



HAL
open science

Concentrations d'infliximab dans le sang et les selles au cours de la poussée grave de rectocolite hémorragique selon l'existence de signes endoscopiques de gravité : étude cas-témoin PHAKIR

Dorothee Nivet

► To cite this version:

Dorothee Nivet. Concentrations d'infliximab dans le sang et les selles au cours de la poussée grave de rectocolite hémorragique selon l'existence de signes endoscopiques de gravité : étude cas-témoin PHAKIR. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01391104

HAL Id: dumas-01391104

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01391104>

Submitted on 2 Nov 2016

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 BORDEAUX SEGALEN
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 2016

THESE N° 3108

THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
MEDECINE
SPECIALITE HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

Présentée et soutenue publiquement par
Dorothée Nivet
née le 15 février 1988 à Nouméa

Le 12 octobre 2016

**Concentrations d'infliximab dans le sang et les selles
au cours de la poussée grave de rectocolite
hémorragique selon l'existence de signes
endoscopiques de gravité :
étude cas-témoin PHAKIR**

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Florian Poullenot, PH

Rapporteur : Monsieur le Professeur Guillaume Bouguen, PU-PH

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur David Laharie, PU-PH	Président du jury
Monsieur le Professeur Xavier Roblin, PU-PH	Juge
Monsieur le Professeur Frank Zerbib, PU-PH	Juge
Monsieur le Docteur Edouard Chabrun, PH	Juge

Remerciements :

Au président du jury

Monsieur le Professeur David Laharie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Vous m'avez encadrée depuis mon premier stage d'interne et transmis votre passion pour la gastroentérologie et les MICI, trouvez ici le témoignage de mon admiration, de ma reconnaissance et de ma gratitude pour votre aide au cours de tout mon internat ainsi que pour votre soutien dans la réalisation de ce travail.

A mon directeur de thèse

Monsieur le Docteur Florian Poullenot

Merci de m'avoir aidé dans ce travail depuis le début, en sachant si bien manier « cette pression douce mais constante ». Merci pour ta bienveillance permanente et tes encouragements, tes blagues et imitations qui permettent de se détendre un peu dans les moments les plus tendus. Trouve ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

A mon rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Guillaume Bouguen

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail. Que votre expertise dans le domaine des maladies inflammatoires intestinales ait pu enrichir ce travail est un grand honneur. Veuillez trouver ici la marque de ma reconnaissance et de mon respect.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Xavier Roblin

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci de m'avoir aidé pour la réalisation de ce travail et de m'avoir accueilli lors de ma venue à Saint Etienne. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Frank Zerbib

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Mon passage dans votre service m'a profondément marquée et m'a fait évoluer. Travailler avec vous m'a permis d'avancer et de me remettre en question. Je garderai en mémoire vos conseils de fin de stage et la formule que vous m'avez si souvent répétée : « on ne trouve que ce qu'on cherche et on ne cherche que ce qu'on connaît ». Veuillez trouver ici un témoignage de ma sincère admiration et de ma reconnaissance.

Monsieur le Docteur Edouard Chabrun

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse. J'admire ta façon de t'impliquer auprès de tes patients. Je n'ai pas eu la chance de te voir souvent œuvrer en endoscopie mais je suis admirative de ton travail. Tu trouveras ici un témoignage de toute ma reconnaissance.

Aux personnes qui ont permis la réalisation de ce travail

A vous Professeur Paul qui avez permis la réalisation de cette étude et avez réalisé tous les dosages plasmatiques et fécaux, merci pour votre implication et votre aide.

A l'équipe de recherche clinique de Haut Lévêque qui m'a relayé lors de mon départ en Nouvelle Calédonie avec pensée tout particulière pour Sylvie qui m'a énormément aidé et soutenue pour ce travail, et que j'appréciais pour ces qualités humaines et sa sympathie.

Aux infirmières du B2 et du C3 qui ont réalisé les prélèvements, et aux internes qui ont pensé à les prescrire! Merci à tous (Penser PHAKIR !)

A l'équipe du C3

Au Docteur Clément Subtil, pour m'avoir mise en confiance dès le premier jour et pour ta bonne humeur quotidienne.

Au Docteur Julie Chapuis, merci pour ton encadrement exceptionnel lors de mon premier stage et de ta disponibilité lors de mes nombreux appels au secours...

A toute l'équipe soignante qui m'a accueilli et m'a guidé avec patience au cours de mon premier semestre, le tout avec bonne humeur.

A mes deux co-internes : Chacha ma grande sœur de gastro qui me guide encore aujourd'hui et que je ne pourrais jamais assez remercier pour toute son aide, et à Pierre, qui a su me faire relativiser les situations difficiles grâce à son humour décapant.

A l'équipe de l'Unité 13

Au Professeur Jean-Frédéric Blanc, merci pour vos enseignements si précieux, souvent dispensés lors de vos contre visites rassurantes (grâce à votre calme légendaire) mais aussi très drôles.

Au Docteur Pierre-Henri Bernard, pour nous transmettre votre passion de l'hépatologie et par le biais de votre humour et vos mimiques sans égales

A mes co-internes de l'époque : Laure, Vincent, Anne Charlotte et Thomas. Pour tous les moments passés ensemble lors de cet été laborieux et pour avoir supporté mon « petit côté bordelique » qui a un peu envahi le bureau de l'U13 ...

Un merci particulier à Laure qui a rebaptisé ma thèse l'étude PHALIK dans quelques courriers lors de son passage au C3, ce qui m'a permis de retrouver le sourire lors de recueils de données longs et tardifs !

A l'équipe de Pau

Aux Docteurs Ramutcho Arotcarena, Barbara Bonnefoy, Philippe Berthelemy, Juliette Thauray, Mireille Simon et Fouad Chelbabi. Merci pour ce semestre fabuleux avec vos personnalités si différentes et si complémentaires. Merci de m'avoir appris à faire mes premières endoscopies avec une patience sans limite. Merci pour vos enseignements, votre bonne humeur et votre esprit d'équipe. A l'équipe soignante et à Thomas, mon co-interne, avec qui nous avons partagé quelques bons fou-rires.

Au service de radiologie digestive de Haut Lévêque

Merci aux Docteurs Christophe Cassinotto, Bruno Lapuyade, Delphine Gaye et Amaury Mouries, ainsi qu'à tous les manipulateurs radio et tous les aides-soignants du service. Merci de m'avoir accueillie et enseigné votre discipline. Merci aussi pour votre sincère gentillesse et votre humour. Un grand merci à mes co-internes Sophie, Fanny et Isabelle avec qui nous avons comploté à coup de gâteaux Hello Kitty. Je redoute toujours de recevoir un texto pour m'annoncer que j'ai monté sur l'échelle de Ray Charles...

A l'équipe d'endoscopie de Haut Lévêque :

Merci à vous tous pour votre patience et votre aide dans mon apprentissage de l'endoscopie et vos présences plus qu'utiles lors de mes quelques endoscopies à l'optique en solo !

A l'équipe du B3

Au Professeur Victor de Ledinghen, merci pour vos enseignements cliniques et votre rigueur scientifique. Veuillez trouver ici l'expression de mon admiration.

Aux Docteurs Faiza Chermak, Julien Vergniol, Jean Baptiste Hiriart et Eric Terrebonne qui m'ont permis d'énormément apprendre en hépatologie et en cancérologie. Travailler avec vous pendant six mois a été un vrai plaisir et une découverte.

A toute l'équipe soignante, pour votre gentillesse et votre humanité spécialement au cours des situations difficiles du B3. Merci pour les bons moments passés avec vous, à l'hôpital comme en dehors.

A mes deux co-internes de folie : Fatou et Matou la semoule (désolé je n'ai pas pu m'en empêcher !). Tellement de bons souvenirs lors de ce stage, tellement de fous rires, tellement de crises de nerfs, tellement d'événements inattendus...

A l'équipe de gastroentérologie du CHT :

Aux Docteurs Laurent Azière, Bernard Genelle et Tristan Derrycke. Merci de m'avoir accueillie dans le service et de m'avoir manifesté votre confiance. Merci à toute l'équipe paramédicale du service et des endoscopies et à notre cadre Laurence, je pense que vous savez à quel point je vous ai tous appréciés. Je suis très heureuse et honorée de pouvoir revenir travailler dans votre équipe au terme de mon assistantat.

A l'équipe du 2^e étage de Bergonié :

Merci au Docteur Marianne Fonck, au Professeur Dominique Béchade, au Docteur Yves Bécouarn de m'avoir accueillie pour ce dernier semestre et m'avoir permis de renforcer mes connaissances en cancérologie digestive.

Merci au Docteur Anne Floquet et au Docteur Camille Chakiba de m'avoir enseigné les bases de la cancérologie gynécologique.

Merci au Docteur Nathalie Le Gall pour sa présence et sa disponibilité au cours de ce dernier semestre.

Merci à mes deux co-internes Coriolan et Clothilde qui ont subi de plein fouet mon stress avant la fin de la thèse et m'ont énormément soutenu.

Et merci à toute l'équipe d'être aussi sympa et de nous intégrer si facilement !

A l'équipe de gastroentérologie de l'hôpital Tenon

De m'avoir permis de découvrir cette spécialité dans toute sa diversité et de me l'avoir fait apprécier, ce à quoi je ne m'attendais pas du tout en débutant le stage...

A l'équipe de Bayonne, qui me fait l'honneur de m'accueillir pour mes deux ans d'assistantat !

A mes amis :

A Hélène, ma petite sœur de gastro, qui a su me rappeler à l'ordre lorsque mes affaires s'empilaient trop au C3 (piles de dossiers et tasses de café, au hasard) et qui surtout m'a bien aidé dans la dernière ligne droite de la thèse.

A tous les internes et CCA de gastro que je n'ai pas cités, pour tous les bons moments passés ensemble et pour notre esprit solidaire dans cette spécialité.

A Isaure, ma super coloc, qui m'a permis de découvrir l'œuvre du groupe Niagara ainsi que le scandale du manque de handisport sur les chaînes France Télévision : le combat continu.

A Gebo, Graz, Kilia, Manu et Emélie, grâce à qui je garde un très bon souvenir de mes années parisiennes. Notre arrivée ensemble à Paris en 2007 nous a soudés. J'ai hâte de vous retrouver toutes lorsque je rentrerai !

A Pierre, le seul vrai parisien que j'ai réussi à adopter ! J'espère que notre amitié saura durer encore longtemps malgré tout le mal que je me donne pour m'éloigner progressivement de Paris ...

A Aurel, mes études de médecine et mon absence prolongée du caillou n'ont pas réussi à défaire cette amitié qui nous unit depuis la 6^e, je pense sincèrement que rien ne le pourra.

Et bien sûr à Emilie et Heloïse, la crazy french team, et à Hadrien! Pour tous les souvenirs que nous avons en communs et tous les prochains voyages que nous ferons ensemble !

A ma famille :

A mes relecteurs principaux, mon père et ma mère, merci d'avoir su dénicher les fautes d'orthographe, de grammaire et de mise en page de cette thèse tout cela avec des délais à chaque fois assez serrés... Merci de m'avoir aidé depuis le début de mes études de médecine et de m'avoir apporté un soutien sans faille lors des moments difficiles si loin de la maison. Merci pour tout ce que vous faites encore pour moi.

A mes frères et sœur : Laurence, Marc et Damien, et leurs conjoints Jocelyn et Dorothée
Merci d'avoir toujours écouté mes doutes et de m'avoir accompagnées au long de mes études. Vous retrouver tous les ans en Calédonie était pour moi une bouffée d'oxygène.
Plus particulièrement merci à Damien, à qui parfois j'ai demandé quelques menus services au cours des derniers mois... Merci pour ton soutien et ta patience à toute épreuve. Merci pour toute l'aide que tu m'as apportée pour ce travail mais aussi pour tout le reste. Je ne fais pas la liste, ça risque d'être plus long que la thèse.

A mes neveux et nièces : Lola, Zoé, Ninon, Lou, Alix et Hector (autrement appelés Monster-killer lolate, zézé, dindon, loutre/loïc, titi et boulou). Je tenais à ce que vos surnoms ridicules soit cités dans ce travail.

A ma tante Christine, mon oncle Bernard, mes cousines Mathilde et Pauline et à Fred. Vous m'avez accueillie à de nombreuses reprises chez vous et avez toujours été un soutien sans faille depuis mon arrivée en France, me permettant de vivre des Noël heureux même loin de chez moi, ou m'accueillant avec mes copines et nos 150 kg de livres pour des séances de révision intensive pré-ECN. Je n'oublierai jamais toute l'aide que vous m'avez apportée.

A ma tante Marie-Ange, mon oncle Didier, Guillaume et Camille, merci d'avoir été présents pour moi au cours de ces années.

Ce travail de thèse est dédié à Blanquette, à qui je passe le relai et garde la place bien au chaud.

Serment d'Hippocrate :

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Sommaire

Liste des abréviations :	18
I. Intérêts et enjeux de l'étude comparative des concentrations d'infliximab dans le sang et dans les selles au cours des poussées sévères de rectocolite hémorragique (RCH)	19
II. La rectocolite hémorragique	21
A. Epidémiologie	21
1. En Europe	21
2. En France	21
B. Bases physiopathologiques	21
1. Génétique et RCH	22
2. Microbiote et RCH	23
3. Facteurs environnementaux et RCH	24
4. Réponse inflammatoire muqueuse au cours de la RCH	26
C. Histoire naturelle de la RCH	27
1. Evolution anatomique	27
2. Evolution clinique	28
D. Diagnostic et aspects cliniques de la RCH	29
1. Critères diagnostiques initiaux de la RCH	29
2. Diagnostics différentiels	30
3. L'activité de la maladie	31
4. Le cas particulier de la colite aiguë grave	32

5. Les manifestations extra-digestives au cours de la RCH.....	33
E. Examens complémentaires au cours de la RCH.....	34
1. Biologie	34
2. Examens radiologiques	35
3. Endoscopie.....	35
F. Scores utilisés en pratique courante	38
1. Score Mayo UC-DAI	38
2. Score endoscopique UCEIS.....	38
3. Score de Lichtiger et Truelove	39
G. Traitements au cours de la RCH (hors IFX)	39
1. Les salicylés	39
2. Les corticoïdes.....	40
3. Les immunosuppresseurs.....	42
4. Les biothérapies	45
5. Chirurgie.....	47
III. L'infliximab.....	48
A. Généralités.....	48
1. Le TNF alpha.....	48
2. L'infliximab.....	49
B. Indication et efficacité au cours de la RCH	49
C. Modalités d'administration	50
D. Effets indésirables et tolérance.....	51

1. Infections opportunistes	51
2. Effets cutanés.....	51
3. Effets rhumatologiques.....	52
4. Effets neurologiques	52
5. Risque néoplasique	52
6. Réaction allergique	53
E. Mesures préventives.....	53
IV. Données actuelles sur le dosage de l’infliximab	54
A. Dosage du taux plasmatique d’IFX et des anticorps anti-IFX.....	54
1. Technique ELISA	54
2. Technique Human Mobility Shift Assay.....	57
3. Technique radio immuno assay.....	58
B. Utilisation des données en pratique clinique	58
C. Particularité dans les formes sévères, état des connaissances actuelles :	60
D. Données sur les dosages fécaux d’IFX	62
1. Technique.....	62
2. Données cliniques :	62
V. L’étude	65
A. Hypothèses de la recherche	65
B. Justification des choix méthodologiques	65
C. Objectifs de la recherche	66
1. Objectif principal.....	66

2. Objectifs secondaires	66
D. Conception de la recherche	67
E. Critères d'éligibilité	67
1. Critères d'inclusion.....	67
2. Critères de non inclusion.....	68
3. Définition des cas	68
4. Définition des témoins	69
5. Remarque sur les traitements associés à l'inclusion	69
6. Modalités d'identification des sujets	69
F. Procédures de la recherche.....	69
1. Recueil des données.....	69
2. Déroulement de l'étude	72
3. Stockage des échantillons et envoi pour analyse	73
4. Modalités d'administration des traitements.....	73
5. Situation particulière.....	75
G. Critères d'évaluation.....	77
1. Critère d'évaluation principal.....	77
2. Critères d'évaluation secondaires	77
H. Déroulement de la recherche	79
1. Calendrier de la recherche	79
2. Information des personnes concernées	79
3. Collection d'échantillons biologiques.....	79

I. Aspects statistiques.....	80
1. Calcul de la taille d'étude	80
2. Méthodes statistiques employées	81
VI. Résultats.....	82
A. Données à l'inclusion	82
1. Caractéristiques démographiques des patients	82
2. Caractéristiques des MICI.....	84
3. Traitements antérieurs à l'inclusion.....	86
4. Caractéristiques clinico-biologiques des poussées à l'inclusion	86
5. Endoscopie à l'inclusion	89
B. Traitements après l'inclusion	91
C. Données pharmacologiques.....	92
1. Pré inclusion.....	92
2. Jour n°1	92
3. Jour n° 2	93
4. Autres jours.....	94
D. Interprétation des données pharmacologiques	96
1. Les SEG sont-ils associés à la présence d'IFX dans les selles au cours des deux premiers jours ? ...	96
2. Les signes endoscopiques de gravité sont-ils associés à une infliximabémie plus basse à J1 ?	98
3. Les signes endoscopiques de gravité sont-ils associés à une infliximabémie plus basse à J2 ?	98
4. La présence fécale d'IFX est-elle associée à un taux sérique d'IFX plus bas à J1 ou J2 ?	99
E. Données sur le pronostic.....	99

1. Existe-t-il une association entre la présence fécale d'IFX et la réponse clinique à J7 ?	99
2. Existe-t-il une association entre la présence fécale d'IFX et le taux de colectomie à J30 ; à J90 ?	101
3. Existe-t-il une association entre la présence fécale d'IFX et la rémission clinique et endoscopique à J98 ?	101
4. Existe-t-il une association entre la présence de SEG et la réponse clinique à J7 ?	102
5. Existe-t-il une association entre la présence de SEG et le taux de colectomie à J30 ?	102
6. Existe-t-il une association entre la présence de SEG et la réponse clinique et endoscopique à J98 ?	103
F. Données biologiques	103
1. Existe-t-il une association entre la présence fécale d'IFX et le taux initial de CRP ?	103
2. Existe-t-il une association entre la présence fécale d'IFX et le taux initial d'albumine ?	103
3. Existe-t-il une association entre les SEG et le taux initial d'albumine ?	104
VII. Discussion	105
VIII. Conclusion	110
IX. Bibliographie	111

Liste des abréviations :

5-ASA : 5 amino-salicylés

6-MP : 6-mercaptopurine

ASP : abdomen sans préparation

AZA : azathioprine

BMI : body mass index

CAG : colite aiguë grave

CMV : cytomégalovirus

CSP : cholangite sclérosante primitive

GETAID : groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif

IFX : infliximab

MC : maladie de Crohn

MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale

MTX : methotrexate

NFS : numération formule sanguine

OR : odds ratio

RCH : rectocolite hémorragique

SEG : signes endoscopiques de gravité

SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

TNF : tumor necrosis factor

TRI : taux résiduel d'IFX

I. Intérêts et enjeux de l'étude comparative des concentrations d'infliximab dans le sang et dans les selles au cours des poussées sévères de rectocolite hémorragique (RCH)

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) se caractérisant par des formes multiples, pouvant aller d'une symptomatologie fruste à une forme sévère engageant le pronostic vital, la colite aiguë grave (CAG). Il existe également des formes dites réfractaires, ne répondant pas à la définition de la CAG, mais qui, par leur résistance aux traitements successifs, revêtent un caractère de sévérité. Ces formes sévères sont susceptibles d'imposer le recours à la classe des anti-TNF alpha (tumor necrosis factor) qui comprend trois molécules utilisables dans la RCH: l'infliximab (IFX)¹, le golimumab² et l'adalimumab (ADA)^{3,4}.

Dans les formes réfractaires et dans le cas particulier de la CAG cortico-résistante, il existe un sous-groupe de patients pour lequel est constaté un échappement précoce (ou une réponse partielle) malgré un traitement d'induction par IFX conduit selon le schéma habituel, soit 5 mg/kg aux semaines 0, 2 puis 6^{5,6}. Cette situation constitue la plupart du temps une impasse thérapeutique pouvant conduire à une colectomie en urgence.

Plusieurs études suggèrent que l'efficacité de l'IFX est inversement corrélée à la sévérité de la maladie⁷. L'intérêt d'une intensification thérapeutique avec optimisation des doses d'IFX dans ces formes particulières a été peu étudié. Seule une série rétrospective⁸ a montré

l'intérêt de la réalisation d'un schéma intensifié d'administration de l'IFX pour diminuer le taux de colectomie dans les CAG cortico-résistantes.

La compréhension de la pharmacocinétique de l'IFX dans les formes sévères de RCH constitue ainsi un enjeu de taille, et ce notamment lors de l'introduction du traitement. S'il est établi que des taux sériques élevés d'IFX sont associés à une bonne réponse au traitement⁹ et à la cicatrisation muqueuse¹⁰, les mécanismes expliquant que certains patients aient des taux très bas à l'induction restent inconnus.

Récemment, la mise en avant d'une fuite fécale d'IFX dans les formes sévères de RCH¹¹ suggère une augmentation de la clairance de la molécule et pourrait expliquer la perte de réponse rapide observée chez certains patients. Néanmoins, la corrélation entre taux plasmatiques et taux fécaux n'a jamais été étudiée.

Le sujet de ce travail est de déterminer s'il existe une corrélation entre la présence de signes endoscopiques de gravité (SEG) dans les formes sévères de RCH et les taux d'IFX qu'ils soient plasmatiques ou fécaux, l'hypothèse étant que les lésions endoscopiques les plus sévères soient à l'origine d'une excrétion fécale du médicament plus élevée.

II. La rectocolite hémorragique

A. *Epidémiologie*

1. En Europe

L'incidence de la RCH est comprise entre 4 à 16 cas pour 100 000 habitants ; ce qui correspond, à l'échelle de la communauté européenne, à des chiffres de 20 000 à 80 000 nouveaux cas par an¹².

La prévalence de la RCH est quant à elle estimée en Europe entre 21.4 et 294 cas pour 100 000 habitants, soit près de 1.4 million de patients atteints de RCH¹².

2. En France

Selon le registre EPIMAD¹³, qui recueille l'ensemble des cas incidents de la région Nord-Ouest depuis 1988, l'incidence moyenne de la RCH entre 1997 et 2007 est de 4.1 cas pour 100 000 habitants. Cette incidence est en diminution en France, dans les deux sexes et dans tous les départements.

Il existe une prédominance masculine ; la tranche d'âge d'apparition la plus fréquente est 30-40 ans.

B. *Bases physiopathologiques*

La RCH est une maladie complexe et multifactorielle avec notamment des facteurs de risques génétiques et environnementaux.

1. Génétique et RCH

Un argument plaidant pour une prédisposition génétique à la RCH est l'existence d'agrégations familiales de cas¹⁴, bien que celles-ci soient moins fréquentes qu'au cours de la maladie de Crohn. On estime qu'environ 6 % des patients atteints de RCH ont un ou plusieurs parents atteints de RCH. Il existe une concordance de 6 à 19 % chez les jumeaux monozygotes, et de 0 à 3 % chez les dizygotes. Le risque pour un apparenté du 1^{er} degré est de 1 % et décroît très vite en s'éloignant du cas index. Il peut exister au sein d'une même famille des cas de RCH et de MC, mais le plus souvent, les parents sont atteints de la même maladie.

La RCH est également plus fréquente chez les patients présentant des pathologies pour lesquelles une prédisposition génétique est admise : cholangite sclérosante¹⁵, spondylarthrite ankylosante, maladie cœliaque ou sclérose en plaque.

Il existe un très grand nombre de gènes candidats^{16, 17} entrant en jeu dans la physiopathologie de la RCH, mais aucun gène à effet fort n'a été identifié malgré de nombreuses études. Plus de 150 gènes de prédisposition aux MICI ont été découverts au cours d'études reposant sur le séquençage du génome entier, mais la grande majorité de ces gènes ont un impact individuel minime.

2. Microbiote et RCH

a) Généralité sur le microbiote

Le microbiote intestinal d'un adulte est composé de l'ordre d'un millier d'espèces bactériennes différentes, avec une densité bactérienne maximale dans le colon distal où il existe entre 10^{11} et 10^{12} bactéries par gramme de contenu.

La grande majorité des bactéries intestinales appartiennent à trois Phyla bactériens : Firmicutes, Bacteroidetes et Actinobacteria, chacun comportant plusieurs espèces bactériennes.

D'un individu à l'autre, le microbiote possède des caractéristiques très conservées en termes de composition au niveau des Phyla et des grands groupes phylogénétiques. Néanmoins, il peut exister une grande variabilité inter-individuelle au niveau des espèces avec la présence de nombreuses espèces sujet-spécifiques. Ces données suggèrent que le microbiote d'un individu lui est propre en termes de composition, mais avec une redondance fonctionnelle.

Les fonctions du microbiote sont multiples :

- fonction de protection et de barrière
- métabolisme des glucides, des lipides, des protéines et des gaz
- fonction immunitaire

b) Déséquilibre au cours de la RCH

En comparant le microbiote de sujets sains à celui de sujets atteints de MICI, il a été mis en évidence une dysbiose^{18, 19} chez ceux-ci, avec une diminution de la biodiversité et une

faible stabilité. Les changements les plus reconnus sont une diminution de la représentation des bactéries du Phyla des Firmicutes et une augmentation des entérobactéries.

Au cours de la RCH plus spécifiquement, de nombreuses études rapportent une augmentation de la densité des bactéries sulfato-réductrices qui pourraient être impliquées dans la pathogenèse de la RCH²⁰ par leur capacité à générer des sulfures. En effet, les taux de sulfures fécaux sont bien plus importants chez les patients atteints de RCH que chez les témoins sains.

Cette dysbiose induit un déséquilibre entre les bactéries pro- et anti-inflammatoires, avec des conséquences fonctionnelles possibles telles que la détérioration et l'amplification de la boucle inflammatoire.

3. Facteurs environnementaux et RCH

L'influence de facteurs environnementaux est indéniable en ce qui concerne les MICI.

L'importance de ces facteurs est suggérée par plusieurs points :

- l'absence de concordance parfaite pour le même type de MICI chez les jumeaux monozygotes
- le sur-risque de MICI pour les conjoints de patients après plusieurs années de vie commune
- l'incidence des MICI comparable chez les migrants à leur population d'accueil dès la seconde génération

Le facteur environnemental le plus important est le tabagisme, qui, au cours de la RCH, a un effet protecteur : l'extension de la maladie vers le colon proximal est moins

fréquente, la fréquence des poussées est plus faible et le recours à la corticothérapie ou à la colectomie est moindre. L'arrêt de l'intoxication aggrave la maladie et sa reprise l'améliore. De plus, l'incidence de la RCH est moindre chez les patients fumeurs qui ont 2.5 fois moins de risque de développer une RCH^{21, 22}.

Le deuxième facteur environnemental le mieux étudié est l'appendicectomie^{23, 24}. Selon une méta-analyse portant sur près de 3000 patients atteints de RCH, le risque de survenue d'une RCH est réduit de 70 % en cas d'appendicectomie. L'effet protecteur de cette intervention est d'autant plus important que celle-ci est réalisée avant 20 ans et/ou pour une appendicite aiguë. Une fois la RCH déclarée, un antécédent d'appendicectomie est associé à une évolution moins grave et à un plus faible taux de colectomie. En revanche, l'intérêt d'une appendicectomie dans le but de réguler une RCH n'a pas été prouvé.

Les facteurs alimentaires ont également été incriminés au cours des MICI : la consommation de saccharose semble associée à une augmentation de la survenue de RCH (bien que cela soit moins fréquemment retrouvé que pour la MC). Néanmoins, la modification du régime alimentaire et notamment la diminution des apports en saccharose après le diagnostic de RCH n'a pas démontré d'efficacité dans la diminution de la fréquence de survenue ou la sévérité des poussées²⁵.

Concernant les facteurs médicamenteux, la contraception orale²⁶, notamment par œstrogènes, pourrait accroître le risque de RCH tout comme l'hormonothérapie substitutive post ménopause. Un risque accru de poussée existe également en cas de prise d'AINS, selon plusieurs études cas-témoins, mais s'il existe, ce risque est faible et un traitement de courte durée n'est pas contre indiqué.

Enfin, le dernier facteur environnemental à aborder, et qui est certainement le plus souvent rapporté par les patients est le stress. Toutefois, il n'a jamais été démontré d'effet délétère d'un éventuel stress sur la survenue ou l'évolution d'une RCH^{27, 28}.

4. Réponse inflammatoire muqueuse au cours de la RCH

La RCH est donc une pathologie survenant chez un sujet génétiquement prédisposé à la faveur de l'exposition à des facteurs environnementaux et à d'un déséquilibre de son microbiote. Il survient alors une dérégulation de la réponse inflammatoire de la muqueuse envers la flore intestinale, entraînant une cascade de mécanismes.

Le premier mécanisme est l'activation de cellules résidentes dans la muqueuse entraînant la mise en œuvre de voies de transduction²⁹ à l'origine de la production de médiateurs pro-inflammatoires, cytokines et chimiokines dont le TNFalpha³⁰. Le deuxième mécanisme est le recrutement de cellules sanguines inflammatoires via la sur-expression de molécules d'adhésion.

Cet ensemble entraîne l'infiltration de la muqueuse intestinale par des cellules pro-inflammatoires activées. La chronicité de l'inflammation sera quant à elle favorisée par l'inhibition de l'apoptose³¹ au sein de la muqueuse intestinale. La compréhension des mécanismes mis en jeu dans la réponse inflammatoire muqueuse est à l'origine du développement des thérapeutiques dont l'infliximab, qui est un anti TNF alpha.

C. Histoire naturelle de la RCH

La RCH est une maladie chronique inflammatoire, évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission, de gravité variable d'un patient à l'autre et, chez un même patient, d'une poussée à l'autre. Elle touche exclusivement le rectum et le colon, de manière rétrograde et continue, c'est à dire sans intervalle de muqueuse saine.

1. Evolution anatomique

a) Aspect lésionnel

En cas de poussée, les lésions sont d'abord superficielles, localisées à la muqueuse qui devient érythémateuse, dépolie, granitée, de façon continue et homogène, puis au sein de cette muqueuse malade peuvent apparaître des ulcérations plus ou moins larges pouvant éventuellement devenir creusantes.

b) Extension de la maladie

Les trois formes décrites sont : les RCH dites distales, ne dépassant pas le rectum, les RCH gauches ne dépassant pas l'angle colique gauche et les RCH pancoliques allant au-delà³⁴.

Le suivi de patients ayant au moment du diagnostic une atteinte purement distale montre que la maladie s'étend vers l'amont dans près d'un cas sur deux après 20 ans d'évolution. Cette extension vers l'amont est d'autant plus fréquente que les lésions initiales sont déjà étendues en amont de la charnière recto-sigmoïdienne. Une atteinte pancolique,

sans intervalle de muqueuse saine, est observée dès la première coloscopie chez un quart des patients, mais touche près d'un patient sur deux après 20 ans d'évolution³⁵.

2. Evolution clinique

La RCH évolue habituellement sous forme de poussées entrecoupées de période de rémission qui peuvent parfois être longues³⁴. L'intensité d'une poussée et la réponse au traitement sont des paramètres variables et peu prévisibles. Dans environ 10 % des cas, la maladie évolue d'emblée selon un mode continu, chronique actif, sans rémission.

Une autre possibilité évolutive imprévisible est le développement d'une poussée grave, observée chez 20 à 25 % des malades, et cause principale de colectomie dans les premières années de la maladie³⁶.

Les études de cohorte ont montré que l'évolutivité de la RCH tend plutôt à diminuer au cours des années, diminution en partie liée à l'exclusion progressive des malades opérés. La probabilité de rechute dans l'année qui suit une poussée est plus élevée au début de la maladie, de l'ordre de 50 %, puis diminue pour atteindre 10 à 15 % après 10 ans d'évolution³⁶.

La survie des patients ayant une RCH n'est pas globalement différente de celle de la population générale. On note toutefois une légère surmortalité initiale, dans l'année qui suit le diagnostic. Celle-ci est liée aux formes graves et fulminantes et aux décès péri-opératoires. De plus il existe une augmentation des cancers digestifs et des affections hépatobiliaires dans cette population. Par contre on note une diminution des affections pulmonaires et cardiovasculaires liées au tabac du fait de la plus faible proportion de fumeurs chez les patients atteints de RCH³⁸.

D. Diagnostic et aspects cliniques de la RCH

1. Critères diagnostiques initiaux de la RCH

a) Critères cliniques

Le diagnostic de RCH doit être évoqué devant toute diarrhée prolongée, surtout hémorragique, et devant tout syndrome dysentérique, même incomplet (évacuations afécales hémorragiques ou glaireuses accompagnant des selles par ailleurs normales). La RCH peut également se présenter sous la forme d'une modification récente du transit associée à une altération de l'état général et/ou une carence martiale et/ou un syndrome inflammatoire inexpliqués³⁴.

Par ailleurs, tout diagnostic de cholangite sclérosante doit amener à recherche d'une RCH pauci ou asymptomatique, de même qu'un érythème noueux³⁴

b) Critères endoscopiques

En cas de suspicion de RCH, il y a indication à la réalisation d'une coloscopie totale avec iléoscopie et biopsies étagées, afin de rechercher des signes endoscopiques évocateurs. Comme évoqué ci-avant (paragraphe II-C-1-b), l'atteinte endoscopique caractéristique de la RCH est une atteinte continue débutant dès le bas rectum et s'étendant de façon rétrograde sans intervalle de muqueuse saine, jusqu'à une limite le plus souvent abrupte. Un foyer d'inflammation macroscopique péri appendiculaire isolé est classique et ne remet pas en cause le diagnostic³⁴. Il existe un érythème muqueux avec une muqueuse rouge, granitée, fragile, saignant au contact de l'endoscope, ainsi qu'une disparition de la trame vasculaire, la présence d'érosions et/ou d'ulcérations. L'iléoscopie doit être normale.

c) Critères histologiques

Histologiquement, les lésions les plus évocatrices de MICI au niveau colique sont d'une part les bifurcations et distorsions glandulaires et, d'autre part, l'infiltrat surtout lympho-plasmocytaire du chorion éloignant la musculaire muqueuse du fond des cryptes (un infiltrat à polynucléaires neutrophiles peut être présent en cas de colite infectieuse). Les signes histologiques plus évocateurs de RCH³⁹ (par rapport à une MC) sont :

- une forte déplétion en mucus
- une diminution nette de la densité cryptique
- une distorsion sévère des cryptes
- une surface muqueuse franchement villoseuse

2. Diagnostics différentiels

La plupart des RCH se révélant par un syndrome dysentérique, la colite infectieuse bactérienne est le premier diagnostic différentiel à évoquer, d'autant plus que l'aspect endoscopique peut être trompeur. Des coprocultures doivent systématiquement être réalisées dans ce contexte, avec recherche de *Clostridium difficile* toxigène, ainsi qu'une rectosigmoïdoscopie souple avec réalisation de biopsies pour analyses histologique, bactériologique et virologique.

La colite à cytomégalovirus (CMV) est un diagnostic différentiel classique et souvent difficile à établir, en particulier chez le patient immunodéprimé.

Le diagnostic différentiel avec une maladie de Crohn colique n'est pas toujours évident. Rappelons en outre qu'une proportion de RCH authentiques développe secondairement des lésions ano-périnéales ou de l'intestin grêle conduisant au diagnostic

secondaire de maladie de Crohn. Cette éventualité a été chiffrée de l'ordre de 10 % après 25 ans d'évolution.

3. L'activité de la maladie

La RCH peut être définie en fonction de son activité, c'est-à-dire en se fondant sur la présence ou non d'une poussée et de la gravité de celle-ci. Le consensus ECCO³⁴ définit ainsi les termes de rémission, d'activité faible, modérée et sévère (Figure 1). Ceux-ci ne font pas référence à l'efficacité des traitements mais aux paramètres cliniques et biologiques de la maladie :

Poussée	Légère	Modérée	Sévère
Nombre d'évacuations sanglantes par jour	<4	4 ou 5	>5
Température vespérale (°C)	<37.5	37.5 à 37.8	>37.8
Fréquence cardiaque (battements par minute)	<90	90 ou moins	>90
Taux d'hémoglobine	>11.5	10.5 ou plus	<10.5
Vitesse de sédimentation	<20	30 ou moins	>30

Figure 1 : Critères de Truelove et Witt

La rémission est définie par la combinaison de la disparition complète des symptômes et de la cicatrisation muqueuse endoscopique. En pratique clinique, il est admis

de considérer les patients en rémission s'ils présentent trois exonérations ou moins par jour, sans saignement rectal ni impériosité.

4. Le cas particulier de la colite aiguë grave

La colite aiguë grave (CAG) est une situation particulière, complication classique de la RCH bien qu'elle n'en soit pas l'apanage. Une CAG peut en effet compliquer une maladie de Crohn colique, une colite ischémique ou une colite infectieuse, à *Clostridium difficile* notamment. Il s'agit d'une urgence médico-chirurgicale qui doit être identifiée rapidement afin d'apporter le traitement efficace sans délai.

25 % des patients atteints de RCH présenteront au moins une fois dans leur vie un épisode de CAG nécessitant une hospitalisation⁴⁰. Bien que les taux de mortalité aient chutés, la colectomie reste une intervention non neutre en terme de morbi-mortalité (jusqu'à 10 % dans les trois mois post colectomie)⁴¹.

La suspicion diagnostique repose sur des critères clinico-biologiques (formalisés par des scores) éventuellement étayés par des critères endoscopiques. Les Scores de Truelove et de Lichtiger sont les scores actuellement retenus pour identifier rapidement et facilement les CAG.

Les critères de Truelove et Witts définissant une CAG par l'émission d'au moins 6 selles sanglantes par jour et au moins un des critères suivants³⁴ :

- fièvre (température > 37.8°C)
- tachycardie > 90/min
- anémie < 10,5 g/dl
- VS - CRP > 30 (mm/h - mg/l)

Le score de Lichtiger (ANNEXE 1) est un score simple de gravité utilisé en pratique clinique courante au cours des CAG, ne comportant que des critères cliniques et pouvant donc être réalisé quotidiennement afin de suivre l'évolution de la CAG. Une CAG est caractérisée par un score de Lichtiger supérieur à 10. La réponse au traitement médical est déterminée par un score inférieur à 10, deux jours consécutifs et par une baisse d'au moins trois points par rapport au score initial⁴².

En pratique clinique, toute poussée de RCH avec au moins 6 évacuations par jour et des signes généraux et/ou biologiques doit être considérée comme sévère.

5. Les manifestations extra-digestives au cours de la RCH

a) La cholangite sclérosante primitive (CSP)

En France, deux tiers des CSP sont associées à une MICI et de manière très majoritaire à une RCH pancolique peu active. Inversement 5 % des pancolites sont associées à une CSP. Le dépistage de cette pathologie passe par la réalisation d'une surveillance du bilan hépatique et la réalisation d'une bili-IRM en cas de doute. De même la découverte d'une CSP impose la réalisation d'une iléo-coloscopie. En cas de CSP associée à une RCH, la surveillance doit être rapprochée du fait du double risque néoplasique (colorectal et biliaire) mais aussi du fait de l'évolution possible de la CSP vers une cirrhose^{15, 43}.

b) Autres manifestations extra-digestives

Bien que moins fréquentes qu'en cas de MC, la RCH peut s'accompagner d'un grand nombre de manifestations extra digestives⁴⁴. Les plus fréquentes sont les manifestations

rhumatologiques, que celles-ci se présentent sous la forme d'un rhumatisme axial ou d'une arthropathie périphérique.

Les manifestations cutanées rencontrées peuvent revêtir plusieurs aspects et sont également moins courantes que dans la MC, à l'exception du pyoderma gangrenosum, trois fois plus fréquent dans la RCH. Ces manifestations peuvent être soit en lien avec la maladie elle-même, soit être secondaires à l'exposition aux traitements ou à une pathologie carencielle. A noter également, les manifestations ophtalmologiques dont la plus fréquente est l'uvéite.

E. Examens complémentaires au cours de la RCH

1. Biologie

Selon les recommandations ECCO³⁴, un bilan biologique initial devrait être systématiquement réalisé incluant une numération formule sanguine, un ionogramme sanguin, les enzymes hépatiques, un bilan martial, un bilan de la fonction rénale et, pour estimer l'état inflammatoire, le dosage de la CRP qui est bien corrélée à l'activité de la maladie. Le statut immunitaire concernant certaines maladies virales ainsi que la tuberculose devraient également être recherchés au diagnostic.

L'analyse microbiologique des selles avec recherche de *C. difficile* et du CMV doit être systématique au moment du diagnostic, et en cas de maladie déjà connue, réitérée au moment des poussées sévères ou réfractaires.

2. Examens radiologiques

La place de l'imagerie dans le diagnostic de RCH est limitée. Un scanner abdominal est demandé en urgence à la recherche d'une complication en cas de colite aiguë grave, à la recherche d'une colectasie ou d'une perforation digestive. Cet examen a remplacé l'abdomen sans préparation (ASP) dans la plupart des cas.

3. Endoscopie

Au cours de la RCH, l'endoscopie est utile et essentielle pour affirmer le diagnostic positif et différentiel, évaluer l'intensité et l'étendue des lésions, rechercher une surinfection, juger de la réponse au traitement et dépister la dysplasie.

a) Lésions élémentaires actives

Aucune lésion présente au cours d'une poussée de RCH n'est spécifique de cette maladie. C'est l'association de plusieurs éléments évocateurs avec le caractère continu à partir du bas rectum des lésions qui va permettre au clinicien de suspecter une RCH endoscopiquement. Ces lésions élémentaires sont⁴⁴ :

- érythème ou rougeur anormale de la muqueuse
- aspect granité, œdématisé rouge sombre de la muqueuse
- fragilité muqueuse
- muqueuse spontanément hémorragique, en nappe, « pleurant le sang »
- exsudat muco-purulent en plage recouvrant la muqueuse
- ulcérations superficielles : variables en taille et en forme, à fond blanchâtre

- ulcérations profondes : arrondies ou irrégulières, parfois en puits, le plus souvent entourées d'une muqueuse inflammatoire et boursoufflée surélevée de plus d'un millimètre

b) Signes endoscopiques de gravité

Des critères endoscopiques de gravité ont été mis en évidence dans les poussées sévères de RCH³². Ils sont définis par la présence, sur au moins un segment colique, de :

- mise à nu de la striation musculuse
- ulcérations " en puits " : très profondes et à l'emporte pièce
- décollements muqueux, ou abrasion de la muqueuse

Ces signes endoscopiques de gravité siègent dans 89 % des cas dans le recto-sigmoïde. Une coloscopie courte est donc le plus souvent suffisante pour les chercher³³

c) Lésions cicatricielles

- cicatrices d'ulcérations : zones blanchâtres, linéaires, étoilées, planes ou légèrement déprimées ; la muqueuse est pâle et dépolie, mais la vascularisation est réapparue
- pseudo-polypes inflammatoires : séquelles "hypertrophiques" d'ulcérations superficielles ou profondes cicatrisées
- aspect tubulé colique avec disparition des haustrations

- sténose : rétrécissement de la lumière colique devant avant tout faire rechercher une complication néoplasique

d) Cicatrisation muqueuse endoscopique

Lorsque la poussée clinique est contrôlée, il s'y associe une rémission endoscopique observée à 1 an chez environ la moitié des patients ; dans ce cas, le risque de colectomie ultérieure (au cours des 5 années suivantes) est plus faible que chez les patients ne présentant pas de cicatrisation muqueuse endoscopique³⁷.

e) Coloscopie de dépistage

Un dépistage du cancer colo-rectal doit être réalisé à partir de 6 à 8 ans d'évolution de la maladie. Le rythme des coloscopies de dépistage par la suite dépendra de facteurs de risque, tels que l'étendue et la sévérité de la maladie, un antécédent personnel de dysplasie, un antécédent familial de cancer colo-rectal ou la présence de pseudo-polypes inflammatoires ; ceux-ci permettant de classer les patients en deux groupes : haut risque qui doivent faire des coloscopies tous les deux ans au maximum, et risque intermédiaire qui doivent faire des coloscopies tous les trois à quatre ans. Dans le cas particulier d'une RCH associée à une CSP, une coloscopie annuelle sera réalisée dès le diagnostic. Cette endoscopie de dépistage doit être associée à une chromo-endoscopie (bleu de méthylène ou indigo carmin) avec biopsies ciblées, ou en cas d'indisponibilité de ces techniques, à la réalisation de biopsies étagées systématiques (4 par segments)⁴⁴.

F. Scores utilisés en pratique courante

1. Score Mayo UC-DAI

Le score le plus répandu pour évaluer l'activité endoscopique de la RCH est le score de Mayo (ANNEXE 2), qui présente l'avantage de pouvoir être calculé simplement à partir d'une rectosigmoïdoscopie. Il s'agit d'un score comprenant des éléments cliniques et endoscopiques. Les quatre paramètres évalués selon quatre stades de sévérité (0 à 3) :

- nombre de selles en plus du nombre habituel
- Présence et fréquence de sang dans les selles
- Appréciation globale de la gravité
- Aspect endoscopique

Pour un score ≤ 2 la maladie est quiescente ; entre 3 et 5 faiblement active ; entre 6 et 10 active et ≥ 10 sévère. Le principal inconvénient de ce score est la présence d'un item clinique subjectif.

2. Score endoscopique UCEIS

Afin de créer et de valider un nouvel outil fiable ^{44, 45} pour mesurer la sévérité de l'atteinte endoscopique de la RCH au cours des études, le score UCEIS (ANNEXE 3) a été mis au point en se basant sur 3 items :

- la trame vasculaire : normale, disparition partielle ou disparition complète

- la présence de saignement : absence, muqueux, luminal discret ou luminal modéré à sévère
- présence d'ulcérations : absence, érosion, ulcération superficielle ou profonde

Ce score facilement calculable au cours d'une rectosigmoïdoscopie peut se coter de 0 à 8, avec une bonne reproductibilité. Le principal inconvénient est l'absence de cut-off clairement identifié pour définir la rémission et l'activité.

3. Score de Lichtiger et Truelove

Cf paragraphe II-D-4

G. Traitements au cours de la RCH (hors IFX)

1. Les salicylés

Les 5-aminosalicylates (5-ASA) représentent une classe thérapeutique majeure pour les formes légères et modérées de RCH⁴⁶. En plus de leur effet thérapeutique, leur rôle est débattu dans la prévention du cancer colo-rectal^{47, 48}.

a) Traitement des poussées

Dans les RCH distales, l'administration de 5-ASA peut se faire sous forme de suppositoires mais aussi de lavements⁴⁹, alors qu'en cas de RCH étendues au-delà de l'angle colique, la voie orale est à préférer⁵⁰. La dose de 5-ASA est de 2 à 4 g/jour pour les poussées

légères à modérées. Le traitement par voie orale peut être combiné à un traitement local, notamment si les symptômes en rapport avec l'atteinte distale sont importants.

b) Traitement d'entretien

L'efficacité de la mésalazine par voie rectale dans le traitement d'entretien des formes basses est bien établie⁵¹. Le maintien de la rémission est de 70 à 80 % à 1 et 2 ans, contre 15 à 20 % pour le placebo. Il n'y a pas de relation dose réponse au-delà de 1 g/j. La poursuite de la voie locale est plus efficace pour le maintien en rémission que le passage à la voie orale en ce qui concerne les formes distales de la RCH, mais les deux voies peuvent être associées. Concernant les RCH étendues au-delà de l'angle colique gauche, les 5-ASA par voie orale ont une efficacité supérieure au placebo dans le maintien de la rémission⁵².

2. Les corticoïdes

Les corticoïdes sont un traitement de choix dans les poussées de RCH modérées à sévères ou dans les poussées plus légères résistantes au traitement de première intention.

a) Traitement des poussées

Les indications de la corticothérapie systémique dépendent de l'étendue et de la sévérité de la poussée de RCH. Elles ont été précisées dans la dernière version du consensus ECCO⁴⁶ :

- en cas de forme gauche, les corticoïdes sont à proposer lorsque les salicylés ne permettent pas un contrôle rapide des symptômes

- en cas de RCH pancolique, les corticoïdes systémiques sont indiqués en l'absence de réponse rapide ou suffisante aux salicylés ou en cas de poussée inflammatoire survenant malgré un traitement salicylé d'entretien
- en cas de poussée sévère de RCH, quelle que soit son extension, un traitement intensif par des corticoïdes systémiques est indiqué. Le régime de Truelove doit alors être appliqué, à savoir une corticothérapie IV à la dose d'au moins 0.8mg/kg/jour d'équivalent méthyl-prednisolone

Concernant les corticoïdes locaux, ceux-ci peuvent être utilisés en deuxième intention en cas de RCH distale, après échec ou intolérance des salicylés. Ils peuvent être associés au traitement salicylé délivré à la fois par voie générale et locale en cas de forme réfractaire.

b) Traitement d'entretien

Les corticoïdes n'ont pas d'indication en traitement d'entretien au cours de la RCH, en raison de l'importance de leurs effets indésirables : syndrome cushingoïde, signes neuropsychiques, diabète, HTA, ostéoporose, effets oculaires, risque infectieux etc...

En cas d'évolution cortico-réfractaire, une intensification thérapeutique est indiquée, amenant à recourir aux immunosuppresseurs et/ou aux biothérapies.

3. Les immunosuppresseurs

a) Thiopurines : azathioprine (AZA) et 6-mercaptopurine (6-MP)

L’AZA et la 6-MP ont montré leur efficacité dans un essai contrôlé randomisé avec une supériorité par rapport aux 5-ASA⁵³. L’AZA est prescrite à la posologie de 2 à 2,5 mg/kg/j, alors que la 6-MP est prescrite à la dose de 1 à 1.5 mg/kg/j. Les thiopurines ont seulement un effet suspensif et leur arrêt est souvent suivi d’une rechute⁵⁴.

Pour le traitement des poussées, les thiopurines ne sont pas un traitement de choix compte tenu de leur délai d’action.

En revanche, elles peuvent être utilisées, pour maintenir la rémission⁴⁶ :

- chez les patients ne répondant ou ne tolérant pas les 5-ASA au long cours⁵⁴
- chez les patients cortico-dépendants, afin de permettre le sevrage en corticoïdes
- après une poussée sévère, chez les patients ayant répondu à la ciclosporine ou aux corticoïdes intraveineux
- après une poussée sévère chez les patients ayant répondu à l’IFX mais dans ce cas, ils sont rarement utilisés en monothérapie

L’étude SUCCESS⁵⁵ a démontré la supériorité de l’association de l’AZA aux anti-TNF alpha par rapport aux anti-TNF alpha seuls. Cette bithérapie doit être envisagée après des poussées sévères, ayant répondu au traitement médical.

Les thiopurines présentent de nombreux effets secondaires, plus ou moins fréquents :

- éruptions, troubles digestifs, céphalées, fièvre, myalgie, arthralgie. Ces symptômes peu spécifiques survenant chez 5 à 15 % des patients au cours du premier mois ne contre indiquent pas la poursuite du traitement
- pancréatite aiguë, le plus souvent bénigne mais imposant l'arrêt définitif du traitement
- cytopénie pouvant aller jusqu'à la pancytopenie. Cet effet indésirable est favorisé par un déficit en thiopurine-méthyltransferase (TPMT) qui peut être complet, ou partiel
- toxicité hépatique, notamment hyperplasie nodulaire et focale⁵⁶ imposant une surveillance biologique trimestrielle
- risque d'infections opportunistes⁵⁷
- risque néoplasique, notamment sur-risque de lymphome⁵⁸ et de cancer cutané⁵⁹

b) Methotrexate (MTX)

La place du MTX est au second plan dans la RCH et son efficacité n'est pas clairement démontrée. Le méthotrexate n'a fait l'objet que de deux essais contrôlés contre placebo dans la RCH. Un premier essai⁶⁰, comparant le MTX per os au placebo, n'a pas montré d'efficacité pour induire ou maintenir la rémission. Un deuxième essai du GETAID⁶¹, plus récent avec la dose de 25 mg par semaine, n'a pas démontré de supériorité du MTX par rapport au placebo pour obtenir une rémission clinique et endoscopique sans corticoïde à la

semaine 16, mais a montré un signal encourageant concernant la rémission clinique sans corticoïde.

En conséquence, le MTX est actuellement plutôt utilisé en traitement adjuvant des anti-TNF, soit pour en potentialiser l'efficacité soit pour en traiter certaines complications rhumatologiques ou cutanées.

c) Ciclosporine

L'efficacité de la ciclosporine a été montrée pour les poussées sévères et/ou cortico-résistantes de RCH. Les patients non améliorés au 5^{ème} ou 7^{ème} jour de corticoïdes intraveineux peuvent être traités par ciclosporine intraveineuse continue, à la posologie de 2 mg/kg/jour, permettant une réponse chez 80 % des patients⁶². Ils sont ensuite maintenus 3 à 6 mois sous ciclosporine orale. En cas de contre-indication formelle à la corticothérapie, la ciclosporine peut être utilisée en première intention en cas de poussée sévère^{46, 63}

Le traitement au long cours par ciclosporine n'est pas recommandé, on observe en effet dans près d'un cas sur deux une rechute de la maladie dans l'année qui suit et 80 % de colectomie après 7 ans de suivi⁶⁴. Afin de réduire la fréquence de ces rechutes, il est recommandé d'associer une thiopurine, débutée dès que la rémission est obtenue. Ainsi, chez les patients déjà en échappement ou intolérant à l'AZA ou au 6MP, le traitement par ciclosporine n'est pas recommandé.

Les effets secondaires de la ciclosporine utilisée au cours des MICI peuvent être sévères et parfois létaux. On notera notamment la possibilité de la survenue d'épilepsie, de sepsis ou d'infection opportuniste sévère, plus particulièrement d'une pneumocystose, d'une aspergillose ou d'une infection à CMV. Les effets indésirables sont la plupart du temps bénins et sont par ordre de fréquence :

- paresthésies
- hypertrichose
- hypertension artérielle
- tremblements
- insuffisance rénale modérée
- nausées ou vomissements
- céphalées
- infection
- anomalies hépatiques
- hypertrophie gingivale

4. Les biothérapies

- Anti-TNF alpha

La classe des anti-TNF alpha comprends trois molécules utilisables au cours de la RCH : l'infliximab, l'adalimumab, le golimumab. Les généralités sur les anti-TNF alpha et les spécificités de l'IFX seront développées dans le paragraphe III.

L'ADA est un anticorps monoclonal 100 % humain, ayant reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la « RCH active modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ». En effet, l'ADA a montré son efficacité au cours de deux essais randomisés^{3, 4} pour induire et maintenir la rémission dans ces situations. La posologie habituelle est de 40 mg toutes les deux semaines par voie sous-cutanée après un schéma

d'induction comprenant une injection de 160 mg à la semaine 0 et une injection de 80 mg à la semaine 2.

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 κ produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par la technique de l'ADN recombinant. Il est administré par voie sous-cutanée, d'abord en traitement d'attaque : injections aux semaines 0 (200 mg) et 2 (100 mg), puis en entretien avec des injections toutes les 4 semaines, de 50 mg chez les patients avec un poids < 80 kg ou de 100 mg chez les sujets avec un poids > 80 kg. L'efficacité du golimumab a été démontrée dans l'essai PURSUIT⁶⁵ tant en termes de rémission clinique ainsi que de cicatrisation muqueuse.

- Anti-intégrines

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal 100 % humanisé de type IgG1. Le vedolizumab agit en bloquant l'intégrine α 4- β 7, molécule-clé permettant l'acheminement des lymphocytes au niveau du tube digestif. Le vedolizumab a reçu son AMM en 2014 en France « lors des poussées modérées à sévères chez les patients adultes atteints d'une rectocolite hémorragique non contrôlée, malgré un traitement conventionnel (corticoïdes, immunosuppresseurs) et/ou les anticorps anti-TNF alpha (ou bien en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires) ». Le vedolizumab est administré par voie intra veineuse à la dose de 300 mg sur une durée de 30 minutes, d'abord en traitement d'attaque aux semaines 0, puis 2 et 6, et ensuite toutes les 8 semaines. L'efficacité du vedolizumab a été démontrée dans l'essai GEMINI-I⁶⁶, avec un taux de réponse de 52 % et de rémission de 35 % à la semaine 14.

5. Chirurgie

Le principe du traitement chirurgical de la RCH est d'ôter l'ensemble de la muqueuse colorectale malade (ou susceptible de le devenir), en réalisant une colo-proctectomie totale soit avec anastomose iléo-anale avec réservoir en J, soit avec iléostomie définitive. Il est également possible de réaliser une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale, intervention plus simple techniquement et ayant un meilleur résultat fonctionnel, mais ayant l'inconvénient majeur de laisser en place un segment atteint. La voie laparoscopique est à privilégier⁶⁷, car elle permet une diminution des complications post-opératoires⁶⁸ et diminue le risque d'infertilité chez la femme⁶⁹.

Les indications chirurgicales en urgence sont⁶⁷ les CAG compliquées, avec hémorragie sévère, perforation, ou colectasie. En l'absence de ces éléments, la chirurgie est essentiellement indiquée en semi-urgence dans la CAG, après échec ou inefficacité du traitement médical intensif de première, deuxième ou plus rarement de troisième ligne. Elle ne doit pas être retardée outre mesure puisqu'il a été démontré que plus le délai avant colectomie est long plus le risque de morbidité post opératoire est élevé⁷⁰.

Les indications chirurgicales « à froid » sont⁶⁷ dominées par le cancer colorectal avéré ou un terrain à risque élevé de cancer colorectal (dysplasie), puis par l'impossibilité d'effectuer une surveillance coloscopique optimale (sténose infranchissable), et enfin les RCH réfractaires à un traitement médical maximaliste avec persistance de poussées itératives.

III. L'infliximab

A. Généralités

1. Le TNF alpha

Le TNF alpha est une cytokine pro-inflammatoire de 23kDa ayant soit une forme transmembranaire, soit une forme soluble dérivant de la première. Il est produit par les macrophages mais aussi par les lymphocytes T, les lymphocytes NK, les fibroblastes et les cellules du muscle lisse. Le relargage et la production de TNF alpha sont induits lors de stimuli inflammatoires ou au contact d'autres cytokines incluant les peptidoglycanes, les lipopolysaccharides et autres composants bactériens.

Deux récepteurs existent pour ce ligand :

- le Tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1) qui fixe préférentiellement la forme soluble du TNF alpha et qui se trouve de manière ubiquitaire sur la surface de presque toutes les cellules
- le Tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR 2) qui se trouve sur les cellules de la lignée hématopoïétique et qui a plus d'affinité pour la forme transmembranaire du TNF alpha

2. L'infliximab

L'IFX est un anticorps monoclonal IgG chimérique, produit selon la technologie des ADN recombinants, composé d'une chaîne constante humaine et de régions variables murines (75 % et 25 % de la molécule respectivement). Il 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 mécanismes d'action des anti-TNF restent mal connus, raison pour laquelle leur utilisation au cours des MICI résultent plus des résultats issus d'essais cliniques que de la connaissance même de ces molécules.

La demi-vie d'élimination de 8 à 9,5 jours pour une dose de 3 mg/kg, posologie utilisée notamment dans la polyarthrite rhumatoïde. À des doses supérieures (5 à 20 mg/kg), la demi-vie d'élimination est d'environ 8,8 à 12,3 jours. Après une perfusion, la molécule reste présente dans l'organisme pendant 2 à 3 mois, avant d'être détruite.

B. Indication et efficacité au cours de la RCH

L'IFX (AMM du 28 février 2006), a obtenu une AMM dans la « RCH active modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ».

Cette AMM a été obtenue suite à la publication des essais ACT 1 et 2¹ qui ont inclus chacun 364 malades avec une RCH modérée à sévère active sur le plan clinique (score Mayo

entre 6 et 12) et endoscopique (sous-score Mayo endoscopique > 2) malgré un traitement par corticoïdes (dose quotidienne orale > 40 mg/j de prednisolone ou équivalent durant au minimum 2 semaines ou une semaine par voie intra-veineuse) et/ou azathioprine/6-mercaptopurine (ACT 1 et 2) et/ou aminosalicylés (ACT 2 uniquement). A la 8ème semaine, les taux de rémission clinique (sous-score Mayo clinique inférieur ou égal à 2 sans sous-partie supérieure à 1) étaient également significativement plus élevés dans les groupes infliximab 5 mg/kg (36,4 %) et infliximab 10 mg/kg (29,8 %) que dans le groupe placebo (10,2 % ; $p < 0,001$ versus placebo). Ces chiffres étaient respectivement de 29,8 %, 36,4 % et 13,1 % à la semaine 30 ($p < 0,001$ versus placebo). L'infliximab était également plus efficace en termes de cicatrisation muqueuse endoscopique, de qualité de vie et du nombre d'hospitalisations.

C. Modalités d'administration

L'IFX est administré selon un schéma initial d'induction, comprenant trois perfusions aux semaines 0, 2 puis 6. En cas de réponse au traitement d'induction, un traitement d'entretien par des perfusions régulières d'IFX toutes les huit semaines est ensuite proposé. La posologie est ajustée au poids corporel (5 mg/kg).

D. Effets indésirables et tolérance

La plupart des effets secondaires observés sont des effets classe, communs à tous les anti-TNF.

1. Infections opportunistes

Le risque d'infections opportunistes existe sous anti-TNF alpha, comme au cours de tout traitement immunomodulateur, et augmente avec le nombre d'immunosuppresseurs prescrits. Ainsi, comme cela a été observé dans une étude cas-témoin de la Mayo Clinic, lorsque trois immunomodulateurs sont prescrits simultanément, le risque d'infections opportunistes devient maximal⁷¹.

L'observatoire national français RATIO a colligé entre 2004 et 2007 tous les cas d'infections observées quelle que soit l'indication et le type d'anti-TNF⁷². La tuberculose représente la première infection opportuniste, mais la systématisation du dépistage a peu à peu réduit le nombre de cas déclarés. Parmi les autres infections opportunistes recensées, la fréquence des infections virales par les virus du groupe herpès est importante, mais il s'agit le plus souvent de réactivation. Enfin, plusieurs micro-organismes occasionnant des pneumopathies parfois graves ont été détectés chez des malades sous anti-TNF, au premier rang desquels figure *Legionella pneumophila*.

2. Effets cutanés

Selon l'expérience du centre de Louvain⁷³, 20 % des malades développent des lésions dermatologiques sous anti-TNF. Celles-ci ont un retentissement significatif pour le patient et

requièrent un avis spécialisé dans 42 % des cas. Outre des infections cutanées opportunistes (candidose, réactivation herpes simplex virus ou varicelle-zona virus, etc., ...) et des vascularites, des éruptions psoriasiformes et/ou eczématiformes ont été observées, et sont définies comme des dermatoses paradoxales.

3. Effets rhumatologiques

Des cas de rhumatismes paradoxaux ont été décrits sous anti-TNF. A l'inverse des rhumatismes inflammatoires associés aux MICI qui répondent favorablement aux anti-TNF, il s'agit ici de manifestations qui apparaissent sous traitement. Dans la série de Louvain⁷³, 1,6 % des patients ont développé une symptomatologie rhumatismale, généralement à type de polyarthralgies périphériques. Il existait une légère prépondérance féminine (62 %).

4. Effets neurologiques

Plusieurs cas d'aggravation ou d'apparition de maladies démyélinisantes, au premier rang desquelles la sclérose en plaques, ont été signalés chez des malades recevant des anti-TNF⁷⁵. Lorsque de telles manifestations surviennent sous anti-TNF, le traitement est habituellement interrompu.

5. Risque néoplasique

A ce jour il ne semble pas exister de surcroît de cancers chez les malades traités par les anti-TNF. Les données du registre TREAT (étude observationnelle de phase IV) montrent qu'il n'y a pas de surmortalité chez les patients sous anti-TNF alpha pour une MICI en

comparaison à ceux qui n'ont pas reçu ce traitement^{74;75}. Néanmoins, l'étude de Long et al⁷⁶ retrouve un sur-risque de mélanome au cours des MICI traitées par biothérapie, qui semble toutefois faible : OR 1,88 ; IC95 % [1,08 – 3,29].

6. Réaction allergique

Il existe deux types de réaction à l'IFX selon leur délai de survenue par rapport à la perfusion : les réactions immédiates survenant pendant ou au décours de la perfusion et les réactions retardées qui surviennent arbitrairement 1 à 14 jours après la perfusion.

La prise concomitante d'un immunosuppresseur et l'administration régulière d'infliximab réduisent le risque de réaction aiguë, alors qu'un traitement épisodique et la reprise de l'infliximab après une pause de plus de 50 semaines sont à risque de réaction d'intolérance.

E. Mesures préventives

L'existence de ces effets indésirables a amené le GETAID (Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif) et la SNFGE (Société Nationale Française de Gastroentérologie) à publier une Check-list des mesures à respecter avant de débiter un traitement anti-TNF au cours d'une MICI (ANNEXE 4).

IV. Données actuelles sur le dosage de l'infliximab

En cas de perte de réponse, trois options thérapeutiques sont actuellement envisageables : soit augmenter la posologie de l'anti-TNF, soit réduire l'intervalle entre les injections, soit changer d'anti TNF.

Ces dernières années, bon nombre de publications se sont intéressées à la mesure des taux résiduels d'infliximab (TRI) et aux anticorps anti-infliximab (ATI) et à l'impact qu'ils pouvaient avoir dans la prise en charge des patients atteints de MICI et à la stratégie à adopter en cas de perte de réponse.

A. Dosage du taux plasmatique d'IFX et des anticorps anti-IFX

Le dosage plasmatique de l'IFX est classiquement réalisé avant la perfusion d'IFX permettant de déterminer les taux résiduels d'IFX.

1. Technique ELISA

La méthode de dosage la plus souvent utilisée en France pour la détermination du TRI est une technique ELISA qui permet de doser les taux sériques d'anti-TNF et les anticorps anti IFX.

Cette technique immuno-enzymatique de détection permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps (illustration figure 2).

Dans le kit Theradiag (utilisé par la suite dans notre étude), la méthode est ainsi décrite :

- l'antigène TNF alpha humain est absorbé sur un support solide constitué de six barrettes de huit micropuits (microplaque)
- dans un premier temps, l'échantillon dilué est distribué dans un puits de la microplaque. S'il contient de l'IFX, celui-ci va se fixer au TNF alpha absorbé. Après incubation, un premier lavage permet d'éliminer les éléments non fixés
- on ajoute ensuite un anticorps anti IgG humaines biotinylé. Après incubation, un deuxième lavage permet d'éliminer l'excès d'anticorps
- ensuite, la streptavidine conjuguée à la peroxydase de Raifort est ajoutée. Elle se fixe au complexe « TNF alpha / IFX / anti IgG biotinylé » précédemment formé. Après incubation, un troisième lavage permet d'éliminer l'excès de conjuguée

- l'étape de chromogénèse est réalisée en déposant le substrat de l'enzyme, étape au cours de laquelle se développe une coloration proportionnelle à la quantité d'IFX présente dans l'échantillon
- l'ajout d'acide sulfurique permet de bloquer la réaction enzymatique
- la lecture de la densité optique sur un spectrophotomètre constitue la dernière étape de réalisation du test
- une gamme étalon permet d'établir la quantité d'IFX en g/ml présente dans l'échantillon
- pour la détection des ATI, le substrat fixé sur la microplaque initialement est l'IFX, puis de l'IFX biotinylé est ajouté. L'enzyme reconnaît alors le complexe IFX/ATI/IFX biotinylé. Le reste de la procédure est similaire.

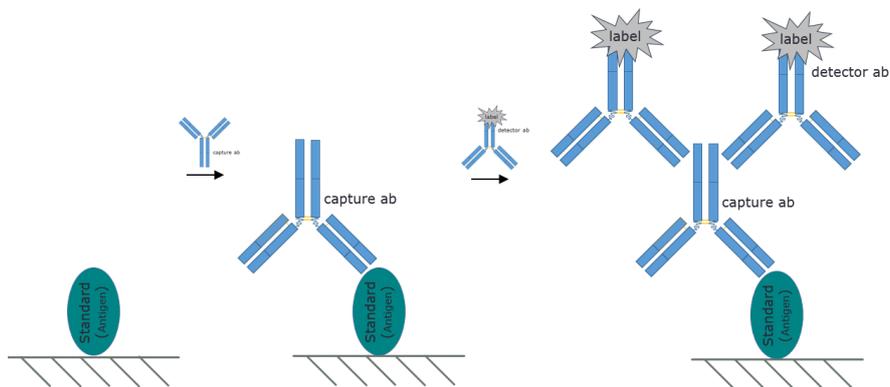


Figure 2 : Illustration du principe ELISA

La faiblesse principale de cette technique est liée à la difficulté à donner un taux d'anticorps lorsque l'anti-TNF est détectable dans le sérum. En effet, il existe dans le sang des complexes anti-TNF-Anticorps qui diminuent les taux d'ATI libres dosables. C'est pourquoi certains fabricants ne rendent les anticorps qu'en cas d'anti-TNF indétectables. Néanmoins, les nouvelles techniques avec double antigènes s'affranchissent de cette difficulté.

Les principales techniques ELISA (provenant de laboratoires hollandais, belge et français) ont été comparées dans une série de 15 patients⁷⁷. Les résultats étaient non significativement différents dans ce travail, permettant d'utiliser la technique la plus facilement disponible.

2. Technique Human Mobility Shift Assay

La technique HMSA (Human Mobility Shift Assay) permet de doser sans interférence les taux d'anti-TNF et leurs anticorps. Cette technique mise au point à San Diego aux Etats Unis est plus coûteuse (2000 dollars le prélèvement) et non commercialisée en France. Son intérêt est d'analyser sans erreur les taux d'anticorps en cas de taux sériques d'anti-TNF détectables ou élevés.

3. **Technique radio immuno assay**

Une dernière technique par radio immuno assay (RAI) est disponible mais elle ne peut être utilisable en pratique clinique, compte tenu de l'utilisation d'un certain degré de radioactivité. Elle permet de doser séparément l'anti-TNF et les anticorps.

B. Utilisation des données en pratique clinique

L'indication actuelle la plus répandue est la perte de réponse sous anti-TNF. Ainsi, en fonction des résultats de dosage d'IFX et d'anticorps anti IFX, on peut déterminer la stratégie d'escalade thérapeutique la plus appropriée.

L'étude rétrospective d' Afif et al.⁷⁸ a montré les points suivants :

- en l'absence d'ATI avec des TRI indétectables, plus de 80 % des patients présentent une réponse à l'optimisation thérapeutique de l'IFX
- en présence d'ATI détectables sans TRI présents, l'optimisation de l'IFX ne permet d'obtenir une réponse thérapeutique que dans 18 % des cas
- en présence d'ATI détectables sans TRI présents, la substitution pour l'adalimumab permet d'obtenir une réponse favorable dans 80 % des cas

Une étude prospective⁷⁹ a par ailleurs montré que, lorsque les taux d'ATI étaient très élevés (> 200 ng/ml dans ce travail), aucun patient ne répondait à l'optimisation de l'IFX.

La notion d'ATI permanents ou transitoires a montré son importance. Ungar *et al.*⁸⁰ montraient que la perte de réponse était significativement plus importante sous IFX en présence d'ATI permanents par rapport à la présence d'ATI transitoires.

Une des autres indications semblant intéressante est de doser les TRI et les ATI avant une désescalade thérapeutique chez les patients sous biothérapie et en rémission clinique, biologique et endoscopique prolongée. Plusieurs études ont montré qu'un certain nombre de désescalades thérapeutiques peuvent être menées avec succès : soit par réduction de dose, soit par augmentation de l'intervalle, voire par l'arrêt pur et simple de l'anti-TNF. L'étude TAXIT⁸¹ a montré l'intérêt du monitoring des taux d'IFX et d'ATI dans la prise en charge thérapeutique (RCH et MC confondues). Avant inclusion, les doses d'anti-TNF devaient être modifiées pour obtenir un taux d'IFX sérique compris entre 3 et 7 µg/ml. 25 % des patients avaient avant l'inclusion des TRI au-delà de 7 µg/ml. La baisse de la dose d'IFX ou l'augmentation de l'intervalle dans ce sous-groupe n'a pas été associée à une aggravation clinique ou des biomarqueurs de l'inflammation.

C. Particularité dans les formes sévères, état des connaissances actuelles :

Seow et al.⁹ ont montré une relation nette entre l'infliximabémie et l'évolution clinique à long terme (un an) au cours des RCH sévères et cortico-réfractaires.

Dans ce travail, sur 115 patients 39 % seulement des inclus présentaient un taux d'infliximabémie détectable. Un taux sérique détectable prédisait un taux de rémission significativement plus élevé, (69 % contre 15 % ($p < 0,001$)) et une amélioration endoscopique plus fréquente (76 % contre 28 % ($p < 0,001$)), par rapport au groupe avec infliximabémie indétectable. Des taux indétectables d'infliximabémie prédisaient également un recours à la chirurgie dans le suivi significativement plus élevé : 55 % contre 7 % chez les patients avec infliximabémie détectable :

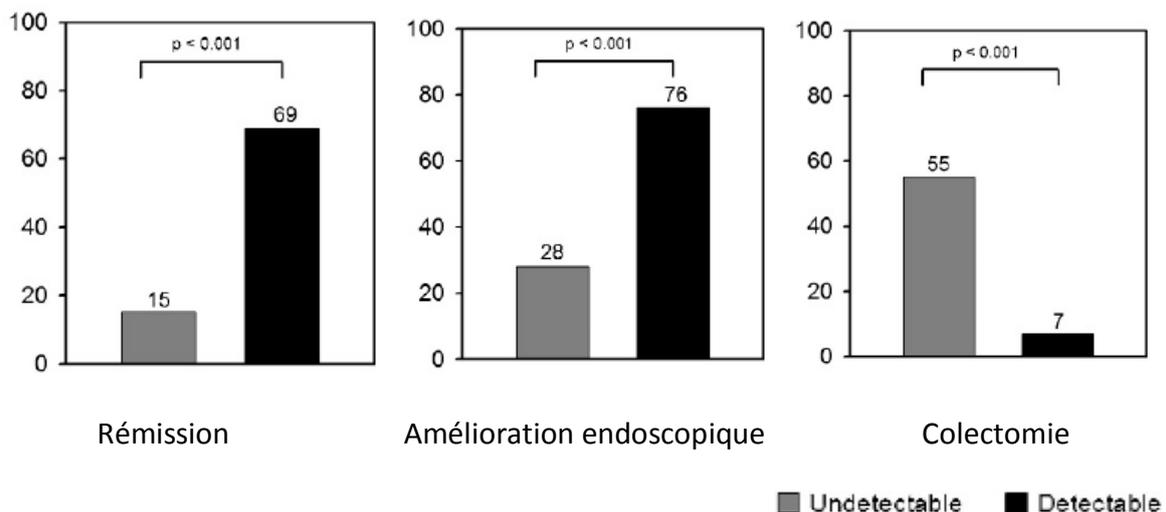


Figure 3 : Seow et al, Critères d'évaluation clinique en fonction de la présence ou non de TRI

Ungar et al.⁸² ont publié en 2016 une étude s'intéressant à la comparaison des TRI et de la présence d'ATI chez des patients nécessitant une induction par IFX pour poussée sévère de RCH vs poussée modérément sévère.

En analysant les résultats des 16 patients inclus dans chaque groupe, le taux moyen d'IFX à J14 était significativement plus bas chez les patients avec poussées sévères par rapport aux patients avec poussées modérées (7,15 ± 5,3 vs 14,4 ± 11,2 µg/ml, $p = 0,007$).

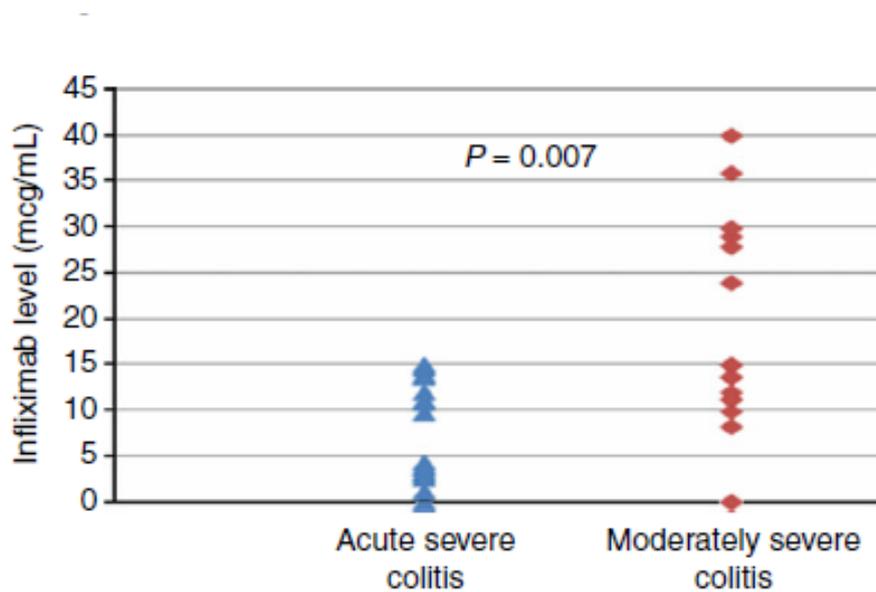


Figure 4 : Ungar et al, Taux médians d'IFX chez les colites sévères versus modérément sévères

En comparant les patients répondeurs et non répondeurs, le TRI moyen à J14 n'était pas significativement différent entre les deux groupes (9,8 ± 9 vs. 12,1 ± 10,6 µg/ml, $p = N.S$). Néanmoins, le taux moyen d'ATI à la semaine 2 était plus élevé chez les patients non répondeurs initiaux, mais de manière non significative (3,4 ± 5,7 vs. 1,2 ± 4 µg/ml-eq, $p = 0,06$). La conclusion de cette étude est que les patients présentant des formes sévères ont des taux plus bas d'IFX sériques.

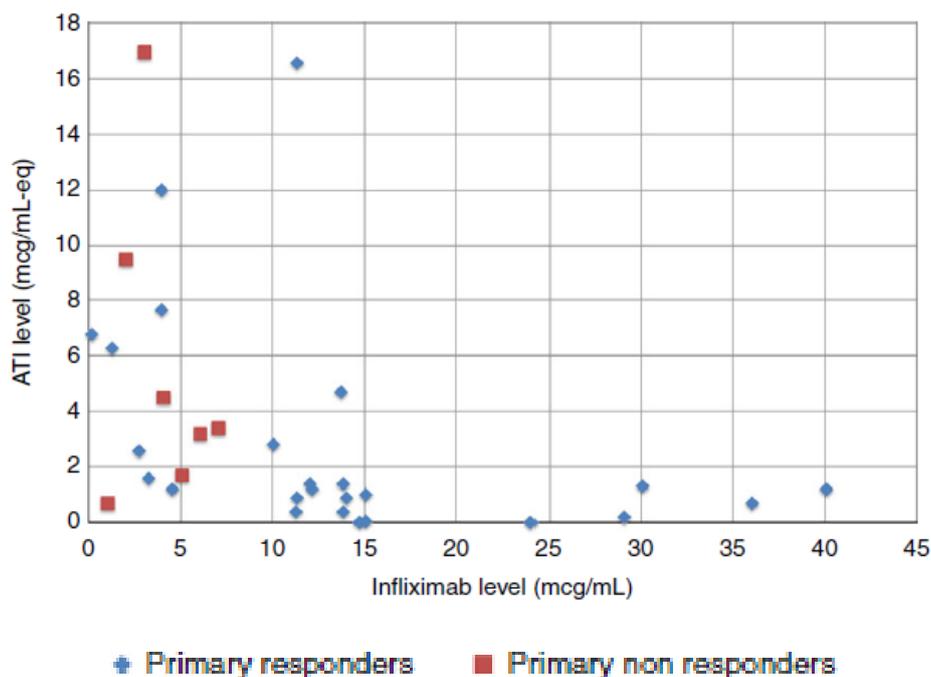


Figure 5 : Ungar et al, ATI et TRI moyens à la semaine 2 chez les répondeurs et les non répondeurs initiaux

D. Données sur les dosages fécaux d'IFX

1. Technique

Il n'y a actuellement pas de méthode reconnue, puisque ce dosage n'est réalisé que dans quelques centres. Dans notre étude, l'extraction est réalisée à l'aide du tampon et des tubes d'extraction de la société Buhlmann pour le dosage de la calprotectine fécale. Le dosage est ensuite réalisé par technique ELISA comme pour le dosage sérique.

2. Données cliniques :

La raison pour laquelle les patients présentant des formes sévères ont des taux sériques d'IFX plus bas n'est pas clairement établie. Une des explications avancées est une

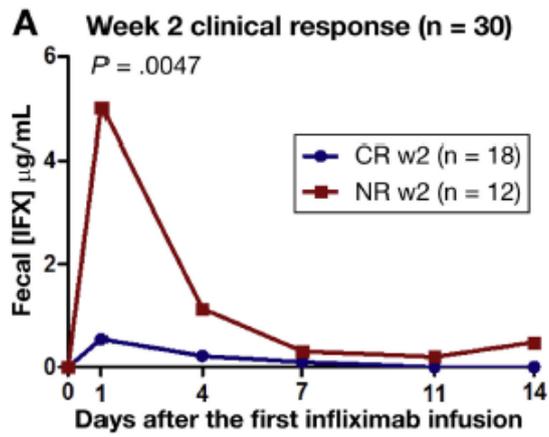


Figure 7 : Comparaison des taux d'IFX fécaux chez les patients répondeurs à S2 versus non répondeurs

Ainsi, les dosages fécaux d'IFX semblent avoir un intérêt pour pouvoir détecter précocement, dès les premiers jours suivant l'injection, les patients qui ne vont pas être répondeurs au traitement.

V. L'étude

A. Hypothèses de la recherche

Dans l'hypothèse où les patients ayant les lésions endoscopiques les plus sévères sont ceux qui ont l'excrétion fécale du médicament la plus élevée, la finalité de ce travail est de chercher une association entre la présence fécale d'IFX, les taux sanguins d'IFX et la présence de signes endoscopiques de gravité (SEG). Le résultat attendu est que la présence d'IFX fécale sera plus fréquente chez les patients présentant des SEG en comparaison aux patients sans SEG, et par voie de conséquence, que leurs taux sanguins d'IFX seront plus faibles en raison de la clairance fécale de la molécule.

B. Justification des choix méthodologiques

Il s'agit d'une étude mécanistique exploratoire, pour laquelle il existe peu de données disponibles dans la littérature concernant la pharmacocinétique de l'IFX en induction dans la poussée sévère de RCH. Le format d'étude cas-témoin a permis, avec un faible effectif, d'appréhender la problématique.

C. Objectifs de la recherche

1. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était de répondre aux deux questions suivantes :

- lors de la poussée sévère de RCH, les SEG sont-ils associés à la présence d'IFX dans les selles ?
- lors de la poussée sévère de RCH, les SEG sont-ils associés à une infliximabémie précoce plus basse ?

2. Objectifs secondaires

- comparer les taux sériques d'IFX en fonction de la présence ou non d'IFX dans les selles
- rechercher une association entre la présence fécale d'IFX et l'obtention d'une réponse initiale au traitement, définie par une baisse à J7 de plus de 30 % et d'au moins 3 points du sous-score Mayo clinique, avec un sous-score de rectorragie à 0 ou 1
- rechercher une association entre les taux sériques d'IFX et l'obtention d'une réponse initiale au traitement
- rechercher une association entre la présence fécale d'IFX et le taux de colectomie à J30 et à J98
- rechercher une association entre la présence fécale d'IFX et l'obtention d'une rémission clinique et endoscopique à J98

- corréler les valeurs de CRP et d'albuminémie aux taux fécaux d'IFX et à la présence de SEG

D. Conception de la recherche

Nous avons mené une étude analytique, longitudinale, observationnelle (avec une collection d'échantillons biologiques - sang et selle - pour réalisation de tests in vitro), prospective, cas-témoin, bicentrique (Pessac, Saint-Etienne).

E. Critères d'éligibilité

1. Critères d'inclusion

- âge \geq 18 ans
- RCH diagnostiquée selon les critères usuels (colite indéterminée de phénotype non sténosant, non pénétrant acceptée)
- RCH en poussée sévère ou réfractaire à un traitement immunosuppresseur
- initiation d'un traitement par IFX
- présence de signes endoscopiques d'activité de la RCH
- dosages d'IFX sanguin et fécal faits à J1 ou J2

2. Critères de non inclusion

- âge < 18 ans
- grossesse / Allaitement
- RCH limitée au rectum (lésions ne s'étendant pas au-delà de 15 centimètres de la marge anale en rectoscopie)
- situation clinique nécessitant un recours à la chirurgie d'emblée
- exposition aux anti-TNF dans les 3 mois précédant l'inclusion (IFX, adalimumab, golimumab)
- contre-indication aux anti-TNF
- antécédent de colectomie partielle ou totale
- sujet non coopérant

3. Définition des cas

Les cas correspondaient dans ce travail aux patients inclus avec SEG définis par la présence d'au moins un des items suivants :

- décollement muqueux
- mise à nu de la musculature
- ulcérations en puits

4. Définition des témoins

Les témoins correspondaient aux patients recrutés pour une poussée sévère de RCH chez lesquels il n'était pas identifié de SEG à l'inclusion.

5. Remarque sur les traitements associés à l'inclusion

Une corticothérapie intraveineuse était autorisée au moment de l'inclusion, seulement si la dose était stable jusqu'à obtention d'une réponse clinique. Concernant les immunosuppresseurs (AZA ou 6-MP), les patients déjà sous traitement devaient avoir continué leur traitement à l'identique. Pour les patients naïfs, les IS pouvaient être introduits dès l'obtention de la réponse clinique à l'IFX ou à l'inclusion.

6. Modalités d'identification des sujets

Tout patient suivi dans les deux services recruteurs (Pessac et Saint Etienne) au cours de la période d'étude pouvait être inclus consécutivement et prospectivement s'il remplissait les critères de sélection et donnait son accord de participation signé.

F. Procédures de la recherche

1. Recueil des données

L'ensemble des données, qu'elles soient cliniques, biologiques ou endoscopiques, provient de l'étude des dossiers médicaux de chaque patient. Pour chaque malade inclus, les paramètres suivants ont été recueillis:

a) Caractéristiques des patients

- date de naissance, sexe
- date du diagnostic de la RCH et âge au diagnostic selon la classification de Montréal
- présence d'un tabagisme actif ou non au moment de l'inclusion
- poids et BMI

b) Caractéristiques de la RCH

- topographie selon la classification de Montréal
- traitements reçus dans le cadre de la RCH avec leur statut (en cours, jamais, interrompu) et les dates de début et de fin de traitement :
 - dérivés salicylés
 - corticoïdes (dépendance, résistance, intolérance)
 - immunosuppresseurs (AZA / 6MP, méthotrexate, ciclosporine)
 - immunomodulateurs (IFX, ADA, golimumab),
- antécédents de résection intestinale ou de chirurgie proctologique

c) Caractéristiques de la poussée

- données avant mise sous IFX :
 - vérification de la check-list du GETAID avant introduction du traitement anti-TNF
 - bilan biologique :
 - NFS, CRP, Albuminémie, Ionogramme sanguin, bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubinémie), fonction rénale
 - Test sérologiques viraux : VHB, VHC, VIH

- PCR CMV et EBV
 - test de grossesse sanguin pour les femmes en âge de procréer
 - dosage du Quantiféron®
 - coproculture avec recherche de *Clostridium difficile* (toxine A + B)
 - calprotectine fécale (facultatif)
 - abdomen sans préparation (ASP), et/ou scanner abdomino-pelvien injecté avec temps portal
 - résultat de la rectosigmoïdoscopie avant inclusion (et recueil du sous-score endoscopique Mayo et du score UCEIS)
- données concernant les perfusions d'IFX :
- date
 - dose en valeur absolue et en mg/kilos
- données après le début de l'IFX :
- évaluation clinique avec score de Lichtiger et sous-score clinique Mayo : J0, J1, J2, J3, J4, J5, J6, J7, J14, J42, J98 +/- lors d'une visite supplémentaire
 - bilan biologique avec NFS, CRP, Albuminémie : J2, J4, J7, J14, J42, J98 +/- lors d'une visite supplémentaire
 - dosage de la calprotectine fécale à J98 (facultatif)
 - résultats des rectosigmoïdoscopies des à J14 et J98 +/- lors d'une visite supplémentaire avec recueil du score UCEIS et du sous-score endoscopique Mayo

2. Déroulement de l'étude

Les données suivantes ont été recueillies au moment de chaque visite :

a) Visite de pré-inclusion

- vérification des critères de sélection
- information du patient (orale et écrite) et signature du consentement éclairé
- prélèvements en vue de la quantification de l'IFX dans le sang et les selles avant la première administration du traitement
- en fonction de la présence ou non de SEG sur la rectosigmoïdoscopie réalisée lors de la visite de pré-inclusion, le patient était réparti dans le groupe cas (SEG) ou témoin (absence de SEG). Le suivi entre les deux groupes était ensuite strictement identique.

b) Jour 1

- prélèvements en vue de la quantification de l'IFX dans le sang et les selles

c) Jour 2

- prélèvements en vue de la quantification de l'IFX dans le sang et les selles

d) Jour 7

- prélèvement en vue de la quantification de l'IFX dans le sang

e) Jour 14

- prélèvements en vue de la quantification de l'IFX dans le sang et les selles avant l'administration de la deuxième perfusion d'IFX

f) Jour 98

- prélèvement en vue de la quantification de l'IFX dans le sang avant l'administration de la quatrième perfusion d'IFX

3. Stockage des échantillons et envoi pour analyse

Tous les échantillons ont été conservés comme décrit au paragraphe [IV-G-3]. L'analyse a été réalisée au laboratoire d'immunologie de Saint Etienne. Les échantillons provenant du CHU de Bordeaux ont été transportés en convoi frigorifique au CHU de Saint Etienne.

4. Modalités d'administration des traitements

a) Infliximab

Les perfusions d'IFX devaient être réalisées selon les recommandations en vigueur.

Elles devaient avoir eu lieu au cours d'une hospitalisation dans les services investigateurs, aux jours 0, 14, 42, 98 et, si nécessaire, lors d'une visite supplémentaire en perfusion de sauvetage.

Le traitement par IFX devait être reconstitué dans 250 ml de soluté salé isotonique à partir de flacon de 100 mg de composé lyophilisé. La perfusion devait être administrée dans

les trois heures suivant la reconstitution par voie intra veineuse lente, à la dose de 5mg/kg, pendant deux heures, suivie d'une surveillance en milieu hospitalier de deux heures.

En cas de nécessité, le médecin pouvait s'il l'estimait nécessaire optimiser le traitement par IFX en augmentant la dose/poids jusqu'à 10 mg/kg.

Cette perfusion pouvait être précédée d'une perfusion d'hydrocortisone à visée antiallergique, selon les habitudes du service.

b) Traitements autorisés

Les traitements autorisés (pour la RCH) au cours de l'étude étaient les suivants :

- corticothérapie par voie orale ou intraveineuse. Néanmoins, comme précisé plus haut [paragraphe IV-D-5], s'il existait une corticothérapie IV au moment de la première perfusion, la dose devait rester stable jusqu'à obtention d'une réponse clinique. Un relais per os pouvait ensuite être effectué à la dose de 30 mg/jour avec initiation dans un second temps d'une décroissance rapide
- traitement immunosuppresseur (AZA, 6-MP) : les patients déjà sous traitement devaient avoir continué leur traitement à l'identique. Pour les patients naïfs, les IS pouvaient être introduits dès l'obtention de la réponse clinique à l'IFX ou à l'inclusion
- autre traitement immunosuppresseur : Les patients ayant reçu de la ciclosporine par voie intraveineuse pour une poussée sévère de RCH, et échappant à ce traitement, pouvaient recevoir de l'IFX en troisième ligne et être inclus sous réserve d'avoir éliminé une urgence chirurgicale et si l'arrêt de la ciclosporine était d'au moins douze heures

Les traitements suivants étaient également autorisés :

- héparinothérapie à dose préventive
- antibiothérapie
- support nutritionnel entéral ou parentéral
- préparation colique par polyéthylène glycol (si nécessité de réaliser une coloscopie)

c) Traitement interdits

- administration d'un autre anti-TNF dans les 3 mois précédant l'inclusion
- traitement par 5-ASA topiques
- traitement par corticoïdes topiques

5. Situation particulière

a) Sepsis

Le sepsis est défini par un SIRS (systemic inflammatory response syndrome) ayant une cause infectieuse. Un SIRS est défini par la présence d'au moins deux des critères suivants :

- température supérieure à 38,3 °C ou inférieure à 36 °C
- fréquence cardiaque (pouls) supérieure à 90/minute
- fréquence respiratoire supérieure à 20/minute
- hyperleucocytose > 12 000 ou < 4 000 par mm³ ou plus de 10 % de cellules immatures (en l'absence d'autres causes connues)

- PaCO₂ < 32 mm Hg

Les données à recueillir dans le dossier médical en cas de SIRS étaient les suivantes :

- bilan sanguin : NFS, CRP, bilan hépatique, ionogramme sanguin
- hémocultures aérobie et anaérobie
- PCR CMV sang
- coproculture avec recherche spécifique de *C. difficile* et toxine A ou B

b) Réaction allergique

La survenue d'une réaction allergique nécessitait une prise en charge immédiate guidée en fonction de la sévérité de la réaction (corticoïdes, polaramine, adrénaline). Les données de cette prise en charge devaient être recueillies.

c) Anomalie du bilan biologique

Les anomalies biologiques (biochimie, hématologie, analyse urinaire) ou les résultats anormaux d'examens (par exemple ECG, Rayons X...) jugés cliniquement significatifs par l'investigateur devaient être recueillis.

d) Grossesse

Concernant les patientes déclarant une grossesse après inclusion dans l'étude, l'événement devait être notifié. La patiente pouvait, si elle le souhaitait, sortir de l'étude après l'inclusion.

e) Sortie d'essai

En cas de sortie prématurée, à quelque moment et pour quelque raison que ce soit, l'investigateur devait en documenter les raisons de façon aussi complète que possible dans le dossier médical. Les sorties d'essai devaient être rapportées notamment aux éventuelles raisons suivantes :

- refus du sujet de poursuivre sa participation à l'essai
- perdu de vue

G. Critères d'évaluation

1. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal de l'étude est constitué par la mesure du taux sérique d'IFX à J-0 (pré-inclusion), J1, J2, J7, J14 et J98 et par la présence fécale d'IFX J-0 (pré-inclusion), J1, J2 et J14.

Ces données ont été comparées entre le groupe cas (présence de SEG) et le groupe témoin (absence de SEG) une fois le recueil prospectif de données terminé.

2. Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires ont été basés sur les données cliniques, biologiques ou endoscopiques, provenant de l'étude des dossiers médicaux de chaque patient. L'ensemble de ces examens a été réalisé dans le cadre de la prise en charge

normale, en pratique courante au CHU de Bordeaux et de Saint Etienne, de tout patient présentant une poussée sévère de RCH.

Ainsi, les critères d'évaluation secondaires sont dans ce travail :

- cliniques : avec évaluation du score de Mayo total à J0, J14 et J98. La réponse clinique est définie par une décroissance du score de Mayo $\geq 30\%$ et ≥ 3 points par rapport au J0 avec un sous-score de rectorragie égal à 0 ou 1 (ou une décroissance de ce sous-score ≥ 1). La rémission clinique est définie par un score de Mayo ≤ 2 avec aucun sous-score > 1
- endoscopiques : avec évaluation du sous-score partiel endoscopique Mayo et de l'UCEIS lors de la pré-inclusion, à J14 et à J98. La rémission endoscopique est définie par un sous-score de Mayo endoscopique à 0 ou 1. Il n'existe pas de définition consensuelle de la rémission endoscopique avec le score UCEIS.
- biologiques, avec analyse de la cinétique entre la pré-inclusion et J 98 des marqueurs suivants :
 - CRP : dosage lors de la pré-inclusion et à J2, J4, J7, J14, J42, J98. Une CRP < 5 mg/l est considérée comme normale.
 - albuminémie : dosage lors de la pré-inclusion et à J2, J4, J7, J14, J42 et J98. Le seuil retenu classiquement pour définir l'hypoalbuminémie est une valeur < 35 g/l

H. Déroulement de la recherche

1. Calendrier de la recherche

Durée de la période d'inclusion : entre février 2015 et juillet 2016

Durée de suivi par participant : 98 jours

2. Information des personnes concernées

Le médecin proposait au participant d'être inclus à cette recherche et l'informait :

- de l'objectif
- du traitement informatisé des données le concernant qui seront recueillies au cours de cette recherche

Le médecin vérifiait également les critères d'éligibilité. Le participant pouvait, à tout moment, s'opposer à l'utilisation de ses données, dans le cadre de la recherche.

3. Collection d'échantillons biologiques

Les échantillons ont été prélevés aux dates prévues par le protocole, lors des recueils sanguins et/ou fécaux inhérents à la prise en charge habituelle des patients, par les infirmières des services d'hépatogastroentérologie participants à l'étude. Concernant les dosages réalisés dans le cadre de l'étude PHAKIR :

- pour les dosages de taux sérique d'IFX : prélèvement d'un tube sec aux dates suivantes : visite de pré inclusion, J1, J2, J7, J14 et J98.
- pour les échantillons de selles : recueil sur des poudriers (pots rouges) pour analyse des taux fécaux d'IFX aux dates suivantes : visite de pré-inclusion, J1, J2 et J14.

Les échantillons transmis ont été analysés de manière centralisée au laboratoire d'immunologie du CHU de Saint Etienne. Les échantillons biologiques sanguins et fécaux pouvaient être conservés pendant 6 jours à +4°C et devaient être congelés à -20° au-delà de ce délai. Le dosage sanguin de l'IFX a été réalisé avec les coffrets duo Lisa-Tracker de Theradiag. Le dosage de l'IFX fécal a été réalisé à l'aide d'un coffret Lisa Tracker de Theradiag après extraction des protéines à l'aide du tampon Buhlmann ou Phadia.

Il n'a pas été prévu de conservation des échantillons une fois l'étude terminée.

I. Aspects statistiques

1. Calcul de la taille d'étude

Présence de 15 participants attendus dans chaque groupe, soit un total de 30 patients répartis entre les CHU de Bordeaux et Saint-Etienne.

Cette étude étant mécanistique et exploratoire, en l'absence de données antérieures dans la littérature, la taille de l'échantillon attendu a été basée sur des considérations empiriques et pratiques sans calcul formel.

2. Méthodes statistiques employées

Les caractéristiques cliniques, biologiques et endoscopiques (scores) ont été exprimées en médianes et valeurs extrêmes (minimum - maximum).

Les variables continues ont été comparées avec le test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Les variables nominales ont été comparées avec le test exact de Fischer compte tenu de la taille des échantillons.

VI. Résultats

A. Données à l'inclusion

1. Caractéristiques démographiques des patients

Au total, seize patients ont été inclus entre février 2015 et juillet 2016, parmi lesquels dix hommes et six femmes. Treize patients ont été recrutés à Bordeaux et trois à Saint Etienne. Le patient n°15 a été exclu en raison de l'absence de dosage sérique et fécal d'IFX à J1 et J2. L'âge médian à l'inclusion était de 49 ans (20 - 72). Le BMI médian était de 20.3 kg/m² (18.9 – 28)

Les caractéristiques de chaque patient sont détaillées dans le tableau 1 :

Patients	Centre de recrutement	Sexe	Age	BMI	Statut tabagique
1	Bordeaux	masculin	20	20,4	actif
2	Bordeaux	masculin	67	28	jamais
3	Bordeaux	féminin	21	19,6	jamais
4	Bordeaux	masculin	67	23,1	sevré
5	Bordeaux	féminin	21	19,6	jamais
6	Bordeaux	masculin	72	26,7	sevré
7	Bordeaux	masculin	70	19,3	sevré
8	Bordeaux	masculin	70	20,3	jamais
9	Bordeaux	féminin	21	19,9	jamais
10	Bordeaux	féminin	21	22,9	jamais
11	Bordeaux	masculin	44	23,4	jamais
12	Bordeaux	masculin	39	18,9	jamais
13	Bordeaux	masculin	49	19,4	sevré
14	St Etienne	féminin	56	19,8	jamais
16	St Etienne	féminin	56	25,7	sevré

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion

2. Caractéristiques des MICI

Sur les quinze patients de l'étude, treize présentaient une RCH typique et deux patients une colite indéterminée. Ces deux patients ont été inclus dans l'étude puisqu'ils étaient atteints d'une maladie exclusivement colique, de phénotype non pénétrant non sténosant et sans lésion ano-périnéale (maladie « RCH like »). Six patients (40 %) avaient des SEG à l'inclusion (groupe cas), neuf (60 %) n'en avaient pas (groupe témoin).

L'âge médian au diagnostic de la MICI était de 42 ans (14 – 70). Selon la classification de Montréal, deux patientes étaient classées A1, cinq patients étaient classés A2 et huit patients étaient classés A3. Sept patients sur quinze avaient été diagnostiqués dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude, dont trois patients diagnostiqués dans les trois derniers mois.

Onze patients (73 %) présentaient une atteinte pancolique et quatre (27 %) une atteinte colique gauche, aucun ne présentait d'atteinte rectale pure (critère d'exclusion).

L'ensemble des caractéristiques à l'inclusion est rassemblé dans le tableau 2 :

	Age selon Montréal	Extension de la maladie selon Montréal	Type de MICI	Année de diagnostic
Patient 1	2	3	RCH	2015
Patient 2	3	2	RCH	2014
Patient 3	1	2	RCH	2008
Patient 4	3	3	RCH	2014
Patient 5	2	3	RCH	2014
Patient 6	3	3	RCH	1988
Patient 7	3	2	RCH	2015
Patient 8	3	3	Colite indéterminée	2015
Patient 9	2	3	RCH	2014
Patient 10	1	3	RCH	2011
Patient 11	2	3	Colite indéterminée	2008
Patient 12	2	2	RCH	2004
Patient 13	3	3	RCH	2009
Patient 14	3	3	RCH	2004
Patient 16	3	3	RCH	2015

Tableau 2 : Caractéristique des MICI à l’inclusion pour chaque patient

3. Traitements antérieurs à l'inclusion

Tous les patients de l'étude étaient en cours de corticothérapie intraveineuse au moment de l'inclusion, à 1 mg/kg pour les patients inclus au CHU de Bordeaux et à 40 mg pour les patients inclus au CHU de Saint-Etienne.

Onze d'entre eux avaient déjà reçu un traitement par 5-ASA, soit par voie orale soit par voie locale. Tous les traitements par voie locale avaient été suspendus depuis plus de trois mois et seuls trois patients étaient encore sous 5-ASA oral au moment de la visite de pré-inclusion. Tous les autres patients avaient reçu du 5-ASA de manière épisodique au cours de l'évolution de leurs MICI.

Concernant les IS, un patient avait reçu de la ciclosporine IV après échec de la corticothérapie pour colite aiguë grave. La ciclosporine a été arrêtée le jour de l'inclusion pour échec primaire au traitement. Deux patients étaient sous AZA au moment de l'inclusion. La durée de traitement par IS a été de quatre mois dans les deux cas. La persistance de symptômes cliniques et de signes d'activité endoscopique a motivé l'introduction d'IFX. Aucun patient n'était sous 6-MP. A noter, un des patients était sous ciclosporine à 5 mg par jour pour un antécédent de double greffe cœur rein.

Le patient 6 avait reçu de l'IFX en 2008 (sept cures au total).

4. Caractéristiques clinico-biologiques des poussées à l'inclusion

Le score de Lichtiger médian à l'inclusion était de 11 (2 – 18) et le score Mayo clinique médian de 7 (1 – 9). Chez les patients avec SEG le score de Lichtiger médian était de 12,5 (7 – 14) contre 9 (2 – 18) dans le groupe témoin. Le score Mayo clinique médian était de 8,5 (6 – 9) dans le groupe avec SEG contre 7 (1 – 9) dans le groupe témoin. Il n'y avait pas de

différence statistiquement significative entre les deux groupes pour ces critères ($p = 0,3$ et $p = 0,2$ respectivement).

Biologiquement, l'hémoglobine médiane était de 11,8 g/dl (9 – 15,2) et la CRP médiane à l'inclusion était de 32,7 mg/l (1,6 – 193). L'hémoglobine médiane était de 10,8 g/dl (9 – 13,5) dans le groupe avec SEG contre 12,3 g/dl (10,3 – 15,2) dans le groupe témoin. La CRP médiane était de 40,8 mg/l (13,9 – 90,7) dans le groupe avec SEG contre 32,7 mg/l (1,6 – 193) dans le groupe témoin. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour ces critères ($p = 0,059$ et $p = 0,5$ respectivement).

Les caractéristiques de chaque patient sont détaillées dans le tableau 3 :

Patients	Score de Lichtiger	Score de Mayo clinique	CRP (mg/l)	Hémoglobine (g/dl)
1	11	8	4,9	11,5
2	9	7	1,6	13,8
3	11	8	31,2	12,3
4	8	7	58,4	15,2
5	18	9	39,5	14,5
6	7	7	58,7	10,7
7	14	9	90,7	9,4
8	9	6	193	12
9	14	9	23	10,9
10	2	1	34,4	10,9
11	12	8	79,2	13,5
12	11	7	6,4	13,7
13	6	7	32,7	10,3
14	13	9	13,9	11,8
16	7	6	15,8	9

Tableau 3 : Caractéristiques de la poussée à l'inclusion pour chaque patient

5. Endoscopie à l'inclusion

Tous les patients devaient avoir réalisé une endoscopie à l'inclusion dans l'étude. Quatorze patients ont eu une rectosigmoïdoscopie (avec franchissement de la charnière recto-sigmoïdienne) et une patiente, une coloscopie complète. Ces examens ont permis de classer les patients : six (40 %) présentaient des signes endoscopiques de gravité : tous avec ulcérations creusantes mettant à nu la musculature et décollements muqueux. Deux endoscopies décrivaient en plus des ulcérations en puits. Toutes les lésions étaient décrites à la fois dans le rectum et le sigmoïde. Le sous-score endoscopique de Mayo et le score UCEIS ont été calculés pour chaque patient.

Le score UCEIS médian était de 8 (7 - 8) dans le groupe avec SEG contre 6 (5 - 8) dans le groupe témoin. En population totale, le score UCEIS médian était de 6 (5 - 8). Tous les sous-scores endoscopiques Mayo à l'inclusion étaient cotés à 3 à l'exception du patient 1, coté à 2.

Le détail des scores endoscopiques pour chaque patient est précisé dans le tableau 4 :

	Trame vasculaire	Saignement	Ulcérations	UCEIS total	MAYO endoscopique	Signes endoscopiques de gravité
Patient 1	disparition complète	luminal discret	érosions	5	2	NON
Patient 2	disparition complète	luminal discret	ulcérations superficielles	6	3	NON
Patient 3	disparition complète	luminal discret	ulcérations superficielles	6	3	NON
Patient 4	disparition complète	luminal discret	ulcérations superficielles	6	3	NON
Patient 5	disparition complète	muqueux	ulcérations superficielles	5	3	NON
Patient 6	disparition complète	luminal abondant	ulcérations profondes	8	3	OUI
Patient 7	disparition complète	luminal abondant	ulcérations profondes	8	3	OUI
Patient 8	disparition complète	luminal abondant	ulcérations profondes	8	3	NON
Patient 9	disparition complète	luminal abondant	ulcérations profondes	8	3	OUI
Patient 10	disparition complète	luminal discret	ulcérations superficielles	6	3	NON
Patient 11	disparition complète	luminal abondant	ulcérations profondes	7	3	OUI
Patient 12	disparition complète	luminal discret	ulcérations superficielles	6	3	NON
Patient 13	disparition complète	luminal abondant	ulcérations profondes	8	3	NON
Patient 14	disparition complète	luminal abondant	ulcérations profondes	8	3	OUI
Patient 16	disparition complète	luminal discret	ulcérations profondes	7	3	OUI

Tableau 4 : Endoscopie à l'inclusion pour chaque patient

B. Traitements après l'inclusion

Tous les patients ont reçu une perfusion d'IFX au J0 de l'étude, à la dose de 5mg/kg.

Six patients (40%) ont été optimisés par la suite :

- Le patient 1 (groupe témoin) a reçu une perfusion de secours à 5mg/kg d'IFX à J20 pour rechute précoce (score de Lichtiger 9 et UCEIS 7, Mayo 7 + 3), et est sorti de l'étude
- le patient 6 (groupe SEG) a reçu une perfusion d'IFX optimisée à 10mg/kg à J42 (score de Lichtiger 9 et Mayo clinique 7, endoscopie non faite)
- le patient 11 (groupe SEG) a reçu une perfusion à 10 mg/kg à J7 en raison d'une non réponse (score de Lichtiger 6, UCEIS 8, Mayo 4 + 3)
- le patient 12 (groupe témoin) a reçu une perfusion de secours à 10 mg/kg à J26 en raison d'une rechute précoce (score de Lichtiger 11, UCEIS 5, Mayo 7 + 2)
- la patiente 14 (groupe SEG) a reçu une perfusion de sauvetage d'IFX à 5 mg/kg à J7 pour non réponse clinique (score de Lichtiger 10, UCEIS 8, Mayo 9 + 3)
- la patiente 16 (groupe SEG) a reçu une perfusion d'IFX optimisée à 10mg/kg à J14 (score de Lichtiger 6, UCEIS 7, Mayo 4 + 3)

Quatre patients (27 %) ont été colectomisés en urgence au cours du suivi :

- La patiente 5 (groupe témoin) colectomisée à J10 pour échec primaire du traitement
- Le patient 7 (groupe SEG) colectomisé à J7 pour échec primaire du traitement
- La patiente 9 (groupe SEG) colectomisée à J6 pour hémorragie digestive massive

- Le patient 11 (groupe SEG) colectomisé à J14 devant la rechute clinique et la persistance de SEG malgré l'optimisation du traitement médical.

50 % des patients avec SEG ont été colectomisés (3 sur 6) contre 11 % chez les patients témoins (1 sur 9).

C. Données pharmacologiques

1. Pré inclusion

La recherche d'IFX dans le sang et dans les selles a été réalisée chez tous les patients afin de servir de témoins, à l'exception des patients 6 (pas de prélèvement fécal) et 16 (aucun des deux prélèvements). Tous les dosages de pré-inclusion ont été négatifs.

2. Jour n°1

a) Dans le sang

Quatorze patients ont réalisé le dosage sanguin à J1 (dosage manquant chez la patiente 16, faisant partie du groupe avec SEG). Tous avaient une infliximabémie détectable à J1, dont treize patients avec une infliximabémie $> 16 \mu\text{g/ml}$ (cinq patients avec SEG et sept patients témoins) et un patient avec une infliximabémie à $12.7 \mu\text{g/ml}$ (groupe témoin).

b) Dans les selles

Cinq patients avaient une infliximaborrhée détectable à J1, deux (33 %) dans le groupe avec SEG et trois (33 %) dans le groupe témoin. Huit patients avaient une infliximaborrhée indétectable à J1, trois dans le groupe avec SEG et cinq dans le groupe témoin. Deux prélèvements n'ont pas été réalisés, un dans chaque groupe.

3. Jour n° 2

a) Dans le sang

Douze patients avaient une infliximabémie détectable à J2 : quatre (66 %) dans le groupe SEG avec un taux $> 16 \mu\text{g/ml}$ et huit (89 %) dans le groupe témoin avec des taux entre $13,5 \mu\text{g/ml}$ et $> 16 \mu\text{g/ml}$. Une patiente du groupe SEG avait une infliximabémie à $0 \mu\text{g/ml}$. Un prélèvement n'a pas été effectué et un prélèvement n'a pas pu être analysé (tube cassé).

b) Dans les selles

Cinq patients avaient une infliximaborrhée détectable à J2, deux (22 %) dans le groupe avec SEG et trois (50 %) dans le groupe témoin. Huit patients avaient une infliximaborrhée indétectable à J1, trois dans le groupe avec SEG et cinq dans le groupe témoin. Deux prélèvements n'ont pas été réalisés, un dans chaque groupe.

4. Autres jours

Les données pharmacologiques des jours suivants sont incomplètes et ne serviront pas dans l'analyse. Elles sont néanmoins disponibles pour chaque patient dans les tableaux 5 et 6 pour les cas et les tableaux 7 et 8 pour les témoins :

Cas	Pré-inclusion	Jour 1	Jour 2	Jour 7	Jour 14	Jour 98
Patient 6	0,2	>16	tube cassé	tube cassé	non fait	8,1
Patient 7	0	>16	>16	sortie	sortie	sortie
Patient 9	0	>16	>16	sortie	sortie	sortie
Patient 11	0	>16	>16	>16	>16	non fait
Patient 14	non fait	>16	0	>16	non fait	non fait
Patient 16	0	non fait	>16	>16	non fait	non fait

Tableau 5 : Taux d'infliximab dans le sang pour les cas (présence de SEG)
Infliximabémie en µg/ml

Cas	Pré-inclusion	Jour 1	Jour 2	Jour 14
Patient 6	0	0	0	non fait
Patient 7	non fait	0	0	sortie
Patient 9	0	1	2	sortie
Patient 11	0	0	0	0
Patient 14	non fait	0,4	2,6	non fait
Patient 16	0,4	non fait	non fait	non fait

Tableau 6 : Taux d'infliximab dans les selles pour les cas (présence de SEG)
influximaborrhée en µg/ml

Témoins	Pré-inclusion	Jour 1	Jour 2	Jour 7	Jour 14	Jour 98
Patient 1	0,2	>16	15,6	6,8	6,8	sortie
Patient 2	0,2	>16	>16	tube cassé	non fait	1,3
Patient 3	0,2	>16	>16	9,7	7,5	3,8
Patient 4	0,2	12,7	13,5	tube cassé	tube cassé	non fait
Patient 5	0	>16	>16	sortie	sortie	sortie
Patient 8	0	>16	>16	>16	>16	12,6
Patient 10	0,1	>16	non fait	>16	>16	6,2
Patient 12	0,1	>16	>16	>16	14,4	non fait
Patient 13	0,1	>16	>16	>16	1,3	non fait

Tableau 7 : Taux d'infliximab dans le sang pour les témoins
Infliximabémie en µg/ml

Témoins	Pré-inclusion	Jour 1	Jour 2	Jour 14
Patient 1	0	3,5	0,3	0
Patient 2	0,3	1,8	0	0
Patient 3	0	non fait	0	0
Patient 4	0	0	0	0
Patient 5	0	0	0	sortie
Patient 8	0	1,1	2	0
Patient 10	0	0	non fait	non fait
Patient 12	0	0	0	0
Patient 13	0	0,2	2	0

Tableau 8 : Taux d'infliximab dans les selles pour les témoins
Infliximaborrhée en µg/ml

D. Interprétation des données pharmacologiques

1. Les SEG sont-ils associés à la présence d'IFX dans les selles au cours des deux premiers jours ?

Sur six patients avec SEG, deux ont présenté une excrétion fécale d'IFX à J1 ou J2, soit 33 %. Parmi les neufs patients témoins, quatre ont présenté une excrétion fécale d'IFX, soit 44 % (Figure 8)

L'odds ratio (OR) est de 0,6 IC95 % [0,03 – 7,9] ; $p=1$. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

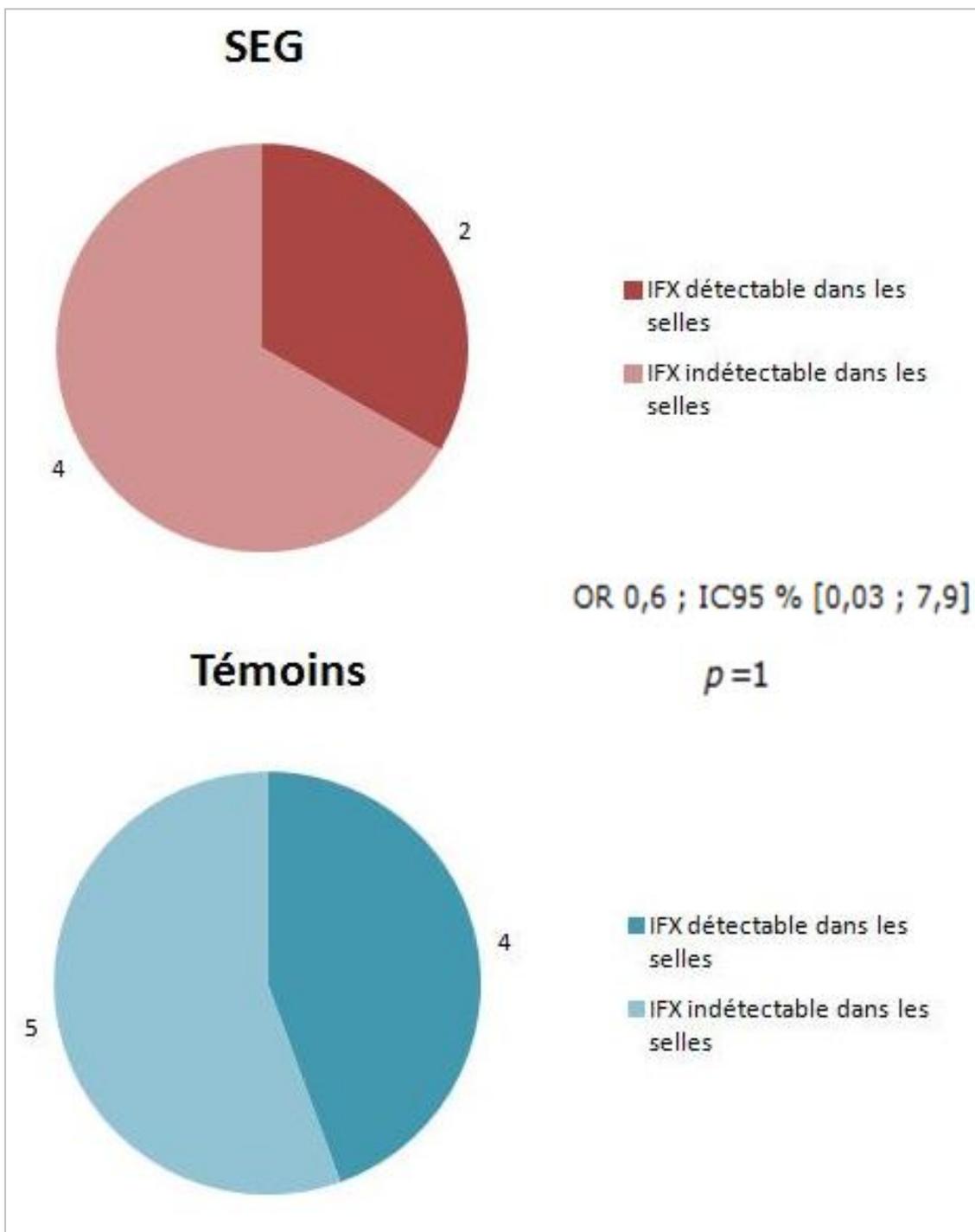


Figure 8 : Nombre de patients avec présence d'IFX dans les selles en fonction de la présence de signes endoscopiques de gravité

2. Les signes endoscopiques de gravité sont-ils associés à une infliximabémie plus basse à J1 ?

Quatorze patients avaient un dosage à J1 disponible. Toutes les infliximabémies étaient supérieures à 16 µg/ml à J1 exceptée l'infliximabémie du patient 4 (témoin) qui était mesurée à 12,3 µg/ml.

Nous n'avons donc pas montré de différence entre les deux groupes.

3. Les signes endoscopiques de gravité sont-ils associés à une infliximabémie plus basse à J2 ?

Treize patients avaient un dosage à J2 disponible.

Parmi les cinq patients avec SEG :

- quatre avaient une infliximabémie > 16 µg/ml
- une patiente avait une infliximabémie à 0 µg/ml

Parmi les huit patients témoins :

- six avaient une infliximabémie > 16 µg/ml
- un patient avait un taux de 15,6 µg/ml
- un patient avait un taux de 13,5 µg/ml

Nous n'avons donc pas montré de différence entre les deux groupes.

4. La présence fécale d'IFX est-elle associée à un taux sérique d'IFX plus bas à J1 ou J2 ?

Seuls trois patients ont eu des infliximabémies < 16 µg/ml à J1 ou J2 :

- Parmi eux, deux patients avaient des dosages fécaux d'IFX positifs :
 - le patient 1 (témoin) avait un taux d'IFX sanguin à 15,6 µg/ml à J2
 - la patiente 14 (SEG) avait un taux sérique à 0 µg/ml à J2
- un patient avait des dosages fécaux négatifs (patient 4, témoin). Le taux sérique à J1 était de 12,7 µg/ml et 13,5 µg/ml à J2

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la présence fécale d'IFX et le taux sérique d'IFX.

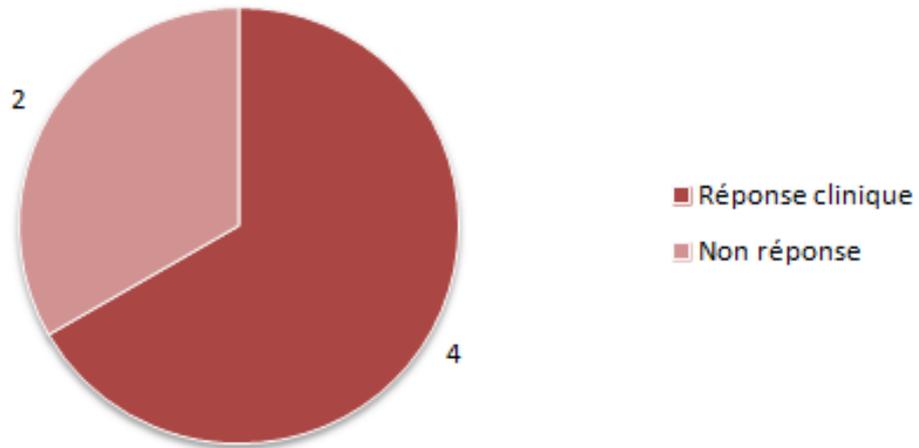
E. Données sur le pronostic

1. Existe-t-il une association entre la présence fécale d'IFX et la réponse clinique à J7 ?

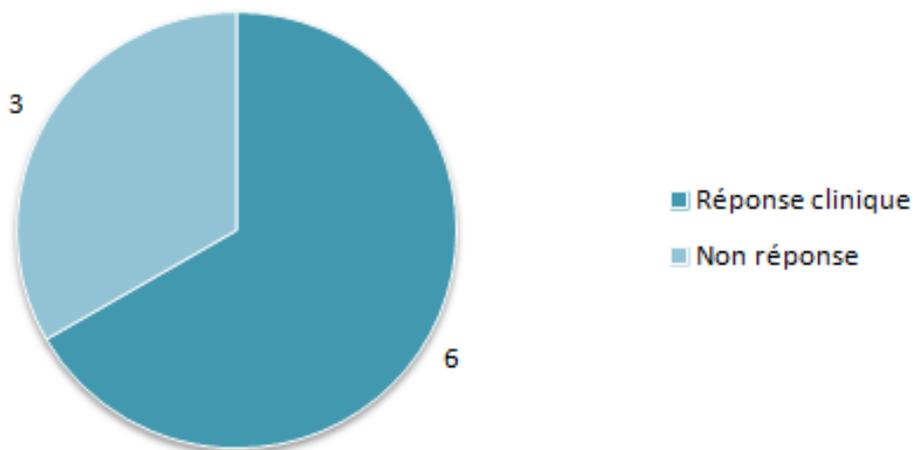
On rappelle que la réponse clinique est définie par la décroissance du score de Mayo $\geq 30\%$ et ≥ 3 points par rapport au J0 avec un sous-score de rectorragies égal à 0 ou 1.

Sur six patients avec dosages fécaux positifs, quatre (67 %) remplissaient les critères de la réponse clinique à J7. Sur neuf patients avec dosages fécaux négatifs, six (67 %) remplissaient les critères de la réponse clinique à J7. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative : OR 1 ; IC95 % [0,07 ; 17,2], $p = 1$ (figure 9)

IFX détectable dans les selles



IFX indétectable dans les selles



OR = 1 IC 95% [0,07 ; 17,2]

$p=1$

Figure 9 : Réponse clinique à J7 en fonction de la détection d'IFX dans les selles.

2. Existe-t-il une association entre la présence fécale d'IFX et le taux de colectomie à J30 ou à J90 ?

Quatre patients ont été colectomisés à J30 parmi lesquels un seul (25 %) avait des prélèvements fécaux positifs, (c'est-à-dire au moins un prélèvement fécal contenant de l'IFX) ; OR 0,42 IC95 % [0,00064 – 7,4] $p = 0,6$.

Aucun patient supplémentaire n'a subi de colectomie au cours du suivi après J30.

Nous n'avons pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre le taux de colectomie à J30 ou J90 et la présence fécale d'IFX.

3. Existe-t-il une association entre la présence fécale d'IFX et la rémission clinique et endoscopique à J98 ?

Au 98^e jour, quatre patients avaient été colectomisés et cinq autres avaient nécessité une intensification thérapeutique, soit par perfusion de secours, soit par augmentation de la dose à 10mg/kg. Ces neuf patients sur quinze sont considérés non répondeurs à J98.

Chez les six patients ayant reçu un traitement d'induction standard, quatre seulement ont eu une rectosigmoïdoscopie à J98 (et un patient une rectosigmoïdoscopie avant la deuxième perfusion d'IFX en maintenance que nous utiliserons dans le calcul). Trois étaient en rémission clinique et endoscopique, un était en réponse clinique mais avec un sous-score endoscopique Mayo à 3, et un patient était en rechute clinique et endoscopique (score de Lichtiger 7, score UCEIS 7, score de Mayo 6 + 2).

Au total :

- sur six patients ayant des dosages fécaux positifs, un seul (17 %) était en réponse clinique et endoscopique à J98
- sur huit patients ayant des dosages fécaux négatifs, deux (25 %) étaient en réponse clinique et endoscopique à J98

Nous n'avons pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre la présence fécale d'IFX et la réponse à J98 : OR 1,6 IC95 % [0,06 - 117], $p = 1$.

4. Existe-t-il une association entre la présence de SEG et la réponse clinique à J7 ?

Chez les patients avec signes endoscopiques de gravité, deux sur six (33 %) ont présenté une réponse clinique à J7 contre huit sur neuf (89 %) chez les témoins. Nous n'avons pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre ces deux critères : OR 12,4 IC95 % [0,7 – 875,8], $p = 0,08$.

5. Existe-t-il une association entre la présence de SEG et le taux de colectomie à J30 ?

Sur six patients avec SEG, trois (50 %) ont été colectomisés contre un patient sur neuf (11 %) chez les témoins.

Nous n'avons donc pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre ces deux critères : OR 6,8 IC95 % [0,3 – 469], $p = 0,2$.

6. Existe-t-il une association entre la présence de SEG et la réponse clinique et endoscopique à J98 ?

Sur six patients avec SEG, aucun (0 %) n'était en rémission clinique et endoscopique à J98. Sur neuf témoins, trois (33 %) étaient en rémission clinique et endoscopique à J98 et une donnée n'était pas disponible. Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre ces deux groupes : $p = 0,5$.

F. Données biologiques

1. Existe-t-il une association entre la présence fécale d'IFX et le taux initial de CRP ?

Dans le groupe avec IFX détectable dans les selles à J1 ou J2, la CRP médiane était de 18,45 mg/l (1,6 - 193) contre 39,5 mg/l (6,4 – 90,7) dans le groupe IFX indétectable. Nous n'avons pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre la présence d'IFX dans les selles et le taux initial de CRP : $p = 0,18$.

2. Existe-t-il une association entre la présence fécale d'IFX et le taux initial d'albumine ?

Dans le groupe avec IFX détectable dans les selles à J1 ou J2, l'albumine médiane était de 25,3 g/l (22,8 – 40) contre 31 g/l (19,6 – 42,8) dans le groupe IFX indétectable. Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre la présence d'IFX dans les selles et le taux initial d'albumine : $p = 0,5$.

3. Existe-t-il une association entre les SEG et le taux initial d'albumine ?

Dans le groupe avec SEG, l'albumine médiane était de 24,8 g/l (19,6 – 27,6) contre 37,6 g/l (24 – 42,8) dans le groupe témoin. Nous n'avons pas mis en évidence d'association statistiquement significative entre la présence de SEG et le taux initial d'albumine : $p = 0,07$.

VII. Discussion

Au total, dans un groupe de patients recevant un traitement d'induction par IFX pour poussée sévère de RCH, il n'existe pas de lien entre la présence de signes endoscopiques de gravité sur l'endoscopie initiale et la présence d'IFX dans les selles au cours des deux premiers jours post-injection d'IFX. Nous n'avons pas non plus mis en évidence d'association entre la présence de SEG et le taux d'infliximabémie, ni entre la présence d'IFX dans les selles et le taux d'infliximabémie.

En effet, parmi les quinze malades inclus dans notre étude, six patients présentaient des SEG et neuf n'en présentaient pas. Dans le groupe avec SEG, deux patients (33 %) ont présenté une excrétion fécale d'IFX à J1 ou J2 alors que dans le groupe témoin, quatre patients (44 %) ont présenté une excrétion fécale d'IFX, OR 0,6 IC95 % [0,03 – 7,9], $p = 1$.

Les taux d'infliximabémie étaient tous supérieurs à 16 µg/ml à J1 et J2 en dehors de quatre prélèvements.

Il semble donc que l'hypothèse initiale, à savoir qu'un délabrement de la muqueuse colique plus marqué avec présence de SEG entrainerait une clairance fécale plus importante de l'IFX par exsudation du médicament, ne soit pas vérifiée par ce travail.

A notre connaissance, notre étude est la deuxième à s'intéresser spécifiquement à l'excrétion fécale d'infliximab au cours de la RCH en poussée sévère et retrouve des données contradictoires avec les résultats déjà publiés. En effet l'étude de Brandse et al¹¹ a montré une relation entre le taux fécal d'IFX et la réponse au traitement : l'IFX a été détecté dans 66 % des échantillons fécaux avec les taux les plus élevés à J1. Les patients non répondeurs à la

semaine 2 avaient un taux fécal d'IFX à J1 significativement plus élevé que les patients présentant une réponse clinique (concentrations médianes, 5,01 µg/ml vs 0,54 µg/ml; $p = 0,0047$). Au contraire, dans notre travail, la réponse clinique à J7 et la rémission à J98 ne pouvaient pas être prédites par un dosage d'IFX fécal positif à J1 ou à J2, pas plus que par la présence de SEG sur l'endoscopie initiale ou le taux sérique d'IFX à J1 et J2.

Par ailleurs, une étude publiée en 2015⁸³ dans Gut s'intéressait à la corrélation entre le taux d'infliximab sur les biopsies coliques et iléales et les taux sériques d'anti-TNF alpha chez des patients en cours de traitement de maintenance par IFX ou ADA dans le cadre d'une MICI. Cette étude portant sur trente patients a montré une corrélation positive entre les taux tissulaires et sériques d'anti-TNF. Il a également été montré que les taux d'anti-TNF étaient plus élevés dans les biopsies avec inflammation que dans celles sans inflammation, ce qui semble logique puisque lié à un taux de TNF intra-tissulaire plus élevé en cas d'inflammation. Hors, paradoxalement, le ratio anti-TNF/TNF était significativement plus bas dans les biopsies avec l'inflammation la plus sévère. Les auteurs de l'article en déduisent qu'au-delà d'un certain degré d'inflammation et de dégâts tissulaires, il existe un « effet évier » entraînant une clairance de l'anti-TNF avec perte fécale de la molécule. Un autre élément de leur étude en faveur de cette clairance d'anti-TNF est que le nombre de discordances tissu/sérum (patients ayant des taux d'infliximab sériques dans le plus haut quartile et des taux tissulaires dans le plus bas quartile) est significativement plus élevé chez les patients avec des signes endoscopiques d'activité. Les auteurs en déduisent que chez ces patients, un taux sérique haut ne permet pas l'imprégnation tissulaire du fait des lésions muqueuses. Ces données suggèrent donc que les taux tissulaires d'anti-TNF sont un des

paramètres entrant en jeu dans l'analyse complexe de la pharmacocinétique de l'IFX et pourrait expliquer en partie pourquoi la plupart des patients de notre travail avec des SEG ont une infliximabémie haute à J1 et J2. Néanmoins, l'hypothèse sur l'association entre signes endoscopiques d'activité et taux sériques élevés n'est pas ici vérifiée.

Bien entendu, les deux principales limites de ce travail résident dans le faible effectif de l'étude et dans le nombre de données pharmacologiques perdues ou non réalisées au cours du suivi.

Ainsi n'a pu être recrutée que la moitié du nombre de patients attendus. Rappelons qu'il s'agissait d'un travail portant sur des sujets ayant des poussées sévères rendant le recrutement difficile. En outre, ceux-ci devant être naïfs de traitement par biothérapie afin de ne pas biaiser les prélèvements pharmacologiques, le nombre des candidats potentiels s'en trouvait d'autant plus réduit. Les centres recruteurs de l'étude, en tant que centres experts, reçoivent souvent des patients ayant déjà reçu plusieurs lignes de traitement.

Les données manquantes au cours du suivi sont expliquées en partie par le caractère non interventionnel de l'étude, c'est-à-dire que la prise en charge des patients a été assurée de manière totalement habituelle dans les services d'hospitalisation. De ce fait, la nécessité de réaliser des prélèvements supplémentaires pour l'étude a parfois été simplement oubliée. De plus, les prélèvements fécaux ont été parfois impossibles à obtenir compte tenu de la réponse au traitement et donc de l'absence d'exonération au jour prévu. Cela a par exemple été le cas pour la patiente 3 dès le deuxième jour. Le problème a été encore plus

fréquent au quatorzième jour, puisque la plupart des prélèvements devait avoir lieu au cours d'une hospitalisation sur une demi-journée. Quant aux prélèvements sanguins, plusieurs d'entre eux ont été détériorés en raison de la congélation de tube de sang total au lieu de sérum. Lors de leur décongélation, des tubes se sont cassés empêchant toute analyse.

L'ensemble de ces difficultés explique le manque de données utilisables dans l'étude. Néanmoins, la quasi-totalité des prélèvements sanguins à J1 et J2 a été réalisée et permet donc une analyse fiable des données. L'analyse des résultats amène à conclure à l'inutilité de réaliser des dosages précoces d'IFX puisqu'ils ne permettent pas de prédire l'évolution. En effet, tous les taux étaient élevés à l'exception de celui de la patiente 14 à J2 (0 µg/ml). Ce résultat est probablement faux puisqu'un dosage supplémentaire réalisé à J7, avant une autre perfusion d'IFX, était lui supérieur à 16 µg/ml.

Par ailleurs, le dosage d'IFX dans les selles est une technique non standardisée et donc sujette à caution. Toutefois, tous les dosages, sanguins et fécaux, ont été réalisés de manière centralisée en deux fois garantissant une technique identique pour chacun. De plus, le laboratoire d'immunologie ayant effectué les analyses avait déjà réalisé plusieurs dosages fécaux d'anti TNF.

Peu d'échantillons fécaux sont positifs pour l'IFX. On ne peut exclure que la congélation des prélèvements puis leur analyse après un délai de plusieurs semaines aient entraîné la dégradation d'une partie des anticorps fécaux. Deux arguments vont à l'encontre de cette hypothèse :

- d'une part, dans notre travail, à l'exception d'un cas, tous les patients ont des résultats concordants entre J1 et J2
- d'autre part, dans l'étude de Brandse¹¹, les échantillons avaient subi le même traitement et pourtant de multiples résultats se sont avérés positifs

VIII. Conclusion

Dans un groupe de patients souffrant de RCH en poussée sévère nécessitant un traitement d'induction par IFX, la présence de SEG n'est pas associée à la détection d'IFX dans les selles, ni à des taux sériques d'IFX plus bas au cours des premiers jours après traitement. Dans cette population, la détection d'IFX dans les selles est un événement modérément fréquent, et les taux sériques aux jours 1 et 2 sont toujours élevés. Les dosages pharmacologiques précoces ne semblent donc pas être des examens utiles dans cette population.

Nous ne pouvons conclure au terme de cette étude que le mécanisme sous-jacent à l'échec du traitement par IFX au cours de certaines poussées sévères de RCH avec SEG soit lié à une fuite fécale d'IFX entraînant par la même une chute du taux sérique d'IFX.

Compte tenu de données contradictoires dans la littérature, d'autres études portant sur de plus grands effectifs semblent nécessaires.

IX. Bibliographie

1. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 2005;353:2462–2476
2. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146:85–95
3. Sandborn WJ, Assche G van, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257–265.e1–3
4. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011;60:780–787
5. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909–15
6. Seah, D. and De Cruz, P., Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(4):482-513.
7. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007;13:123–128
8. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, et al. An Accelerated Infliximab Induction Regimen Reduces the Need for Early Colectomy in Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(2):330-335.e1.
9. Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010;59:49–54
10. Ungar B., Levy I. ,Yavne Y ,Yavzori1 M. Et al, Infliximab and Adalimumab serum levels predict probability of mucosal healing. *Gastroenterology*, 2015;148(4): 846
11. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, van der Kleij D, Rispens T, Jansen JM, Mathôt RA, Ponsioen CY, Löwenberg M, D'Haens GR. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2015 ;149(2):350-5.e2.

12. Lovasz BD , Golovisc PA , Vegh Z ,Lakatos PL . *New trends in inflammatory bowel disease course in Eastern Europe. Digestive and Liver Diseases* 2013; 45 : 269-276
13. Gower-Rousseau, Vasseur F, Fumery M, Savoyec G , Salleron J , Dauchet L et al . *Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD) 2013 . Digestive and Liver Disease* 45 89– 94
14. Orholm M, Fonager K, Sorensen HT et al. *Risk of ulcerative colitis and Crohn's diseases among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol* 1999;94:3236-8
15. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. *Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepatology* 2010;51(2):660
16. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. *New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? Lancet* 2006;367(9518):1271–84
17. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. *Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature* 2011;474(7351):307–17
18. Sokol H, Lay C, Seksik P, Tannock GW. *Analysis of bacterial bowel communities of IBD patients: What has it revealed? Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(6):858-67
19. Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. *The gut microbiota in IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(10):599-608
20. Lennon G, Balfe A, Bambury N and al. *Correlations between colonic crypt mucin chemotype, inflammatory grade and Desulfovibrio species in ulcerative colitis. Colorectal Dis.* 2014 May; 16(5):O161-9
21. Calkins BM. *A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci* 1989; 34(12):1841–54
22. Cosnes J. *Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD. Dig Dis* 2010; 28(3):411–7
23. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. *Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. Am J Gastroenterol* 2000; 95(1):171–6
24. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbohm A. *Appendectomy and protection against ulcerative colitis. N Engl J Med* 2001; 344(11):808–14
25. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. *Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systemic review of the literature. Am J Gastroenterol* 2011; 106:563-73

26. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease : a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 :2394-400
27. Maunder RG. Evidence that stress contributes to inflammatory bowel disease: evaluation, synthesis, and future directions. *Inflamm Bowel Dis* 2005 ; 11 : 600-8
28. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 122-31
29. Chen L-W, Egan L, Li Z-W, Greten FR, Kagnoff MF, Karin M. The two faces of IKK and NF-kappaB inhibition: prevention of systemic inflammation but increased local injury following intestinal ischemia-reperfusion. *Nat Med* 2003; 9(5):575–81
30. Leppkes M, Becker C, Ivanov II, et al. RORgamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F. *Gastroenterology* 2009; 136(1):257–67
31. Atreya R, Mudter J, Finotto S, et al. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med* 2000; 6(5):583–8
32. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, Bitoun A, Valleur P,Hautefeuille P, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1550-7
33. X. Treton, D. Laharie.Prise en charge d'une colite aiguë grave *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2008) 32, 1030—1037
34. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012;6(10):965–90
35. Louis E., Marteau P. DUPAS JL, *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*, Edition Doin 2010
36. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology*. 1994 Jul;107(1):3-11
37. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016
38. Palli D, Trallori G, Tarantino O, Edili E, D'albasio G, Pacini F et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence study. *Gut* 1998; 42: 175-9

39. Goebes, R Riddellb, A Östc, B Jensfeldt, T Perssond, R Löfberge l. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000;47:404-409
40. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 431–7.
41. Roberts SE, Williams JG, Yeates D, et al. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies. *BMJ* 2007; 335: 1033.
42. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G., Geboes K., Hanauer S.B., Irvine E.J., and al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 763-786
43. Harbord M., Annese V.,Stephan R and al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. ECCO guidelines, *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016, 239–254
44. Annese V., Daperno M., Matthew D. and al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* (2013) 7, 982–1018
45. Travis S.P., Schnell D., Krzeski P. et al. . Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012; 61:535-542
46. Dignass A, Lindsay J., Sturm A. and al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* (2012) 6, 991–1030
47. Tang J, Sharif O, Pai C, Silverman AL. Mesalamine protects against colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55(6):1696–703
48. Nguyen GC, Gulamhusein A, Bernstein CN. 5-aminosalicylic acid is not protective against colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a meta-analysis of non-referral populations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(9):1298–130
49. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD004118
50. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD000543
51. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD000544

52. Khan N, Abbas AM, Koleva YN, Bazzano LA. Long-Term Mesalamine Maintenance in Ulcerative Colitis: Which is More Important? Adherence or Daily Dose. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(6):1123–9
53. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55(1):47–53
54. Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12; 9:CD000478
55. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S., et al. Infliximab, azathioprine or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The UC SUCCESS trial. *J Crohns Colitis* 2011; 5:13
56. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M, et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007; 56(10):1404–9
57. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3(2):47–91
58. U Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54(8):1121–5
59. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141(5):1621–1628.e1–5
60. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, Ron Y, Reisfeld I, Broide E, Lavy A, Fich A, Eliakim R, Patz J, Bardan E, Villa Y, Gilat T. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: A double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology.* 1996 May; 110(5):1416–21.
61. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J and al, Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2016 Feb;150(2):380–388
62. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330(26):1841–5
63. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K., Vandeputte L., Van A.F., Mortelmans L., et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120:1323–1329

64. Moskovitz D.N., Van A.G., Maenhout B., Arts J., Ferrante M., Vermeire S., et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4:760-765
65. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johans J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 ;146(1):85-95;
66. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis; *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710
67. Øresland T., Bemelman W., Sampietro G. et al, On behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) European, Evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 4–25
68. Fleming F.J., Francone T.D., Kim M.J., Gunzler D., Messing S., Monson J.R. A laparoscopic approach does reduce short-term complications in patients undergoing ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2011; 4:176–182
69. Bartels S.A., D'Hoore A., Cuesta M.A., Bensdorp A.J., Lucas C., Bemelman W.A. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012; 256:1045–1048
70. Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SPL, Mortensen NJ, George BD. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg* 2010; 97: 404-409
71. Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004; 126:19-31
72. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, Cuillerier E, Fautrel B, Michelet C, Morel J, Puechal X, Wendling D, Lemann M, Ravaud P, Mariette X. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70:616-23.
73. Fidder HH, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaeert S, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-Term Safety of Infliximab for the treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Single Center Cohort Study. *Gut* 2009; 58(4):501-8.

74. Felekis T, Katsanos K, Christodoulou D, Asproudis I, Tsianos EV. Reversible bilateral optic neuritis after Infliximab discontinuation in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2009; 3:212-4
75. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREATTM registry. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(9):1409-22
76. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143(2):390-399
77. Vande Castele N, Buurman DJ, Sturkenboom MG, Kleibeuker JH, Vermeire S, Rispens T, van der Kleij D, Gils A, Dijkstra G. Detection of infliximab levels and anti-infliximab antibodies: a comparison of three different assays. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:765-71
78. Afif W, Loftus EV, Jr., Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, Sandborn WJ. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 1133-9
79. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2568-76
80. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut* 2014;63:1258-64
81. Vande Castele N. and al Individualised infliximab regimen using therapeutic drug monitoring: a prospective controlled trough level adapted infliximab treatment trial (TAXIT). In UEGW 2013. *J. of Crohn's and Colitis*.
82. Ungar B., Mazor Y., Weisshof R. et al. Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1293-1299
83. Yarur A, Jain A, Sussman A et al. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut* 2016 ; 65:249-255

ANNEXES

ANNEXE 1

Score de Lichtiger (Truelove et Witts modifié). NEJM 1994

	Date :							
Nombre de selles par jour (en plus du nombre habituel)	0-2	0						
	3-4	1						
	5-6	2						
	7-9	3						
	10 et plus	4						
Selles nocturnes	Non	0						
	Oui	1						
Saignement rectal (en % du nombre de selles)	Absent	0						
	< 50%	1						
	≥ 50%	2						
	100%	3						
Incontinence fécale	Non	0						
	Oui	1						
Douleurs abdominales	Aucune	0						
	Légères	1						
	Moyennes	2						
	Intenses	3						
Etat général	Parfait	0						
	Très bon	1						
	Bon	2						
	Moyen	3						
	Mauvais	4						
	Très Mauvais	5						
Douleur abdominale provoquée	Aucune	0						
	Légère et localisée	1						
	Moyenne et diffuse	2						
	Importante	3						
Nécessité d'un antidiarrhéique	Non	0						
	Oui	1						
	TOTAL							

ANNEXE 2

Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif



Date [__ / __ / __]

Initiales patient |__|__|/|__|__|

Mayo-score
UC-DAI (Ulcerative colitis Disease Activity Index)
(À remplir par le médecin lors de la consultation et de l'endoscopie)

Fréquence des selles	<input type="checkbox"/> 0 : Normale <input type="checkbox"/> 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel <input type="checkbox"/> 3 : >5 selles en plus du nombre habituel	__
Présence de sang dans les selles	<input type="checkbox"/> 0 : Absent <input type="checkbox"/> 1 : < 50% des émissions <input type="checkbox"/> 2 : > 50% des émissions <input type="checkbox"/> 3 : sang pur par l'anus	__
Appréciation globale de la gravité	<input type="checkbox"/> 0 : Quiescente <input type="checkbox"/> 1 : Activité légère <input type="checkbox"/> 2 : Activité modérée <input type="checkbox"/> 3 : Maladie sévère	__
Evaluation de la sévérité des lésions endoscopiques (lors d'une rectosigmoïdoscopie)	<input type="checkbox"/> 0 : Normal ou maladie inactive <input type="checkbox"/> 1 : Anomalies légères (érythème, diminution de la trame vasculaire, légère fragilité) <input type="checkbox"/> 2 : Anomalies modérées (érythème franc, disparition de la trame vasculaire, fragilité, érosions) <input type="checkbox"/> 3 : Anomalies sévères (saignement spontané, ulcérations)	__
Total Score		__

ANNEXE 3

Groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif



Date [__ / __ / __]

Initiales patient |__|__|/|__|__|

ULCERATIVE COLITIS ENDOSCOPIC INDEX OF SEVERITY (UCEIS®)
(À remplir par le médecin lors de la coloscopie)

Trame vasculaire	<input type="checkbox"/> 0 : Normal	Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement visible	__
	<input type="checkbox"/> 1 : Disparition partielle	Disparition partielle de la trame vasculaire	
	<input type="checkbox"/> 2 : Disparition	Disparition complète de la trame vasculaire	
Saignement	<input type="checkbox"/> 0 : Aucun	Absence de sang visible	__
	<input type="checkbox"/> 1 : Muqueux	Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, lavable lors de l'endoscopie	
	<input type="checkbox"/> 2 : Luminal, discret	Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière	
	<input type="checkbox"/> 3 : Luminal modéré ou sévère	Présence nette de sang frais dans la lumière OU suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage	
Erosions & Ulcères (lésions les plus sévères)	<input type="checkbox"/> 0 : Aucune	Absence d'ulcération visible	__
	<input type="checkbox"/> 1 : Erosions	Ulcérations planes (< 5 mm) à fond blanc ou jaune	
	<input type="checkbox"/> 2 : Ulcérations superficielles	Ulcérations planes (> 5 mm), recouvertes d'un enduit fibrineux	
	<input type="checkbox"/> 3 : Ulcérations profondes	Ulcérations creusantes, à bords surélevés	

ANNEXE 4 :

Check list

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



Nom du patient :

Date :

LES MESURES INDISPENSABLES

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

ANNEXE 5 :

RECUEIL DE DONNEES DANS L'ETUDE :

Date	Pré-inclusio	J0	J1	J2	J3 à J6	J7	J14	J42	J98
Endoscopie	+						+		+
Score Lichtiger		+	+	+	+	+	+	+	+
Score de Mayo	+						+		+
CRP	+			+	+	+	+	+	+
Albumine	+			+	+	+	+	+	+
Taux sérique d'IFX	+		+	+		+	+		+
Taux fécal d'IFX	+		+	+			+		
Perfusion d'IFX		+					+	+	+

Résumé

Introduction : Des données récentes suggèrent que l'excrétion fécale précoce d'infliximab (IFX) dans la poussée sévère de rectocolite hémorragique (RCH) serait associée à une mauvaise réponse au traitement. L'existence de signes endoscopiques de gravité (SEG) que sont les ulcérations en puits, la mise à nu de la musculature et les décollements muqueux pourrait favoriser la fuite fécale du médicament.

Objectif : Déterminer s'il existe une association entre la présence de SEG dans les formes sévères de RCH et les taux plasmatiques ou fécaux d'IFX.

Méthodes : Il s'agit d'une étude cas-témoin, observationnelle (avec collection d'échantillons biologiques), prospective, bicentrique recrutant consécutivement tous les patients hospitalisés pour une poussée sévère de RCH nécessitant un traitement d'induction par IFX. Les cas étaient les malades ayant des SEG sur l'endoscopie initiale. Les taux sériques d'IFX étaient mesurés à J0, J1, J2 et les taux fécaux à J0, J1, J2 et J14. L'objectif principal de notre étude était double : comparer la détection d'IFX dans les selles à J1 et/ou J2 entre cas et témoins ; comparer les taux sériques d'IFX à J1 et J2 entre cas et témoins.

Résultats : Entre février 2015 et juillet 2016, 16 patients ont été inclus (10 hommes ; âge médian 49 ans). Après exclusion d'un patient (données pharmacologiques insuffisantes), 6 patients avaient des SEG à l'inclusion et 9 n'en avaient pas. Il était possible de détecter de l'IFX dans les selles à J1 et/ou J2 chez 2/6 (33 %) des cas et 4/9 (44 %) des témoins (OR = 0,6 ; IC95 % [0,03 – 7,9] ; p=1). Aucune différence n'était observée entre les deux groupes concernant les taux plasmatiques d'IFX à J1 ou J2. A J98, 3/6 (50 %) cas et 1/9 (11 %) témoins avaient été colectomisés.

Conclusion : Dans un groupe de patients hospitalisés pour une poussée sévère de RCH traitée par IFX, la présence de SEG n'était pas associée à la détection d'IFX dans les selles ni à des taux sériques précoces d'IFX plus bas.

Titre en anglais: Plasmatic and fecal infliximab levels in severe ulcerative colitis according to the existence of endoscopic severity criteria: a case control study.

Discipline: Hépatogastro-entérologie

Mots-clés : Rectocolite hémorragique ; pharmacocinétique de l'infliximab ; endoscopie digestive; Maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Service d'hépatogastro-entérologie. Pr Blanc, Hôpital Haut Lévêque, 33600 Pessac