

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2020

N° 2020-105

**Impact du délai d'initiation de
l'adalimumab au cours de la maladie de
Crohn non compliquée : étude
multicentrique rétrospective**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

SPECIALISE EN HEPATOASTROENTEROLOGIE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE VENDREDI 18 SEPTEMBRE 2020

PAR

Anouck LAHAYE

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Éric NGUYEN-KHAC

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Benjamin PARIENTE

Monsieur le Professeur Vincent GOEB

Monsieur le Docteur Franck BRAZIER

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Mathurin FUMERY

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2020

N° 2020-105

**Impact du délai d'initiation de
l'adalimumab au cours de la maladie de
Crohn non compliquée : étude
multicentrique rétrospective**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

SPECIALISE EN HEPATOASTROENTEROLOGIE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE VENDREDI 18 SEPTEMBRE 2020

PAR

Anouck LAHAYE

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Éric NGUYEN-KHAC

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Benjamin PARIENTE

Monsieur le Professeur Vincent GOEB

Monsieur le Docteur Franck BRAZIER

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Mathurin FUMERY

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Hépatogastroentérologue)

Chef du Service d'Hépatogastroentérologie

Chef du Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E)

Directeur Adjoint Laboratoire GRAP INSERM U1247

Président du CRBSP CHU Amiens

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail, je vous en remercie.

Je tenais à vous remercier pour votre compagnonnage et votre soutien durant ces quatre années.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Benjamin PARIENTE
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Service des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition
Hôpital Claude Huriez - CHU de Lille

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.

*Je tenais à vous remercier pour votre accueil et votre enseignement durant ce semestre d'inter-
CHU enrichissant.*

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Vincent GOEB
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef du service de Rhumatologie
(Rhumatologie)
Chef du Pôle Autonomie

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Mathurin FUMERY
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Gastro-entérologie)

Mathurin, je te remercie infiniment pour l'encadrement de ce travail de thèse, pour ta pédagogie depuis le début de mon internat et ta disponibilité.

Ton implication auprès de tes patients et ta rigueur dans le ton exercice sont exemplaires.

C'est un plaisir d'avoir pu faire ce travail avec toi.

A mon Maître,

Monsieur le Docteur Franck BRAZIER
Praticien Hospitalier
(Gastro-entérologie)

Merci Franck de faire partie de mon jury de thèse.

Ton implication et ton dévouement pour tes patients sont un exemple.

Le service de gastro d'Amiens ne serait pas le même sans toi.

A mes parents,

Merci pour votre soutien depuis le tout début et merci pour votre amour au quotidien. Vous avez cru en mes projets, l'accomplissement de ce travail est aussi le vôtre. Je n'oublie pas notre pèlerinage annuel pour visiter la cathédrale d'Amiens instauré depuis mon choix d'internat !

A Marine et Alex,

Je mesure la chance que j'ai de grandir dans notre fratrie. Malgré les 140 ou 5000 km qui nous séparent, je sais que je peux compter sur vous. Je chéris les rares moments que l'on peut passer ensemble et j'espère qu'ils seront de plus en plus nombreux !

A Faïza et Anicet, merci pour ces bons moments, le rosé et les parties de pétanque !

A mes grands-parents,

Merci pour ce que vous nous avez transmis dès notre plus jeune âge et de continuer à nous rassembler.

A mes cousins,

Merci pour tous ces bons moments que nous vivons depuis tous petits, j'attends la prochaine cousinade avec impatience !

A Sandrine,

A notre amitié infailible et sincère depuis la balle verte ! Je sais qu'on sera toujours là l'une pour l'autre. Nos voyages ne sont que partie remise et compte sur moi pour le festival de la truffe l'année prochaine !

A Antoine,

Ton soutien et ton humour m'ont été essentiels. Merci pour tout.

A mes amis de promo,

Xixi, Clément, on a démarré ensemble et on continue ensemble. Que ces deux prochaines années soient à l'image de notre internat, dans la bonne humeur et la bienveillance.

A mes co-internes +/- devenus chefs,

Julien, Constance, Marion, Clara, Clémentine, Aline, Marion, Neïla, Julie, Lucien, Oumaïma, Albane, Aurélien, Marc-Antoine, Erica, Louise, Serge, merci pour ces 4 années d'internat et les

inoubliables journées DES ! Joséphine, merci pour ce semestre compiégnois, tu es la bienvenue au 4^{ème} étage. Marie, merci pour tes expressions que nous seules comprenons (ou toi seule !).

A mes chefs ou anciens chefs,

Franck, Henri, Justine, Marie, Mathurin, Ruxandra, Sami, Vincent, Monsieur Delcenserie, Monsieur Joly, merci pour votre disponibilité, votre enthousiasme et de contribuer à l'ambiance du service. Mention spéciale à Valérie pour m'avoir transmis ta rigueur et m'avoir supportée pendant tes 6 premiers mois de chef. Jean-Phi, merci pour les nombreux thés/cappuccinos au relai H (j'ai une petite dette), et de partager avec moi les répliques de Scrubs.

A l'équipe de Compiègne,

Merci pour ce semestre où vous m'avez transmis énormément de choses et où j'ai pu apprendre l'endoscopie. Merci Quentin pour ta bonne humeur et tes rires diaboliques !

A l'équipe paramédicale de gastro,

Merci pour tout le travail que vous accomplissez au quotidien auprès de nos patients.

A l'équipe d'endoscopie,

Merci de mettre cette ambiance si particulière ! Hâte de travailler de nouveau avec vous, dans la bonne humeur et la convivialité.

A Catherine et à l'équipe de secrétaires,

Merci pour votre travail et votre gentillesse.

A mes chefs et co-internes lillois,

Merci pour votre accueil et pour ce que vous m'avez appris. Louise, j'ai adoré partager ton bureau pendant 7 mois !

A la coloc amiénoise,

Juliette, Hélène B, Hélène K, merci pour cette belle année dans notre maison rue Cozette. Je n'oublie pas qu'on a un magnum de Gewurtz à entamer !

A la coloc lilloise,

Barbara, Honorine (et June), je n'aurais pas pu espérer avoir meilleures partenaires de confifi !
Merci pour les séances de sport, les petits plats et les soirées karaokés autour des bières du BH !

Aux copains de l'internat,

Côme et Laura, Maïté, Mélo, Lucile, Alexis, Eva et Yoan, aux superbes rencontres du premier semestre sans qui la vie amiénoise n'aurait pas la même saveur !

Aux copains d'école et de fac,

Guillaume, Toinou, Corentin, Lucie, Maxime, Camille, Sarah, Simon, Victor, Clément, Emilie, Arthur, Céline. Merci pour votre amitié et tous ces bons moments passés depuis des années !

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

MC : Maladie de Crohn

Anti-TNF : anti-tumor necrosis factor

ADA : Adalimumab

CHU : Centre hospitalo-universitaire

ECCO : European Crohn's and Colitis organization

CRP : Protéine C réactive

IQR : Interquartile range

Q1 : Premier quartile

Q3 : Troisième quartile

HR : Risque relatif

OR : Odds ratio

IC95% : Intervalle de confiance à 95 %

IFX : Infliximab

IS : Immunosuppresseur

LAP : Lésion ano-périnéale

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES	20
1. INTRODUCTION.....	22
2. MATERIELS ET METHODES.....	23
2. 1. Population d'étude.....	23
2. 2. Recueil de données.....	23
2. 3. Critères d'évaluation et définitions	24
2. 4. Analyse statistique.....	24
3. RESULTATS	25
3. 1. Population	25
3. 2. Risque de complication	27
3. 3. Efficacité du traitement par adalimumab.....	27
3. 4. Impact du délai d'initiation du traitement par ADA (Tableau 2).....	28
4. DISCUSSION	32
5. CONCLUSION	34
6. BIBLIOGRAPHIE	35
7. RESUME DE LA THESE	37
8. ABSTRACT.....	38

1. INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique du tube digestif progressive et invalidante (1). L'inflammation chronique est associée à une destruction pariétale responsable de complications telles que des sténoses ou des fistules et des résections chirurgicales (2). Jusqu'à la moitié des patients atteints de MC connaîtront une complication de la maladie nécessitant une intervention chirurgicale dans les 10 ans suivant le diagnostic (3).

Les approches thérapeutiques actuelles visent une rémission profonde associant rémission clinique, biologique et endoscopique, afin de modifier l'histoire naturelle de la maladie et de diminuer le taux de complication à long terme (4). Malgré leur efficacité supérieure, les biothérapies sont souvent utilisées tardivement, après l'introduction successive des corticoïdes puis des immunosuppresseurs. Cependant, cette stratégie ne semble pas modifier l'histoire naturelle de la maladie et ne diminue pas le taux de recours à la chirurgie. Différents travaux ont rapporté que l'introduction précoce des anti-TNF, définie par l'initiation dans les 2 ans suivant le diagnostic, était associée à une diminution du taux de résections chirurgicales ainsi qu'une diminution du risque de perte de réponse, en comparaison à une administration plus tardive (5,6). Malgré ces données, les taux d'initiation précoce d'anti-TNF sont assez faibles en vie réelle (7). Cela est encore plus vrai chez les patients avec une forme non compliquée et purement inflammatoire. Hors, l'introduction précoce d'un anti-TNF avant l'apparition de toute destruction pariétale pourrait éviter l'apparition de complications et profondément modifier l'histoire naturelle de la maladie (8,9).

L'objectif de ce travail était donc d'évaluer le risque de complication après l'introduction d'un traitement par adalimumab (ADA) chez les patients atteints de MC non compliquée et d'évaluer l'impact du délai d'initiation du traitement sur le risque de complications.

2. MATERIELS ET METHODES

2. 1. Population d'étude

Tous les patients atteints de MC traitée par ADA à partir de janvier 2011 dans les services de gastro-entérologie des centres hospitalo-universitaires (CHU) d'Amiens, de Caen et de Lille ont été identifiés de manière rétrospective. A partir de cette base de données collective ont été identifiés spécifiquement par cette étude : (1) les patients atteints d'une MC diagnostiquée selon les critères ECCO (critères cliniques, biologiques, endoscopiques et histologiques) (10), (2) naïfs d'ADA, (3) ayant reçu une induction complète d'ADA entre janvier 2011 et décembre 2018, définie par l'administration d'ADA par voie sous-cutanée à 160 mg à la semaine 0 (S0) correspondant à la date d'inclusion, 80 mg à la semaine 2 (S2) puis 40 mg à la semaine 4 (S4), (4) pour une MC de phénotype inflammatoire au moment de la mise sous ADA (B1 de la classification de Montréal) (11).

Les patients avec une sténose ou une fistule luminale (respectivement B2 et B3 de la classification de Montréal) au moment de l'initiation de l'ADA étaient exclus.

2. 2. Recueil de données

Les données relatives aux patients étaient recueillies de façon rétrospective et standardisée à partir des dossiers informatisés issus des logiciels « Dx-care » (CHU d'Amiens), « Crossway » (CHU de Caen) et « Sillage » (CHU de Lille).

Les variables suivantes étaient recueillies : (i) les caractéristiques démographiques telles que le sexe, la date de naissance, l'âge à l'introduction de l'ADA et le statut tabagique ; (ii) les variables liées à la MC étaient la date du diagnostic, la localisation de la maladie selon la classification de Montréal (11), la présence de lésion ano-périnéale ; (iii) les traitements antérieurs à l'ADA, les antécédents de résection intestinale, la date d'introduction de l'ADA et l'association éventuelle à un traitement immunosuppresseur.

Au cours du suivi étaient collectées les données suivantes : l'apparition d'une complication sténosante et/ou fistulisante, l'apparition de lésion ano-périnéale, le recours à une hospitalisation et son motif, la réalisation d'une chirurgie abdominale majeure. L'apparition d'un échec primaire, secondaire ou une intolérance au traitement était recueillie tout comme l'optimisation ou l'arrêt du traitement.

2. 3. Critères d'évaluation et définitions

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact de l'initiation précoce d'un traitement par ADA sur le risque de migration phénotypique de la maladie, vers une forme sténosante et/ou pénétrante. Les objectifs secondaires étaient d'étudier les taux de résection intestinale, d'hospitalisation et d'apparition de lésions anopérinéales en fonction du délai de mise sous ADA. Les taux d'échec primaire, secondaire et d'arrêt du traitement ont aussi été étudiés.

L'atteinte sténosante (B2) était définie par un rétrécissement de la lumière digestive, quel qu'en soit le siège, infranchissable par l'endoscope ou accompagné d'une dilatation d'amont en imagerie en coupe. L'atteinte pénétrante (B3) était définie par la survenue d'une fistule ou d'un abcès sur l'ensemble du tube digestif, excepté lorsqu'ils étaient de localisation ano-périnéale. Concernant la chirurgie, étaient prises en compte les résections intestinales, les stomies de dérivation, et les stricturoplasties).

Concernant les motifs d'arrêt de traitement, la non-réponse primaire au traitement par ADA était définie par son arrêt dans les 4 mois de l'introduction après un schéma d'induction complet, en raison d'un bénéfice clinique jugé comme insuffisant par le clinicien. La perte de réponse était définie par un défaut d'efficacité du médicament au cours de la phase d'entretien après une réponse initiale, avec réapparition de signes cliniques (score de Harvey Bradshaw > 5), et augmentation des marqueurs inflammatoires (CRP ou calprotectine fécale) et/ou une activité endoscopique et/ou radiologique. L'optimisation du traitement était définie par une augmentation de dose de l'ADA ou l'initiation d'un immunosuppresseur.

2. 4. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été calculées sous forme de médianes avec interquartiles (IQR, Q1 – Q3). Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de pourcentages. Les groupes « précoce » et « tardif » ont été comparés en utilisant le test t de Student ou le test X². La méthode de Kaplan – Meier a été utilisée pour évaluer la probabilité de complication, de chirurgie ou d'échec thérapeutique au cours du temps. Un test de log-rank était ensuite réalisé, une valeur P < 0,05 était considérée significative. Un modèle de régression logistique a été utilisé pour identifier les facteurs associés à l'apparition de complication ou de chirurgie, exprimés sous forme de risque relatif (HR) ou d'odds ratio (OR) (intervalle de confiance (IC) à 95%). L'analyse a été réalisée avec le logiciel GraphPad® (San Diego, CA-USA).

3. RESULTATS

3. 1. Population

Entre janvier 2011 et décembre 2018, 865 patients atteints d'une MC ont reçu un traitement par ADA dans les services des CHU d'Amiens, Caen et Lille. Parmi les patients analysés, 565 ont été exclus du fait d'une forme compliquée de la maladie à l'inclusion, d'une introduction du traitement antérieure à 2011 ou du fait d'une date d'introduction inconnue. Au total, 300 patients ont été inclus dans l'étude.

Les caractéristiques principales des patients au moment de l'introduction de l'ADA sont présentées dans le **Tableau 1**. Cent vingt-deux patients (40,7%) étaient des hommes et l'âge médian à l'inclusion était de 26 ans [Interquartile Quartile range (IQR), 20-36]. La durée médiane de la maladie à l'inclusion était de 35 mois [IQR, 8-79]. Quarante-cinq (28,3%) patients avaient une localisation iléale de la maladie (L1), 60 (20%) patients avaient une localisation colique (L2), 155 (51,7%) patients avaient une localisation iléo-colique (L3) et 44 (14,7%) avaient une localisation digestive haute. Cinquante-quatre (18%) patients présentaient une localisation périnéale active. Seize patients (5,3%) avaient déjà bénéficié d'une résection intestinale antérieure. Concernant les traitements antérieurs, 183 patients (61%) avaient reçu des thiopurines, 39 (13%) du méthotrexate, 97 (32,3%) de l'infliximab (IFX). L'ADA était introduit en combothérapie chez 114 patients, 91 (30,3%) avec des thiopurines, 23 (7,7%) avec du méthotrexate.

Les caractéristiques principales de la population étaient également présentées chez les patients ayant une initiation précoce et tardive du traitement.

	Population globale (n=300)	Initiation précoce ADA (n=130)	Initiation tardive ADA (n=170)	
Hommes, n (%)	122 (40,7%)	55 (42,3%)	67 (39,4%)	P=0.6
Age médian (IQR) à l'introduction (a)	26 (20-36)	22,5 (19-30)	29 (23-38)	P< 0.0001
Durée médiane (IQR) de la maladie (m)	35 (8-79)	6 (2-12,8)	72,5 (45-124,8)	P< 0.0001
Localisation maladie, n (%)				P=0.2
L1	85 (28,3%)	42 (32,3%)	43 (25,3%)	
L2	60 (20%)	21 (16,2%)	39 (22,9%)	
L3	155 (51,7%)	67 (51,5%)	88 (51%)	
L4	44 (14,7%)	16 (12,3%)	28 (16,5%)	P=0.33
Présence de lésion ano-périnéale, n (%)	54 (18%)	21 (16,2%)	33 (19,4%)	P=0.65
Statut tabagique, n (%)				P=0.26
Non tabagique	115 (38,3%)	49 (37,7%)	66 (38,8%)	
Tabagisme actif	80 (26,7%)	40 (30,8%)	40 (23,5%)	
Non connu	105 (35%)	41 (31,5%)	64 (37,6%)	
Résection intestinale antérieure, n (%)	16 (5,3%)	2 (1,5%)	14 (8,2%)	P=0.009
Exposition antérieure, n (%)				
Thiopurines	183 (61%)	47 (36,2%)	138 (81,2%)	P< 0,0001
Méthotrexate	39 (13%)	4 (3,1%)	35 (20,6%)	P< 0,0001
Infliximab	97 (32,3%)	14 (10,8%)	83 (48,8%)	P< 0,0001
Association à un IS, n (%)				
Thiopurines	91 (30,3%)	40 (30,8%)	51 (30%)	P=0.89
Méthotrexate	23 (7,7%)	8 (6,2%)	15 (8,8%)	P=0.38

Abréviations : ADA, adalimumab ; IQR, écart interquartile ; a, année ; m, mois ; IS, immunosuppresseur

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.

3. 2. Risque de complication

Après un suivi médian de 53 mois (IQR, 31,0-72,2), 55 (18,2%) patients évoluaient vers une forme sténosante et 27 (8,9%) vers une forme fistulisante, avec un délai médian après l'initiation de l'ADA de respectivement 23,5 mois (IQR, 11-40) et 16 mois (IQR, 6-41,5). Vingt-deux (7,3%) patients développaient des lésions anopérinéales au cours du suivi. Une chirurgie survenait chez 46 (15,2%) patients avec un délai médian de 31 mois (IQR, 14-47) par rapport au début du traitement. Quarante-vingt-un (26,8%) patients étaient hospitalisés au cours du suivi, dans un délai médian de 21 mois (IQR, 7,5-39).

3. 3. Efficacité du traitement par adalimumab

La durée médiane du traitement par ADA était de 39,5 mois (IQR 18,8-62,3). A la date des dernières nouvelles, 128 (42,7%) patients étaient toujours traités par ADA (**Figure 1**).

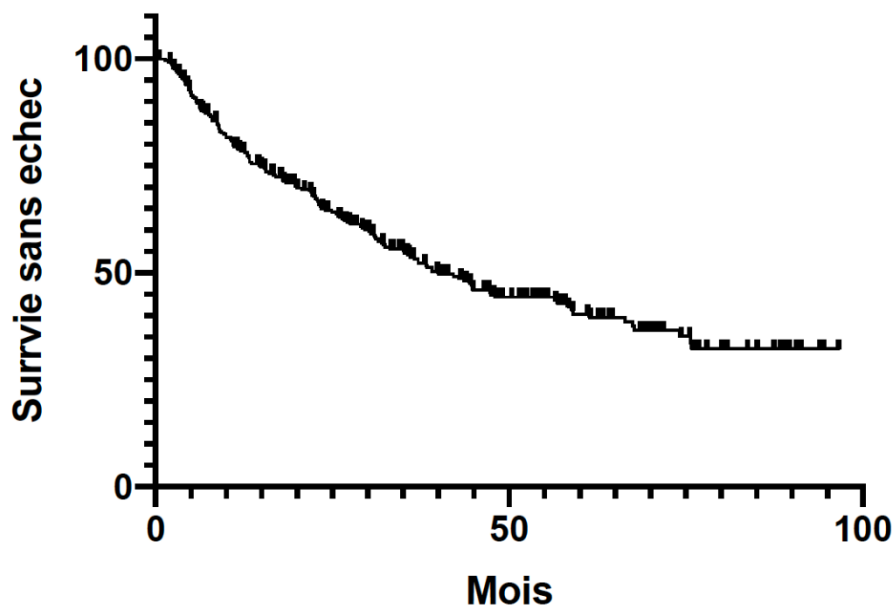


Figure 1. Maintien du traitement par adalimumab dans la maladie de Crohn inflammatoire.

Au total, 172 (57,3%) patients ont interrompu le traitement : 9 (5,2%) pour échec primaire, 104 (60,5%) pour perte de réponse, 33 (19,2%) pour intolérance, 3 (1,7%) devant l'apparition d'une contre-indication et 3 (1,7%) à la demande du patient. Dix-huit (10,5%) patients avaient pu arrêter l'ADA du fait d'une rémission prolongée (**Figure 2**).

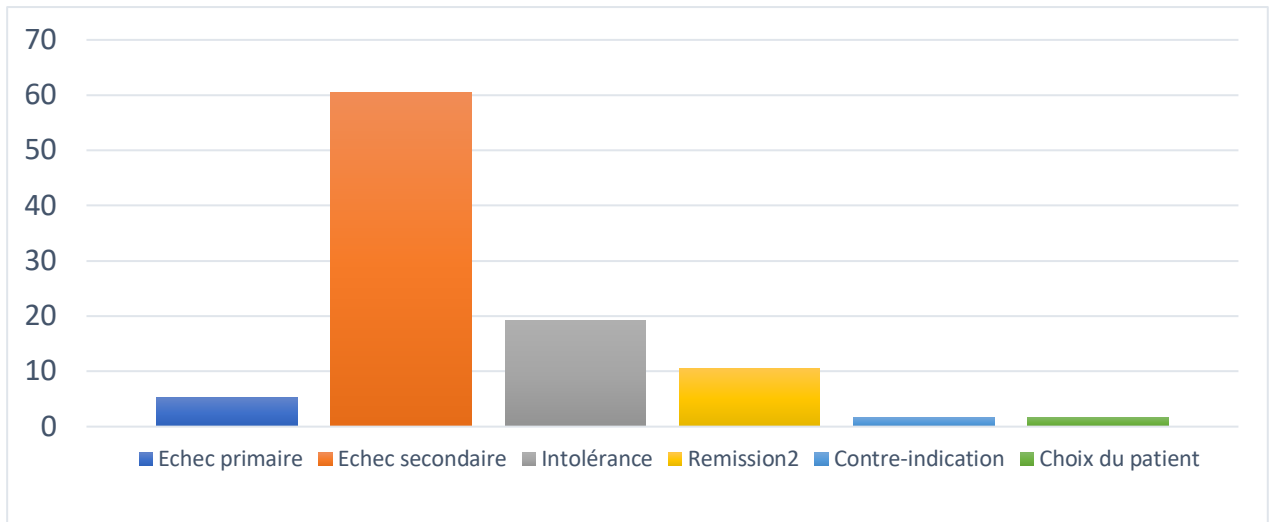


Figure 2. Motifs d'arrêt de l'adalimumab.

3. 4. Impact du délai d'initiation du traitement par ADA (Tableau 2)

Parmi les 300 patients inclus, 130 avaient une initiation précoce d'ADA soit dans les 2 ans du diagnostic, et 170 avaient une initiation tardive. Le taux d'évolution vers un phénotype sténosant (B2) était respectivement de 13,1% (n=17) et 20,6% (n=35) chez les patients initiateurs précoces et tardifs (p=0.09). Respectivement 5,4% (n=7) et 11,8% (n=20) des patients initiateurs précoces et tardifs ont présenté une complication fistulisante (p=0.055) (**Figure 3**).

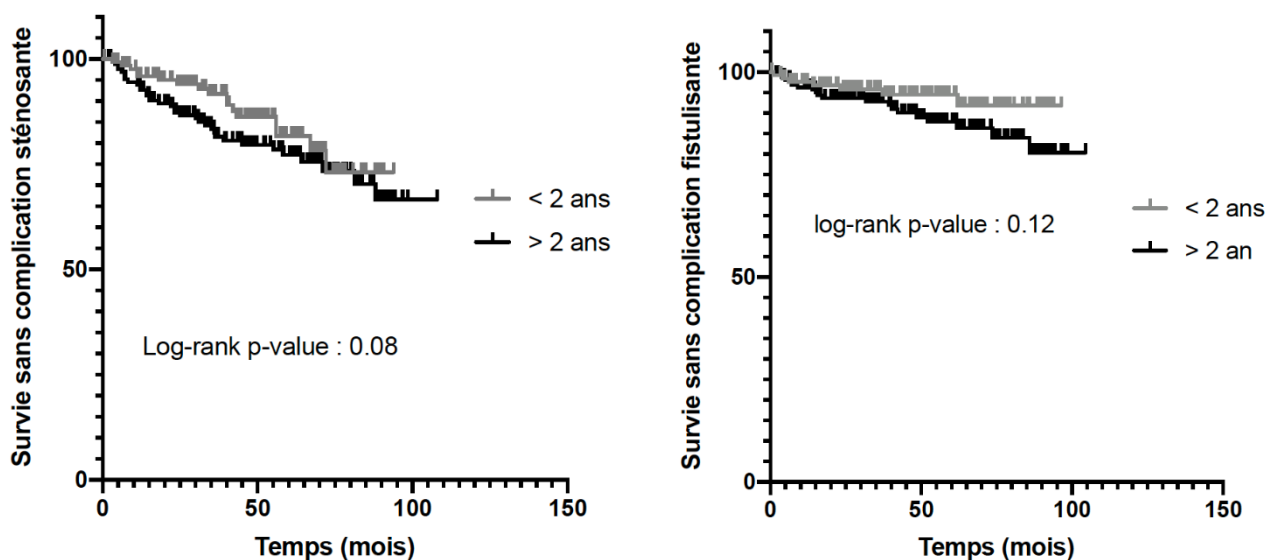


Figure 3. Temps sans complications sténosantes (A) et fistulisantes (B) selon le délai d'initiation de l'adalimumab.

Huit (6,2%) patients initiateurs précoces contre 14 (8,2%) des initiateurs tardifs ont développé des lésions anopérinéales au cours du suivi ($p=0.63$). Au terme du suivi, respectivement 22,3% ($n=29$) et 30,0% ($n=51$) des patients initiateurs précoces et tardifs étaient hospitalisés ($p= 0.14$).

Le taux de chirurgie était significativement plus élevé chez les patients débutant l'ADA plus de 2 ans après le diagnostic (19,4% vs 9,2% ; Hazard Ratio (HR), 0.51 ; IC95%, 0.28–0.93, $p=0.044$) (**Figure 4**).

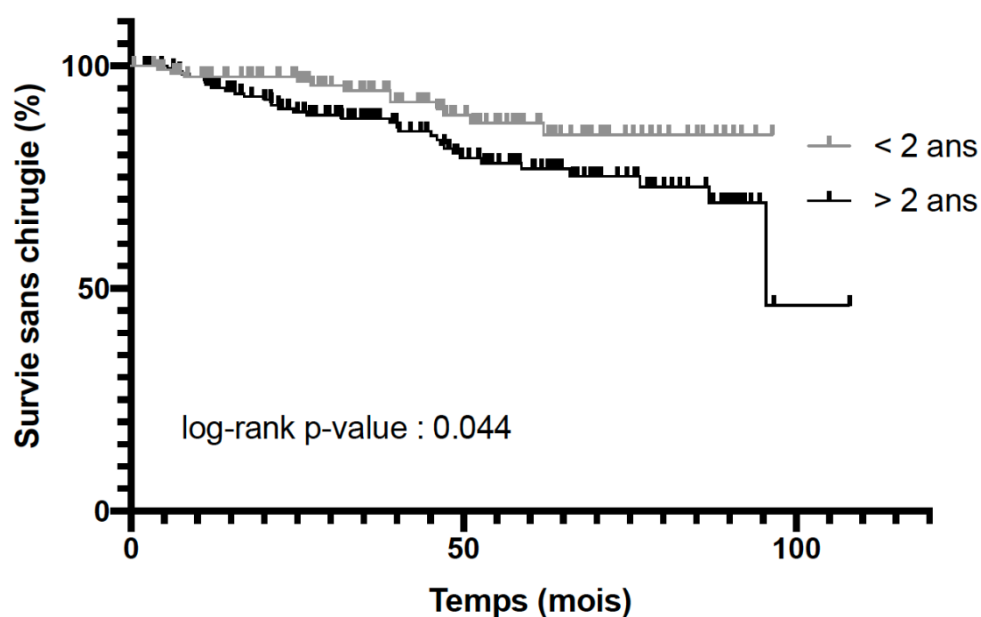


Figure 4. Risque de chirurgie selon le délai d'initiation de l'adalimumab.

Cependant, en analyse univariée, seule l'exposition antérieure à l'IFX était significativement associée à la chirurgie (OR, 2.98 ; IC95%, 1.45–6.26). Le délai d'initiation de l'ADA n'était pas associé au risque de chirurgie (OR, 1.62 ; IC95%, 0.75–3.65) (**Figure 5**).

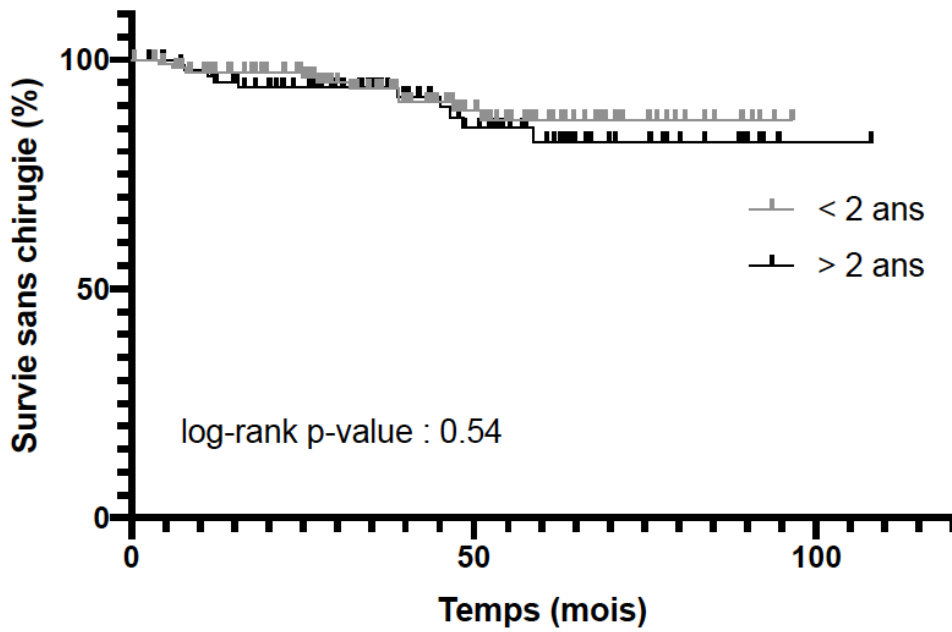


Figure 5. Risque de chirurgie chez les patients naïfs d’anti-TNF selon le délai d’initiation de l’adalimumab.

Concernant l’impact de délai d’initiation de l’ADA sur son efficacité, il était observé significativement moins d’échec secondaire (OR, 0.57 ; IC95%, 0.35-0.93 ; $p=0.02$) chez les patients traités précocement. Cependant, là encore, aucune différence n’était observée chez les patients naïfs d’anti-TNF.

Initiation précoce (n=130)	Initiation tardive (n=170)	Patients naïfs d'anti- TNF, initiation précoce (n=116)	Patients naïfs d'anti- TNF,, initiation tardive (n=87)
--	--	--	--

Risque de complications, n (%)						
Evolution vers B2	17 (13,1%)	35 (20,6%)	p=0.09	13 (11,2%)	16 (18,4%)	p=0.16
Evolution vers B3	7 (5,4%)	20 (11,8%)	p=0.055	4 (3,4%)	6 (6,9%)	p=0.33
Apparition de LAP	8 (6,2%)	14 (8,2%)	p=0.63	6 (5,2%)	3 (3,4%)	p=0.73
Chirurgie	12 (9,2%)	33 (19,4%)	p=0.04	10 (8,6%)	10 (11,5%)	P=0.63
Hospitalisation	29 (22,3%)	51 (30,0%)	p=0.14	26 (22,4%)	17 (19,5%)	p=0.72
Efficacité du traitement, n (%)						
Poursuite sans échec	57 (43,9%)	71 (41,8%)	P=0.72	49 (42,2%)	44 (50,6%)	P=0.32
Echec primaire	4 (3,1%)	5 (2,9%)	p=0.99	4 (3,4%)	1 (1,1%)	P=0.38
Echec secondaire	36 (27,7%)	68 (40,0%)	p=0.02	32 (27,6%)	32 (36,8%)	p=0.17
Intolérance	15 (11,5%)	18 (10,6%)	p=0.85	13 (11,2%)	7 (8%)	p=0.48
Optimisation de l'ADA, n (%)	69 (53,1%)	107 (62,9%)		61 (52,6%)	47 (54,0%)	

Abréviations : LAP, lésion ano-périnéale

Tableau 2. Impact du délai d'initiation de l'ADA sur l'efficacité du traitement et le risque de complication.

4. DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'évaluer le risque de complication après l'introduction d'un traitement par ADA chez les patients atteints de MC non compliquée (B1) et d'évaluer l'impact de délai d'initiation de ce traitement. Après exclusion des patients déjà exposés à l'infliximab, le taux de complications, de chirurgie ou d'hospitalisation n'était pas différent chez les patients exposés précocement ou tardivement à l'ADA.

Plusieurs études tendent à prouver que l'utilisation précoce d'ADA diminue les complications de la MC. Une analyse post-hoc de l'essai pivot CHARM montrait qu'une initiation précoce d'ADA (< 2 ans) était associée à un taux de rémission clinique supérieure à la semaine 56 de traitement (12). Différentes équipes ont retrouvé des résultats comparables en vraie vie et finalement, une méta-analyse récente concluait que l'utilisation précoce de biothérapies chez des patients atteints de MC modérée à sévère était associée à un taux supérieur de rémission clinique (Odds Ratio (OR) 2.10, $p < .00001$), et de cicatrisation muqueuse (OR 2.37, $P < .00001$) (13). Une seconde méta-analyse récente retrouvait des résultats similaires avec un taux rémission (Risque Relatif (RR) = 1.94; 95% CI, 1.54–2.46), de progression de la maladie (RR = 0.51; 95% CI, 0.35–0.75) et de recours à la chirurgie (RR = 0.43; IC 95%, 0.26–0.69) en faveur de l'initiation précoce d'anti-TNF (14). Toutes ces études incluaient en majorité des formes compliquées sténosantes et fistulisantes.

Une seule étude s'est intéressée à l'impact du délai d'initiation du traitement dans les formes non-compliquées. Dans cette étude monocentrique rétrospective sud-coréenne, n'incluant que des patients avec des facteurs pronostics péjoratifs (diagnostic avant 40 ans, corticothérapie systémique dans les 3 mois du diagnostic et fistule périnéale au diagnostic), l'initiation précoce d'un anti-TNF et/ou immunosuppresseur permettait de retarder l'apparition d'une sténose ou fistule, ainsi que la réalisation d'une résection intestinale (15).

Dans notre étude, n'ayant inclus que des patients avec des formes inflammatoires non-compliquées, le délai d'initiation du traitement n'influençait pas le risque de complications ou de chirurgie. L'identification de sous-groupes de malades à haut risque d'évolution vers des formes compliquées ou sévères de la maladie justifiant l'introduction précoce d'anti-TNF est donc indispensable. Récemment, une analyse post-hoc des essais GEMINI montrait que seul un sous-groupe de malades avec des facteurs de mauvais pronostic, identifié par un score récemment validé prenant en compte l'exposition antérieure aux anti-TNF, les antécédents de

chirurgie, la présence d'une maladie fistulisante, le taux d'albumine et de CRP, bénéficiait de l'introduction précoce (vs tardive) de vedolizumab (16). Identifier les patients à mauvais pronostic, et ainsi proposer une prise en charge personnalisée avec notamment un traitement précoce reste un challenge en pratique clinique. Les modèles de prédiction simple n'utilisant que des variables cliniques sont peu performants. D'autres modèles notamment ceux combinant des variables cliniques, sérologiques et génétiques sont en cours de développement et semblent assez performants pour être intégrés à la pratique clinique quotidienne à moyen terme. L'introduction précoce des traitements chez les patients identifiés comme à haut risque devra être intégrée aux stratégies actuelles de « treat to target » et de « contrôle serré » afin de pouvoir espérer changer l'histoire naturelle de la maladie, limiter la destruction pariétale et améliorer la qualité de vie des malades. A l'avenir, avec la multiplication des molécules disponibles, il sera aussi nécessaire d'intégrer dans cette stratégie globale, le choix du « bon traitement » pour le « bon patient » en termes de probabilité de réponse mais aussi de tolérance.

L'une des forces de ce travail était la participation de trois centres hospitaliers français permettant ainsi l'inclusion d'une large population de MC non compliquée traitée en vie réelle par ADA. Le recrutement était exhaustif et consécutif. Le délai de suivi a permis d'étudier l'impact du traitement sur l'histoire naturelle de la maladie à long terme. A notre connaissance, cette étude est la seule à avoir étudié l'impact des anti-TNF au cours de MC inflammatoires indépendamment de la présence de facteurs de mauvais pronostic. A l'inverse, les limites de ce travail étaient un recueil rétrospectif et une inclusion de patients provenant uniquement de centres experts. Par ailleurs, les patients considérés comme ayant une atteinte uniquement inflammatoire au moment de l'inclusion pouvaient avoir une forme compliquée a minima, sans manifestation clinique ou mise en évidence morphologique d'une atteinte sténosante ou fistulisante. Aussi, seuls les patients traités par ADA étaient inclus. L'inclusion des patients traités par infliximab aurait permis l'obtention d'une plus large cohorte. Nous pensons cependant qu'au vu des données disponibles dans la littérature, les résultats observés ici sont transposables à l'infliximab.

5. CONCLUSION

Au cours de la maladie de Crohn purement inflammatoire, le délai d'initiation d'adalimumab ne semble pas influencer son efficacité, le risque de complications sténosantes ou fistulisantes ainsi que le risque de chirurgie. De nouveaux outils identifiant les patients qui bénéficieront de l'introduction précoce d'anti-TNF sont nécessaires.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017;389:1741-55.
2. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk Factors Associated With Progression to Intestinal Complications of Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Gastroenterology*. 2010;139:1147-55.
3. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, Jess T, Langholz E. Impact of New Treatments on Hospitalisation, Surgery, Infection, and Mortality in IBD: a Focus Paper by the Epidemiology Committee of ECCO. *J Crohns Colitis*. 2016;10:216-25.
4. Serban ED. Treat-to-target in Crohn's disease: Will transmural healing become a therapeutic endpoint? *World J Clin Cases*. 2018;6:501-13.
5. Ma C, Beilman CL, Huang VW, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, et al. Anti-TNF Therapy Within 2 Years of Crohn's Disease Diagnosis Improves Patient Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2016;22:870-9.
6. Panaccione R, Löfberg R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Schreiber S, Berg S, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab by Disease Duration: Analysis of Pooled Data From Crohn's Disease Studies. *J Crohns Colitis*. 2019;13:725-34.
7. Siegel C, Yang F, Eslava S, Cai J. DOP060 Real-world treatment pathway visualizations show low use of biologic therapies in Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *J Crohns Colitis*. 2017;11(S1):S61-2.
8. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens GR, et al. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020;S0016508520303905.
9. Colombel J, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, Yang M, Camez A, Pollack PF, et al. Adalimumab Induces Deep Remission in Patients With Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12:414-422.e5.
10. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13:144-164K.
11. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2005;19(SA):5A-36A.
12. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM, et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7:213-21.

13. Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, Lee W-J, Clark R, Colombel J-F. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2020;51:831-42.
14. Hamdeh S, Aziz M, Altayar O, Olyae M, Murad MH, Hanauer SB. Early vs Late Use of Anti-TNF α Therapy in Adult Patients With Crohn Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2020.
15. Oh EH, Oh K, Han M, Seo H, Chang K, Lee S-H, et al. Early anti-TNF/immunomodulator therapy is associated with better long-term clinical outcomes in Asian patients with Crohn's disease with poor prognostic factors. *PLoS ONE*. 2017;12:e0177479.
16. Dulai PS, Peyrin-Biroulet L, Demuth D, Lasch K, Hahn KA, Lindner D, et al. Early Intervention With Vedolizumab on Longer Term Surgery Rates in Crohn's Disease: Post Hoc Analysis of the GEMINI Phase 3 and Long-term Safety Programs. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;jjaa153.

7. RESUME DE LA THESE

Impact du délai d'initiation de l'adalimumab au cours de la maladie de Crohn non compliquée : étude multicentrique rétrospective

Introduction : L'impact du délai d'initiation des anti-TNF sur son efficacité dans la maladie de Crohn (MC) purement inflammatoire est méconnu. L'objectif de ce travail était d'évaluer le risque de complication après l'introduction d'un traitement par adalimumab (ADA) chez les patients atteints de MC non compliquée et d'évaluer l'impact de délai d'initiation du traitement sur le risque de complications.

Matériel et Méthodes : Tous les patients atteints de MC non sténosante et non fistulisante ayant débuté un traitement par ADA après 2011 dans les CHU d'Amiens, Caen et Lille ont été inclus rétrospectivement. Le risque de complication, de chirurgie ou d'hospitalisation était évalué en fonction du délai d'initiation (moins vs plus de 2 ans après le diagnostic de MC).

Résultats : Ont été inclus 300 patients parmi lesquels 130 avaient une initiation précoce du traitement et 170 une initiation tardive. Cinquante-cinq (18,2%) patients évoluaient vers une forme sténosante et 27 (8,9%) vers une forme fistulisante, dans un délai médian respectivement de 23,5 mois (IQR, 11-40) et 16 mois (IQR, 6-41,5) après initiation. Une chirurgie survenait chez 46 (15,2%) patients avec un délai médian de 31 mois (IQR, 14-47). Après un délai médian de 49 mois (IQR, 29-69), 128 (42,7%) patients étaient toujours traités par ADA. Le taux de chirurgie était significativement plus élevé chez les patients débutant l'ADA plus de 2 ans après le diagnostic (19,4% vs 9,2% ; $p=0.044$). En analyse univariée, seule l'exposition antérieure à l'IFX était significativement associée à la chirurgie (OR, 2.98 ; IC95%, 1.45–6.26). Le délai d'initiation de l'ADA n'était pas associé au risque de chirurgie (OR, 1.62 ; IC95%, 0.75–3.65). Le taux de complication fistulisante ou sténosante, d'hospitalisation ou d'échec thérapeutique n'était pas influencé par le délai d'initiation de l'ADA.

Conclusion : Au cours de la MC inflammatoire, le délai d'initiation d'ADA ne semble pas influencer son efficacité, le risque de complications sténosantes ou fistulisantes ainsi que le risque de chirurgie.

Mots clés : maladie de Crohn inflammatoire, anti-TNF, adalimumab, résection intestinale.

8. ABSTRACT

Impact of time to initiation of adalimumab in inflammatory Crohn's disease: a retrospective multicenter study

Introduction: The impact of the time taken to initiate anti-TNFs on its efficacy in purely inflammatory Crohn's disease (CD) is not well known. The objective of this work was to assess the risk of complication after the introduction of adalimumab (ADA) in patients with uncomplicated CD and to assess the impact of its delay of initiation on the risk of complications.

Material and Methods: All patients with non-stricturing and non-fistulizing CD who started treatment with ADA after 2011 in the hospitals of Amiens, Caen and Lille were included retrospectively. The risk of complication, surgery or hospitalization was assessed according to the time to initiation (less vs. more than 2 years after diagnosis of CD).

Results: Were included 300 patients among whom 130 had an early initiation of treatment and 170 a late initiation. Respectively 55 (18.2%) and 27 (8.9%) progressed to a stricturing or penetrating complications, within a median time of 23.5 months (IQR, 11-40) and 16 months (IQR, 6-41.5) after initiation. Surgery occurred in 46 (15.2%) patients with a median time of 31 months (IQR, 14-47). After a median follow-up of 49 months (IQR, 29-69), 128 (42.7%) patients were still being treated with ADA. The surgery rate was significantly higher in patients starting ADA more than 2 years after diagnosis (19.4% vs. 9.2%; $p = 0.044$). In univariate analysis, only previous exposure to IFX was significantly associated with surgery (OR, 2.98; 95% CI, 1.45–6.26). The time to ADA initiation was not associated with the risk of surgery (OR, 1.62; 95% CI, 0.75–3.65). The rate of fistulizing or stricturing complications, hospitalization or treatment failure was not influenced by the delay for ADA initiation.

Conclusion: In inflammatory CD, the time to ADA initiation does not appear to influence its efficacy, the risk of stricturing or fistulizing complications, and the risk of surgery.

Keywords: inflammatory bowel disease Crohn's disease, anti-TNF agent, adalimumab, intestinal resection.

Impact du délai d'initiation de l'adalimumab au cours de la maladie de Crohn non compliquée : étude multicentrique rétrospective

Introduction : L'impact du délai d'initiation des anti-TNF sur son efficacité dans la maladie de Crohn (MC) purement inflammatoire est méconnu. L'objectif de ce travail était d'évaluer le risque de complication après l'introduction d'un traitement par adalimumab (ADA) chez les patients atteints de MC non compliquée et d'évaluer l'impact de délai d'initiation du traitement sur le risque de complications.

Matériel et Méthodes : Tous les patients atteints de MC non sténosante et non fistulisante ayant débuté un traitement par ADA après 2011 dans les CHU d'Amiens, Caen et Lille ont été inclus rétrospectivement. Le risque de complication, de chirurgie ou d'hospitalisation était évalué en fonction du délai d'initiation (moins vs plus de 2 ans après le diagnostic de MC).

Résultats : Ont été inclus 300 patients parmi lesquels 130 avaient une initiation précoce du traitement et 170 une initiation tardive. Cinquante-cinq (18,2%) patients évoluaient vers une forme sténosante et 27 (8,9%) vers une forme fistulisante, dans un délai médian respectivement de 23,5 mois (IQR, 11-40) et 16 mois (IQR, 6-41,5) après initiation. Une chirurgie survenait chez 46 (15,2%) patients avec un délai médian de 31 mois (IQR, 14-47). Après un délai médian de 49 mois (IQR, 29-69), 128 (42,7%) patients étaient toujours traités par ADA. Le taux de chirurgie était significativement plus élevé chez les patients débutant l'ADA plus de 2 ans après le diagnostic (19,4% vs 9,2% ; $p=0.044$). En analyse univariée, seule l'exposition antérieure à l'IFX était significativement associée à la chirurgie (OR, 2.98 ; IC95%, 1.45–6.26). Le délai d'initiation de l'ADA n'était pas associé au risque de chirurgie (OR, 1.62 ; IC95%, 0.75–3.65). Le taux de complication fistulisante ou sténosante, d'hospitalisation ou d'échec thérapeutique n'était pas influencé par le délai d'initiation de l'ADA.

Conclusion : Au cours de la MC inflammatoire, le délai d'initiation d'ADA ne semble pas influencer son efficacité, le risque de complications sténosantes ou fistulisantes ainsi que le risque de chirurgie.

Mots clés : maladie de Crohn inflammatoire, anti-TNF, adalimumab, résection intestinale.

Impact of time to initiation of adalimumab in inflammatory Crohn's disease: a retrospective multicenter study

Introduction: The impact of the time taken to initiate anti-TNFs on its efficacy in purely inflammatory Crohn's disease (CD) is not well known. The objective of this work was to assess the risk of complication after the introduction of adalimumab (ADA) in patients with uncomplicated CD and to assess the impact of its delay of initiation on the risk of complications.

Material and Methods: All patients with non-stricturing and non-fistulizing CD who started treatment with ADA after 2011 in the hospitals of Amiens, Caen and Lille were included retrospectively. The risk of complication, surgery or hospitalization was assessed according to the time to initiation (less vs. more than 2 years after diagnosis of CD).

Results: Were included 300 patients among whom 130 had an early initiation of treatment and 170 a late initiation. Respectively 55 (18.2%) and 27 (8.9%) progressed to a stricturing or penetrating complications, within a median time of 23.5 months (IQR, 11-40) and 16 months (IQR, 6-41.5) after initiation. Surgery occurred in 46 (15.2%) patients with a median time of 31 months (IQR, 14-47). After a median follow-up of 49 months (IQR, 29-69), 128 (42.7%) patients were still being treated with ADA. The surgery rate was significantly higher in patients starting ADA more than 2 years after diagnosis (19.4% vs. 9.2%; $p = 0.044$). In univariate analysis, only previous exposure to IFX was significantly associated with surgery (OR, 2.98; 95% CI, 1.45–6.26). The time to ADA initiation was not associated with the risk of surgery (OR, 1.62; 95% CI, 0.75–3.65). The rate of fistulizing or stricturing complications, hospitalization or treatment failure was not influenced by the delay for ADA initiation.

Conclusion: In inflammatory CD, the time to ADA initiation does not appear to influence its efficacy, the risk of stricturing or fistulizing complications, and the risk of surgery.

Keywords: inflammatory bowel disease Crohn's disease, anti-TNF agent, adalimumab, intestinal resection.