



HAL
open science

Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de deux schémas d'administration de l'adalimumab au cours de la maladie de Crohn modérée à sévère

Daniela Agrefilo

► **To cite this version:**

Daniela Agrefilo. Comparaison de l'efficacité et de la tolérance de deux schémas d'administration de l'adalimumab au cours de la maladie de Crohn modérée à sévère. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00916501

HAL Id: dumas-00916501

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00916501>

Submitted on 10 Dec 2013

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 DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Comparaison de l'efficacité et de la tolérance
de deux schémas d'administration de
l'adalimumab au cours de la maladie de Crohn
modérée à sévère

THESE

Présentée et soutenue publiquement devant
LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Le 23 avril 2013

par

Daniela AGREFILO
Née le 08 septembre 1985 à Monaco

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'état)

Discipline d'Hépatogastro-Entérologie

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Xavier HEBUTERNE
Monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER
Monsieur le Professeur Albert TRAN
Monsieur le Docteur Eric FONTAS
Monsieur le Docteur Jérôme FILIPPI

Président du Jury
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Directeur

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Comparaison de l'efficacité et de la tolérance
de deux schémas d'administration de
l'adalimumab au cours de la maladie de Crohn
modérée à sévère

THESE

Présentée et soutenue publiquement devant
LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Le 23 avril 2013

par

Daniela AGREFILO
Née le 08 septembre 1985 à Monaco

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'état)

Discipline d'Hépto-Gastro-Entérologie

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Xavier HEBUTERNE
Monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER
Monsieur le Professeur Albert TRAN
Monsieur le Docteur Eric FONTAS
Monsieur le Docteur Jérôme FILIPPI

Président du Jury
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Directeur

FACULTE DE MEDECINE

Liste des professeurs au **1er mars 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUE Patrick
Assesseurs	M. BOILEAU Pascal M. HEBUTERNE Xavier M. LEVRAUT Jacques
Conservateur de la bibliothèque	M. SCALABRE Grégory
Chef des services administratifs	Mme HIZEBRY Valérie
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick
Professeurs Honoraires	M. LALANNE Claude-Michel M. LAMBERT Jean-Claude M. LAPALUS Philippe M. LAZDUNSKI Michel M. LEFEBVRE Jean-Claude M. LE BAS Pierre M. LE FICHOUX Yves M. LOUBIERE Robert M. MARIANI Roger M. MASSEYEFF René M. MATTEI Mathieu M. MOUIEL Jean Mme MYQUEL Martine M. OLLIER Amédée M. SCHNEIDER Maurice M. SERRES Jean-Jacques M. TOUBOL Jacques M. TRAN Dinh Khiem M. ZIEGLER Gérard
M.C.A. Honoraire	Mlle ALLINE Madeleine
M.C.U. Honoraires	M. ARNOLD Jacques M. BASTERIS Bernard Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie M. EMILIOZZI Roméo M. GASTAUD Marcel M. GIRARD-PIPAU Fernand Mme MEMRAN Nadine M. MENGUAL Raymond M. POIREE Jean-Claude Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53-01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GERARD Jean-Pierre	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Elisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	ORTONNE Jean-Paul	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastroentérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUE Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOUTTE Patrick	Pédiatrie (54.01)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie Plastique (50.04)
M.	FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUERIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie – virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BREAU Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
M.	GIUDICELLI Jean	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mme	HINAULLT Charlotte	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	MAGNE Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	MAGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et Mycologie (45.02)
Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
Mme	KLEEFIELD Sharon	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	MAGNE Jacques	Biophysique
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

A Monsieur le Professeur Xavier Hébuterne,

Vous me faites le plus grand honneur de présider cette thèse. Vous avez guidé ma formation tout au long de mon internat avec autant de compétence que de gentillesse. Vous avez toujours réussi à trouver le temps nécessaire, que ce soit pour votre équipe ou pour vos patients, ce qui force mon admiration et mon respect.

A Monsieur le Professeur Stéphane Schneider,

Ton accessibilité et ta sympathie sont très appréciables. Ton savoir remarquable et surtout ta manière de le transmettre font de toi quelqu'un d'hors norme. Je suis très honorée que tu sièges à mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Albert Tran,

Vous m'avez permis de me dépasser et d'aller au fond des choses. Votre remarquable esprit de synthèse et votre envie de le transmettre m'ont été d'une grande utilité. Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury.

A Monsieur le Docteur Eric Fontas,

Ce travail m'a permis de faire votre connaissance et ainsi une agréable rencontre. Merci pour votre aide précieuse et votre disponibilité. Je suis très heureuse que vous ayez accepté de siéger à mon jury.

A Monsieur le Docteur Jérôme Filippi,

Ta précision et ta rigueur contrastent avec ton humour et ta sympathie mais sont autant de qualités remarquables et appréciables. Merci d'avoir accepté de diriger mon travail et merci pour toute l'aide précieuse que tu m'as apportée.

A mes aînés,

A Abakar Abakar-Mahamat, pour ta gentillesse et le dévouement que tu portes à tes patients.

A Rodolphe Anty, pour ta disponibilité et ton soutien tant sur le plan professionnel que personnel. Pour ton investissement auprès des patients et du service que tu m'as transmis et ton savoir remarquable.

A Kamel Arab, toujours prêt à rendre service et à résoudre les problèmes pratiques. Merci pour ta disponibilité qui est remarquable.

A Ludovic Evesque, pour ta disponibilité, ton humour, et ta passion pour la cancérologie digestive, que tu fais partager autour de toi.

A Eve Gelsi, pour la rigueur que tu m'as transmise, tes précieux conseils, et ton soutien toujours présent dans le travail comme dans le privé.

A Marie-Lyse Montoya, pour ton calme et ta gentillesse, ton expérience et tes enseignements toujours très utiles.

A Marie-Line Péritore, pour ton énergie et ta bonne humeur, ta gentillesse et ta disponibilité, et ton encadrement déterminant durant mon semestre à Antibes, qui m'a confirmé mon attrait pour la discipline.

A Thierry Piche, pour tes conseils et ton esprit pratique, ainsi que ton goût pour la recherche que tu transmets.

A Geoffroy Vanbiervliet, pour le goût du travail bien fait que tu m'as transmis et ta passion pour l'endoscopie que tu m'as fait partager.

A Jenny Vibert, ma première « maman » en gastro-entérologie, pour ton incroyable gentillesse et douceur, ton soutien en toute épreuve, et tes compétences déterminantes dans le début de ma formation.

A Gilbert Zeanandin, pour ta disponibilité et ta gentillesse, ta sympathie et ton savoir, et surtout la façon dont tu aimes le transmettre.

A Daniel Bianchi, Pierre-André Bounin, Benoît Delabre, Gérard Fratini, André Philippon, Franck Soussi.

Ainsi qu'aux spécialistes des autres disciplines qui ont activement participé à ma formation :

A A. Rahili, E. Benizri, A. Aboukassem, A. Ianelli, G. Baudin, P. Chevallier, N. Mounier, H. Vinti, D. Tran, B. Goubaux, O. Perus, M. Hobeika, M.C. Saint-Paul pour tout ce qu'ils m'ont appris dans leurs différents domaines.

A mes chers co-internes,

Avec toujours ce même esprit d'équipe qui fait la force de notre spécialité.

A ma copine de classe Anne-Claire, dont la gentillesse et la disponibilité sont exemplaires et dont la spontanéité et le rire réchauffent le cœur.

Aux anciennes, Laurianne par sa rigueur et son soutien, **Sophie** par sa douceur et sa gentillesse, et **Cécile** par sa complicité et ses précieux conseils, qui m'ont permis tant par leurs compétences que par leur sympathie d'intégrer la grande famille de la gastro-entérologie.

Aux nouvelles, qui ne le sont plus vraiment, **Delphine** avec sa gentillesse et sa bonne humeur, **Marie** avec son énergie débordante et son esprit d'entre-aide, **Léa** avec sa complicité et son soutien et **Ophélie** avec son acharnement pour le travail mais aussi sa sympathie.

A la relève, Clémence et Dorsa, alliant avec aise le bon travail avec la bonne humeur.

A ceux de passage, mais qui marquent : Bérénice, Soline, Julien, Anne Lise, Yannick.

A Marie-Pier, qui à peine arrivée à déjà démontré sa gentillesse et ses compétences remarquables.

Aux équipes de soins de toutes les unités,

Pour votre aide précieuse dans les moments compliqués, pour votre professionnalisme mais aussi pour les fous-rires et la bonne humeur qui a accompagné notre collaboration.

Et plus particulièrement à Nathalie, Sabrina, Alexandra(s), Laurent(s), Laila, Céline, Marie-Aline, Joëlle(s), Christine, Alexane, Angélique, Delphine, François, Véronique(s), Arielle, Alexia, Carole, Aurore, Laure, Audrey(s), Olivier(s), Cécile, Cathy, Annie, Evelyne, Katia, Isabelle, Nacer, Elise, Joce, Stéphanie, Arnaud, Thierry, Fabienne, Marie-Pierre, Eric, Edith, Christophe(s), Mathilde, Claude, Elisabeth, Gorette, Marc(s), Séverine, Sylvie(s), Philippe-Henri, Christelle, Marie, Sandrine, Jérôme, Célia, Isabelle(s), Carine, Paulette, Peguy et j'en oublie certainement...

Ainsi qu'aux secrétaires,

Pour leur aide si précieuse et leur sympathie : Roselyne et Graziella qui m'ont remarquablement aidé dans ce travail, mais aussi Elodie, Florence, Sandrine, Véronique, Corinne, Diane, Cathy, Annie, Céline.

A mes amis et ma famille

A Héloïse,

Qui est toujours là depuis plus de 20 ans, et en qui j'ai toujours autant de confiance.

A Florence,

Pour ta spontanéité, notre complicité et nos délires.

A Eric, Alain, et Benjamin, qui sont là depuis le début de « l'aventure Médecine » et avec qui j'espère continuer une belle amitié et une grande collaboration.

Et surtout pour m'avoir supporté et encouragé dans les moments difficiles...

A mes parents, que j'aime plus que tout, et qui ont été tout simplement parfaits, toujours là dans chaque étape de ma vie.

A mon frère, que j'adore, et sa petite famille tout simplement magnifique.

A ma grand-mère, que je porte dans mon cœur, et à notre complicité malgré la distance.

A la mémoire des mes grands-parents.

Et à Yann,

Pour tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien et pour ton soutien dans les moments difficiles. Merci d'avoir croisé mon chemin et d'y être resté.

COMPARAISON DE L'EFFICACITE ET DE LA
TOLERANCE DE DEUX SCHEMAS
D'ADMINISTRATION DE L'ADALIMUMAB AU
COURS DE LA MALADIE DE CROHN MODEREE
A SEVERE

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	1
1) LA MALADIE DE CROHN : GENERALITES	2
a) EPIDEMIOLOGIE	2
b) PATHOGENIE	2
c) MANIFESTATIONS CLINIQUES	2
d) BILAN PARACLINIQUE INITIAL	6
- La biologie	6
- L'endoscopie	6
- L'anatomopathologie	6
- L'imagerie	6
2) LA MALADIE DE CROHN : PRISE EN CHARGE	7
a) ENJEUX THERAPEUTIQUES	7
b) MOYENS THERAPEUTIQUES	7
- La corticothérapie	8
- Les immunosuppresseurs	10
- Les anti-TNF alpha	11
c) L'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE : une stratégie indispensable avec les anti-TNF alpha	15
3) OBJECTIF DE NOTRE ETUDE	18
II. METHODOLOGIE	19
1) POPULATION	20
2) RECUEIL DES DONNEES	21
3) ANALYSE STATISTIQUE	22
III. RESULTATS	24
1) ANALYSE DESCRIPTIVE DES DEUX GROUPES	25
a) Durée de suivi	25
b) Age et sexe	25
c) Tabagisme	25
d) Antécédents chirurgicaux	26
e) Localisation de la maladie selon la classification de Montréal	26
f) Indication du traitement par anti-TNF alpha	26
g) Anti-TNF alpha antérieur	27
h) Traitement immunosuppresseur associé lors de la mise en route des anti-TNF alpha	27

2) EFFICACITE	29
a) Comparaison des taux de rémission	29
b) Comparaison du taux d'optimisation	29
c) Comparaison du taux de diminution de dose	30
d) Etude du nombre de recours à l'hospitalisation et la chirurgie	30
e) Etude du délai jusqu'à la rechute	31
3) TOLERANCE	37
a) Globale	37
b) Complications infectieuses	37
c) Complications dermatologiques	38
d) Complications neurologiques	38
e) Complications rhumatologiques	39
f) Complications tumorales	39
g) Autres complications	39
IV. DISCUSSION	41
V. CONCLUSION	46
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	48
RESUME	54
MOTS CLES	56
SERMENT D'HIPPOCRATE	57

I. INTRODUCTION

1) LA MALADIE DE CROHN : GENERALITES

a) EPIDEMIOLOGIE

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ayant une prévalence en Europe de 8,3 à 214/100000 habitants, avec plus de 2800 à 39200 nouveaux cas par an selon les pays (1). En France, la prévalence est de 100/100000 habitants avec plus de 3840 nouveaux cas par an (2).

On note deux pics de fréquence : entre 20 et 30 ans et vers 60 ans, mais le deuxième est nettement moins fréquent et ne semble plus retrouvé.

b) PATHOGENIE

C'est une maladie d'origine polyfactorielle, d'étiopathogénie encore inconnue.

La concordance entre plusieurs études sur les jumeaux (3,4) ainsi que l'augmentation de la prévalence chez les juifs Ashkénazes a permis de montrer qu'il existe des facteurs génétiques de prédisposition à la maladie (5). Soixante et onze gènes de susceptibilité sur dix sept chromosomes différents ont été identifiés dont le gène NOD2 (CARD15) et le gène IRGM (6). Ces facteurs génétiques associés à d'autres facteurs de risque environnementaux peuvent déclencher la maladie, comme le mode de vie occidental des pays industrialisés (7) (sédentarisation et alimentation (8)), le tabac (9) et les infections gastro-intestinales (10), souvent à l'origine de la première poussée de la maladie.

c) MANIFESTATIONS CLINIQUES

La MC évolue par poussées entrecoupées de périodes d'accalmie. Elle est très polymorphe avec une évolutivité et une gravité très différentes selon les patients.

Les poussées se manifestent par des douleurs, des diarrhées glaireuses, parfois sanglantes, une altération de l'état général pouvant aller jusqu'à un amaigrissement et une asthénie profonde (11).

Elle peut toucher l'ensemble des organes du tube digestif, décrits et répartis selon la classification de Montréal (12), et y associe des manifestations extra-digestives et des désordres immuns.

Sur le plan extra-digestif on peut noter des manifestations ostéo-articulaires, cutanéomuqueuses, uro-néphrologiques (13) ainsi que des associations à d'autres pathologies auto-immunes (14).

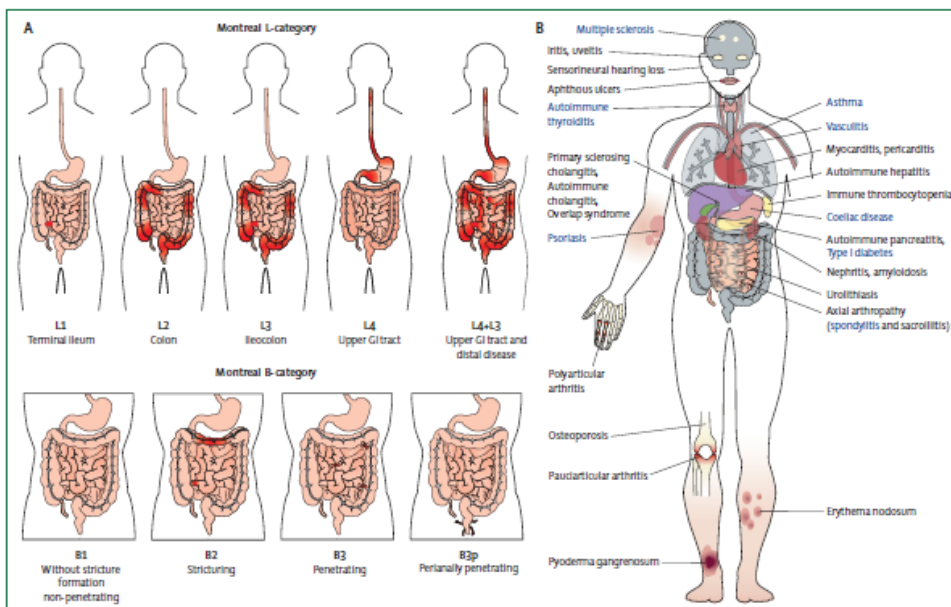


Figure 1. A) Classification de Montréal
B) Manifestations extra-cliniques

L'activité est mesurée selon l'indice de BEST (CDAI = Crohn's Disease Activity Index pour les anglo-saxons) permettant de classer la maladie en trois stades : maladie inactive, maladie active minime à modérée, maladie sévère.

D'une manière plus simple, cette activité est mesurée en pratique clinique courante par le score de Harvey-Bradshaw.

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs abdominales : <ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • légères = 1 • moyennes = 2 • intenses = 3 									2	
Bien-être général : <ul style="list-style-type: none"> • bon = 0 • moyen = 2 • médiocre = 3 • mauvais = 4 • très mauvais = 5 									2	
Autres manifestations :										
arthrites ou arthralgies									20	
iritis ou uvéite									20	
érythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
autre fistule intestinale									20	
fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
Traitement antidiarrhéique (lopéramine ou opiacés) <ul style="list-style-type: none"> • non = 0 • oui = 1 									30	
Masse abdominale : <ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 5 									10	
Hématocrite* : <ul style="list-style-type: none"> • homme : 47 - Hématocrite • femme : 42 - Hématocrite 									6	
Poids* : 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique)										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction.										
									TOTAL	

Un CDAI inférieur à 150 correspond à une maladie de Crohn inactive ; compris entre 150 et 450 à une maladie de Crohn active ; supérieur à 450 à une maladie de Crohn sévère.

Figure 2. Indice de BEST

		Valeur
Bien-être général : <ul style="list-style-type: none"> • bon = 0 • moyen = 1 • médiocre = 2 • mauvais = 3 • très mauvais = 4 		
Douleurs abdominales : <ul style="list-style-type: none"> • absentes = 0 • faibles = 1 • moyennes = 2 • intenses = 3 		
Selles liquides : nombre/jour		
Masse abdominale : <ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 2 • certaine avec défense 		
Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale : 1 point par item présent		
Score (= somme)		
Score < 4 : maladie inactive Score compris entre 4 et 8 : maladie active minime	Score compris entre 8 et 12 : maladie active modérée Score supérieur à 12 : maladie active sévère	

Figure 3. Score de Harvey-Bradshaw

d) BILAN PARACLINIQUE INITIAL :

- La biologie :

En cas de maladie active, on peut retrouver un syndrome inflammatoire évalué en pratique par la CRP, un syndrome de malabsorption, une carence martiale en rapport avec les saignements répétés et la malabsorption, une anémie d'origine mixte. Les marqueurs fécaux tels que la calprotectine ou la lactoferrine (15) sont de plus en plus souvent dosés afin de mesurer l'activité de la maladie de manière non invasive.

- L'endoscopie :

La visualisation directe des lésions se fait par endoscopie, haute et basse. Les atteintes sont diffuses et discontinues. Tous les segments peuvent être atteints mais les zones les plus touchées sont le côlon et l'iléon terminal. Les lésions élémentaires sont des ulcérations, souvent aphtoïdes, plus ou moins profondes (16).

Une exploration par vidéo-capsule endoscopique, après exclusion d'une atteinte sténosante par capsule factice (Patency*) ou examen d'imagerie, est indiquée en cas d'arguments forts clinico-biologiques en faveur d'une MC, sans lésion décelée à l'endoscopie digestive haute et basse (17).

- L'anatomopathologie :

Les biopsies mettent en évidence un œdème de la paroi et une inflammation par infiltration lympho-plasmocytaire. L'inflammation est transmurale pouvant atteindre les différentes couches de la paroi digestive. Le granulome épithélioïde est un argument fort en faveur du diagnostic de la maladie mais est inconstant.

- L'imagerie :

La méthode de choix est actuellement l'entéro-IRM, du fait de son caractère non irradiant, qui permet d'évaluer avec une très bonne sensibilité (87 à 100 %), les atteintes pariétales, sténosantes et fistulisantes de l'intestin grêle, ainsi que les atteintes extra-murales (18). Sa disponibilité est fonction du plateau technique. La tomodensitométrie abdomino-pelvienne, sans entéroclyse, garde une place de choix en situation d'urgence, particulièrement lorsqu'une complication infectieuse (abcès) est suspectée.

2) LA MALADIE DE CROHN : PRISE EN CHARGE

a) ENJEUX THERAPEUTIQUES

L'inflammation chronique, lorsqu'elle n'est pas contrôlée, représente un risque majeur d'évolutivité vers le cancer (19,20) ou les maladies de surcharges inflammatoires telles que l'amylose.

Elle peut ainsi être responsable d'une souffrance physique mais aussi psychique pour le patient avec un inconfort, un isolement, un poids social, engendrant des coûts notables.

L'enjeu majeur est donc de trouver un traitement efficace dans la durée, avec une tolérance acceptable, adapté à la gravité et à l'évolutivité de la maladie du patient. Ce traitement doit permettre de juguler les symptômes au quotidien et d'obtenir une qualité de vie correcte, tout en prévenant les rechutes et évitant la chirurgie et ainsi empêchant l'inflammation chronique évolutive.

b) MOYENS THERAPEUTIQUES

Ils ne permettent pas de guérir la maladie mais ont pour but de contrôler l'inflammation. Ils sont basés sur deux principes: traiter les poussées (traitement d'attaque) et prévenir les rechutes (traitement d'entretien).

Les formes modérées à sévères sont les plus problématiques à traiter car elles présentent un risque évolutif plus important.

- La corticothérapie :

Les corticoïdes classiques (prednisone et prednisolone) ont largement démontré leur efficacité pour le traitement de la MC en poussée. Selon deux grands essais contrôlés réalisés contre placebo, les corticoïdes par voie générale et à forte dose (0,5-0,75 mg/kg/j de prednisone dans l'essai de Summers et 48 mg/j de méthyl-prednisolone dans celui de Malchow) permettent d'obtenir une rémission clinique dans 60-83 % des cas dans un délai de 18 semaines, et ce plus fréquemment et plus rapidement qu'avec un placebo (21).

Les meilleurs résultats des corticoïdes dans le traitement de la MC ont été observés dans une étude française non contrôlée : 92 % des malades inclus avec une MC active (CDAI > 200) étaient en rémission complète (CDAI < 150) après un traitement par prednisolone 1 mg/kg/j pendant 3 à 7 semaines (63 % à 4 semaines, 80 % à 5 semaines et 92 % à 7 semaines) (22). Le suivi de cohorte de patients ayant une MC active traitée par corticoïdes, que ce soit en Europe du Nord ou aux Etats-Unis, semble donner des taux de rémission moins élevés, de l'ordre de 40 et 62 % à un mois (21).

Ces variations sont la conséquence de la dose initiale de la corticothérapie et de sa durée : dans les pays anglosaxons la posologie habituelle est de 40 à 60 mg/j pendant un mois alors qu'en France la recommandation a longtemps été de prescrire 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone, sans dépasser 80 mg/j, pendant 4 à 8 semaines. Il faut rappeler que la posologie initiale de corticoïdes ne fait pas l'objet d'un consensus, faute d'étude dose/efficacité et que les modalités de la décroissance ne sont pas standardisées.

Mais les corticoïdes ne sont pas un traitement d'entretien de la MC.

D'une part, ils ne permettent pas de prévenir les rechutes cliniques. Trois essais anciens ont randomisé un traitement donné en double aveugle soit par corticoïdes au long cours soit par un placebo : les taux de rechute étaient identiques dans les deux bras (21).

D'autre part, on estime que les corticoïdes ne permettent pas d'obtenir une cicatrisation muqueuse endoscopique au cours de la MC. La réponse endoscopique aux corticoïdes a été étudiée dans l'essai prospectif du GETAID (Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif) de 1990 de Modigliani (22).

Après 7 semaines de corticothérapie classique, le taux de rémission clinique était de 92 %. Cependant, une cicatrisation endoscopique n'était observée que chez 29 % des 131 malades. Il n'existait donc aucune corrélation entre la réponse clinique et la réponse endoscopique.

Enfin, la tolérance des corticoïdes limite fréquemment leur utilisation car même si la plupart sont bénins, les effets indésirables des corticoïdes sont redoutés par les malades dont certains sont réticents à une nouvelle cure de corticoïdes s'ils ont été gênés antérieurement par un ou plusieurs effets secondaires.

Au-delà des signes d'imprégnation cortisonique classiques que sont le syndrome cushingoïde, l'hyperphagie, l'atrophie musculaire et les signes neuropsychiques (insomnie, euphorie, irritabilité, voire accès maniaque ou épisode délirant) on retrouve également la prise de poids, les effets cosmétiques (acné, vergetures pourpres, hirsutisme) et les effets ostéo-articulaires (ostéopénie, ostéoporose et risque fracturaire, ostéonécrose aseptique).

Pour des patients plus âgés ou ayant des facteurs de risque cardio-vasculaires, la décompensation d'un diabète ou d'une hypertension artérielle, des effets oculaires (glaucome, cataracte) peuvent survenir, et surtout, le risque infectieux est accru par les corticoïdes par voie générale, qu'elle qu'en soit l'indication.

Les corticoïdes doivent donc rester un traitement de la poussée, sans constituer un traitement de fond.

- Les immunosuppresseurs :

L'effet bénéfique de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine a été montré dans les formes chroniques actives, pour diminuer les symptômes et permettre un sevrage en corticoïdes et chez les malades en rémission, pour éviter la rechute.

Le pourcentage de succès (défini par la rémission clinique et le sevrage en corticoïdes), est compris entre 41 % et 96 % après un an. Le chiffre de 50 % est sans doute le plus réaliste si l'on prend en compte les échecs (30 à 40 %) et les intolérances au traitement (10 à 20 %) (23).

L'effet est retardé de quelques mois et il est souvent nécessaire de maintenir la corticothérapie durant cette phase. La rémission étant obtenue et le traitement maintenu, le taux de rechute est de 5 à 10 % par an (24). Ces chiffres font de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine un traitement de référence pour obtenir une rémission soutenue dans la MC, pratiquement à égalité avec la chirurgie.

L'azathioprine doit être prescrit à la posologie de 2,5 mg/kg/24h.

La 6-mercaptopurine, son métabolite est utilisée à une posologie moindre (1,5 mg/kg/24h), l'équivalence avec l'azathioprine étant obtenue en multipliant la posologie de 6-mercaptopurine par 1,8.

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine n'ont qu'un effet suspensif, les malades rechutant le plus souvent à l'arrêt du médicament.

Un petit nombre de malades (5 à 15 %) présente des réactions d'intolérance (éruption, troubles digestifs, céphalées, fièvres, myalgies, arthralgies...) qui surviennent presque toujours dans le premier mois. Plus rare mais potentiellement grave, la pancréatite aiguë immuno-allergique doit être recherchée systématiquement devant l'apparition de toute douleur aiguë à l'introduction du traitement (25). En cas de pancréatite aiguë bien documentée, toute nouvelle réintroduction de l'azathioprine, ou l'utilisation de la 6-mercaptopurine sont contre-indiquées, la rechute étant constante.

Une surveillance rapprochée de l'hémogramme durant le premier mois (tous les 7 jours) est nécessaire pour détecter une cytopénie précoce et sévère, souvent due à un exceptionnel déficit complet en thiopurine méthyl transferase.

La toxicité hépatique de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine est rare (environ 1%) et peut s'exprimer sous forme d'une hépatite (le plus souvent cytolytique), d'une pélioïse ou une hyperplasie nodulaire régénérative, justifiant une surveillance des tests hépatiques tous les 3 mois.

La principale réticence à l'utilisation de l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine est la crainte de favoriser l'apparition d'affections malignes. Ce risque semble réel chez les transplantés rénaux et dans la polyarthrite rhumatoïde (26) et également confirmé en gastro-entérologie par les résultats de l'étude CESAME publiée par Beaugerie L et al. en 2009 (27).

- Les anti-TNF alpha :

Le tumour-necrosis factor (TNF) est une cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle clé dans la pathogénie de la maladie de Crohn qui est caractérisée par un phénotype Th1. Au début des années 1990, le développement des biothérapies (ou thérapies biologiques ciblées), au premier rang desquelles figurent les molécules anti-TNF alpha, a révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales ayant résisté au traitement médical standard (corticoïdes, immunosuppresseurs).

Trois anti-TNF alpha se sont révélés efficaces dans la maladie de Crohn luminale résistante au traitement médical conventionnel : l'infliximab, l'adalimumab et le certolizumab pegol (absence d'AMM en Europe, mais disponible aux USA).

Ils permettent l'obtention de la rémission, qui persiste chez environ un tiers des malades après un an de traitement ainsi que le sevrage des corticoïdes et la cicatrisation muqueuse endoscopique (28).

De plus, ils diminuent le recours à la chirurgie, réduisent le nombre d'hospitalisations, en plus d'améliorer la qualité de vie des malades.

Tous ces traitements anti-TNF alpha comportent des risques infectieux, notamment de réactivation tuberculeuse ou virale, et tumoraux, non négligeables, imposant un bilan pré-thérapeutique et une surveillance rigoureuse. Les trois anti-TNF alpha efficaces dans la maladie de Crohn luminale semblent avoir le même profil de tolérance, les effets secondaires observés étant généralement des effets de classe (28).

A) L'INFLIXIMAB

Chronologiquement, c'est l'infliximab qui a été le premier à obtenir une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans la MC réfractaire, en traitement d'induction, avec une perfusion unique de 5 mg/kg et ré-administration dans les 14 semaines si les signes et symptômes réapparaissent. Cette AMM du 13 août 1999 était basée sur les résultats de l'étude de Targan (29).

L'essai ACCENT 1 (30) de maintien de la rémission a inclus 573 patients avec une MC active ($220 < \text{CDAI} < 400$) malgré un traitement médical comprenant aminosalycilés ou antibiotiques, analogues des purines (azathioprine, 6-mercaptopurine) et/ou méthotrexate. Les deux objectifs principaux de cette étude étaient d'évaluer la proportion de malades en rémission clinique à la semaine 30 et la durée avant d'observer une perte de réponse parmi les répondeurs à la deuxième semaine. A un an, les taux de rémission clinique étaient significativement plus élevés sous infliximab 5 ou 10 mg/kg (35 %) que sous placebo (15 %) parmi les répondeurs à la semaine 2. La durée médiane avant perte de réponse était également significativement plus courte sous placebo (38 semaines) que dans les groupes infliximab (> 54 semaines). Par ailleurs, trois fois plus de malades sous infliximab que sous placebo ont pu arrêter leur traitement par corticoïdes ($p = 0,004$), et la qualité de vie mesurée par l'IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) était significativement meilleure sous infliximab que sous placebo.

Le schéma d'administration maintenant recommandé depuis plusieurs années est un traitement d'induction par perfusions de 5mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, et chez les sujets répondeurs à ce traitement d'induction, un traitement d'entretien par perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines.

B) L'ADALIMUMAB

L'adalimumab constitue une alternative efficace pour traiter les patients atteints de formes modérées à sévères.

C'est un anticorps monoclonal anti-TNF alpha totalement humanisé.

Produit par la technique des phages, il est soluble, transmembranaire et bivalent.

Il bloque l'interaction du TNF alpha avec les récepteurs p55 et p75 induisant ainsi par des mécanismes encore mal connus l'apoptose des lymphocytes et des monocytes (31).

L'étude CLASSIC I (32) a permis de montrer chez des patients naïfs d'anti-TNF alpha avec une maladie de Crohn modérée à sévère, qu'après un schéma d'induction par des injections d'adalimumab à 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2 et 40 mg à la semaine 4, 36 % des patients sont en rémission contre 12 % des patients sous placebo.

Avec un schéma d'entretien à 40 mg toutes les deux semaines, cette augmentation de la rémission est maintenue à la semaine 26, avec 40 % de patients en rémission contre 17 % sous placebo, et à la semaine 56, avec 36 % de patients en rémission contre 12 % sous placebo (étude CHARM)(33).

Les résultats de ces études sont à l'origine de l'AMM de l'adalimumab dans la maladie de Crohn. L'adalimumab est indiqué dans la maladie de Crohn active, sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Le schéma d'administration recommandé est un traitement d'induction par quatre injections sous-cutanées de 40mg à la semaine 0, et deux injections de 40mg à la semaine 2, puis un traitement d'entretien par une injection de 40mg toutes les deux semaines.

Si l'on s'intéresse à la rémission sans corticoïdes, critère plus strict, celle-ci est toujours significativement supérieure au placebo, avec 35 % des patients en rémission à la semaine 26 et 29 % à la semaine 56, contre 3 % et 6 % respectivement pour le placebo (34).

Le traitement améliore significativement les symptômes, la qualité de vie, mais également les paramètres de l'inflammation, de la dénutrition et l'anémie (35).

La tolérance est plutôt bonne, très acceptable.

Les réactions locales (douleur, tuméfaction, prurit, érythème, saignement...) sont les effets indésirables le plus souvent observés avec une intolérance observée chez 29,3 % des patients sous adalimumab contre 16 % des patients recevant le placebo dans l'étude CLASSIC I (32). C'est un effet peu dangereux mais parfois invalidant.

D'autres effets indésirables sont eux plus graves mais heureusement beaucoup moins fréquents:

- des infections graves incluant des septicémies bactériennes, mycobactériennes, fongiques invasives, parasitaires, virales ou opportunistes ont été rapportées. Dans les essais pivots, l'incidence des infections graves a été de 0,03 par patient-années dans le groupe adalimumab et de 0,03 par patient-années dans le groupe contrôle (36,37).
- il a été noté un risque significativement plus élevé de cancers cutanés chez les patients traités par adalimumab par rapport à la population générale avec un taux d'incidence standardisé multiplié par 5,26 pour le cancer cutané épidermoïde. Quelques cas de lymphomes ont également été décrits avec notamment le très sévère lymphome T hépato-splénique (36,37).
- des affections démyélinisantes centrales ou périphériques (Guillain-Barré, névrite optique, paresthésies) ont été rapportées à un taux de 0,05/100 patient-années à 0,13/100 patient-années (36,37).

c) L'OPTIMISATION THERAPEUTIQUE : stratégie indispensable avec les anti-TNF alpha

Lorsqu'un traitement, qui a été efficace, ne l'est plus, il est recommandé en première intention d'optimiser au maximum celui-ci avant de changer de molécule ou de classe thérapeutique.

- MC et optimisation de l'infliximab :

25 à 30 % des patients en traitement d'entretien par infliximab vont rechuter dans l'année suivant l'introduction du traitement (30).

En cas de rechute ou de perte de réponse, il est possible d'optimiser le traitement par infliximab en réduisant l'intervalle des perfusions jusqu'à toutes les 6 semaines ou en augmentant la posologie à 10 mg/kg. Il n'y a pas de supériorité prouvée entre une stratégie ou l'autre.

L'étude observationnelle de Schnitzler en 2009 (38) a permis d'évaluer les effets de l'infliximab à long terme sur une cohorte de 614 patients, et notamment le recours à l'optimisation thérapeutique.

Elle rapporte une nécessité de réduction de l'intervalle des perfusions chez 19,7 % des patients, une nécessité d'augmentation de la posologie chez 16,3 % des patients, une augmentation de dose et réduction de l'intervalle combinées chez 3,8 % des patients et une nécessité de réinduction chez 11,5 % des patients. 90 % des patients ont ressenti un bénéfice clinique grâce à l'optimisation du traitement.

Chez les 144 patients ayant nécessité une augmentation de dose ou une réinduction, 71,5 % ont pu revenir à terme à une posologie standard de 5mg/kg. De même, 28,7 % des patients ayant nécessité une réduction de l'intervalle des perfusions, ont pu revenir à terme à des injections toutes les 8 semaines. Enfin, 61,9 % des patients ayant nécessité une augmentation de dose et une réduction des intervalles de perfusion combinées, ont pu revenir à terme à un schéma d'administration classique de l'infliximab.

- MC et optimisation de l'adalimumab :

En cas de rechute ou perte de réponse, il est possible d'optimiser le traitement par adalimumab en réduisant l'intervalle des injections de 40 mg à toutes les semaines. D'après les données de la littérature, environ 40 % des patients répondeurs à l'adalimumab nécessitent une optimisation de dose, ce qui constitue un risque annuel de 24,8 % patient-année (39).

Il n'y a pas de donnée à ce jour, dans la littérature, étudiant les performances d'une optimisation par 80 mg d'adalimumab toutes les deux semaines au lieu de 40 mg toutes les semaines, ni de donnée comparant ces deux stratégies d'optimisation en terme de pharmacocinétique.

- Les limites de l'optimisation :

Quelque soit l'anti-TNF alpha utilisé, le principe d'optimisation se fait selon une stratégie dite ascendante de type «step-up» signifiant que l'on attend la rechute pour intensifier le traitement.

Or il a été démontré dans la littérature que l'histoire naturelle de la maladie était plus facilement modifiable au début de la maladie (40) puisque l'inflammation est prédominante à la phase précoce, constituant une véritable fenêtre de tir.

Par la suite la maladie va évoluer sur le mode fibrosant (sténose) et pénétrant (fistule et abcès) aboutissant ainsi à une destruction peu réversible de la paroi digestive, moins accessible au traitement.

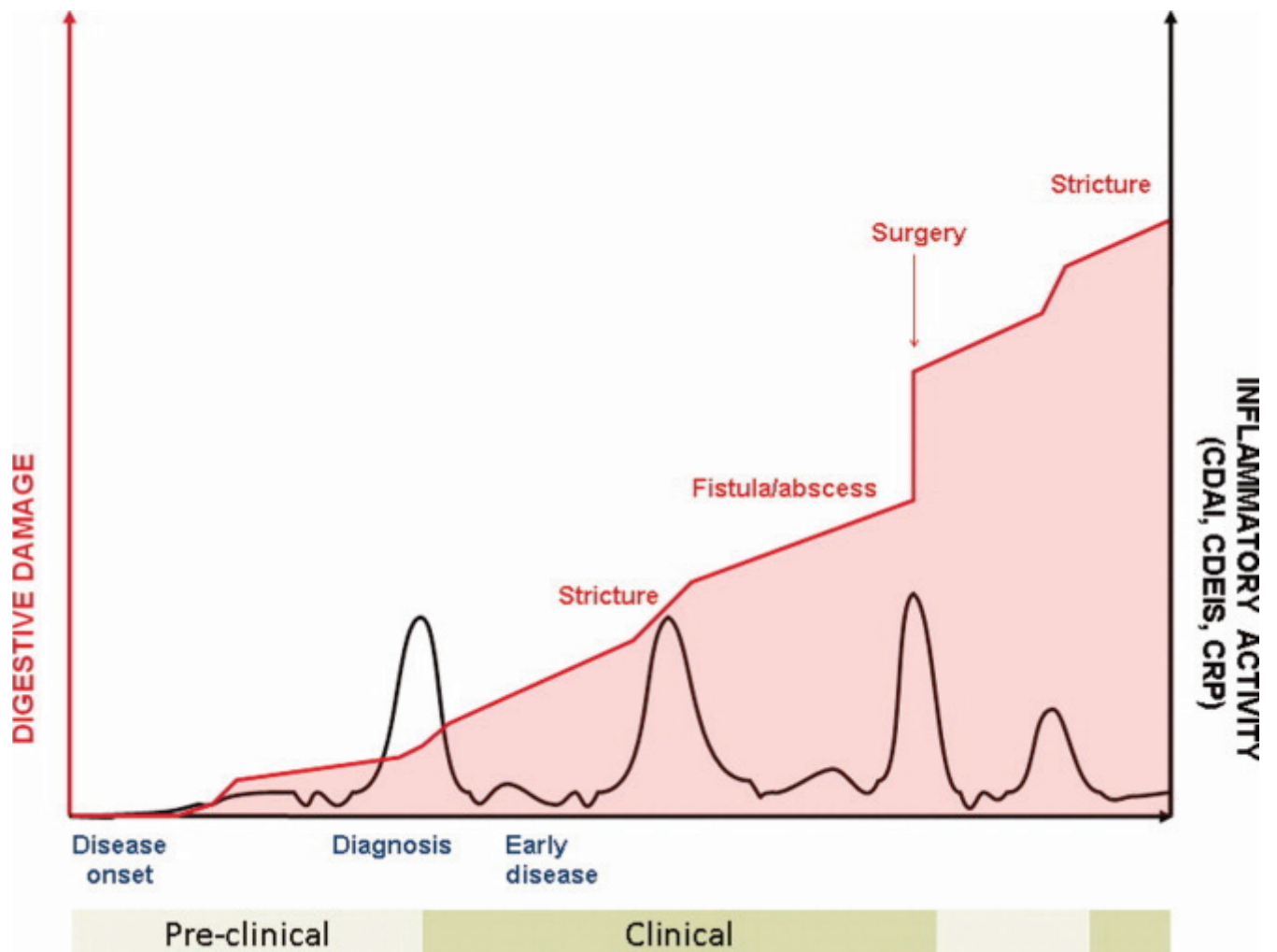


Figure 4. Progression théorique de l'inflammation et de la destruction de la paroi digestive dans la maladie de Crohn (41).

C'est pourquoi les habitudes de traitement se sont modifiées et ont vu le jour des stratégies dites descendantes de type «top-down» visant à agir fort d'emblée sur la maladie puis simplifier la thérapeutique en cas de rémission profonde et prolongée. Ainsi, l'étude publiée par D'Haens et al. parue en 2008 (42), avait pour but de comparer chez 133 patients atteints de maladie de Crohn l'efficacité d'une stratégie descendante par rapport à la stratégie usuelle ascendante.

A un an, le taux de rémission clinique sans corticoïdes (objectif principal) était significativement plus élevé dans le bras «top-down» que dans le bras «step-up» (61,5 % versus 42,2 %, respectivement, $p=0,03$). Le pourcentage d'ulcérations digestives était plus bas dans le bras «top-down» que dans le bras «step-up» (30 % versus 73 %, respectivement, $p=0,003$).

Dans l'idée d'une optimisation maximale, on pourrait donc imaginer qu'il puisse y avoir un impact positif sur l'histoire naturelle de la maladie de Crohn et donc un intérêt à traiter les patients par adalimumab à une posologie d'emblée optimisée à 80 mg toutes les deux semaines sans attendre une rechute ou une complication avec une désescalade des doses, secondairement, en cas de rémission prolongée et profonde. A ce jour, il n'existe aucune donnée dans la littérature en termes d'efficacité et de tolérance d'une telle stratégie.

3) OBJECTIF DE NOTRE ETUDE

L'objectif de notre étude était donc de comparer l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'entretien par adalimumab à la posologie standard de 40 mg toutes les deux semaines, avec celles d'un traitement d'entretien par adalimumab à une posologie d'emblée optimisée à 80 mg toutes les deux semaines, chez des patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévère.

II. METHODOLOGIE

1) POPULATION

Tous les patients suivis de janvier 2007 à décembre 2011 dans le service d' Hépatogastro-Enterologie du CHU de Nice par deux médecins spécialisés dans la prise en charge des MICI (Dr Jérôme FILIPPI et Pr Xavier HEBUTERNE), pour une maladie de Crohn modérée à sévère ($HBI \geq 8$) et justifiant la mise en route d'un traitement par adalimumab, ont été répertoriés. Les patients qui ont été suivis régulièrement (consultations de suivi tous les trois mois) ont été analysés. Les patients en échec primaire d'adalimumab, c'est à dire sans aucune réponse après le traitement d'induction, ont été exclus de l'analyse.

Les indications de traitement par adalimumab étaient les suivantes :

corticodépendance ou corticorésistance, échec ou intolérance de traitements immunosuppresseurs, survenue d'une poussée d'emblée très sévère, ou récurrence post-opératoire de la maladie.

Schéma d'administration de l'adalimumab :

Tous les patients ont bénéficié du même schéma d'induction, avec 160 mg d'adalimumab à S0 (soit quatre injections de 40 mg) puis 80 mg deux semaines plus tard (soit deux injections de 40 mg). Le schéma d'entretien dépendait quant à lui des habitudes de prescription des deux médecins, ce qui a permis d'individualiser deux groupes de patients distincts :

- **Groupe standard :** groupe de patients ayant bénéficié d'un schéma d'entretien classique (dose recommandée dans l'AMM) par adalimumab à 40 mg (soit une injection) toutes les deux semaines.
- **Groupe optimisé :** groupe de patients ayant bénéficié d'un schéma d'entretien d'emblée optimisé à 80 mg (soit deux injections) toutes les deux semaines.

La prise en charge par un médecin ou l'autre n'était ni fonction des caractéristiques du patient ni de sa pathologie, mais simplement liée à la répartition aléatoire des consultations dans le planning d'un des deux médecins spécialistes.

2) RECUEIL DES DONNEES

a) Données cliniques

Les caractéristiques des patients et de leur maladie étaient obtenues de manière rétrospective par consultation du dossier médical papier et informatique. Tout d'abord une liste d'informations à recueillir a été établie à priori, puis les renseignements ont été recherchés dans les dossiers et saisis dans une base de données « excel » avant d'être analysés. Ont été relevés l'âge et le sexe des patients, le statut tabagique, la localisation de la maladie selon la classification de Montréal et l'ancienneté de la maladie, les antécédents de chirurgie antérieure, la prise d'un co-traitement immunosuppresseur, un traitement par anti-TNF alpha antérieur.

b) Données d'efficacité et de tolérance du traitement

L'efficacité du traitement par adalimumab a été évaluée par :

- **la rémission sans corticoïdes** à 3, 6, 9 et 12 mois. La rémission sans corticoïdes était définie par un score de Harvey-Bradshaw inférieur à 4 et une absence de tout traitement stéroïdien.

- **la nécessité d'optimisation du traitement.** L'optimisation était réalisée en doublant la posologie d'adalimumab :

- 80mg toutes les 2 semaines, ou 40 mg toutes les semaines pour le groupe standard selon les recommandations
- 80mg toutes les semaines pour le groupe optimisé d'emblée.

A noter que tous les patients en échec n'étaient pas nécessairement optimisés. En effet, l'arrêt du traitement avec changement de classe thérapeutique ou le recours à la chirurgie pouvait également être une alternative.

- **la possibilité de diminuer la posologie du traitement** (« désescalade thérapeutique »)

- **la survenue d'une rechute ainsi que son délai.**

La rechute était définie par un échec du traitement, que cet échec soit clinique (HBI > 4 lors d'une consultation, échec du sevrage en corticoïdes ou survenue d'une poussée), endoscopique ou radiologique. Le recours à une chirurgie était également considéré comme un échec et donc répertorié comme rechute.

A également été relevé le nombre d'hospitalisations (uniquement pour la prise en charge d'une poussée).

Nous avons étudié la tolérance du traitement par le recueil des effets indésirables infectiologiques, neurologiques, dermatologiques, rhumatologiques et tumoraux, ainsi que leur sévérité. Nous avons défini deux seuils de sévérité selon que l'effet indésirable ait nécessité un traitement symptomatique simple (effet non sévère) ou bien une hospitalisation prolongée avec ou sans arrêt du traitement (effet sévère).

3) ANALYSE STATISTIQUE

➤ Analyse descriptive :

L'analyse statistique a comporté en premier lieu une analyse descriptive de la population de l'étude et des paramètres étudiés avec évaluation des fréquences absolues et relatives (et leurs intervalles de confiance à 95 %) pour les variables catégorielles, et évaluation des moyennes et écart-type, médianes et interquartiles (variables ne suivant pas une loi normale) pour les variables quantitatives.

Les principales caractéristiques des patients ont été évaluées dans les deux groupes à l'inclusion afin de s'assurer de la comparabilité des deux groupes.

Les distributions des variables quantitatives ont été comparées entre les groupes et étudiées par le test non paramétrique de comparaison de moyenne de Mann-Whitney (non respect de la condition de normalité).

Les distributions des variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test du Chi² et à l'aide du test du Chi² de Fisher pour les petits échantillons.

➤ Analyse de survie :

La survenue de la rechute a été étudiée sur la période de suivi des patients sous traitement. Une rechute survenue après la fin du suivi du patient (arrêt du traitement, perdu de vue...) n'a pas été comptabilisée. Le suivi a été censuré dans cette analyse à la date de l'évènement (rechute), quand le traitement s'arrête ou à la date des dernières nouvelles sous traitement.

Le délai jusqu'à la rechute dans les deux groupes a été analysé au moyen de courbes de survie par la méthode de Kaplan-Meier. Une comparaison des courbes a été réalisée à l'aide du test du log-rank.

Avant la réalisation de chaque analyse les conditions d'application des tests ont été vérifiées. Les différents tests ont été considérés comme significatifs au seuil de 5 %. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS* (Statistical Package for Social Sciences, version 11.0)

III. RESULTATS

1) ANALYSE DESCRIPTIVE DES DEUX GROUPES

Un total de 84 patients (39 dans le groupe standard et 45 dans le groupe optimisé) a été inclus dans ce travail. Trois patients en échec primaire ont été exclus. Les principales caractéristiques des deux groupes de patients sont détaillées dans le tableau 1.

a) Durée de suivi

La durée médiane de suivi, c'est à dire la durée depuis la mise en route du traitement par adalimumab jusqu'à son arrêt quelqu'en soit le motif, était de 21 mois pour le **groupe standard** (écart interquartile [18,95-28,64]) et de 20 mois pour le **groupe optimisé** (écart interquartile [20,07-30,51]). Seuls 2 patients ont été perdus de vue avant l'interruption du traitement par adalimumab.

b) Age et sexe

Dans les deux groupes on retrouve une prédominance féminine, avec 66,7 % de femmes dans le **groupe standard** et 53,3 % dans le **groupe optimisé**, sans observer de différence significative entre les deux groupes ($p=0,214$).

L'âge médian à l'inclusion était similaire dans les deux groupes, soit 38 ans (écart interquartile [28-46]) contre 34 ans (écart interquartile (29-43)).

c) Tabagisme

17,9 % des patients dans le **groupe standard** présentaient un tabagisme actif contre 17,8 % des patients du **groupe optimisé** ($p=0,984$).

d) Antécédents chirurgicaux

Parmi les patients analysés, 30,8 % des patients du **groupe standard** ont eu recours à un traitement chirurgical avant la mise en route du traitement par adalimumab, contre 42,2 % dans le **groupe optimisé**. La différence n'était pas significative ($p=0,278$).

Il s'agissait la plupart du temps d'une résection iléo-caecale ou iléo-colique droite.

e) Localisation de la maladie selon la classification de Montréal

Parmi les patients du **groupe standard**, 43,6 % avaient une atteinte iléale pure, 7,7 % une atteinte colique seule, 46,2 % une atteinte iléo-colique et 2,6 % une forme digestive haute.

Parmi les patients du **groupe optimisé**, 26,7 % avaient une atteinte iléale pure, 20,0 % une atteinte colique seule, 53,3 % une atteinte iléo-colique et aucun n'avait une forme digestive haute.

Les différences observées n'étaient cependant pas significatives ($p=0,128$)

f) Indication du traitement par anti-TNF alpha

Dans le **groupe standard**, le score de Harvey-Bradshaw moyen à l'instauration du traitement par adalimumab était de 11,6. L'indication du traitement était posée dans 25,6 % des cas pour une première poussée sévère, dans 10,3 % des cas pour une corticodépendance, dans 59 % des cas pour un échec ou intolérance à un traitement antérieur et dans 5,1 % des cas pour une récurrence post-opératoire.

Dans le **groupe optimisé**, le score de Harvey-Bradshaw moyen à l'instauration du traitement par adalimumab était de 10,7. L'indication du traitement était posée dans 17,8 % des cas pour une première poussée sévère, dans 15,6 % des cas pour une corticodépendance, dans 48,9 % des cas pour un échec ou intolérance à un traitement antérieur et dans 17,8 % des cas pour une récurrence post-opératoire.

Il n'y avait pas de différence significative concernant l'indication du traitement dans les deux groupes ($p=0,248$).

g) Anti-TNF alpha antérieur

33,3 % des patients du **groupe standard** et 46,7 % du **groupe optimisé** n'étaient pas naïfs d'anti-TNF alpha et avaient préalablement reçu de l'infliximab. La différence entre les deux groupes n'était pas significative ($p=0.214$)

h) Traitement immunosuppresseur associé lors de la mise en route des anti-TNF alpha

30,8 % des patients du **groupe standard** contre 28,9 % du **groupe optimisé** bénéficiaient d'un traitement immunosuppresseur associé à l'adalimumab au moment de son introduction ($p=0,851$).

Le plus souvent il s'agissait d'azathioprine, et plus rarement de méthotrexate ou de 6-mercaptopurine.

	Groupe standard (n=39)	Groupe optimisé (n=45)	p
Age médian (IQR)	38 (28-46)	45 (29-43)	0,603
Sexe M/F n (%)	13/26(33,3%/66,7%)	21/24(46,7%/53,3%)	0,214
Tabac n (%)	7 (17,9)	8 (17,8)	0,984
ATCD de chirurgie n (%)	12 (30,8)	19 (42,2)	0,278
Localisation n(%)			0,128
▪ iléale	17 (43,6)	12 (26)	
▪ colique	3 (7,7)	9 (20)	
▪ iléo-colique	18 (46,2)	24 (53,3)	
▪ digestive haute isolée	1 (2,6)	0 (0)	
Indication n (%)			0,248
▪ corticodépendance	4 (10,3)	7 (15,6)	
▪ échec d'un traitement antérieur	23 (59)	22 (48,9)	
▪ poussée sévère d'emblée	10 (25,6)	8 (17,8)	
▪ rechute après chirurgie	2 (5,1)	8 (17,8)	
Trt anti-TNF antérieur n (%)	13 (33,3)	21 (46,7)	0,851
Trt IS associé n (%)	12 (30,8)	13 (28,9)	0,851
Durée médiane de la maladie (années) (IQR)	4,67 (1,25-14)	8,75 (3,25-14,4)	0,078
Durée médiane de traitement (années) (IQR)	1,75 (0,92-2,92)	1,67 (0,83-3,33)	0,840

Tableau 1. Caractéristiques des 2 groupes.

IQR = interquartile range = écart interquartile

IS = immunosuppresseur

2) EFFICACITE

Le critère de jugement principal de ce travail était l'évaluation de l'efficacité du traitement dans chaque groupe, c'est à dire l'évaluation de la rémission clinique sans corticoïdes, définie par un **score de Harvey Bradshaw < 4 points**.

a) Comparaison des taux de rémission

- **A 3 mois**, on observait un taux de rémission de 66,7 % dans le groupe standard contre 84,4 % dans le groupe optimisé, cette différence pouvant être considérée comme significative ($p=0,056$). Tous les patients étaient encore sous traitement à 3 mois et ont donc participé à l'analyse.
- **A 6 mois**, sur les 77 patients encore sous traitement, 65,8% étaient en rémission dans le groupe standard contre 84,6% dans le groupe optimisé. Cette différence était significative ($p=0,055$).
- **A 9 mois**, 71 patients étaient encore sous traitement. 61,8% étaient en rémission dans le groupe standard contre 86,5% dans le groupe optimisé. Cette différence était significative ($p=0,017$).
- **A 12 mois**, 59 patients étaient encore sous traitement. 37,0 % étaient en rémission dans le groupe standard contre 81,3 % dans le groupe optimisé. La différence était très significative ($p=0,001$).

b) Comparaison du taux d'optimisation

Durant le suivi 64,1 % des patients du **groupe standard** contre seulement 13,3 % du **groupe optimisé** ont du avoir recours à une optimisation de leur traitement par adalimumab ($p=0,0001$).

c) Comparaison du taux de diminution de dose

Durant le suivi 32 % des patients optimisés dans le **groupe standard** ont pu avoir une diminution de la dose de leur traitement par adalimumab revenant ainsi à la posologie de départ de 40 mg toutes les deux semaines.

Dans le **groupe optimisé** d'emblée, chez les patients n'ayant pas nécessité d'optimisation du traitement, 30,8 % ont pu avoir une diminution de dose les portant ainsi à une posologie de 40 mg toutes les deux semaines. Chez les patients qui ont nécessité une optimisation à 80 mg par semaine, 33 % ont pu avoir une diminution de la dose de leur traitement, les portant ainsi à une posologie de 80mg toutes les deux semaines.

Il n'y avait pas de différence significative observée.

d) Etude du nombre de recours à l'hospitalisation et la chirurgie

Sur toute la durée de l'analyse, on observe moins d'hospitalisations pour poussée de la maladie dans le groupe optimisé que dans le groupe standard, avec un nombre moyen d'hospitalisation de 0,44 +- 1,12 dans le groupe optimisé contre 0,6 +- 1,07 dans le groupe standard, mais le résultat n'est pas significatif statistiquement ($p=0,113$).

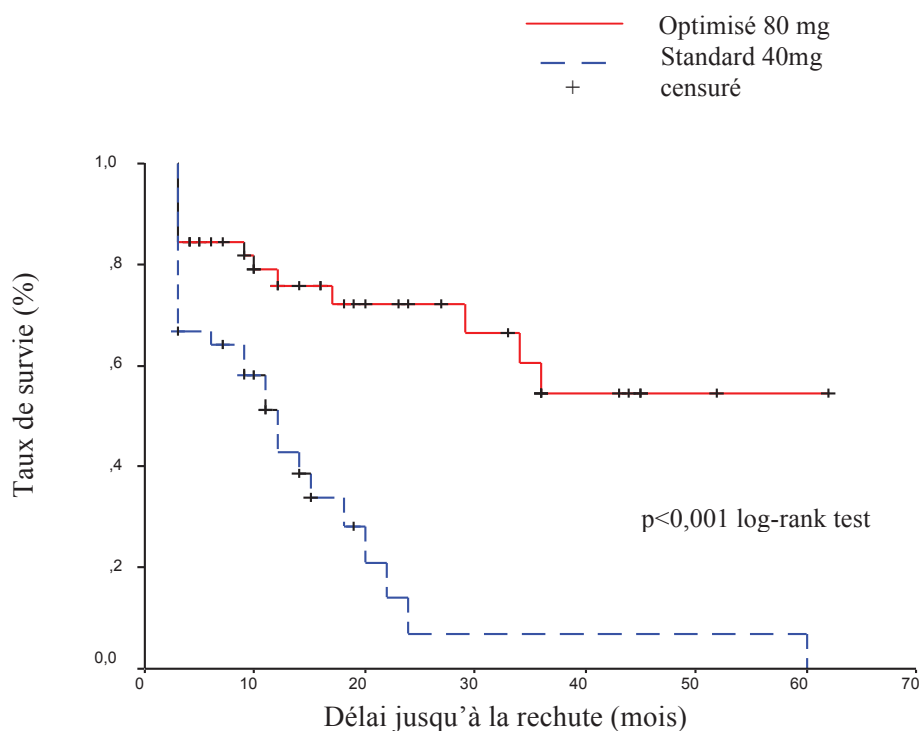
De même concernant le recours à la chirurgie pendant la durée de traitement, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes : 15,4 % dans le groupe standard contre 14 % dans le groupe optimisé ($p=0,855$). La chirurgie consistait la plupart du temps en une résection du segment atteint (résection iléale, iléo-caecale, iléo-colectomie droite) et pour quelques cas il s'agissait d'une chirurgie périnéale (fistule, abcès).

e) Etude du délai jusqu'à la rechute

Nous avons considéré en rechute les patients ayant nécessité un changement de leur traitement ou une adaptation des doses, ainsi que les patients n'ayant pas obtenu la rémission à M3 (rechute à M3). La survenue de la rechute a été étudiée sur la période de suivi des patients sous traitement.

Le suivi est censuré dans cette analyse à la date de l'évènement (rechute), quand le traitement s'arrête ou à la date des dernières nouvelles sous traitement.

Les 84 patients inclus participent à cette analyse.



Personnes à risque	M3	M12	M24	M36	M48	M60
Optimisé 80 mg	38	23	14	6	2	1
Standard 40mg	25	10	1	1	1	0

Figure 5. Délai jusqu'à la rechute. Courbes de Kaplan-Meier.

L'analyse montre une évolution plus rapide vers la rechute dans le groupe standard que dans le groupe optimisé ($p < 0,0001$, log rank test).

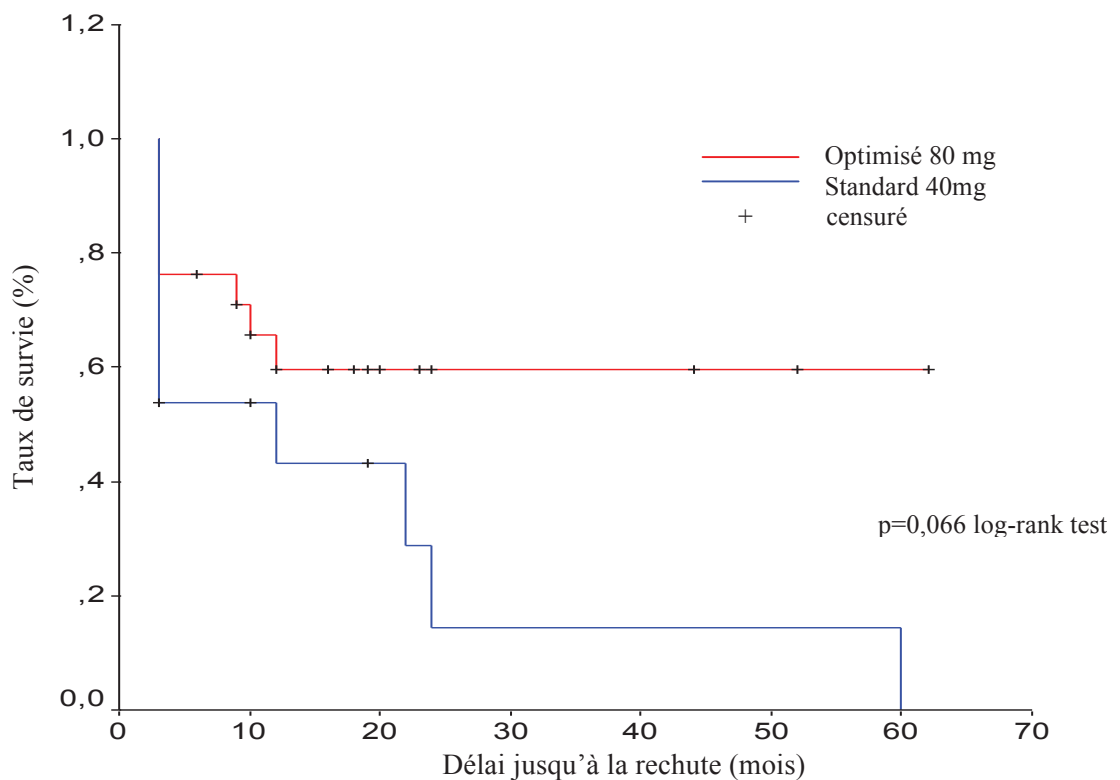
La survie médiane est de 15 mois (écart interquartile [8–21]) dans le groupe standard alors que sur la durée de suivi des patients inclus dans l'étude moins de la moitié des patients du groupe optimisé ont présenté une rechute (Q75= 17 mois).

Q75 étant le 75^{ème} percentile, cela signifie donc qu'à 17 mois, seul un quart des patients du groupe optimisé ont rechuté.

Si l'on analyse ce délai jusqu'à la rechute en fonction du statut anti-TNF alpha:

- sous groupe avec antécédent de prise d'anti-TNF alpha :

On dispose de 34 patients (13 dans le groupe standard et 21 dans le groupe optimisé) pour l'analyse dans ce sous-groupe.



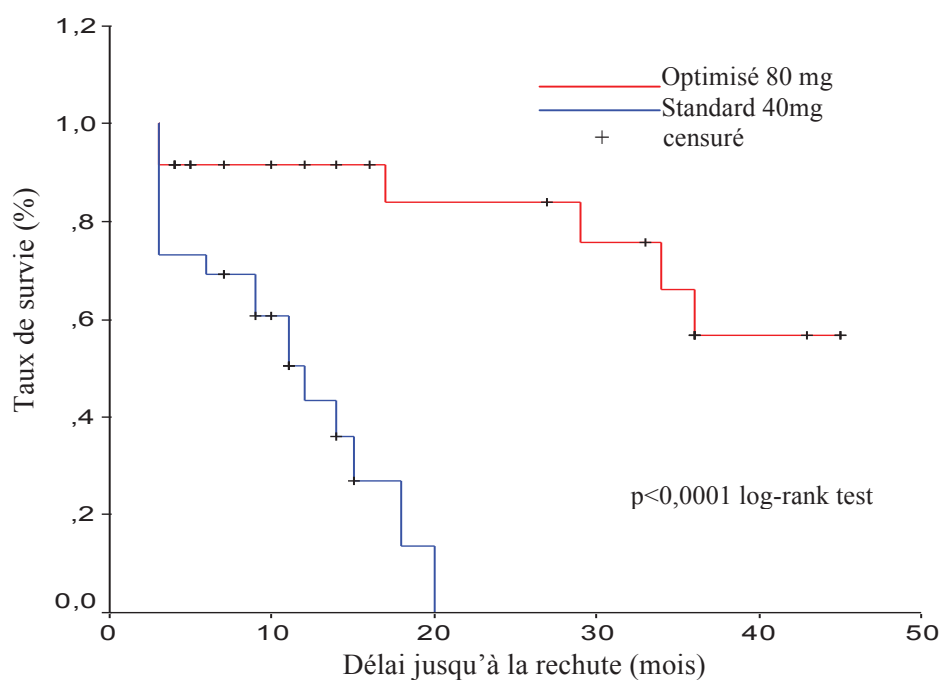
Personnes à risque	M3	M12	M24	M36	M48	M60
Optimisé 80mg	16	10	4	3	2	1
Standard 40mg	7	4	1			

Figure 6. Délai jusqu'à la rechute chez les patients aux antécédents de traitement par anti-TNF alpha. Courbes de Kaplan-Meier.

L'analyse montre une évolution plus rapide vers la rechute dans le groupe standard que dans le groupe optimisé, non statistiquement significative cependant ($p = 0,066$, log rank test). On peut penser ici que la réduction de l'effectif disponible pour l'analyse engendre un manque de puissance. Le délai médian jusqu'à la rechute est de 12 mois (écart interquartile [3–24]) dans le groupe standard alors que sur la durée de suivi des patients inclus dans l'étude moins de la moitié des patients du groupe optimisé ont présenté une rechute (Q75= 9 mois).

- sous groupe sans antécédent de prise d'anti-TNF alpha:

On dispose de 50 patients (26 dans le groupe standard et 24 dans le groupe optimisé) pour l'analyse dans ce sous-groupe.



Personnes à risque	M3	M12	M24	M36	M48
Optimisé 80mg	19	6	0	0	0
Standard 40mg	22	16	11	6	0

Figure 7. Délai jusqu'à la rechute chez les patients sans antécédents de traitement par anti-TNF alpha. Courbes de Kaplan-Meier.

L'analyse montre une évolution plus rapide vers la rechute dans le groupe standard que dans le groupe optimisé ($p < 0,0001$, log rank test). Le délai médian jusqu'à la rechute est de 12 mois (écart interquartile [3–18]) dans le groupe standard alors que sur la durée de suivi des patients inclus dans l'étude moins de la moitié des patients du groupe optimisé ont présenté une rechute (Q75=34 mois).

3) TOLERANCE

a) Globale

Globalement le traitement par adalimumab a été bien toléré dans chacun des deux groupes, quelque soit la posologie de départ et qu'il y ait eu besoin ou non d'optimiser la posologie.

En effet il n'y a eu aucun décès et les complications graves, ayant aboutit à une hospitalisation ou à l'arrêt prolongé du traitement, sont peu nombreuses (9 dans le groupe standard et 5 dans le groupe optimisé).

Les complications peu sévères étaient quant à elles plus nombreuses, 53,8 % dans le groupe standard et 41,9 % dans le groupe optimisé, mais n'aboutissaient pas à des modifications de la stratégie thérapeutique, ni à une hospitalisation. La plupart du temps un traitement symptomatique seul, avec parfois décalage de l'injection d'une ou deux semaines, étaient suffisants.

De plus, nous n'avons pas constaté de différence significative concernant la survenue d'effets indésirables dans les deux groupes que ce soit dans l'analyse des complications de tout type ($p=0,278$) ou des complications détaillées.

b) Complications infectieuses

- Dans le groupe standard : 71,8 % des patients n'ont jamais présenté de complication infectieuse, 15,4 % ont eu des complications minimales et 12,8 % des complications sévères.
- Dans le groupe optimisé : 74,4 % des patients n'ont jamais présenté de complication infectieuse, 20,9 % ont eu des complications minimales et 4,7 % des complications sévères ($p=0,3763$).

Les complications sévères observées étaient majoritairement bactériennes :

- 4 sur 5 dans le groupe standard, deux pneumopathies dont une à légionelle, une furonculose diffuse et un abcès périnéal.
- 1 sur 2 dans le groupe optimisé : une pneumopathie.

Nous avons également répertorié deux cas de complications virales graves, à savoir un cas d'encéphalite virale dans le groupe standard et un cas de pneumopathie varicelleuse grave dans le groupe optimisé.

c) Complications dermatologiques

- Dans le groupe standard : 79,5 % des patients n'ont jamais présenté de complication dermatologique, 15,4 % ont eu des complications minimales et 5,1 % des complications sévères.
- Dans le groupe optimisé : 86,1 % des patients n'ont jamais présenté de complication dermatologique, 11,6 % ont eu des complications minimales et 2,3 % des complications sévères ($p=0,7186$).

Les complications dites minimales étaient essentiellement des réactions cutanées locales au niveau des points d'injection.

Les complications dites sévères consistaient en l'apparition ou l'aggravation de psoriasis ou d'eczéma difficiles à contrôler et à traiter, obligeant à une modification ou à l'arrêt du traitement.

d) Complications neurologiques

- Dans le groupe standard : 94,9 % des patients n'ont jamais présenté de complication neurologique, 2,6 % ont eu des complications minimales et 2,5 % des complications sévères.
- Dans le groupe optimisé : 95,3 % des patients n'ont jamais présenté de complication neurologique, 4,7 % ont eu des complications minimales et aucun n'a eu de complication sévère ($p=0,7936$).

Les complications considérées comme minimales étaient de simples paresthésies sans conséquence. Un seul patient dans le groupe standard a présenté une encéphalite virale.

e) Complications rhumatologiques

- Dans le groupe standard : 89,7 % des patients n'ont jamais présenté de complication rhumatologique, 7,7 % ont eu des complications minimales et 2,6 % des complications sévères.
- Dans le groupe optimisé : 88,4 % des patients n'ont jamais présenté de complication rhumatologique, 9,3 % ont eu des complications minimales et 2,3 % des complications sévères ($p=1,0000$).

Les effets indésirables rhumatologiques consistaient en l'apparition d'arthralgies le plus souvent bénignes mais pour les plus sévères il s'agissait de polyarthralgies rebelles et invalidantes.

f) Complications tumorales

- Dans le groupe standard : aucun patient n'a eu de complication tumorale.
- Dans le groupe optimisé : un seul patient a eu une complication tumorale sévère, aboutissant à l'arrêt du traitement. Il s'agissait d'un patient ayant présenté une récurrence de lymphome ($p=1,0000$).

g) Autres complications

Il n'a pas été observé de décompensation cardiaque ni de réactivation de l'hépatopathie virale B.

Evènements indésirables n (%)	Groupe standard (n=39)	Groupe optimisé (n=45)	p
Infectieux :	11 (28,2)	11 (24,4)	0,378
▪ sévères séparés en	5 (12,8)	2 (4,7)	
- bactériens	4 (10,2)	1 (2,3)	
- viraux	1 (2,6)	1 (2,3)	
Rhumatologiques :	4 (10,3)	5 (11,6)	1,000
▪ arthralgies simples	3 (7,7)	4 (9,3)	
▪ polyarthralgies invalidantes	1 (2,6)	1 (2,3)	
Dermatologiques :	8 (20,5)	6 (13,9)	0,719
▪ réaction cutanée locale	6 (15,4)	5 (11,6)	
▪ psoriasis/eczéma invalidants	2 (5,1)	1 (2,3)	
Neurologiques :	2 (5,2)	2 (4,7)	0,793
▪ paresthésies simples	1 (2,6)	2 (4,7)	
▪ encéphalite virale	1 (2,6)	0 (0)	
Tumoraux :	0 (0)	1 (2,3)	1,000
▪ rechute lymphome	0 (0)	1 (2,3)	

Tableau 2. Evènements indésirables survenus dans les deux groupes.

IV. DISCUSSION

L'adalimumab a démontré son efficacité dans l'induction et le maintien de la rémission clinique à un an, chez les patients atteints de maladie de Crohn modérée à sévère (32,43), aussi bien en première ligne de traitement anti-TNF alpha qu'en seconde ligne de traitement (c'est à dire chez des patients qui étaient en perte de réponse ou intolérant à l'infliximab) (43,44). Ces différentes études n'ont toutefois pas mis en évidence de différence significative entre une posologie d'entretien de 40 mg toutes les 2 semaines ou de 40 mg toutes les semaines.

Notre travail démontre pour la première fois l'intérêt d'une optimisation d'emblée d'un traitement par adalimumab chez des patients ayant une maladie de Crohn modérée à sévère, avec une rémission clinique (HBI<4) sans corticoïdes à 3 mois, 6 mois, 9 mois et 1 an qui était significativement supérieure dans le groupe optimisé. Le profil de tolérance était également tout à fait acceptable puisqu'aucun décès n'a été observé et les taux de complications « sévères » (hospitalisation ou arrêt prolongé du traitement) étaient peu nombreux et similaires dans les deux groupes. Les complications non sévères étaient plus fréquentes et correspondaient à ce qui est observée dans la littérature. Comme dans l'essai CHARM (33), où 59% des patients traités par adalimumab (40 mg toutes les deux semaines ou toutes les semaines) ont présenté des effets indésirables, ce profil de tolérance était en accord avec ce qui a pu être décrit chez plus de 150.000 patients traités par adalimumab pour maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante et psoriasis (45,46,47,48,49).

	Rémission		Effets indésirables	
	A 6 mois	A 12 mois	Sévères	Totaux
Notre étude				
Gpe standard	65,8 %	37 %	23 %	77 %
Gpe optimisé	84,6 %	81,3 %	11 %	53,3%
CLASSIC II	-	79%	5%	79 %
CHARM	40 %	36 %	9,2 %	59,4 %
GAIN	35 %	29 %	-	-

Tableau 3. Efficacité et tolérance de l’adalimumab: principales études.

Gpe = groupe

Nos résultats doivent cependant être considérés avec quelques réserves. En effet, les limites de notre travail sont essentiellement liées à son caractère rétrospectif et au faible effectif de patients inclus dans chaque groupe. Tout d’abord, l’évaluation de l’efficacité clinique dans notre travail a reposé sur l’utilisation du HBI, alors que le score classiquement utilisé dans les essais thérapeutique est le CDAI. Il est donc difficile de comparer stricto sensu nos résultats aux données de la littérature mais le CDAI, contrairement au HBI, ne peut pas être utilisé de manière rétrospective, puisqu’il nécessite un recueil prospectif de données cliniques sur les sept jours précédant l’évaluation clinique du patient.

Par ailleurs, les critères de jugement de notre travail ne se sont limités qu’à l’efficacité clinique et à la tolérance du traitement. Il aurait été intéressant d’évaluer l’impact d’une optimisation d’emblée sur la cicatrisation muqueuse (rapidité d’obtention, maintien dans le temps).

En effet, plusieurs études ont récemment permis de mieux situer la place de l'adalimumab en traitement de la maladie de Crohn. Ainsi, l'étude EXTEND (50) est le premier essai contrôlé et randomisé à avoir pour objectif principal la cicatrisation endoscopique. Tous les malades inclus dans cet essai avaient une MC luminale en poussée avec des lésions endoscopiques documentées et ont reçu une induction par adalimumab selon le schéma 160/80. Ils ont été ensuite randomisés à la quatrième semaine pour recevoir soit de l'ADA (40 mg toutes les deux semaines) soit du placebo. Lors de la coloscopie pratiquée à la semaine 12, la disparition de l'ensemble des ulcérations était observée chez 27 % des 61 malades traités par ADA et chez 13 % des 62 ayant reçu le placebo ($p=0,056$). Après 1 an de traitement, 24 % des malades sous ADA avaient une muqueuse cicatrisée, versus aucun sous placebo ($p < 0,001$).

De plus, il est maintenant bien démontré que l'obtention d'une cicatrisation muqueuse est le garant d'un risque de rechute clinique diminué, d'un nombre d'hospitalisations liées à la maladie diminué et enfin d'un moindre recours à la chirurgie (51,52,53).

Dans le suivi des patients inclus dans notre travail, le nombre de données endoscopiques à disposition n'a malheureusement pas permis la réalisation d'analyse comparative entre les 2 groupes (effectif de patients ayant bénéficié d'une endoscopie trop restreint, ou endoscopies réalisées à des moments différents dans le suivi).

Il n'a pas non plus été possible de disposer de données immunologiques et pharmacologiques, d'une part du fait du caractère rétrospectif de notre travail, et d'autre part car ces dosages ne sont pas effectués en routine dans notre centre. Cette analyse aurait pourtant été intéressante, puisque l'on sait que l'apparition d'anticorps anti-infliximab ou anti-adalimumab est l'un des mécanismes à l'origine de la perte de réponse chez les patients bénéficiant d'un traitement anti-TNF alpha (54). L'impact d'une posologie optimisée d'emblée sur l'apparition de ces anticorps n'a jamais été décrite dans la littérature, et mériterait donc d'être évalué.

De plus, des données récentes ont confirmé que des taux sériques résiduels d'infliximab et d'adalimumab élevés étaient associés à la rémission clinique et à la cicatrisation muqueuse au cours des MICI (55,56). L'impact d'une posologie optimisée d'emblée sur ces taux résiduels n'est toutefois pas connu et mériterait d'être évalué.

Enfin, le choix de la dose d'adalimumab dans le groupe optimisé peut aussi être un sujet de discussion, puisqu'aucune étude s'étant intéressée à l'adalimumab dans les MICI n'a évalué cette dose. Rappelons que la posologie d'optimisation classiquement recommandée dans l'AMM (40 mg toutes les semaines) ne repose que sur les résultats des études princeps et qu'il n'y a toutefois pas d'argument scientifique pour penser que cette posologie de 80 mg toutes les 2 semaines serait moins efficace que la dose de 40 mg toutes les semaines. En revanche, l'un des intérêts évidents de la posologie de 80 mg toutes les 2 semaines est de ne pas recourir à une augmentation de la fréquence d'administration du produit, ce qui pourrait améliorer l'observance thérapeutique. En effet, l'observance thérapeutique aux biothérapies au cours des MICI n'est pas parfaite (57), ce qui est problématique lorsque l'on connaît le coût de ces molécules et lorsque l'on sait qu'une bonne observance représente pourtant l'un des facteurs conditionnant la bonne évolution clinique de nos patients.

V. CONCLUSION

En conclusion, notre travail est le premier à démontrer au cours de la maladie de Crohn modérée à sévère, l'intérêt d'un traitement par adalimumab à une posologie d'emblée optimisée à 80 mg toutes les 2 semaines. Cette posologie optimisée, comparativement à la posologie d'entretien classique, permet l'obtention d'une rémission clinique sans corticoïdes significativement supérieure (à court et moyen termes), avec un profil de tolérance similaire.

Compte tenu du bénéfice potentiel de cette stratégie d'optimisation d'emblée, ces résultats mériteraient d'être confirmés par une large étude randomisée, avec évaluation de paramètres cliniques (efficacité, tolérance, qualité de vie, productivité au travail), biologiques, endoscopiques, pharmacodynamiques et médico-économiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sandler RS, Golden AL. Epidemiology of Crohn's Disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 1986;8(2):160-165.
2. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis.* 2013;45(2):89-94.
3. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008;14(7):968-976.
4. Ng SC, Woodrow S, Patel N, Subhani J, Harbord M. Role of genetic and environmental factors in British twins with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012;18(4):725-736.
5. Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, Jahnsen J, Moum B, Sauar J, et al. Clustering in time of familial IBD separates ulcerative colitis from Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009;15(12):1867-1874.
6. Franke A, McGovern DPB, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat. Genet.* 2010;42(12):1118-1125.
7. Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R, et al. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. *Am. J. Gastroenterol.* 2001;96(7):2117-2125.
8. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106(4):563-573.
9. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, Lewis JD. Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2008;103(9):2382-2393.

10. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130(6):1588-1594.
11. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and the management of Crohn's disease : definition and diagnosis. *Gut*. 2006 Mar;55 Suppl 1:i1-15.
12. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A:5-36.
13. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106(1):110-119.
14. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129(3):827-836.
15. D'Incà R, Dal Pont E, Di Leo V, Ferronato A, Fries W, Vettorato MG, et al. Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22(4):429-437.
16. Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, Bitoun A, Panis Y, Valleur P, et al. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. *Am. J. Gastroenterol.* 2002;97(12):3102-3107.
17. Mow WS, Lo SK, Targan SR et al. Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and the management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(1):31-40.
18. Potthast S, Rieber A, Von Tirpitz C, Wruk D, Adler G, Brambs HJ, et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging in Crohn's disease: a comparison. *Eur Radiol* 2002;12(6):1416-1422.

19. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006;23(8):1097-1104.
20. Lutgens MWMD, Vleggaar FP, Schipper MEI, Stokkers PCF, van der Woude CJ, Hommes DW, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57(9):1246-1251.
21. Irving PM, Geary RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007;26(3):313-329.
22. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;98(4):811-818.
23. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1995;123(2):132-142.
24. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000067.
25. Bouhnik Y, Lémann M, Mary JY, Scemama G, Taï R, Matuchansky C, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996;347(8996):215-219.
26. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, et al. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343(8908):1249-1252.
27. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374(9701):1617-25.
28. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease : meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(6):664-53.

29. Targan SL, Hanauer SB, Van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease cA2 study group. *N Engl J Med* 1997;337(15):1029-35.
30. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT 1 randomised trial. *Lancet* 2002;359(9317):1541-9.
31. Serghini M, Haddad W, Jeddi H, Karoui S, Ben Mustapha N, Kallel L, et al. Efficacy and safety of Adalimumab in Crohn's disease. *Tunis Med* 2012;90(2):101-107.
32. Schreiber S, Sandborn WJ. CLASSIC-I study the efficacy of adalimumab. *Gastroenterology* 2006;130(6):1929-1930.
33. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52-65.
34. Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Pollack PF, et al. Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34(3):306-317.
35. Rubin DT, Mulani P, Chao J, Pollack PF, Bensimon AG, Yu AP, et al. Effect of adalimumab on clinical laboratory parameters in patients with Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012;18(5):818-825.
36. Colombel JF, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1308-19.
37. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immunomediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009;68(12):1863-9.
38. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 Crohn's disease patients: results from a single centre cohort. *Gut* 2009;58:492-500.

39. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106(4):674-684.
40. D'Haens GR, Fedorak R, Lémann M, Feagan BG, Kamm MA, Cosnes J, et al. Endpoints for clinical trials evaluating disease modification and structural damage in adults with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009;15(10):1599-1604.
41. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011;17(6):1415-1422.
42. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371(9613):660-667.
43. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease : results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56(9):1232-9.
44. Mannon P, et al. GAIN for loss : adalimumab for infliximab-refractory Crohn disease. *Ann Intern Med* 2007;146(12):888-90.
45. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3279-3289.
46. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumornecrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
47. Sandborn WJ, Hanauer S, Enns R, et al. Maintenance of remission over 1 year in patients with active Crohn's disease treated with adalimumab: results of CLASSIC II, a blinded, placebo-controlled study. *Gut* 2005;54(Suppl VII):A81-A82.
48. Burmester G, Pangan A, Kent JD, Lovell DJ, et al. Adalimumab is safe in global clinical trials in multiple indications and reduced mortality in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl II):181-182.

49. Schiff MH, Burmester GR, Kent JM, et al. Safety analysis of adalimumab in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *AnN Rheum Dis* 2006;65:889-894.
50. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102-11.
51. Baert F, Moortgat L, Van Assche G et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:463-8.
52. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M et al. 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.
53. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-301.
54. West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, et al. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(9):1122-6.
55. Roblin X, Marotte H, Boukhadra N, et al. Les taux sériques d'adalimumab sont associés à une rémission clinique et à une cicatrisation muqueuse au cours des MICI. *JFHOD* 2013.
56. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. L'infliximabémie est associée à une cicatrisation muqueuse dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. *JFHOD* 2013.
57. Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Diseases : A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 (Epub ahead of print).

RESUME

Introduction

Chez les adultes atteints de maladie de Crohn (MC), le schéma posologique d'induction de l'adalimumab (ADA) est de 160 mg à la S0, puis 80 mg à la S2, suivi d'une injection de 40 mg toutes les deux semaines. Toutefois, environ 40 % des patients nécessitent une optimisation thérapeutique et recevront un traitement d'entretien à la posologie de 40 mg par semaine ou 80 mg toutes les deux semaines. Le but de cette étude a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une optimisation systématique du traitement par ADA, comparativement au schéma classique.

Patients et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, basée sur les habitudes de prescription de l'ADA de deux médecins spécialistes des MICI : l'un utilisant la posologie standard (PS : 160 mg à S0, 80 mg à S2 et 40 mg toutes les deux semaines) et l'autre utilisant une posologie d'emblée optimisée (PO : 160 mg à S0, 80 mg à S2 et 80 mg toutes les deux semaines). Les patients traités par ADA pour MC modérée à sévère entre 2007 et 2011 et suivis tous les trois mois ont été étudiés. Les caractéristiques des patients, l'efficacité thérapeutique et la survenue d'effets secondaires ont été répertoriées et comparées. Les résultats sont présentés en pourcentages et médianes ; les comparaisons ont été réalisées à l'aide du test du Chi² pour les variables qualitatives, du test exact de Fischer pour les variables qualitatives sur petit échantillon et du test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Résultats

84 patients (39 dans le groupe PS et 45 dans le groupe PO) ont été analysés. Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient identiques dans les 2 groupes.

30,8 % des patients dans le groupe PS et 28,9 % des patients du groupe PO avait un traitement immunosuppresseur associé. 33,3 % des patients dans le groupe PS était au moins en deuxième ligne d'anti-TNF contre 46,7 % dans le groupe PO.

L'Harvey Bradshaw Index (HBI) moyen à l'initiation était de 11,6 dans le groupe PS et de 10,7 dans le groupe PO.

À 3, 6, 9 et 12 mois, la rémission sans corticoïdes (définie par un HBI<4) était de 66,7 %, 65,8 %, 61,8 % et 37 % dans le groupe PS et de 84,4 %, 84,6 %, 86,5 % et 81,3 % dans le groupe PO (p=0,055 aux mois 3 et 6, p=0,017 au mois 9 et p=0,001 au mois 12). Au cours du suivi, une optimisation thérapeutique était nécessaire chez 64,1 % des patients du groupe PS, contre 13,3 % des patients du groupe PO (p<0,0001). 31 % des patients du groupe PO ont pu voir leur dose diminuée au cours du suivi.

Il n'y avait pas de différence significative concernant la survenue d'effets secondaires tumoraux, dermatologiques, infectieux, rhumatologiques et cutanés entre les deux groupes.

Conclusion

Un traitement d'entretien par ADA à la posologie optimisée d'emblée de 80 mg toutes les deux semaines semble plus efficace et aussi bien toléré qu'un traitement par ADA à la posologie standard de 40 mg toutes les deux semaines chez les patients atteints d'une maladie de Crohn modérée à sévère.

Ces résultats mériteraient d'être confirmés par une large étude contrôlée.

MOTS CLES

Maladies inflammatoires chroniques intestinales, Maladie de Crohn , Adalimumab, Anti-TNF alpha, Optimisation thérapeutique.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qu'il s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de parti ou de classe sociale, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous l'emprise de la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

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