b>42,9%</b>
- <i>Modulen®</i>	2	<b>1,0%</b>	2	<b>1,5%</b>	0	<b>0,0%</b>	0	<b>0,0%</b>

*Schéma 15 : Récapitulatif des traitements suivis avant l'introduction des anti-TNFa*





- **Délai d'introduction de l'immunosuppresseur et des anti-TNF $\alpha$**

Dans cette étude, l'introduction d'un traitement par immunosuppresseur est réalisée 4,4 ans après le diagnostic de MICI (médiane = 2,4 ; extrêmes : 0-24,4). Dans la MC, l'introduction des immunosuppresseurs est plus tardive que dans la RCUH, avec une moyenne de 4,8 ans (médiane = 2,7 ; extrêmes : 0-24,4) vs une moyenne de 3,6 ans (médiane = 1,5 ; extrêmes : 0-22,2). Pour les patients atteints de CI, le délai moyen d'introduction d'un immunosuppresseur suite au diagnostic est de 4,3 ans (médiane = 1 ; extrêmes : 0,6-10,8).

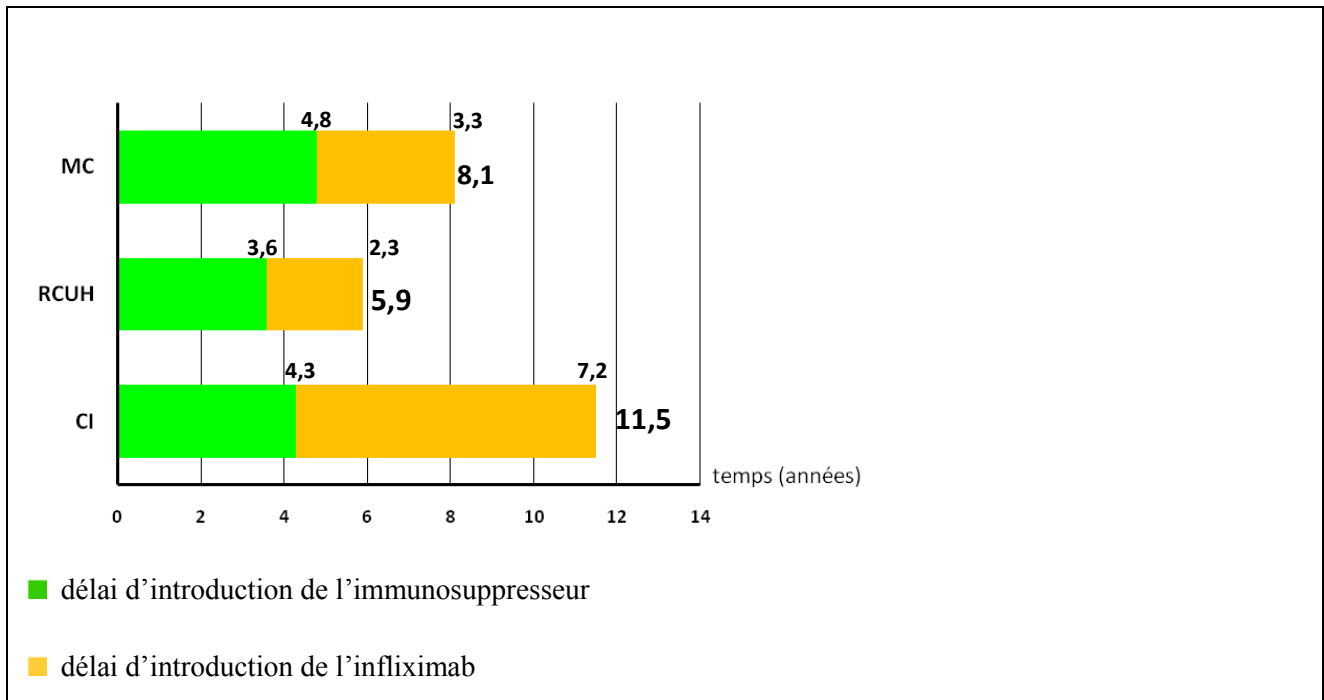
Seuls 7 patients (3,4%) (5 patients atteints de MC et 2 patients atteints de CI) n'ont jamais été traités par immunosuppresseurs au cours de la durée de l'étude.

Généralement, l'introduction d'un immunosuppresseur précède celle de l'infliximab. Pour 16 patients, l'introduction de l'infliximab a été concomitante à un immunosuppresseur, généralement l'azathioprine (dans 81,2% des cas, N=13). Le délai moyen entre l'introduction d'un immunosuppresseur (poursuivi ou interrompu) et l'introduction de l'infliximab est de 3,2 ans (médiane = 3,3 ; extrêmes : 0-17,4). Plus précisément, le délai est de 3,3 ans pour les patients atteints de MC (médiane = 4 ; extrêmes : 0-17,4), de 2,3 ans pour les patients atteints de RCUH (médiane = 3 ; extrêmes : 1-3,5) et de 7,2 ans pour les patients atteints de CI (médiane = 10 ; extrêmes : 2,6-24,0).

Enfin, la plupart des patients inclus ont bénéficié d'une stratégie médicale *step-up*. Le délai moyen d'introduction d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  suite au diagnostic de MICI était de 7,6 ans (médiane = 5,75 ; extrêmes : 0-33). Plus précisément, l'introduction de l'infliximab a été plus tardive dans la MC, avec un délai moyen de 8,1 ans (médiane = 6,75 ; extrêmes : 0-33), par rapport à la RCUH, avec un délai moyen de 5,9 ans (médiane = 4,5 ; extrêmes : 0,6-22,3). Pour les patients atteints de CI, le délai moyen d'introduction de l'infliximab suite au diagnostic était de 11,5 ans (médiane = 11 ; extrêmes : 2,6-24).

Seuls deux patients, atteints de MC, étaient naïfs d'immunosuppresseurs et de corticoïdes et ont bénéficié d'une stratégie *top-down* au sens propre du terme, avec association d'azathioprine et d'infliximab, en première intention. Cette stratégie a été instaurée dans l'indication de MC fistulisée en Novembre 2007, et dans l'indication de MC luminale sévère en Septembre 2008.

*Schéma 16 : Récapitulatif de l'introduction respective des médicaments immunosuppresseurs et anti-TNF $\alpha$  à partir de la date du diagnostic en fonction du type de pathologie*



### **3-3. Traitement par infliximab**

#### **3-3.1. Types de schéma de traitement par infliximab**

Trois types de prises en charge ont été successivement réalisés dans le traitement des MICI par médicament anti-TNF $\alpha$ .

- Un traitement « **à la demande** », avec des perfusions isolées, plus ou moins fréquentes en fonction de l'évolution de la pathologie ;<sup>58,60</sup>
- Un **traitement d'induction** avec un schéma de traitement comprenant 3 perfusions aux semaines S0, S2 et S6. Ce type de schéma a été essentiellement réalisé dans le traitement des fistules ;<sup>59</sup>
- Un **traitement d'entretien** avec un schéma d'induction de 3 perfusions suivi d'un traitement d'entretien avec des perfusions régulières toutes les 8 semaines. Ce schéma est actuellement celui recommandé pour le traitement de la MC et de la RCUH, car il a montré sa supériorité en terme d'efficacité et de tolérance.<sup>61,62,64,65</sup>

- **Schéma « à la demande »**

Au CHU de Grenoble, les premiers patients ayant bénéficié d'un traitement par infliximab, ont été traités par des perfusions uniques d'infliximab, avec un ou plusieurs re-traitements en cas de rechute, donnant lieu à des traitements « à la demande ». Cinq patients soit 2,4%, tous atteints de MC corticorésistante et/ou corticodépendante, ont été traités par infliximab selon un protocole de traitement « à la demande ». La moyenne des perfusions reçues est de 4 perfusions (médiane = 4 ; extrêmes : 3-5). Ces traitements ont été réalisés entre août 2000 et juillet 2005.

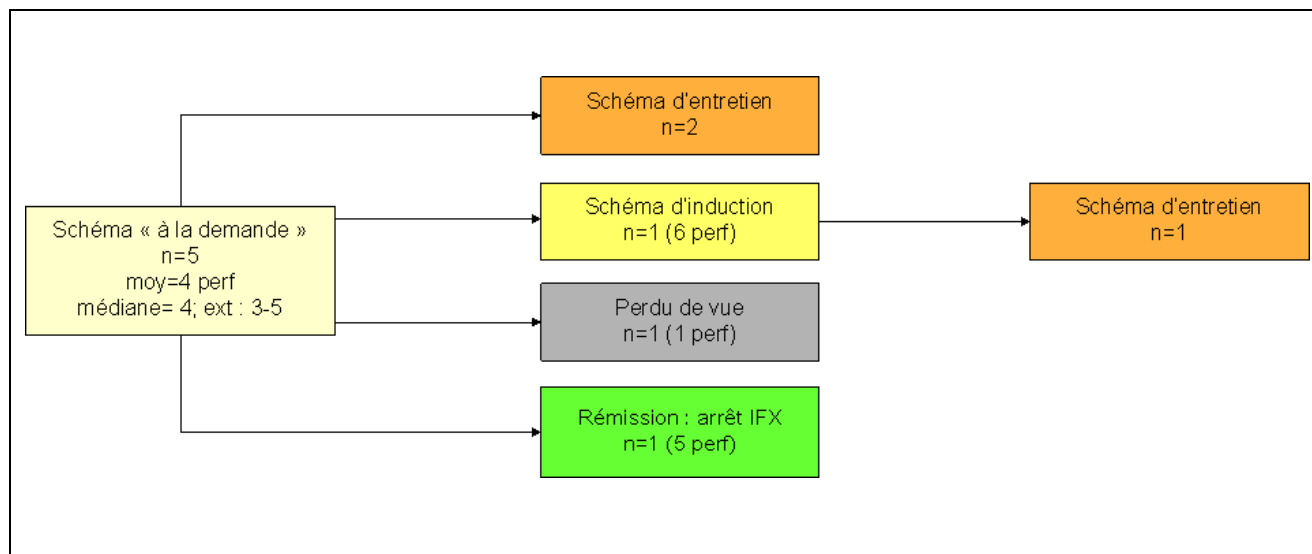
Efficacité du schéma « à la demande »

Quatre patients sur 5 soit 80,0%, ont bien répondu aux perfusions « à la demande » (amélioration des symptômes digestifs suite à chaque perfusion). Le 5<sup>ème</sup> patient a été perdu de vue suite à la 4<sup>ème</sup> perfusion d'infliximab (cela correspond à la 1<sup>ère</sup> perfusion réalisée au CHU de Grenoble. Trois perfusions avaient été préalablement réalisées dans un autre CHU français selon un schéma « à la demande »).

- Chez 2 patients, un schéma d'entretien, avec une perfusion de 5 mg/kg toutes les 8 semaines a été instauré suite aux perfusions « à la demande ».
- Chez un patient, des schémas d'induction, avec 3 perfusions successives à S0, S2 et S6, ont été réitérés à 2 reprises lors de rechutes puis un schéma d'entretien a été instauré par la suite.
- Chez un patient, la rémission suite à 5 perfusions de d'infliximab a permis l'arrêt du traitement par anti-TNF $\alpha$  avec maintien d'un traitement de fond par immunosuppresseur.

➤ *L'évolution des patients ayant ensuite bénéficié de schémas d'induction et/ou d'entretien, est reprise dans les paragraphes suivants.*

*Schéma 17 : Récapitulatif de l'instauration de traitements « à la demande »*



- **Schéma d'induction**

Trente trois patients ont été traités par un ou plusieurs traitements d'induction soit 16,0%. Cela concernait 31 patients atteints de MC (13 patients atteints de MC luminale et 19 patients atteints de MC fistulisée), un patient atteint d'une RCUH et un patient traité pour une CI.

Chez 32 patients ce schéma d'induction correspond à l'introduction d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  soit 97,0%. Chez un patient, atteint de MC luminale, ce schéma d'induction a été introduit lors d'une rechute après un traitement par une perfusion unique d'infliximab à 5 mg/kg.

Ces 33 patients ont été traités par des doses de 5 mg/kg en perfusion de 2 heures aux semaines S0, S2 et S6.

- Vingt sept patients ont été traités par un schéma d'induction complet comprenant 3 perfusions aux semaines S0, S2 et S6 (81,8%).
- Six patients ont été traités par un schéma incomplet (18,2%) : Un schéma de 3 perfusions avait été prévu mais le traitement a été interrompu suite à l'apparition de complications telles que des réactions d'intolérance, un abcès, une infection ou la nécessité d'un geste chirurgical.

Le nombre moyen de perfusions était de 3,5 perfusions par patients (médiane = 3 ; extrêmes : 1-7) et le nombre de schémas moyens d'induction était de 1,3 (médiane = 1 ; extrêmes : 1-3).

### Efficacité du traitement d'induction

Toutes pathologies confondues, 18 patients sur 33 soit 54,5% ont bien répondu au premier traitement d'induction (amélioration des symptômes digestifs et/ou des lésions ano-périnéales).

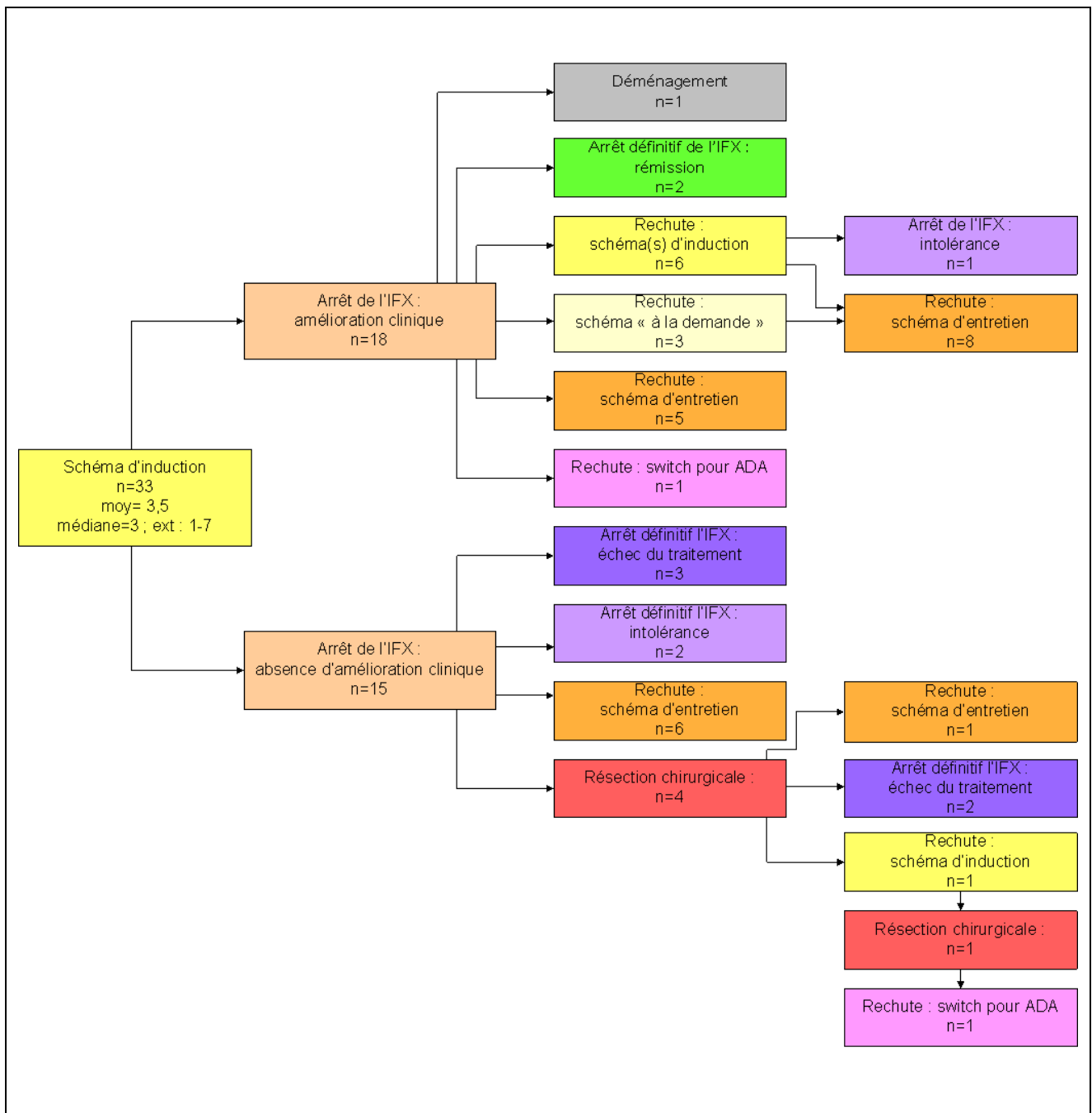
- Deux patients étaient en rémission clinique prolongée soit 6,1%, ce qui a conduit à l'arrêt du traitement anti-TNF $\alpha$ , sans ré-introduction jusqu'à la date de la fin de l'étude.
- Chez un patient, le traitement d'induction par infliximab a induit une rémission prolongée, puis un traitement par adalimumab a été instauré au cours d'une rechute ultérieure (4 ans et 3 mois après la dernière perfusion d'infliximab). L'infliximab a été relayé par l'adalimumab en raison du risque d'immunisation contre la molécule et du risque d'hypersensibilité retardée.
  - *L'évolution des patients traités par adalimumab est détaillée dans le paragraphe « Echappement au traitement par infliximab : autres anti-TNF $\alpha$  ».*
- Six patients ayant bien répondu dans un premier temps au traitement d'induction (18,2%), ont nécessité d'être re-traités par un ou 2 nouveaux schémas d'induction. Au cours de ces re-traitements, un patient a présenté un urticaire géant lors de sa 5<sup>ème</sup> perfusion. Le traitement a été interrompu. Les 5 autres patients ont ensuite été pris en charge par un traitement d'entretien avec des perfusions régulières toutes les 8 semaines.
- Suite au schéma d'induction, 3 patients soit 9,0%, ont ensuite bénéficié d'un traitement « à la demande », pour 5,3 perfusions en moyenne (médiane = 7 ; extrêmes : 1-8). Ce traitement a été suivi par l'instauration d'un traitement d'entretien.
- Chez 5 patients, un traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien a été instauré suite à une rechute (15,1%).
- Enfin, un patient a déménagé au cours du traitement.

### Echec du traitement d'induction

Chez 15 patients soit 45,4%, il n'y a pas eu d'amélioration significative lors du traitement d'induction par infliximab :

- L'infliximab a été définitivement arrêté chez 3 patients ne présentant pas d'amélioration clinique à S6 (9,0%). Une prise en charge par immunosuppresseur a été poursuivie.
- Six patients ont nécessité un recours à la chirurgie soit 18,2% (4 résections intestinales, 2 iléostomies de décharge, une dilatation anale, 2 lambeaux d'abaissement, une suture vaginale). Trois patients ont ensuite été re-traités par infliximab (9,0%) : un patient a bénéficié dans un premier temps d'un traitement « à la demande » (2 perfusions) puis d'un traitement d'entretien. Deux patients ont été re-traités par un traitement d'entretien. Chez 2 patients, le traitement par infliximab s'avérant inefficace, aucune tentative de ré-introduction de médicament anti-TNF $\alpha$  n'a été envisagée. Pour un patient, à la suite d'une stomie de décharge, le traitement par infliximab a été ré-introduit, suivi d'une nouvelle intervention chirurgicale, le traitement médical s'avérant insuffisant. A distance de la dernière chirurgie, un traitement de fond par adalimumab a été introduit. Au 1<sup>er</sup> octobre 2008, ce patient a reçu 5 injections d'adalimumab, il reste symptomatique.
- Cinq patients ont été re-traités à distance par un schéma d'entretien.
- Enfin, un patient a présenté une hypersensibilité retardée à l'infliximab suite à la 1<sup>ère</sup> perfusion. Chez ce patient, l'infliximab lui est maintenant contre-indiqué. Un traitement de fond par azathioprine a été maintenu, il a été également discuté l'introduction de l'adalimumab, puis le patient a été rapidement perdu de vue.

*Schéma 18 : Récapitulatif de l'instauration des traitements d'induction*



- **Traitement d'entretien**

Cent quatre-vingt douze patients soit 93,2%, ont bénéficié d'un traitement d'entretien correspondant à un schéma d'induction (3 perfusions réalisées successivement aux semaines S0, S2 et S6) suivi d'un schéma d'entretien (perfusions régulières toutes les 4 à 8 semaines).

Parmi les patients traités par un schéma d'entretien, 152 patients étaient atteints d'une MC soit 79,2% (78 patients atteints de MC luminale et 47 patients atteints de MC fistulisée), 61 patients étaient porteurs d'une RCUH soit 31,8% et 6 patients étaient traités pour une CI soit 3,0 %.

Pour 169 patients ce traitement a été inaugural à la décision de traitement par anti-TNF $\alpha$  (88,0%). Pour les autres patients, ce schéma d'entretien fait suite à un traitement « à la demande » (1,1%, N=2), ou à un ou plusieurs traitements d'induction (8,8%, N=17), ou encore à un ou plusieurs schémas d'induction suivi d'un traitement « à la demande » (2,1%, N=4).

- **Patients sous traitement d'entretien au 1<sup>er</sup> octobre 2008**

A la date du 1<sup>er</sup> octobre 2008, le traitement par infliximab était poursuivi pour 101 patients (soit 49,0%).

Quatre vingt dix-huit patients soit 51,1% ont été traités de manière continue par infliximab. La moyenne des perfusions reçue était de 13,8 perfusions (médiane = 14 ; extrêmes : 1-35).

Cinq patients soit 2,6%, tous atteints de MC, le traitement d'entretien par infliximab a été interrompu temporairement. Les motifs d'interruption étaient les suivants :

- Deux patients ont présenté une infection : Une tuberculose latente dont le délai d'interruption du traitement a été de 3 mois et une infection au CMV avec un délai d'interruption du traitement de 4 mois.
- Chez un patient, des effets indésirables tels que céphalées et nausées, au moment des perfusions, ont fait suspecter des complications neurologiques. Les perfusions ont été reprises après 7 mois, une fois le diagnostic écarté.
- Enfin, pour 2 patients, l'arrêt du traitement par anti-TNF $\alpha$  a été motivé par une rémission clinique de la maladie. Dans les 2 cas, une rechute a nécessité une reprise du traitement par infliximab, qui a été poursuivi jusqu'à la date de la fin de l'étude.

- **Patients perdus de vue/déménagement**



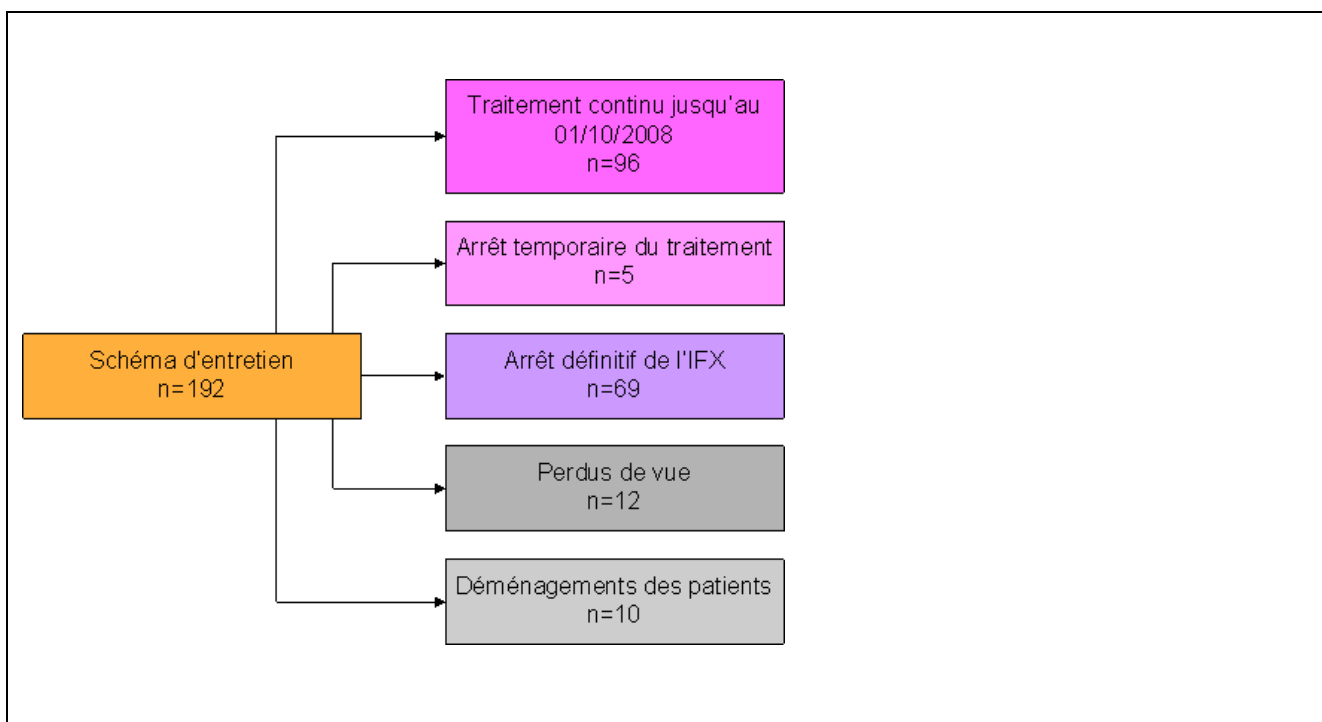
Douze patients de l'étude ont été perdus de vue soit 5,8%. Ils avaient reçu en moyenne 8,0 perfusions d'infliximab (médiane = 7,5 ; extrêmes : 3-17).

De la même manière, 10 patients ont changé de lieu de prise en charge au cours de leur traitement par infliximab soit 5,2%. Ils avaient été traités en moyenne par 4,7 perfusions au CHU de Grenoble (médiane = 4,5 ; extrêmes : 1-9). Pour ces 10 patients, leur traitement par infliximab a été poursuivi dans un autre centre hospitalier français.

- **Patients ayant arrêté le traitement par infliximab**

Chez 69 patients soit 33,5%, le traitement par infliximab a été définitivement arrêté.

*Schéma 19 : Récapitulatif des traitements d'entretien*



Chez 69 patients ayant arrêté définitivement le traitement par infliximab, les motifs d'arrêt du traitement étaient les suivants :

### **Arrêt pour rémission clinique de la pathologie**

Dix-neuf patients étaient en rémission au cours du traitement (27,5%).

- Cette rémission a conduit à un arrêt définitif du traitement par anti-TFN $\alpha$ , sans réintroduction jusqu'au 1<sup>er</sup> octobre 2008 pour 14 patients soit 20,3%. La moyenne des perfusions pour obtenir la rémission était de 4,8 perfusions (médiane = 4 ; extrêmes : 3-10).

Pour 4 de ces 19 patients, le traitement par infliximab avait été instauré en même temps qu'un traitement par azathioprine. Le but de cette association était de réaliser « faire un pont » au délai d'efficacité de l'azathioprine. Dans cette indication, la moyenne des perfusions reçues était de 3,5 perfusions (médiane = 3,5 ; extrêmes : 3-4).

- Pour 5 patients en rémission, l'arrêt des anti-TNF $\alpha$  a été temporaire (7,2%). En effet au cours d'une rechute, l'infliximab a été ré-introduit chez 3 patients. Un patient a été perdu de vue lors de ce re-traitement (après 3 nouvelles perfusions d'infliximab), 2 patients ont présenté une réaction allergique imposant le switch par l'adalimumab. Pour 2 patients, le switch de l'infliximab par l'adalimumab a été directement réalisé, en raison d'une longue période d'interruption du traitement par infliximab, induisant un risque d'hypersensibilité retardée.

### **Arrêt selon le souhait des patients**

Pour 9 patients soit 13,0%, le traitement par anti-TNF $\alpha$  a été arrêté selon le souhait exprimé des patients (les raisons avancées étaient essentiellement une rémission de la pathologie et une crainte des effets indésirables du traitement). Ils avaient reçu en moyenne 4,8 perfusions d'infliximab (médiane = 4 ; extrêmes : 1-13).

- Cet arrêt a été définitif pour 8 patients, avec une moyenne de perfusions reçues de 5,9 perfusions (médiane = 6 ; extrêmes : 1-13).
- Chez un patient ayant rechuté, l'infliximab a été ré-introduit puis le patient a été perdu de vue lors de ce re-traitement (après 11 nouvelles perfusions).
- En raison d'une longue période d'interruption du traitement, un traitement par adalimumab a été directement introduit chez un patient en rechute.

### **Arrêt pour intervention chirurgicale**

Dans 17 cas soit 24,6%, un traitement chirurgical a été nécessaire, interrompant le traitement par infliximab. La moyenne des perfusions reçues avant la chirurgie était de 5,5 perfusions (médiane = 4 ; extrêmes : 2-17).

Un seul patient, atteint de MC, a repris un traitement par infliximab et a présenté une hypersensibilité retardée à la 2<sup>ème</sup> perfusion. Le traitement a dû être interrompu au profit de l'adalimumab.

- *Les types de chirurgie reçus seront détaillés dans le paragraphe « Echappement au traitement par infliximab : intervention chirurgicale ».*

### **Arrêt pour autre pathologie déclarée**

Une patiente a présenté un fibroadénome du sein au cours du traitement, les traitements immunosuppresseurs et anti-TFN $\alpha$  ont été suspendus le temps du diagnostic et de la chirurgie curative. Par la suite, la rémission de la pathologie digestive n'a pas nécessité la poursuite du traitement par infliximab. La patiente a reçu 9 perfusions d'infliximab.

### **Arrêt pour échec ou échappement au traitement**

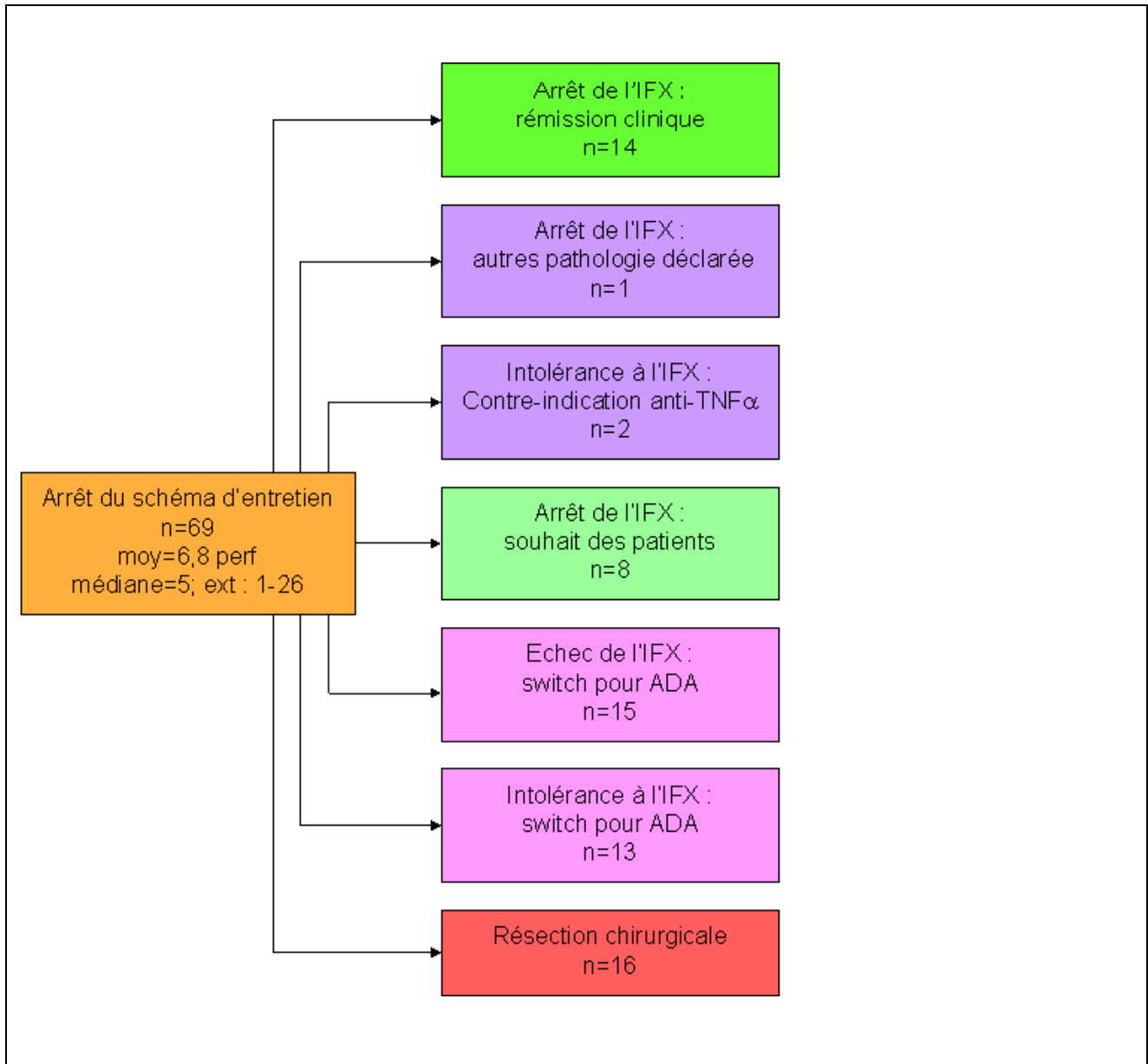
Quinze patients ayant présenté une résistance ou un échappement au traitement par infliximab, ont été ensuite traités par adalimumab soit 21,7%. La moyenne des perfusions d'infliximab reçues avant le switch pour l'adalimumab était de 9,1 perfusions (médiane = 8,5 ; extrêmes : 3-26).

### **Arrêt pour intolérance au traitement**

Deux patients soit 2,9% ont déclaré des effets indésirables au traitement ayant nécessité l'arrêt définitif des médicaments anti-TNF $\alpha$ . Les pathologies déclarées ont été une réactivation de tuberculose (N=1) après 3 perfusions, et une pneumopathie sévère (N=1) après 17 perfusions.

Pour 13 patients soit 18,8%, l'infliximab a été arrêté au profit de l'adalimumab en raison de la manifestation d'effets indésirables à l'infliximab. Les patients ont été traités par une moyenne de 9,1 perfusions d'infliximab (médiane = 6 ; extrêmes : 1-24). Des réactions allergiques à l'infliximab ont été mentionnées chez 4 patients dont le traitement avait été momentanément interrompu.

Schéma 20 : Récapitulatif des motifs d'arrêt du traitement d'entretien par infliximab



### 3-3.2. Efficacité du traitement par infliximab

- Evaluation du sevrage en corticoïdes

Lors de leur première perfusion d'infliximab, 82 patients étaient traités par corticothérapie (orale ou parentérale) soit 39,8%. Cela représentait 47 patients atteints de MC soit 34,3% des patients atteints de MC, 31 patients atteints de RCUH (soit 50,0%) et 4 patients atteints de CI (soit 57,1%). Huit patients, tous atteints de MC, étaient traités par budésonide *per os* soit 3,9%.

Après 3 perfusions d'infliximab selon le schéma S0, S2 et S6, le nombre de patients toujours sous corticothérapie, quelle que soit la dose administrée, était de 52 patients soit 25,2%.

Enfin, à la date de la fin de l'étude, 3 patients (2 patients atteints de RCUH et un patient atteint de CI) recevaient un traitement par corticoïdes *per os* soit 1,5%. Ces 3 patients étaient traités par infliximab et azathioprine et présentaient une pathologie en poussée à la date de la fin de l'étude.

Cependant, 2 patients étaient en traitement d'induction et avaient reçu respectivement 1 et 2 perfusions d'infliximab à cette date. Pour le dernier patient, atteint de RCUH, une poussée avait nécessité une augmentation de la posologie d'infliximab à 10 mg/kg, un raccourcissement de l'intervalle de perfusion à 4 semaines, ainsi qu'une ré-introduction des corticoïdes *per os* 3 semaines avant la date de la fin de l'étude. Cette poussée est survenue après 5 perfusions d'infliximab.

Deux patients (un patient atteint de MC et un patient atteint de RCUH) étaient traités par budésonide *per os* soit 1,0%. Pour un patient, le budésonide était associé à un traitement par adalimumab, un ralentisseur du transit et une antibiothérapie. Le patient présentait une pathologie active à la date de la fin de l'étude. Le second patient, atteint de RCUH, était traité par une antibiothérapie dans l'indication d'une pouchite suite à une coloprotectomie.

- **Evaluation de l'activité de la pathologie à la date du 1<sup>er</sup> octobre 2008**

A la date de fin de l'étude, 101 patients sont toujours sous traitement d'entretien par infliximab soit 49,0% des patients inclus dans l'étude. Cela représente 38 patients atteints de MC luminale et 25 atteints de MC fistulisée, 35 patients atteints de RCUH et 3 patients traités pour CI.

- **Patients atteints de MC**

Le nombre moyen de perfusions d'infliximab reçues est de 15,3 perfusions pour les 63 patients atteints de MC (médiane = 16 ; extrêmes : 1-35). Parmi ces patients, 57 sont en traitement d'entretien par infliximab (88,9%) et 7 sont en traitement d'induction (11,1%).

A la date de la fin de l'étude, l'évaluation de l'amélioration clinique des patients sous infliximab est réalisée grâce à l'indice d'Harvey-Bradshaw, selon les descriptions cliniques mentionnées dans les dossiers de patients à la date de la dernière perfusion.

### ***Pathologie inactive***

Lors de leur dernière hospitalisation pour perfusion d'infliximab, 50 patients atteints de MC ont une maladie inactive soit 79,4%, avec respectivement 30 patients atteints de MC luminale (78,9%) et 20 patients atteints de MC fistulisée (80,0%). Quatre patients étaient traités par un schéma d'induction (6,3%).

### ***Pathologie active***

Au 1<sup>er</sup> octobre 2008, 13 patients présentaient une forme active de leur MC, selon l'indice de d'Harvey-Bradshaw soit 20,6%. Cela représente 8 patients atteints de MC luminale et 5 patients atteints de MC fistulisée. Trois patients toujours symptomatiques étaient traités par un schéma d'induction soit 23,1%.

*Tableau 7 : Amélioration clinique des patients atteints de MC, sous traitement par infliximab au 01/10/2008, selon l'indice d'Harvey-Bradshaw*

	MC inactive		MC active	
Patients atteints de MC	50	<b>79,4%</b>	13	20,6%
dont MC luminale	30	<b>78,9%</b>	8	21,1%
dont MC fistulisée	20	<b>80,0%</b>	5	20,0%

Au 1<sup>er</sup> octobre 2008, 66,7% des patients atteints de MC étaient traités de façon concomitante par un immunosuppresseur et par infliximab (N=42) (dont 19 patients atteints d'une MC luminale et 23 patients atteints d'une MC fistulisée). Généralement l'immunosuppresseur retenu était l'azathioprine, dans 83,3% des cas (N=35).

D'après les résultats de l'étude, les patients présentant une MC luminale inactive étaient plus fréquemment traités par infliximab en monothérapie que par l'association infliximab-immunosuppresseur (84,2% vs 73,7%). A l'inverse, pour les patients atteints de MC fistulisée, l'association d'un immunosuppresseur au traitement par infliximab était associée à un nombre plus important de patients présentant une pathologie inactive (50,0% vs 82,6%).

On ne peut cependant pas comparer l'efficacité d'un traitement par infliximab seul, à un traitement associant immunosuppresseur et infliximab car l'immunosuppresseur a souvent été associé puis arrêté face à une rémission clinique des patients (« fausse monothérapie »).



**Tableau 8 : Amélioration clinique des patients atteints de MC, sous traitement par infliximab seul ou en association avec un immunosuppresseur au 01/10/2008, selon l'indice d'Harvey-Bradshaw**

	MC inactive				MC active			
	MC luminale		MC fistulisée		MC luminale		MC fistulisée	
<b>TOTAL patients</b>	30	78,9%	20	<b>80,0%</b>	8	21,1%	5	20,0%
Infliximab seul	16	84,2%	1	<b>5,0%</b>	3	15,8%	1	50,0%
Association infliximab-immunosuppresseur	14	73,7%	19	<b>82,6%</b>	5	26,3%	4	17,4%
dont azathioprine	13	-	14	-	4	-	4	-
dont 6-mercaptopurine	0	-	2	-	0	-	0	-
dont 6-thioguanine	0	-	2	-	0	-	0	-
dont méthotrexate	1	-	1	-	1	-	0	-

- **Patients atteints de RCUH**

Au 1<sup>er</sup> octobre 2008, 35 patients atteints de RCUH étaient toujours traités par infliximab soit 56,5%. La moyenne des perfusions reçues était de 12,4 perfusions (médiane = 13 ; extrêmes : 2-22). L'indication était une RCUH résistante aux immunosuppresseurs et/ou aux corticoïdes dans 97,1% des cas (N=34) et une pouchite dans 2,9% des cas (N=1).

***Pathologie inactive***

A la date de la fin de l'étude, 71,4% des patients atteints de RCUH présentaient une pathologie inactive (N=25). Deux patients, en rémission à la date de la fin de l'étude étaient sous traitement d'induction soit 7,7%.

### ***Pathologie active***

Dix patients atteints de RCUH et traités par infliximab ont une maladie active à la date de la fin de l'étude, soit 28,6%. Le nombre moyen de perfusions reçues était de 9,9 perfusions (médiane = 7 ; extrêmes : 2-21). Un patient était en traitement d'induction soit 11,1%.

Parmi les patients présentant une RCUH, 71,4% des patients étaient en rémission sous traitement par infliximab en monothérapie (N=10) *versus* 28,6% des patients présentant une pathologie active (N=4). L'association d'un immunosuppresseur à l'infliximab concernait 71,4% des patients présentant une RCUH inactive (N=15) et 28,6% des patients présentant une pathologie active (N=6). L'azathioprine était la molécule utilisée dans 80,0% des cas.

A l'instar des remarques faites pour les patients atteints de MC, dans cette étude on ne peut pas comparer l'efficacité d'un traitement par infliximab seul, à un traitement associant immunosuppresseur et infliximab dans la prise en charge de la RCUH.

***Tableau 9 : Amélioration clinique des patients atteints de RCUH, sous traitement par infliximab au 01/10/2008, selon l'indice clinique de Rachmilewitz clinique.***

	RCUH inactive		RCUH active	
TOTAL patients	25	<b>71,4%</b>	10	28,6%
Infliximab seul	10	<b>71,4%</b>	4	28,6%
Association infliximab- immunosuppresseur	15	<b>71,4%</b>	6	28,6%
dont azathioprine	12	-	5	-
dont 6-mercaptopurine	1	-	0	-
dont 6-thioguanine	1	-	0	-
dont méthotrexate	1	-	1	-

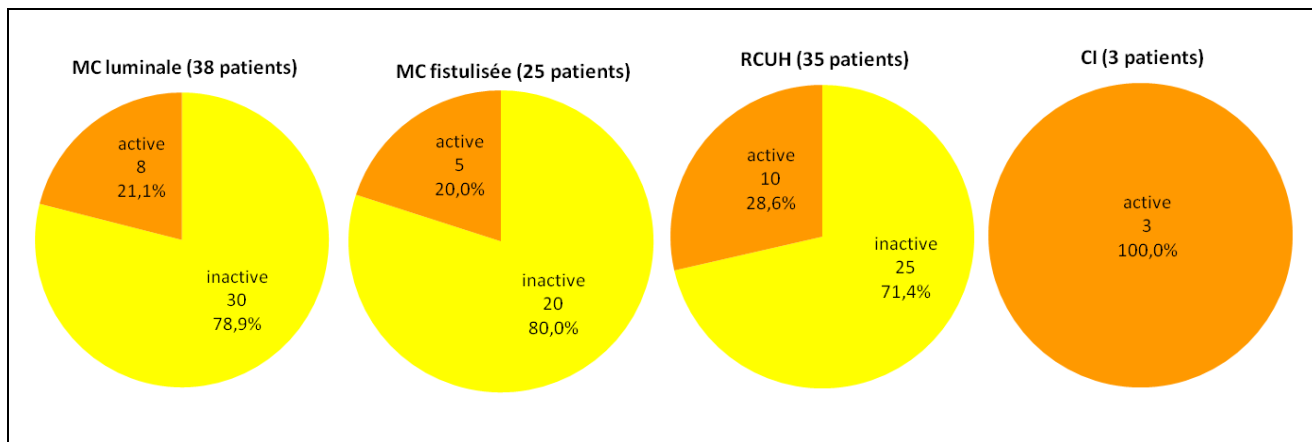
- **Patients atteints de CI**

Trois patients atteints de CI étaient traités par infliximab à la date de la fin de l'étude. Un patient est en traitement d'induction, la pathologie était en poussée à la date du 1<sup>er</sup> octobre 2008. Les 2 autres patients avaient bénéficié respectivement de 11 et de 21 perfusions d'infliximab. Devant une pathologie mal contrôlée, la posologie de l'anti-TNF $\alpha$  avait été doublée pour les 2 patients. A la date de la fin de l'étude, les 2 patients présentaient une pathologie active.

*Tableau 10 : Amélioration clinique des patients atteints de CI, sous traitement par infliximab au 01/10/2008, selon l'indice d'Harvey-Bradshaw*

	CI inactive		CI active	
<b>TOTAL patients</b>	<b>0</b>	<b>0,0%</b>	<b>3</b>	<b>100,0%</b>
Infliximab seul	0	0,0%	1	100,0%
Association infliximab-immunosuppresseur	0	0,0%	2	100,0%
dont azathioprine	0	0,0%	2	100,0%

*Schéma 21 : Récapitulatif de l'efficacité du traitement par infliximab en fonction du type de pathologie au 1<sup>er</sup> Octobre 2008*



### 3-3.3. Echappement au traitement par infliximab

- **Modification du schéma d'administration de l'infliximab**

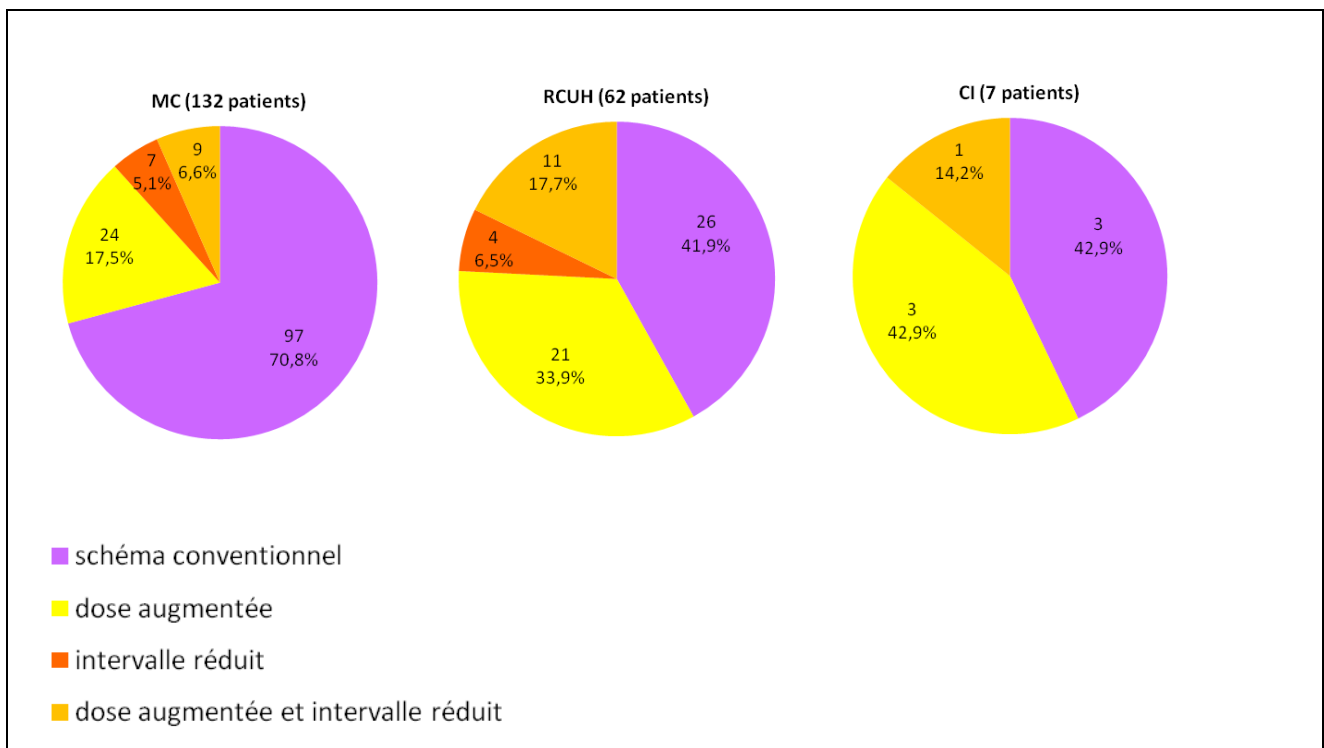
Cinquante neuf patients ont eu un schéma d'entretien ou d'induction différent du schéma classiquement recommandé soit 28,6%. Ces patients ont, en effet, bénéficié d'une augmentation de la dose administrée et/ou une diminution de l'intervalle entre 2 perfusions successives devant une pathologie mal contrôlée par le traitement standard.

Pour 48 patients, une augmentation de la posologie lors des perfusions à 10 mg/kg a été nécessaire (soit 81,4% des patients ayant bénéficié d'un schéma modifié). Cette augmentation de la dose d'infliximab est amorcée devant une pathologie mal contrôlée par le traitement, conduisant à la persistance de symptômes digestifs ou à un examen endoscopique défavorable. Le passage de la dose de 5 mg/kg à 10 mg/kg a lieu en moyenne après 6,7 perfusions réalisées à la posologie de 5 mg/kg (médiane = 6 ; extrêmes : 1-24).

Onze patients ont bénéficié d'un raccourcissement du délai entre 2 perfusions d'infliximab successives soit 18,6%. Le délai a été ramené à 7 semaines (N=7) puis à 4 semaines (N=1), et à 6 semaines (N=4). Pour 5 patients ayant bénéficié d'une augmentation de la dose administrée (8,5%), l'intervalle entre 2 perfusions successives avait préalablement été réduit, à un délai de 7 semaines (N=1), à un délai de 6 semaines (N=4) puis à un délai de 4 semaines (N=2).

Chez 16 patients le schéma est inverse au précédent soit 27,1%. Ils ont été traités dans un premier temps par une augmentation de la posologie de 5 à 10 mg/kg par perfusion, puis la persistance des symptômes digestifs a nécessité un raccourcissement des intervalles de perfusion, à un délai de 7 semaines puis de 6 semaines (N=2), à un délai de 6 semaines (N=7) puis de 4 semaines (N=1), à un délai de 5 semaines (N=4) et enfin à un délai de 4 semaines (N=5).

*Schéma 22 : Récapitulatif des différents schémas d'administration réalisés au cours de l'étude en fonction du type de pathologie*



### Efficacité d'une modification du schéma d'administration de l'infliximab

Pour les 59 patients dont le schéma a dû être modifié, 37 patients sont toujours traités par le même schéma à la date de la fin de l'étude soit 62,7%. Cela représente respectivement :

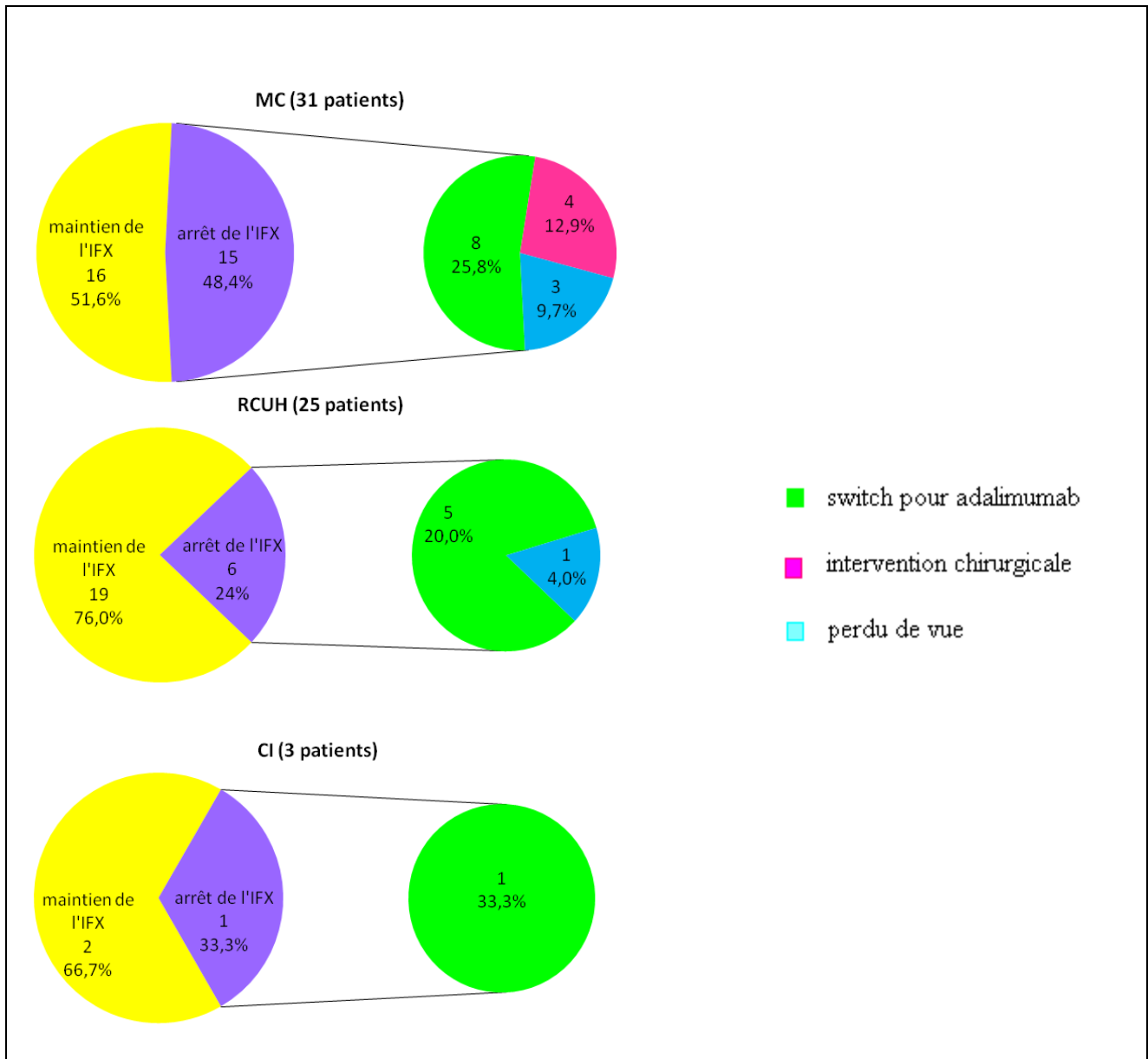
- L'ensemble des patients ayant bénéficié uniquement d'un raccourcissement des intervalles entre les perfusions, 11 patients, sont toujours traités par infliximab au 1<sup>er</sup> octobre 2008.
- Douze patients ayant bénéficié uniquement d'une augmentation de la posologie de 5 à 10 mg/kg sont toujours traités à cette dose à la date de la fin de l'étude.
- Parmi les 21 patients ayant eu recours, à la fois à une augmentation de la posologie et à un raccourcissement des intervalles de perfusion, 14 sont toujours traités par le même schéma de traitement à la date de la fin de l'étude.

### Echec d'une modification du schéma d'administration de l'infliximab

Chez 22 patients le traitement par infliximab a été arrêté à la suite d'une modification du schéma d'administration soit 37,3%.

- Pour 4 patients ayant bénéficié d'un doublement de la posologie d'infliximab, les perfusions ont été arrêtées (un déménagement, un arrêt du traitement par volonté du patient, un perdu de vue, un arrêt pour autre pathologie déclarée).
- Pour 14 patients l'infliximab a été arrêté au profit de l'adalimumab, devant une situation d'échec persistante (N=13) et suite à un tableau d'allergie à la molécule (N=1). Neuf de ces 14 patients avaient préalablement été traités par une double dose d'infliximab et 5 patients avaient reçu à la fois une double dose et un raccourcissement du délai de perfusion.
- Quatre patients ont nécessité une intervention chirurgicale (2 résections gréliques et 2 colectomies) devant l'inefficacité du traitement malgré un doublement de la posologie (N=2), et à la fois une double dose et un raccourcissement du délai de perfusion (N=2).

*Schéma 23 : Maintien ou arrêt et motifs d'arrêt de l'infliximab suite à une modification du schéma d'administration en fonction du type de pathologie*



- **Traitement par d'autres anti-TNF $\alpha$**

Trente quatre patients de l'étude ont été traités par adalimumab suite au traitement par infliximab soit 16,5%.

Cela représentait 14 patients atteints de MC luminale et 9 patients atteints de MC fistulisée soit 16,8% des patients atteints de MC, 9 patients atteints de RCUH (14,5%) et un patient atteint de CI (14,3%).

Parmi ces 34 patients, 3 patients ont également été traités par certolizumab pegol (*Cimzia*) ultérieurement soit 1,5% des patients de l'étude.

Pour 14,7% l'adalimumab a été introduit suite à un arrêt prolongé de l'infliximab entraînant un risque de réaction allergique en cas de ré-introduction de la molécule (N=5). Pour 41,2% des patients, ce remplacement fait suite à une intolérance à l'infliximab (N=14). Enfin, pour 44,1 % des patients, le traitement par infliximab a été arrêté au profit de l'adalimumab pour motif d'échec ou d'échappement au traitement par infliximab (N=15).

### **Réintroduction d'un traitement anti-TNF $\alpha$ à distance des perfusions précédentes d'infliximab**

Cinq patients, tous porteurs d'une MC ont bénéficié d'un traitement par *Humira* suite à un traitement précédent à distance par infliximab soit 14,7%. Le risque de réaction d'hypersensibilité lors d'un re-traitement par infliximab a motivé le changement de molécule anti-TNF $\alpha$ .

Parmi ces 5 patients, tous sont toujours traités par adalimumab à la date de la fin de l'étude. Trois patients traités pour une MC luminale ont une pathologie inactive à la date du 1<sup>er</sup> octobre 2008, tandis que les 2 patients traités pour une MC fistulisée ont une maladie active à la date de la fin de l'étude.



## **Réaction d'intolérance à l'infliximab**

Pour 14 patients, la manifestation d'effets indésirables à l'infliximab a motivé un arrêt du traitement au profit de l'adalimumab. Parmi ces patients, 6 présentaient une MC luminale, 4 une MC fistulisée et 4 patients étaient traités pour une RCUH.

- Trois patients atteints de MC ont été perdus de vue au cours du traitement par adalimumab (21,4%).
- Cinq patients étaient traités par adalimumab à la date de la fin de l'étude soit 35,7%. La posologie était de 40 mg toutes les deux semaines. La pathologie était inactive à la date du 1<sup>er</sup> octobre 2009.
- Trois patients, toujours traités par adalimumab à la date du 1<sup>er</sup> octobre 2008, présentaient une pathologie active soit 21,4%. Un patient était traité par adalimumab à la posologie de 40 mg/semaine.
- Pour 3 patients (21,4%), tous atteints de RCUH, l'inefficacité du traitement par adalimumab a entraîné l'arrêt du traitement et l'inclusion dans un essai thérapeutique (traitement par aphérèse) (N=1), ou à un recours à la chirurgie (coloprotectomie avec anastomose iléo-anale et protectomie totale) (N=2).

## **Echappement ou échec à l'infliximab**

Quinze patients ont arrêté le traitement par infliximab au profit de l'adalimumab, devant un échec ou une perte d'efficacité au traitement soit 7,3% des patients de l'étude. La moyenne des perfusions d'infliximab reçues avant le changement de traitement anti-TNF $\alpha$  était de 11,3 perfusions (médiane = 9 ; extrêmes : 4-26). Pour 13 patients le switch de l'infliximab au profit de l'adalimumab fait suite à une modification du schéma de traitement par infliximab, avec un doublement de la posologie, parfois associé à une diminution de la durée d'intervalle entre les perfusions

Parmi ces patients 6 étaient atteints de MC luminale, 3 patients étaient porteurs de MC fistulisée, 5 patients étaient atteints de RCUH et un patient était traité pour CI.

Un patient atteint de MC luminale a été perdu de vue au cours du traitement par adalimumab soit 6,7%.

Six patients étaient traités par adalimumab à la date de 1<sup>er</sup> octobre 2008 :

- Un patient atteint de RCUH était en rémission sous traitement par adalimumab, à la posologie de 40 mg toutes les 2 semaines, à la date de la fin de l'étude, soit 6,7%.
- Cinq patients (3 patients atteints de MC luminale et 2 atteints de MC fistulisée), sous traitement par adalimumab avaient une pathologie active à la date de la fin de l'étude soit 33,3%. Devant une pathologie mal contrôlée 3 de ces patients ont été temporairement traités par certolizumab pegol. Puis ce traitement a été arrêté car inefficace. L'adalimumab a été ensuite ré-introduit (à dose classique ou à double dose soit 40 mg/semaine).

Le traitement par adalimumab a été interrompu pour les 8 autres patients soit 53,3%, pour les raisons suivantes :

- Quatre patients ont eu recours à la chirurgie soit 26,7% (un patient atteint de MC luminale, un patient atteint de MC fistulisée, un patient atteint de CI a subi une colostomie, un patient atteint de RCUH a subi une coloproctectomie). Une seule patiente, ayant subi une colostomie, a repris un traitement par adalimumab, qui a été arrêté rapidement car la patiente était enceinte et asymptomatique.
- Chez un patient atteint de MC luminale, les traitements immunosuppresseurs et anti-TNF $\alpha$  ont dû être interrompus suite à la découverte d'une pathologie intercurrente (lymphome de Hodgkin) soit 6,7%.
- Pour 3 patients atteints de RCUH, l'échec au traitement par adalimumab a conduit à un remplacement par un immunosuppresseur, le tacrolimus (N=1) soit 6,7%, et à l'inclusion dans un protocole d'essai clinique (traitement par aphérèse) (N=2) soit 13,3%.

Au 1er octobre 2008, 17 patients sont toujours traités par adalimumab soit 50,0% des patients ayant reçu de l'adalimumab (15 patients atteints de MC et 2 patients atteints de RCUH).

A cette date, 41,2% des patients (N=7, 6 atteints de MC et un atteint de RCUH) présentaient une pathologie inactive.

A l'inverse, au 1<sup>er</sup> octobre 2008, 58,8% des patients (N=10, 9 atteints de MC et un atteint de RCUH) présentaient une pathologie active.

***Tableau 11 : Récapitulatif des traitements par adalimumab en fonction de motif d'introduction***

	Pathologie inactive		Pathologie active		Arrêt pour chirurgie		Arrêt pour autres thérapeutiques		Perdue de vue		Arrêt car autre pathologie	
Arrêt prolongé de l'IFX	3	<b>60,0%</b>	2	40,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Arrêt de l'IFX : intolérance	5	<b>35,7%</b>	3	21,4%	2	14,3%	1	7,1%	3	21,4%	0	0,0%
Arrêt de l'IFX : résistance	1	<b>6,7%</b>	5	33,3%	4	26,7%	3	20,0%	1	6,7%	1	6,7%
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>26,5%</b>	<b>10</b>	<b>29,4%</b>	<b>6</b>	<b>17,6%</b>	<b>4</b>	<b>11,8%</b>	<b>4</b>	<b>11,8%</b>	<b>1</b>	<b>2,9%</b>

- **Intervention chirurgicale**

Dans 21 cas soit 10,2% la sanction chirurgicale a été nécessaire, interrompant le traitement par infliximab. La moyenne des perfusions d'infliximab reçues avant la chirurgie était de 4,7 perfusions (médiane = 4 ; extrêmes : 2-17).

Seuls 2 patients atteints de RCUH ont subi une opération chirurgicale. Le type d'opérations était une colectomie sub-totale avec iléostomie iliaque droite associée à une colostomie iliaque gauche, et une coloprotectomie totale avec anastomose iléo-anale. A la suite des opérations chirurgicales, le traitement par anti-TNF $\alpha$ , a été abandonné.

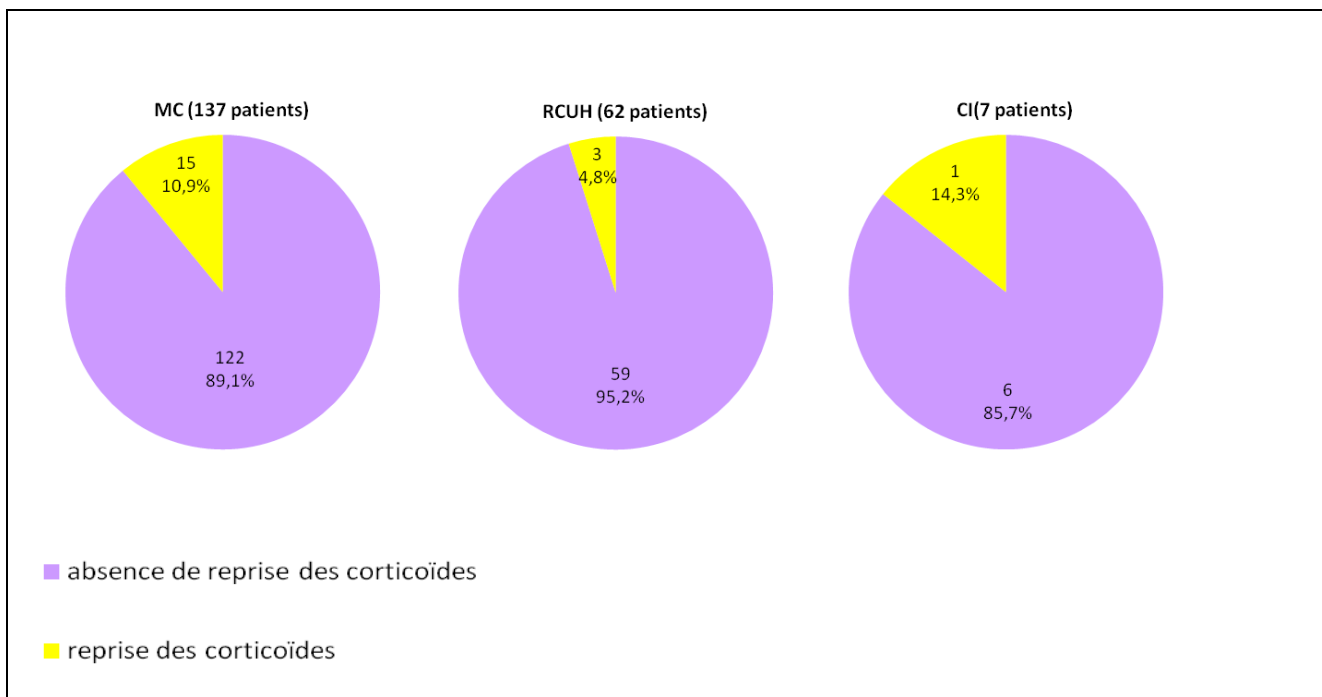
Pour 18 patients atteints de MC, une résection intestinale a été nécessaire, dont 2 cas associés à une stricturoplastie et un cas d'iléostomie pour décharge. L'indication était la présence de sténoses chez 14 patients et/ou la présence de fistules iléales chez 5 patients, et chez 3 patients la présence de lésions ulcérées (au niveau du colon dans 2 cas, et au niveau d'une anastomose iléo-colique dans un cas). Chez une patiente, le risque de dégénérescence néoplasique a nécessité une protectomie.

A la suite de la chirurgie, 8 patients étaient appareillés d'une stomie.

- **Ré-introduction de la corticothérapie *per os***

Les corticoïdes *per os* étaient repris au cours du traitement par infliximab et de manière temporaire chez 19 patients, c'est-à-dire 9,2% des patients inclus dans l'étude, dont 15 patients atteints de MC soit 10,9%, 3 patients atteints de RCUH soit 4,8%, et un patient atteint de CI soit 14,3%. Le nombre moyen de perfusions d'infliximab reçues avant la poussée ayant nécessité la reprise des corticoïdes est de 3,4 perfusions (médiane = 3 ; extrêmes : 1-9).

*Schéma 24 : Patients ayant repris une corticothérapie sous traitement par anti-TFNa*



### **3-4. Tolérance au traitement**

- **Effets indésirables de l'infliximab**

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

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

Les effets indésirables rapportés sont majoritairement bénins. Ils sont essentiellement dermatologiques (éruptions cutanées locales, eczéma, dermite séborrhéique ...). Les cas de myalgies, asthénie et douleurs articulaires sont fréquents concernant 18,4% des patients. Cependant ces symptômes sont difficiles à distinguer des manifestations de la pathologie elle-même. Les réactions lors de la perfusion sont fréquentes (9,2%), mais généralement bénignes dans 84,7% des cas. Seuls 3 cas d'hypersensibilité retardée ont été recensés (soit 1,5%).

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

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

Un patient a présenté un syndrome lupique clinique et biologique et un dernier patient a présenté un lymphome de Hodgkin, Epstein-barr positif, dont l'imputabilité des médicaments immunosuppresseurs n'est pas démontrée.

**Tableau 12 : Effets indésirables rapportés par les patients atteints de MICI traités par infliximab**

	TOTAL		Femmes		Hommes	
Absence d'effet indésirable	103	50,0%	44	40,4%	59	60,8%
Manifestations d'effet(s) d'indésirable(s)	103	50,0%	65	59,6%	38	39,2%
Manifestations cutanées	38	18,4%	25	22,9%	14	14,4%
Douleurs articulaires	15	7,3%	10	9,2%	5	5,2%
Myalgies	6	2,9%	5	4,6%	1	1,0%
Asthénie	17	8,3%	13	11,9%	4	4,1%
Céphalées	9	4,4%	6	5,5%	3	3,1%
Vertiges	4	1,9%	3	2,8%	1	1,0%
Episode de nausées	4	1,9%	1	0,9%	3	3,1%
Crampes musculaires	3	1,5%	2	1,8%	1	1,0%
Douleurs abdominales	2	1,0%	1	0,9%	1	1,0%
Réaction à la perfusion	19	9,2%	11	10,1%	8	8,2%
Hypersensibilité retardée	2	1,0%	-	-	-	-
Hypersensibilité immédiate, choc anaphylactique	1	0,5%	-	-	-	-
Urticaire, flush	4	1,9%	-	-	-	-
Hyperthermie, bouffées de chaleur	11	5,3%	-	-	-	-
Tachycardie, Hypertension, hypotension	5	2,4%	-	-	-	-
Dyspnée	2	1,0%	-	-	-	-
Episode(s) ORL	37	18,0%	25	22,9%	12	12,4%
Réactivation(s) virale(s)	26	12,6%	18	16,5%	8	8,2%
dont HSV	19	9,2%	-	-	-	-
dont Virus Varicelle-Zona (zona)	4	1,9%	-	-	-	-
dont bacille de Koch	3	1,5%	-	-	-	-
Lymphome de Hodgkin	1	0,5%	0	0,0%	1	1,0%
Syndrome lupique	1	0,5%	1	0,9%	0	0,0%
Arrêt de l'infliximab	24	11,2%	17	15,6%	7	7,2%
dont arrêt définitif des anti-TNF $\alpha$	8	3,9%	7	6,4%	1	1,0%
dont arrêt temporaire de l'infliximab	1	0,5%	1	0,9%	0	0%
dont switch pour adalimumab	13	6,3%	8	5,8%	5	5,2%

Ces effets indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement par infliximab chez 10,2% des patients (N=21). Pour 13 patients, l'infliximab a été remplacé par l'adalimumab (soit 6,3%), pour 8 patients, le traitement par un médicament anti-TNF $\alpha$  n'a pas été ré-introduit (soit 3,9%).

- **Effets indésirables des autres médicaments anti-TNF $\alpha$**

Quatre patients ont présenté des effets indésirables, uniquement dermatologiques, sous traitement par adalimumab. Un patient a présenté des réactions cutanées au point d'injection sous traitement par certolizumab.

---

## Chapitre 4 - Discussion des résultats

---

### La population étudiée

La population de patients incluse dans l'étude se caractérise par une pathologie ancienne, l'ancienneté moyenne de la pathologie étant de 10,3 ans (médiane = 8,8 ; extrêmes : 0,1-36,8). En amont de l'introduction de l'infliximab, les patients avaient bénéficié de nombreux traitements médicaux (97,7% des patients avaient été exposés aux corticoïdes et 85,4% avaient été traités par immunosuppresseur). De même, un tiers des patients avaient nécessité une ou plusieurs résection(s) chirurgicale(s). Le délai d'introduction des médicaments anti-TNF $\alpha$  est relativement long. Il suit de 7,6 ans le diagnostic de MICI.

D'une manière générale, la population de cette étude correspond à une population de patients ayant bénéficié d'une stratégie de traitement *step-up*, avec une prise en charge successive par dérivés salicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs puis anti-TNF $\alpha$ .<sup>58, 111, 112, 113</sup>

La stratégie de prise en charge « *top-down* », faisant intervenir les immunosuppresseurs et les anti-TNF $\alpha$  en première ligne de traitement, n'ayant montré un intérêt que récemment, seuls 1,9% des patients en ont bénéficié (N=4).<sup>33, 34</sup>

De plus, les patients hospitalisés présentent le plus souvent des formes évoluées et/ou sévères et correspondent à la population incluse dans cette étude ce qui explique la stratégie thérapeutique mise en oeuvre.

### **Types de traitement par infliximab**

La prise en charge par des traitements « à la demande », réalisée dans un premier temps, reste anecdotique, concernant seulement 2,4% des patients (N=5). Actuellement, l'ensemble des traitements réalisés sont des traitements d'entretien, ce type de schéma ayant montré un avantage par rapport au traitement « à la demande » en terme d'efficacité et de tolérance.<sup>65, 96</sup> Dans ce contexte, à la date de la fin de l'étude, 49,0% des patients inclus sont toujours traités par infliximab selon un schéma d'induction ou d'entretien (N=101).

### **Efficacité du traitement d'entretien par infliximab au 1<sup>er</sup> octobre 2008**

Les résultats de cette étude confirment l'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la MC luminale et fistulisée et dans le traitement de la RCUH sévère. En effet, une rémission clinique était observée pour 79,4% des patients atteints de MC (respectivement 78,9% des patients atteints de MC luminale et 80,0% des patients atteints de MC fistulisée) et pour 71,4% des patients atteints de RCUH, à la date de la fin de l'étude. Ces résultats sont supérieurs à ceux obtenus dans la littérature et lors d'études internationales (ACCENT et ACT).<sup>60, 61, 62, 114</sup>

Cette différence repose sur le fait que l'efficacité du traitement était évaluée à un instant précis, à la date de la fin de l'étude, chez les patients sous traitement par infliximab. Ainsi les patients pour lesquels l'infliximab a été arrêté au profit d'une intervention chirurgicale, ou bien au profit de l'adalimumab ne sont pas pris en compte lors de l'étude de l'efficacité du traitement.

La rémission clinique était établie selon l'indice d'Harvey-Bradshaw pour la MC et selon l'indice de Rachmilewitz clinique pour la RCUH. Ces indices mesurant l'activité clinique de la pathologie sur une journée permettent une classification de la pathologie en 2 entités : pathologie active ou pathologie inactive.



Il a clairement été établi que l'un des bénéfices majeurs d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  au cours des MICI était la décroissance et/ou le sevrage en corticoïdes.<sup>34</sup> Les résultats obtenus confirment l'efficacité de l'infliximab pour le sevrage en corticoïdes. En effet, la prescription de corticoïdes s'est effondrée au fur et à mesure des perfusions d'infliximab (39,8% des patients étaient sous corticothérapie (*per os* ou parentérale) lors de la première perfusion (N=82), après 3 perfusions 25,2% des patients étaient sous corticoïdes (N=52). Enfin, seuls 1,5% des patients sous infliximab ont été traités par corticothérapie à la date de la fin de l'étude (N=3). En d'autres termes, le traitement par infliximab a permis un sevrage en corticoïdes chez 96,3% des patients. Une ré-introduction temporaire d'une corticothérapie *per os* a été nécessaire pour 9,2% des patients (N=19) sous traitement par infliximab.

Le traitement par immunosuppresseur associé à l'infliximab n'améliorait pas la réponse au traitement contrairement aux résultats obtenus dans l'étude SONIC.<sup>100</sup> L'intérêt de cette association n'est pas retrouvé car l'immunosuppresseur a souvent été associé à l'infliximab puis arrêté face à une rémission clinique des patients (« fausse monothérapie »), que ce soit pour les patients atteints de MC, de RCUH ou de CI.

En effet, une association anti-TNF $\alpha$  et immunosuppresseur était constatée dans 86,0% des cas au moment de la mise en place du traitement (avec une prédominance pour l'azathioprine), puis diminuait pour ne concerner que 56,2% des cas à la date de la fin de l'étude.

### **Tolérance au traitement par infliximab**

Les résultats de l'étude montrent des manifestations indésirables fréquentes, concernant 50,0% des patients, majoritairement les femmes (59,6% vs 39,2%). Ces effets indésirables se sont révélés dans la majorité des cas de sévérité minime à modérée, ce sont généralement des manifestations cutanées (dans 18,4% des cas) et des infections ORL (dans 18,0% des cas). Les réactions à la perfusion ont concerné 9,2% des patients (N=19), et ont cédé spontanément ou suite à l'arrêt de la perfusion ou encore grâce à la prescription d'un traitement adapté (corticoïdes, antihistaminiques). Cela apparaît cohérent avec les résultats des autres études de tolérance de la molécule.<sup>115</sup>

Les réactivations virales sont fréquentes et concernent 12,6% des patients (N=26), généralement ces réactivations sont peu graves. Néanmoins, 3 cas de réactivation de tuberculose ont été rapportés. Il a été démontré que l'infliximab augmente le risque de tuberculose et que de ce fait, un interrogatoire du patient et une recherche rigoureuse de symptômes évocateurs doivent être réalisés.

Quatre cas d'hypersensibilité immédiate sont apparus suite à un re-traitement par infliximab, à distance du premier traitement, le traitement a alors été interrompu au profit de l'adalimumab. Les re-traitements sont très fréquemment responsables d'immunisation des patients à l'égard de la molécule avec des réactions d'hypersensibilité,<sup>65</sup> c'est pourquoi, les re-traitements ne sont plus réalisés au CHU.

Enfin, tout effet indésirable confondu, l'arrêt de l'infliximab a été motivé à cause d'une intolérance à la molécule chez 11,2% des patients (N=24).

### **Intérêt d'une modification du schéma d'administration de l'infliximab chez les patients en échappement au traitement**

Vingt-huit virgule six pourcent des patients ont nécessité une modification du schéma d'administration de l'infliximab. Cela correspond généralement à un doublement de la dose administrée (81,3% des cas), parfois associé à un raccourcissement des intervalles entre les perfusions (40,4% des cas). Globalement, la modification du schéma d'administration de l'infliximab a permis de « rattraper » 62,7% des patients pour lesquels la pathologie était mal contrôlée par un traitement standard (5 mg/kg toutes les 8 semaines). Ces résultats sont en concordance avec les résultats de l'étude STORI montrant qu'en cas d'échappement au traitement, il est préférable de modifier le schéma d'administration de la molécule avant d'envisager un switch de l'infliximab par un autre médicament anti-TNF $\alpha$ .<sup>95</sup>

### **Intérêt d'un changement d'anti-TNF $\alpha$ chez les patients en échec ou intolérants à l'infliximab**

L'arrêt de l'infliximab au profit de l'adalimumab concerne 16,5% des patients (N=34). Les motifs du switch étaient un échappement à la molécule dans 45,5% des cas (N=15) et une intolérance à la molécule dans 41,2% des cas (N=14).

Enfin, une ré-introduction à distance des anti-TNF $\alpha$ , a motivé l'introduction de l'adalimumab chez 15,1% des patients (N=5). Le risque d'immunisation vis-à-vis de la molécule d'infliximab augmentant proportionnellement à la durée écoulée sans traitement.<sup>57</sup>

Dans cette situation, le traitement par adalimumab a permis un « rattrapage » de 26,5% des patients (N=9). Ces données sont cependant biaisées par un nombre important de patients perdus de vue soit 11,8% (N=4).

Le traitement par adalimumab s'est montré plus efficace chez les patients intolérants à l'infliximab, ou en cas de ré-administration à distance des médicaments anti-TNF $\alpha$ , que chez les patients résistants à l'infliximab. En effet, 35,7% des patients intolérants à l'infliximab (N=5) et 60,0% des patients re-traités à distance par adalimumab (N=1) étaient en rémission clinique sous adalimumab au 1<sup>er</sup> octobre 2008, *versus* 6,7% des patients résistants à l'infliximab et traités par adalimumab (N=1). Ces résultats sont en deçà de ceux obtenus dans l'étude GAIN, avec un « rattrapage » des patients de l'ordre de 20% à la 4<sup>ème</sup> semaine.<sup>82</sup> Cependant les indices choisis ne sont pas les mêmes dans les 2 études, cette étude regroupant des patients atteints de MC et des patients atteints de RCUH (indice d'Harvey-Bradshaw pour la MC et indice de Rachmilewitz clinique pour la RCUH dans cette étude *versus* CDAI dans l'étude GAIN). La faible population de patients traités par adalimumab au sein de notre étude ne permet pas d'émettre des conclusions.

Trois patients atteints de MC, ont été traité par certolizumab pegol, suite aux échappements successifs à l'infliximab puis à l'adalimumab soit 1,5% des patients inclus dans l'étude. Le traitement par certolizumab pegol n'a pas été concluant pour ces patients. Cependant le nombre de patients est bien entendu très insuffisant pour en tirer des conclusions.

En conclusion, l'analyse rétrospective des patients atteints de MICI et traités par infliximab au CHU de Grenoble confirme l'efficacité de ce traitement dans la MC luminale, dans la MC fistulisée et dans la RCUH. Nous avons également observé l'efficacité de l'infliximab pour le sevrage en corticoïdes. Le profil de tolérance de la molécule s'est révélé sûr malgré des effets indésirables fréquents mais généralement bénins. Enfin, la modification du schéma de perfusion a permis de « rattraper » presque deux tiers des patients en échappement à l'infliximab. De même, le switch de l'infliximab au profit de l'adalimumab a permis un « rattrapage » de plus d'un quart des patients en situation d'échec ou d'intolérance vis-à-vis de l'infliximab. De nouvelles études cliniques contrôlées portant sur un nombre plus important de patients seront nécessaires pour confirmer ces résultats.

**THESE SOUTENUE PAR :** Anne-Flore MARTIN, Aline TROILLARD

**TITRE :** PLACE DES BIOTHERAPIES DANS LA PRISE EN CHARGE DES MICI : Etude rétrospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par infliximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008.

## **CONCLUSION**

Les MICI sont des pathologies digestives chroniques, fréquentes, graves et invalidantes. Leurs différentes manifestations, digestives et extra-digestives, nécessitent une prise en charge pluri-professionnelle adaptée à chacun des patients.

L'essor des biothérapies a représenté une avancée thérapeutique majeure dans le traitement médicamenteux des formes sévères de MICI. L'infliximab (*Remicade®*), chef de file des médicaments anti-TNF $\alpha$ , bénéficie aujourd'hui d'un recul de neuf ans dans le traitement de la MC et, plus récent, dans le traitement de la RCUH. Si l'efficacité et la tolérance de cette molécule sont actuellement bien démontrées, de nombreuses questions restent toujours en suspens (durée du traitement, associations médicamenteuses, stratégies thérapeutiques...) et l'infliximab reste au cœur d'un grand nombre d'études cliniques de part le monde.

L'objectif de ce travail était de décrire la file active des patients sous infliximab pour une indication gastro-entérologique.

Notre étude rétrospective a été menée au sein du service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble. Le dossier de 206 patients a été analysé. La période d'étude était de 9 ans. Les critères d'analyse ont été les suivants : profil clinique, historique du traitement, efficacité du traitement, alternatives en cas d'échec, tolérance.

Les principaux résultats de cette étude en termes d'efficacité de l'infliximab ont montré que 79.4% des patients atteints de MC, et 71.4% des patients atteints de RCUH sont répondeurs au traitement d'entretien par infliximab (selon les indices d'Harvey-Bradshaw pour la MC et de Rachmilewitz clinique pour la RCUH). L'évaluation de la tolérance de l'infliximab, par un recueil ouvert des effets indésirables sein a montré que 50% des patients étaient concernés. Ces effets indésirables sont restés cependant mineurs dans 88.8% des cas (réactions allergiques cutanées lors de la perfusion, épisodes infectieux mineurs de la sphère ORL...).

Pour les patients en échec au traitement par infliximab (15/206), ceux ayant présentés des effets indésirables contre-indiquant une ré-introduction du traitement (14/206), enfin ceux ayant eu une période d'interruption significative d'infliximab (5/206), d'autres molécules anti-TNF $\alpha$  peuvent être prescrites comme l'adalimumab (*Humira*®), qui possède une AMM dans le traitement de la MC luminale et le certolizumab pegol (*Cimzia*®), disponible en France sous le statut d'ATU pouvant être obtenue sur demande motivée du clinicien auprès de l'Afssaps.

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

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

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN

Professeur Renée GRILLOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

Docteur Benoît ALLENET

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Charité Medical Centre, Virchow Hospital, Medical School of the Humboldt-University of Berlin, 13344 Berlin, Germany (D C Baumgart MD); and Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN 55905, USA (Prof W J Sandborn MD). *Lancet* 2007; 369: 1641–57.
2. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA and Belaiche J. Behaviour of Crohn disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49:777-82.
3. Langholz E, Mukholm P, Davidsen M, Nielsen OH and Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis : a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:260-6.
4. Anonymous. Wihelm Fabry (1560-1624): the other Fabricius. *JAMA* 1964; 190:933.
5. Crohn BB, Ginzburg L and Oppenheimer GD. Landmark article Oct 15, 1932: regional ileitis: a pathological and clinical entity, by Burril B Crohn, Ginzburg L, and Gordon D Oppenheimer. *JAMA* 1984; 251:73-79.
6. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Medical Times & Gazette* 1859; 2:264.
7. Loftus Jr EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126:1504-17.
8. Gower-Rousseau C, Salomez JL, Marti R, Nuttens MC, Votte A et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut* 1994; 35:1433-8. Registre EPIMAD : enregistrement des maladies ulcéro-hémorragiques dans la région Nord-Ouest de la France (Lille, Amiens, Rouen).
9. Burrill B, Ginzburg L, Gordon D, Oppenheimer A. *JAMA*. L'Iléite régionale, une entité pathologique et clinique. 1932;99:1323-1329.
10. Nguyen NC, Torres EA and Regueiro M et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1012-1023.
11. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility of Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:599-603.
12. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Kirschner BS, Hanauer SB, Nunez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411:537-539.

13. Russel RK and Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18:525-539.
14. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussenand LR, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins: results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:1075-1081.
15. Hampe J, Heymann K, Krawczak M and Scchreiber S. Association of inflammatory bowel disease with indicators for childhood antigen and infection exposure. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18:413-417.
16. Mawdsley JE and Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut* 2005, 53, suppl V: V1-V16.
17. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Elbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344:808-814.
18. Selby WS, Griffin S, Abraham N, Salomon MJ, Appendectomy protects against development of ulcerative colitis but does not affect its course. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2834-2838.
19. Cosnes J, Seksik P, Nion-Larmurier I, Beaugerie L and Gendre JP. Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12:1235-1242.
20. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Elbom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 124:40-46.
21. Suhail S. Mahid, MRCS, PhD, Kyle S. Minor, BA, Roberto E. Soto, Carlton A. Hornung, PhD, MPH and Susan Galandiuk, MD. Smoking and inflammatory Bowel disease: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proct* 11 2006; 81:1462-1471.
22. Carter MJ, Lobo AJ and Travis SP. ibd Section BSoG, Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut (suppl 5)* 2004; 53:V1-V16.
23. Kornbluth A and Sachar DB. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, Ulcerative colitis pactice guidelines in adults (update: American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1371-1385.
24. Konrad A, Rutten C, Flogerzi B, Styner M, Goke B, Seibold F. Are pANCA, ASCA, or cytokine gene polymorphisms associated with pouchitis? Long-term follow-up in 102 ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:432-441.
25. Telemo E, Korotkova M, Hanson LA. Immune sensitization to yeast antigens in ASCA-positive patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:97-105.
26. Baudrand M, Bonaz B. Pharmacie clinique et thérapeutique : traitement de la recto-colite ulcéro-hémorragique et de la maladie de Crohn. Elsevier Masson, 2008 ; 247-64.
27. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut* 2001;48:430-434.

28. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E and Wajd A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study, *Cancer* 2001; 91:854-862.
29. Itzkowitz SH and Present DH. Crohn's disease Colitis Foundation of American Colon Cancer in IBDSG. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:314-321.
30. Palascak-Juif V, Bouvier AM, Cosnes J, et al. Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:828-832.
31. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, Hébuterne X, Cortot A, Bouhnik Y, Gendre JP, Tabassome J, Maynadié M, Hermine O, Faivre J, Carrat F, for the CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *The Lancet* 2009; 374 :1617-1625.
32. Afssaps : avis de la commission de transparence (juillet 2007).
33. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W et al. SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *UEGW* 2008.
34. Hommes D, Baert F, van Assche G, Caenepeel F, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos D, van Deventer S, Stitt L, Rutgeerts P. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial, *Lancet* 2008; 371:660-667.
35. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130:650-6.
36. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:379-388.
37. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J gastroenterol* 2005; 100:345-353.
38. Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT). Consulté le 15 octobre 2009.
39. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soulé JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease: evolution on prednisolone. *Gastroenterology* 1990 ; 98 : 811-8.
40. Bili H, Algayres JP, Revel F, Coutant G, Daly JP. Insuffisance surrénale aiguë après arrêt d'une corticothérapie prolongée par lavements de betnesol au cours d'une rectocolite hémorragique. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 1113-4.



41. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need of intestinal surgery. *Gut* 2005; 54: 237-41.
42. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B. Genotypic analysis of the thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000, 118 : 1025-103.
43. Roblin X, Chartier A, Heluwaert F, Germain E, Bessard G, Bonaz B. Intérêt des dérivés méthylés dans l'obtention de la rémission clinique chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sous azathioprine/mercaptopurine. SNGE.
44. Letoublon C. Pancréatite aiguë. Corpus médical de la faculté de médecine de Grenoble Avril 2003 (Mise à jour Mars 2005) ; Consultation : 18/10/2009
45. Dubinsky MC, Hassard PH, Seidman EG, and al. An open-label pilot study using thioguanine as a therapeutic alternative in Crohn's disease patient resistant to 6-mercaptopurine therapy. *Inflam Bowel Dis* 2001; 7: 181-9.
46. Bonaz B, Boitard J, Marteau Ph, Lehmann M, Belaiche J, Colombel JF et le GETAID. La 6-thioguanine : une alternative thérapeutique à l'azathioprine dans la maladie de Crohn ? *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: A2.1.
47. Dubinsky MC, Vasiliauskas EA, Singh H, Abreu MT, Papadakis KA, Tran T et al. 6-thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125: 298-303.
48. Résumé des Caractéristiques Principales du Méthotrexate : Vidal 2009.
49. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-45.
50. Anderson F, Rowe MD, John H Walker PhD, Loren C Karp MA, Eric A Vasiliauskas MD, Scott E, Plevy MD and Stephan R Targan MD. Factors predictive of response to cyclosporin treatment for severe, steroid-resistant ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2000-2008.
51. Feagan BG, McDonald JWD, Rochon J et al. for the Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 330:1846-1851.
52. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125:1025-31.
53. Haslam, Neil; Hearing, Stephen D.; Probert, Christopher S. J. Audit of cyclosporin use in inflammatory bowel disease: limited benefits, numerous side-effects. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2000; 12: 657-60.

54. David A. Schwartz, MD, and William J. Sandborn, MD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minn. Treatment of Perianal Crohn's Disease: State of the Art. *Am J Gastroenterol* 1997;92:876-879.
55. Chow D, Leong R Use of tacrolimus in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1860-1866.
56. Tan T, Craig Lawrance I. Use of mycophenolate mofetil in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2529-2532.
57. Present, D H. Is mycophenolate mofetil a new alternative in the treatment of inflammatory bowel disease? *Gut* 1999;44:592-593
58. Targan SR, Hanauer SB, Sander JH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
59. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-405.
60. Hanauer SB, Feagan BG, Leichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's Disease: The ACCENT 1 randomised Trial. *Lancet* 2002; 359(9317):1541-9.
61. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
62. Rutgeerts et al. Infliximab for induction and Maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl J Med* 2005; 353 : 2462-76.
63. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, and Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58: 492 - 500.
64. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, Olson A, Bao W, Rutgeerts P. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:542-53.
65. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, ichtenstein GR, Bao W, Patel K, Wolf DC, Safdi M, Colombel JF, Lashner B, Hanauer SB. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:433-42; quiz 464.
66. Résumé des Caractéristiques Principales de *Rémicade*<sup>®</sup>. Septembre 2002.
67. Bell SJ, Kamm MA. Review article: the clinical role of anti-TNF $\alpha$  antibody treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 501-14.
68. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56:1226-31.

69. Toy L, Scherl E, Kornbluth A, Marion J, Greenstein A, Agus, S Gerson C et al. Complete bowel obstruction following initial response to infliximab therapy for Crohn's disease: a series of a newly described complication. *Gastroenterology* 2000; 118: A2974.
70. Curtis JR, Kramer JM, Martin C, Saag KG, Patkar N, Shatin D, et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1688-93.
71. Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot M, et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy : a case series. *J Rheumatol* 2007; 34:380-5.
72. Lee H, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Rowert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonist. *Br J Dermatol* 2007;156:486-91.
73. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006; 2:602-10.
74. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Turet E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55, Suppl I: i16-35.
75. Bach-Nga P, David DJ. Test de détection de la production d'interféron  $\gamma$  pour le diagnostic des infections tuberculeuses, HAS, Décembre 2006.
76. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease-seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:451-63.
77. Toruner M, Loftus JE, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ. A case control study to identify risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:A-71.
78. Reddy JG, Loftus Jr EV. Safety of infliximab and other biologic agents in the inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35:837-55.
79. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:265-7.
80. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and Safety of Anti-tumour Necrosis Factor Agents in Crohn's Disease: a Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6:644-53.
81. Résumé des caractéristiques principales de *Humira®*. Août 2008
82. Hanauer et al. Human anti-Tumor Necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-333.

83. Sanborn et al. Adalimumab Induction Therapy for Crohn's Disease Previously Treated with Infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829-838.
84. Colombel et al. Adalimumab for maintenance of clinical Response and Remission in Patients with Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
85. Sandborn et al. Adalimumab for Maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut* published online 13 Feb 2007; 10.1136; *Gut*. 2006.106781.
86. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honniball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Scriber S: PRECISE 1 study investigators. Certoliumab pegol for the treatment of Crohn's disease, *N Engl J Med* 2007; 357:228-38.
87. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance I, Ostergaard Thomsen O, Hanauer B, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ. PRECISE 2: Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2007;357:1357.
88. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel F, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, et al. A Randomized Comparison of Early Combined Immunosuppression with Conventional Management in Patients with Newly Diagnosed Crohn's Disease. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 5523-27.
89. Gomollón F, Gisbert JP, and Gassull MÁ. Crohnology: A tale of time and times and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2008 September 28; 14: 5489-5490.
90. Clark M, Colombel JF, Feagan BC, Fedorak RN, Hanauer SB, Kamm MA, Mayer L, Regueiro C, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Sands BE, Schreiber S, Targan S, Travis S, Vermeire S. American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21- 23, 2006. *Gastroenterology* 2007;133: 312-39.
91. Peyrin-Biroulet L, Le choix et le bon usage des anti-TNF, Service HGE-CHU Brabois. *Gastroenterology* 2008; 32 :478-81.
92. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Roblin X, Bigard MA. Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *World J Gastroenterology* 2007; 13:2328-32.
93. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Bigard MA. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:675-80.
94. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124:917-24.
95. Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud J, et al. Etude STORI infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: interim analysis of a prospective cohort study. 2008.

96. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Van Assche G, Hoffman I, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 440 Crohn's disease patients: results from a single center cohort. *Gastroenterology* 2007; 132, suppl II:A145.
97. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, GDH, Carbonez A, Rutgeerts P. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:601-8.
98. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56:1226-31.
99. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, Bloomfield R, Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Eng J Med* 2007; 357: 228-38.
100. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Mantzaris G, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, d'Haens G, Van Der Woude C, Diamond R, Broussard D, Hegedus R, Sandborn W. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab and azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Gut* 2008; 57 (suppl II): A-1.
101. Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner C, Olson A, Hegedus R, Bala M, Sandborn WJ. Infliximab administered as 3-dose induction followed by scheduled maintenance therapy in IBD: comparable clinical outcomes with or without concomittant immunomodulators. *Gastroenterology* 2007; 132, suppl II: A 146.
102. Van Assche G, Paintaud G, Magdelaine C, D'haens G, Baert F, Vermeire S, Noman M, Ternant D, Watier H, Rutgeerts P. Concomitant Immunosuppression Does Not Impact On the Outcome of Maintenance Infliximab Therapy in Crohn's Disease : Final Results of the Imid Trial. *Gastroenterology* 2007; 132, Suppl II: A103.
103. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007; 133: 1106-12.
104. S P L Travis et al, European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), *Gut* 2006; 55(Supplement 1): i16-i35.
105. Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Journal of clinical gastroenterology* 2002; vol. 35:149-150.
106. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120:1093-9.
107. Post S, Betzler M, von Ditfurth B, Schurmann G, Kuppers P, Herfarth C. Risks of intestinal anastomoses in Crohn's disease. *Ann Surg* 1991; 213:37-42.

108. Michelassi F, Block GE. Surgical management of Crohn's disease. *Adv Surg.* 1993; 26:307-22.
109. Williams JG, Wong WD, Rothenberger DA, Goldberg SM. Recurrence of Crohn's disease after resection. *Br J Surg* 1991;78:10-9.
110. Karoui M. Traitement chirurgical de la maladie de Crohn, Service de chirurgie générale et digestive, Hôpital Henri Mondor, 2004.
111. Arnott ID, McDonald D, Williams A, Ghosh S. Clinical use of Infliximab in Crohn's disease: the Edinburgh experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1639-46.
112. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3490-7.
113. Doubremelle M, Bourreille A, Zerbib F, Heresbach D, Metman EH, Beau P, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tnf alpha antibodies (infliximab): results of a multicentric and retrospective study. *Gastroenterology* 2002; 26:973-79.
114. Hanauer SB, Rutgeerts P, D'haens G. Delayed hypersensitivity to infliximab re-infusion after a 2-4 year interval without treatment. *Gastroenterology* 1999; 116:A731.

# ANNEXES

## Annexe I : Grille de recueil des données des patients atteints de MICI

Nom Prénom

Date de naissance Sexe

### PROFIL PATIENT

#### 1. MICI

Date du diagnostic

Type de MICI

Antécédents

- Familiaux de MICI  oui  non
- Chirurgicaux de MICI  oui  non

Appendicectomie  oui  non âge :

Tabagisme

Contraception

Grossesse

Granulomes  oui  non date

siège

Ostéopénie/ostéoporose  oui  non

Manifestations extradigestives  oui  non

Lesquel(s) :

Localisation

- oestro-gastro-duodénale

jéjunum :  proximal  distal

iléon :  proximal  distal

colon:  caecum  droit  transverse  gauche  sigmoïde  rectum

- ano-périnéale

ulcération  sténose  fistules

Phénotype

sténosant  perforant  inflammatoire  mixte

ASCA

pANCA

Dysplasie  oui  non

- date
- type

KC  oui  non

- date
- type
- localisation

Activité

CDAI

Rachmilewitz

CDEIS

HBI

Mayo clinic

PDAI

## 2. Essais

oui  non

nom

date de début

## 3. Hors MICI

ATCD familiaux

ATCD personnels

## THERAPEUTIQUE ET SUIVI

### 1. Initiation du traitement par anti-TNF

Date d'initiation :

Dose :

Anti-TNF :

EI :  oui  non

Lesquel(s) :

### 2. Traitement associé pour MICI : oui non

Lesquel(s) :

date de début :

dose :

EI :  oui  non

Lesquel(s) :



**3. Autre(s) traitement(s) :**  oui  non

Lesquel(s) :

date de début :

dose :

EI :  oui  non

Lesquel(s) :

**4. Historique médicamenteux concernant MICI**

date	spécialité/ DCI	Ajout/arrêt	cause

**5. Prise en charge et suivi**

- score de best : CDAI =
- cicatrisation endoscopique :
- CRP (si sous Remicade®) =
- densitométrie osseuse (T-score)

## Annexe II : Index d'activité clinique d'Harvey-Bradshaw pour les MC

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

Score < 4 : maladie inactive

Score compris entre 4 et 12 : maladie active

Score supérieur à 12 : maladie active très sévère

### Annexe III : Index d'activité clinique de Rachmilewitz pour les RCUH

<b>Nombre de selles/semaine</b>	
< 18	0
18-35	1
35-60	2
> 60	3
<b>Sang dans les selles</b>	
non	0
légèrement	2
beaucoup	4
<b>Etat général</b>	
bon	0
moyen	1
mauvais	2
très mauvais	3
<b>Douleurs abdominales</b>	
non	0
légères	1
modérées	2
sévères	3
<b>Température</b>	
37-38°	0
> 38°	3
<b>Manifestations extra-intestinales</b>	
iritis	3
érythème noueux	3
arthrite	3
<b>Biologie</b>	
VS > 50 mm/h	1
VS > 100 mm/h	2
Hg < 100 g/l	4

Score < 5 : RCUH inactive

Score  $\geq$  6 : RCUH active



# Serment des Apothicaire

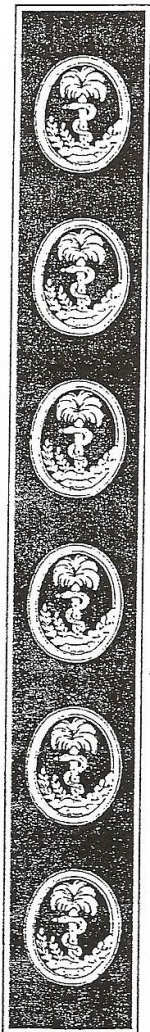
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



**NOMS** : Anne-Flore MARTIN, Aline TROILLARD

**TITRE** : Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI : Etude rétrospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par infliximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008.

## **RESUME**

Cette thèse porte sur la place des médicaments anti-TNF $\alpha$  (ou biothérapies) dans le traitement des MICI. Leurs utilisations en pratique clinique a été analysée au cours d'une étude rétrospective menée dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble.

Le terme de MICI regroupe deux principales entités, la maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique. Ces pathologies se caractérisent par l'inflammation chronique de certains segments du tube digestif. Ces lésions sont secondaires à une réponse inadaptée du système immunitaire vis-à-vis d'agents pathogènes intestinaux en amont de laquelle des facteurs environnementaux et génétiques deviennent mieux connus. Ces maladies présentent des manifestations cliniques variées nécessitant une prise en charge adaptée à chaque patient. Leur traitement est actuellement marqué par l'émergence des biothérapies, dont les anti-TNF $\alpha$ , qui possède une action ciblée contre une cytokine inflammatoire (le TNF $\alpha$ ). L'utilisation de plus en plus fréquente de ces molécules se justifie par leur attractivité en terme d'efficacité et tolérance. L'infliximab est le premier anti-TNF $\alpha$  ayant obtenu une indication dans les MICI.

Ce travail expose les résultats d'une étude rétrospective dont l'objectif étant de décrire le profil, d'étudier l'historique médicamenteux et d'analyser la prise en charge des patients atteints de MICI et traités par infliximab, au CHU de Grenoble, dans le service d'Hépatogastroentérologie, en dehors d'un essai thérapeutique, du 13 Août 1999, date de l'obtention de l'AMM de l'infliximab en France, jusqu'au 1er Octobre 2008.

**Mots-clés** : MICI, gastro-entérologie, maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique, traitements, biothérapies, anti-TNF $\alpha$ , infliximab, efficacité, tolérance, étude rétrospective.