



**LA BIOTHERAPIE DANS LES MICI : FACTEURS PREDICTIFS
DE REPONSE (EXPERIENCE DU SERVICE DU SERVICE DU
CHU HASSAN II DE FES)**

Mémoire présenté par

Docteur OUCHICHA Ibtissam

Née le 08/01/1992

**POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE SPÉCIALITÉ EN
MÉDECINE**

OPTION : GASTRO-ENTEROLOGIE

Sous la direction du Professeur : ABID Hakima

Dr. Abid Hakima
Hépatogastroentérologie
INFE : 141246605

Session Juin 2023

Dr. Med ELABKARI
Professeur Agrégé
Hépatogastroentérologie
Proc. ologie
CHU Hassan II - Fes
P.5

Table des matières

Introduction.....	3
I. Rappel	4
1. Les anti TNF α	4
2. LES ANTI-INTERLEUKINES.....	18
II. Matériel d'étude.....	21
1. Période et type de l'étude.....	21
2. Population étudiée	21
II. Methodes d'etude.....	23
1. La fiche d'exploitation	23
2. Analyse des données	34
III. Résultats.....	35
1. Etude descriptive	35
2. Etude analytique.....	88
IV. Discussion	92
Conclusion.....	107
Bibliographie	108

Lise des Abréviations

TNF α : tumour-necrosis factor

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MC : maladie de crohn

RCH : Rectocolite hémorragique

A.M.M : autorisation de mise sur le marché

IL-1 et IL-6: interleukine 1 et 6

AINS: Anti inflammatoire non stéroïdien

IDR: intradermoréaction à la tuberculine

NFS : Numération Formule Sanguine

MAP : Manifestation ano périnéales

LAP : Lésions ano périnéales

ADP : adénopathie

TP : taux de prothrombine

TDM : Tomodensitométrie

IRM : imagerie par résonance magnétique

ATCD : antécédents

AUDC : acide ursodésoxycholique

SPA : La spondylarthrite ankylosante

RAA : Rhumatisme articulaire aigue

IMC : index de masse corporelle

DAI : dernière anse iléale

INX : Infliximab

ADA : Adalimumab

GOL : Golimumab

Introduction

L'utilisation d'agents biologiques, en particulier les anti TNF α (tumeur-necrosis factor) a révolutionné le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) en modifiant leur histoire naturelle.

A ce jour au Maroc, seuls l'infliximab et l'adalimumab ont une A.M.M à la fois dans la maladie de Crohn et dans la rectocolite hémorragique, Le golimumab a été commercialisé en 2014 dans la rectocolite hémorragique. Et seul l'ustekinumab qui est un médicament biologique non anti-TNF est approuvé pour le traitement des MICI.

Cette biothérapie diminuait le recours à la chirurgie, réduisait le nombre d'hospitalisations, permettait un sevrage des corticoïdes et une cicatrisation muqueuse endoscopique, et améliorait la qualité de vie des malades, en plus d'entraîner une mise en rémission de la maladie qui persiste chez environ un tiers des malades après un an de traitement. Cependant, jusqu'à 30 % des patients ne présentent aucun bénéfice clinique après le traitement d'induction (non-répondeurs primaires), et 30 à 40 % des patients perdent leur réponse au cours de la première année de traitement, ce qui nécessite une augmentation de la dose ou le passage à un autre produit biologique.

Ainsi, l'identification des facteurs prédictifs de bonne réponse à la biothérapie est cruciale permettant d'identifier « a priori » un patient susceptible d'être bon ou mauvais répondeur

L'objectif de notre travail, consiste après une description des caractéristiques démographiques et cliniques à :

- ❖ Décrire les indications, la tolérance et les effets secondaires de la biothérapie dans le service du CHU HASSAN II de Fès
- ❖ Evaluer la réponse clinique, biologique, endoscopique et histologique aux traitements biologiques
- ❖ Etudier les facteurs prédictifs de réponse à la biothérapie.

I. Rappel

1. Les anti TNF α :

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

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

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

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

Actuellement, 3 médicaments appelés anti-TNF α , ont des indications validées au cours des MICI : l'infliximab, l'adalimumab et le golimumab. Ces médicaments sont des anticorps monoclonaux capables de reconnaître

spécifiquement les formes solubles et transmembranaires du TNF, de s'y lier en formant des complexes stables, et ainsi d'inhiber son action.

a. L'infliximab :

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

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

✚ Schéma d'administration :

Le schéma d'administration de l'infliximab, au cours de MICI, MC et RCH, comprend un traitement d'induction, suivi d'un traitement d'entretien, reprenant les modalités d'administration des études cliniques. Le traitement d'induction consiste en une dose initiale de 5 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures, avec surveillance (pouls, tension artérielle, température corporelle, et fréquence respiratoire) toutes les 30 minutes pendant la durée de la perfusion (2 heures) puis pendant les 2 heures suivant la perfusion.

Cette dose initiale est suivie par des perfusions de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion. En cas de réponse thérapeutique suite aux trois perfusions, la poursuite d'un traitement d'entretien est justifiée avec des perfusions de 5 mg/kg toutes les 8 semaines, calquée sur le schéma des études cliniques. Une augmentation de la posologie administrée à 10 mg/kg et/ou ou diminution de l'intervalle entre 2 perfusions successives permet de « rattraper » presque deux tiers des patients non répondeurs à la posologie de 5 mg/kg.

Utilisation et modalités d'administration de l'infliximab :

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

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

modalités de manipulation permettent d'éviter la contamination microbienne de la solution à perfuser.

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

Indications :

Dans les MICI, l'AMM correspond actuellement à 4 situations:

- les adultes ayant une poussée modérée à sévère de la maladie de Crohn, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes et/ou d'un immunosuppresseur (méthotrexate, azathioprine), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.
- les malades ayant une fistule compliquant la maladie de Crohn, lorsque les traitements habituels (antibiotiques, drainage chirurgical, immunosuppresseurs) ne sont pas suffisants, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.
- les malades ayant une poussée modérée ou sévère de rectocolite hémorragique, en dépit d'un traitement par corticoïdes et par immunosuppresseurs, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.
- les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans ayant une poussée sévère de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes, des immunosuppresseurs et d'un traitement nutritionnel, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Interactions médicamenteuses avec l'infliximab :

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

b. L'adalimumab :

L'adalimumab est un anticorps monoclonal qui se lie au TNF- α circulant et transmembranaire, et comme l'infliximab, induit une cytotoxicité et une apoptose lymphocytaire. Bien qu'il soit à priori faiblement immunogène, l'apparition d'anticorps antiadalimumab survient cependant chez 8.4% à 10% des patients. Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la maladie de Crohn en France en 2007 et dans la RCH en 2012.

Schéma d'administration :

L'adalimumab est administré selon un schéma initial, dit d'induction, comprenant des injections aux semaines 0 et 2. Deux schémas d'administration sont possibles : soit une dose de 160 mg au début (S0) suivie de 80 mg après 2 semaines (S2) (dose recommandée dans la plupart des cas), soit une dose initiale de 80 mg (S0) suivie de 40 mg (S2). En cas de réponse au traitement d'induction, un traitement d'entretien par des injections régulières d'adalimumab toutes les deux semaines est ensuite généralement proposé. Ces injections pourront être rapprochées toutes les semaines si votre médecin le juge nécessaire. L'adalimumab s'administre en injection sous-cutanée. Il existe deux présentations pré-remplies : la seringue et

le stylo, chacune dosées à 40 mg. Le médicament doit être conservé dans le bas du réfrigérateur (4°C) et sorti 1/2 à 1 heure avant l'injection (pour éviter la douleur lors de l'injection). Le traitement peut être administré à domicile par une infirmière, ou par le malade lui-même ou son entourage après une formation à la technique des injections.

Indications :

Au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'adalimumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la maladie de Crohn en France en 2007 et dans la RCH en 2012. Il a ainsi été établi que l'adalimumab était efficace :

- Chez les patients adultes :
 - en cas de poussée modérée à sévère de maladie de Crohn, en dépit de l'utilisation des corticoïdes et d'un immunosuppresseur (ou en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires).
 - en cas de poussée de maladie de Crohn survenant chez un malade antérieurement traité avec succès par infliximab, lorsque ce traitement est devenu inefficace ou mal supporté,
 - en traitement de fond de la maladie de Crohn, pour éviter la rechute, après que le traitement initial (induction) par adalimumab ait été efficace,
 - en cas de poussée modérée ou sévère de rectocolite hémorragique, en dépit d'un traitement par corticoïdes et par immunosuppresseurs, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.
- Chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans

- en cas de poussée sévère de maladie de Crohn, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes, d'un immunosuppresseur et d'un traitement nutritionnel, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

c. Le Golimumab:

Le golimumab est un anticorps monoclonal de type IgG1 κ , qui neutralise de façon spécifique le TNF α , il est synthétisé des cellules isolées d'origine humaine et cet anticorps est humanisé à 100%.

+ Schéma d'administration :

Le golimumab est administré par voie sous-cutanée selon un schéma initial, dit d'induction, comprenant une injection initiale de 200 mg (2 injections de 100 mg) puis de 100 mg après 2 semaines. Par la suite le rythme d'administration est d'une injection toutes les 4 semaines. La dose d'entretien est variable en fonction du poids : 50 mg toutes les 4 semaines pour les sujets pesant moins de 80 kgs, 100 mg toutes les 4 semaines en cas de poids supérieur ou égal à 80 kgs. Il existe deux formulations dosées à 50 mg et à 100 mg avec pour chacune une présentation sous forme de seringue et de stylo autoinjectable. Le médicament doit être conservé dans le bas du réfrigérateur (4°C) et sorti 1 heure avant l'injection (pour éviter la douleur lors de l'injection). Le traitement peut être administré à domicile par une infirmière, ou par le malade lui-même ou son entourage après une formation à la technique des injections.

+ Indications :

Au cours de la rectocolite hémorragique de l'adulte, l'efficacité du golimumab a été démontrée en comparaison au placebo. Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2014, dans la rectocolite hémorragique modérée à sévère, après échec des traitements conventionnels

(corticoïdes, azathioprine, 6-mercaptopurine). Le golimumab n'a pas fait l'objet d'études dans la maladie de Crohn justifiant l'absence d'AMM dans cette indication.

d. Effets indésirables (tolérance) des anti-TNF :

Les 3 anti-TNF (influximab, adalimumab, et golimumab) ont le même profil de tolérance, les effets indésirables peuvent être regroupés en 9 classes :

+ Hypersensibilité immédiate :

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

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

+ Hypersensibilité retardée :

Les réactions d'hypersensibilité tardives sont beaucoup moins fréquentes que les hypersensibilités immédiates. Elles se manifestent par des myalgies, des arthralgies, de la fièvre et un rash cutané. Ces réactions sont liées à la formation d'anticorps anti-chimériques dirigés contre la partie murine de la molécule d'influximab. Ces anti-corps sont associés à une prévalence deux à trois fois plus élevée de réactions lors des perfusions. Par conséquent, l'anti TNF α ne doit pas

être réutilisé chez les patients ayant fait une réaction hypersensibilité antérieurement. L'incidence de ces anticorps antichimériques est divisée par deux en cas de traitement concomitant par des immunosuppresseurs.

✚ Aggravation des sténoses intestinales :

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

✚ Décompensation cardiaque :

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive modérée ou grave (classe III ou IV selon la classification NYHA), des cas de décompensation entraînant une hospitalisation et parfois un décès ont été rapportés.

✚ Réactions cutanées :

Diverses manifestations cutanées sont décrites, fréquentes et généralement bénignes, parmi lesquels des infections (à staphylocoque), du psoriasis, de l'eczéma, des dermites séborrhéiques.

✚ Atteintes hématologiques :

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

✚ Atteintes neurologiques :

Des manifestations neurologiques (neuropathie, paresthésies, névrite optique, myélite), contre-indiquant les anti-TNF α chez les patients aux antécédents de maladies neurologiques telles que la sclérose en plaque. Cependant ce type de manifestation reste rare.

✚ Infections et réactivations virales :

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

Des graves cas de tuberculose disséminés ont été observés après traitement par anti-TNF α , ce qui a conduit les autorités (AFSSAPS) à émettre un certain nombre de recommandations nationales en février 2002 réactualisées en juillet 2005 avant la mise en route de ce type de traitement. (1; 2)

Une anamnèse du patient (statut vaccinal BCG, notion d'exposition et/ou séjours prolongés dans un pays de forte endémie), un examen clinique, une radiographie du thorax et une intradermoréaction (IDR) à la tuberculine sont les examens médico-légaux à réaliser avant la mise sous traitement par anti-TNF. (2)

Une IDR positivée par un diamètre d'induration supérieur à 5 mm associée à une radio pulmonaire normale indique une tuberculose latente. Un traitement préventif doit alors être instauré à base de rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 4 mg/kg/j pendant trois mois consécutifs ou d'isoniazide seul à la posologie de 5 mg/kg/j pendant neuf mois. En cas de contre-indication à l'isoniazide ou de souches résistantes à l'isoniazide, la thérapeutique recommandée est l'association de rifampicine 10 mg/kg/j et de pyrazinamide 20 mg/kg/j pendant deux mois. Le traitement préventif doit être débuté au moins trois semaines avant l'instauration du médicament anti-TNF. (3)

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

Pour le diagnostic de la tuberculose latente, il est désormais possible de réaliser des tests de détection de l'interféron γ avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF α . La détection de l'IFN γ est la base de 2 nouveaux tests récemment commercialisés : (QuantiFERON-TB® et T-SPOT-TB®) ; ils permettent de mettre en évidence in vitro une réponse immunitaire protectrice à l'égard de M.tuberculosis. Ces tests ne faisant pas de réaction croisée avec le BCG, ils permettent par conséquent de faire la différence entre une infection par M.Tuberculosis et une vaccination antérieure par le BCG, ce qui améliore la fiabilité du diagnostic par rapport à la lecture de l'IDR. (4)

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

Le risque d'infections, de maladies opportunistes et de réactivations virales semble majoré lors de l'association de molécules immunosuppressives, en particulier lors de l'association de thiopurines (azathioprine ou 6-mercaptopurine) et anti-TNF α (infliximab ou adalimumab).

Augmentation des cancers :

Des cas de lymphomes et de myélomes sont survenus chez des patients atteints de MC traités par anti TNF α . Les incidences d'apparition correspondent aux valeurs d'incidence attendues selon la littérature pour ce type de pathologie. Ce risque semble accru lors de l'association de molécules immunosuppressives, en particulier lors de l'association d'une thiopurine à un anti-TNF α . (5) Récemment, une méta-analyse a repris les données de 21 essais randomisés contrôlés contre placebo, ayant inclus plus de 5 000 patients atteints de MC. (6) Il n'est pas apparu de sur-risque de cancers solides, de lymphomes, d'infections sévères ni de décès chez les patients sous anti-TNF par rapport à ceux ayant reçu un placebo. Ces résultats doivent être confirmés chez des patients traités en pratique clinique pendant plusieurs années.

e. Contre-indications des anti-TNF :

Les contre-indications à l'utilisation des anti TNF α découlent des effets indésirables décrits précédemment. Ces effets indésirables sont des effets de classe des anti-TNF et les contre-indications sont les mêmes quelle que soit la molécule employée. Les contre-indications absolues et relatives à l'utilisation des anti-TNF sont résumées dans le tableau 1

Tableau 1: contre-indication des anti TNF α

<i>Contre-indications absolues aux anti-TNFα</i>	<i>Contre-indications relatives aux anti-TNFα</i>
Hypersensibilité au principe actif	Sténoses symptomatiques
Infection sévère, abcès	Patients âgés avec comorbidités
Tuberculose évolutive	Néoplasie récente (< 5 ans)
Insuffisance cardiaque modérée à sévère (classe NYHA III/IV)	Insuffisance cardiaque modérée
Pathologie démyélinisante (sclérose en plaque)	Désir de grossesse

f. Immunogénicité des anti-TNF :

Les traitements par anti-TNF monoclonaux peuvent induire la production d'anticorps dirigés contre eux. Pour l'infliximab, cette immunisation est observée chez 10 à 15 % des patients en traitement régulier et chez plus de 50 % des patients ayant reçu un traitement épisodique par infliximab. Des anticorps contre l'adalimumab sont également détectés chez une fraction importante de malades. La présence de ces anticorps diminue la réponse clinique au traitement et augmente le risque de réactions d'intolérance à l'administration du produit (7). Il a été montré que les anticorps dirigés contre l'infliximab pouvaient être transitoires et disparaître avec le temps, et dans ce cas rarement associés à une perte de réponse (8). Inversement, la présence d'anticorps persistants conduisait à une perte de réponse au traitement dans la majorité des cas. Ces anticorps permanents apparaissent le plus souvent au cours de la première année de traitement, à l'inverse des anticorps transitoires qui pourraient apparaître tout au long de la durée du traitement.

g. Perte de réponse à l'anti-TNF α :

- La Perte de réponse ne concerne que des malades ayant initialement répondu au traitement par biothérapie lors de la phase d'induction.
- Bien qu'ayant une efficacité semblable, l'échec d'un anti-TNF α n'empêche pas l'efficacité d'un autre.
- En cas de perte de réponse à un traitement anti-TNF α , la première stratégie envisageable est d'optimiser le traitement avant de réaliser un switch de molécule. (9; 10)
- Pour optimiser le traitement, il existe deux types de stratégies : la réduction de l'intervalle entre les administrations ou l'augmentation de la posologie de l'anti-TNF α . L'association des deux peut également être proposée. Aucune étude n'a, à ce jour, pu démontrer la supériorité d'une stratégie sur l'autre, que ce soit pour l'infliximab ou l'adalimumab. La pratique veut que lorsque les symptômes réapparaissent dans les deux semaines précédant l'injection suivante, l'intervalle entre les perfusions d'infliximab soit raccourci à 6 semaines. Lorsque le patient signale des symptômes invalidants à plusieurs reprises entre deux perfusions, et notamment en dehors des deux semaines précédant l'injection suivante, il est préférable d'augmenter la posologie de l'infliximab à 10 mg/kg toutes les 8 semaines. Mais aucun consensus n'est actuellement établi. A l'inverse, pour l'adalimumab, la réduction de l'intervalle entre les injections à une semaine est plus souvent réalisée, en pratique clinique, que le doublement de la posologie. (11; 12) Cependant, comme pour l'infliximab, il est également possible d'effectuer un raccourcissement des intervalles couplé à une augmentation de la posologie.
- Lorsqu'il existe une discordance entre les symptômes (plaintes à type de douleurs abdominales, diarrhées...) et la biologie (protéine C-réactive normale), une évaluation de la cicatrisation muqueuse endoscopique peut

être utile pour adapter le traitement anti-TNF α . Les troubles fonctionnels intestinaux, fréquents chez ces malades (30 à 50%), ne doivent pas être considérés d'emblée comme une perte de réponse. En effet, certains patients atteints de MICI peuvent développer une colopathie fonctionnelle qui se manifestera par des symptômes proches de ceux de la MICI. L'étude GAIN a montré que chez les patients en perte de réponse ou ayant manifestés une réaction d'intolérance à l'infliximab, le changement d'anti-TNF α pour l'adalimumab permet de « rattraper » des patients en échec thérapeutique, et ainsi d'obtenir une rémission clinique chez environ un quart des patients. (13) En pratique clinique, le remplacement de l'infliximab par l'adalimumab semble plus efficace en cas d'intolérance à l'infliximab qu'en cas de perte de réponse à la molécule. (11; 12)

2. Les anti-interleukines

L'ustékinumab (Stélara®) est un anticorps monoclonal bivalent conçu pour se lier à deux cytokines (molécules messagères) du système immunitaire, appelées interleukine-12 (IL-12) et interleukine-23 (IL-23). Ces cytokines interviennent dans l'inflammation intestinale et d'autres processus à l'origine des lésions de la maladie de Crohn. En bloquant ces interleukines, l'ustékinumab réduit l'activité du système immunitaire et les symptômes de la maladie.

L'ustékinumab est produit par la « technique de l'ADN recombinant » c'est-à-dire à partir de cellules dans lesquelles un gène (ADN) a été introduit afin de produire des anticorps anti IL-12 et anti IL-23 par les cellules. Ce traitement a démontré son efficacité sur les symptômes de la maladie de Crohn dans des études de grande ampleur chez des patients en échec (CERTIFI, UNITI 2), et chez des patients naïfs (UNITI 2) d'anti-TNF.

+ Schéma d'administration :

- Dans le cadre de l'AMM la première administration d'ustekinumab se fait par voie intraveineuse en milieu hospitalier d'une dose unique adaptée au poids :

Poids du patient	Dose (environ 6 mg/kg)
< 55 kg	260 mg
> 55kg to ≤85 kg	390 mg
≤85 kg < 85 kg	520 mg

- La dose d'entretien se fait par voie sous-cutanée, 8 semaines plus tard à la dose de 90 mg, puis les injections suivantes, à la même dose, toutes les 8 à 12 semaines (selon l'appréciation du médecin) pendant un an

+ Indications:

- L'ustékinumab est indiqué depuis novembre 2016 dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, chez les adultes en échec à l'infliximab, à l'adalimumab et au védolizumab, ou qui sont intolérants, ou qui ont une contre-indication à ces traitements.
- Il n'y a pas eu d'essai spécifique de l'ustekinumab chez les malades avec une MC fistulisante.
- Pour l'instant, il existe des données préliminaires sur l'efficacité de l'ustékinumab dans la rectocolite hémorragique et ce traitement n'a pas encore d'AMM dans cette indication, mais il semble être efficace également dans cette pathologie.

+ Effets indésirables:

- Infections : opportunistes, zona, psoriasis
- Céphalées, vertiges, myalgies
- Nausées et vomissements.

- Réactions d'hypersensibilité, dont certaines sont graves à type d'anaphylaxie ou d'angio-œdème.
- Tumeurs malignes

 **Contre-indications :**

- Hypersensibilité au médicament
- Infection active.
- Les patients allergiques au latex ne doivent pas utiliser la seringue pré-remplie
- L'utilisation d'ustekinumab chez la femme enceinte est déconseillée
- Femmes en âge de procréer => contraception efficace pdt le traitement
- Arrêt de l'allaitement : pas de données sur le passage dans le lait maternel et pendant les 15 semaines qui suivent arrêt du traitement

Matériel et méthode :

II. Matériel d'étude

1. Période et type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique menée par le service d'Hépatogastroentérologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, incluant 122 patients atteints d'une MICI retenus sur des critères cliniques, biologiques, morphologiques, endoscopiques et histologiques et ayant été traités par biothérapie à base d'anti TNF ou d'ustekinumab. Notre étude s'est étalée sur une période de 11 ans et 9 mois ; du 1er mars 2011 au 31 décembre 2022, les différents paramètres ont été recueillis à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie.

2. Population étudiée

a. Les critères d'inclusion :

- ✓ Tous les patients tout âge confondu.
- ✓ Suivis pour une MICI que ça soit une maladie de Crohn ou RCH dont le diagnostic de certitude a été posé sur des critères cliniques, biologiques, morphologiques, endoscopiques et histologiques
- ✓ Durant la période qui s'étale du 1er mars 2011 au 31 décembre 2022
- ✓ Au cours de laquelle une biothérapie à base d'anti TNF α ou d'ustekinumab a été administrée.
- ✓ Les patients ayant reçu au moins la dose d'attaque

b. Les critères d'exclusion :

Les cas exclus sont les cas dont :

- ✓ Le diagnostic de MICI et le suivi n'a pas été fait au CHU HASSAN II de Fès et qui sont adressés à l'hôpital du jour seulement pour administration de biothérapie
- ✓ Les patients n'ayant pas achevé la dose d'attaque de la biothérapie
- ✓ Les patients ayant reçu la biothérapie en dehors de cette période d'étude

c. Recueil des données :

Nous avons recueilli les cas de MICI sous biothérapie à partir du système informatique HOSIX. Les renseignements clinico-pathologiques y compris l'âge, le sexe, les antécédents, le phénotype et l'étendu de MICI, les critères diagnostiques, le traitement initial, les effets secondaires et l'évolution sous biothérapie ont été ensuite colligées et analysée sur Microsoft® Excel® 2016.

Cancer digestif oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> si oui lien de parenté								
Type de la maladie : crohn <input type="checkbox"/>								
RCH <input type="checkbox"/>								
Age de survenue de la maladie :								
Cartographie lésionnelle initiale	Etendu : <ul style="list-style-type: none"> • Rectum • Colon gauche • Colon droit • iléon grêle • Localisation haute 	phénotype <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 25%; height: 40px;">liminal</td> <td style="width: 25%;">sténosant</td> <td style="width: 25%;">fistulisant</td> </tr> </table>			liminal	sténosant	fistulisant	MAP : oui <input type="checkbox"/> laquelle Non <input type="checkbox"/>
liminal	sténosant	fistulisant						
Symptôme révélateur :								
• Diarrhée		oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>					
• Constipation		oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>					
• Douleur abdominal		oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>					
• Rectorragies		oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>					
• Syndrome rectal		oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>					
• MAP		oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>					
• Colite aigue grave		oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>					
• Collection intra abdominale		oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>					
• Manifestations extra digestive		oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>					
• Perforation		oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>					
• Bilan d'anémie		oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>					

• Fistule entéro-cutanée	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• Autres :	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Examen clinique :		
IMC=		
Sensibilité	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Masse abdominale	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Pâleur cutanéomuqueuse	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Score d'activité :		
• Harvey bradshaw si crohn		
• Mayo si RCH		
Bilan biologique initial :		
Hémoglobine		
Plaquette		
GB		
CRP		
Copro_parasitologie des selles		
Toxines clostridium		
Calprotectine		
Bilan de retentissement :		
albuminémie		
Ferritine		
Calcémie		
Magnésémie		
TP		
Vitamine D		
Bilan Radiologique :		
Moyen : TDM	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
IRM	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Echographie	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

épaississement inflammatoire : oui Non si oui siège et taille

infiltration de la graisse adjacente oui Non

Hyperhémie vasculaire oui Non

Présence d'ADPs oui Non

Sclerolipomatose oui Non

Sténose oui Non si oui localisation

Fistule oui Non si oui localisation

abcès oui Non

Endoscopie :

• coloscopie

✓ rectum érythème franc oui Non

Diminution de la vascularisation oui Non

Aspect friable oui Non

Ulcérations aptoïdes oui Non

Ulcérations superficielles oui Non

Ulcérations creusante oui Non

Présence d'une sténose oui Non

Présence d'un orifice fistuleux oui Non

✓ Colon gauche érythème franc oui Non

Diminution de la vascularisation oui Non

	Aspect friable	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Ulcérations aptoïdes	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Ulcérations superficielles	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Ulcérations creusante	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Présence d'une sténose	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Présence d'un orifice fistuleux	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
✓ Colon droit :	érythème franc	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Diminution de la vascularisation	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Aspect friable	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Ulcérations aptoïdes	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Ulcérations superficielles	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Ulcérations creusante	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Présence d'une sténose	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Présence d'un orifice fistuleux	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
✓ Iléon :	érythème franc	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Diminution de la vascularisation	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Aspect friable	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Ulcérations aptoïdes	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Ulcérations superficielles	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

	Ulcérations creusante	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Présence d'une sténose	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Présence d'un orifice fistuleux	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	• <u>FOGD</u> : faite non faites		
	<u>Si faite résultat</u> : normale		
	<u>autres</u>		
Anapath :	infiltrat lymphoplasmocytaire	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Distorsion des cryptes	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Abcès cryptiques	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Granulome épithélioïde	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Mucosécrétion	conservée <input type="checkbox"/>	diminuée <input type="checkbox"/>
Traitement initial :			
Nom :			
Dose			
Date du début du traitement			
Observance oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> si non pk ?			
Durée du traitement			
Evolution : clinique amélioration <input type="checkbox"/> aggravation <input type="checkbox"/>			
Biologique : CRP calprotectine			
Endoscopique amélioration <input type="checkbox"/> aggravation <input type="checkbox"/> stagnation			
Effets secondaires : toxicité hépatique			
Toxicité hématologique			
Toxicité rénale			

○ trouble respiratoire	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
○ œdème du quink	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
● toxicité hématologique :		
▪ anémie	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
▪ leucopénie	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
▪ thrombopénie	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
● toxicité hépatique	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
● troubles psychiques :		
○ dépression	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
○ insomnie	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
● tumeurs solides	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
● démyélinisation	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
● insuffisance cardiaque	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
● auto_immunité	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
● autres :		
✓ évolution :		
● clinique	amélioration <input type="checkbox"/>	aggravation <input type="checkbox"/> stagnation <input type="checkbox"/>
● biologique :	CRP	
	calprotectine	
	dosage pharmacologique :TDM	
	✓ taux résiduel	bas <input type="checkbox"/> élevé <input type="checkbox"/>
	✓ développement des AC	oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
● endoscopique :	score de CDEIS si crohn :	
	score de MAYO si RCH :	
	délai de réalisation	
● Histologique :	index de Nancy si RCH :	
● anti TNF en combothérapie :	oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
	si oui laquelle	
	durée de combo	
● 2 ème Traitement par biothérapie :		
● Nom :	infiximab <input type="checkbox"/> rémicade <input type="checkbox"/> remsima <input type="checkbox"/>	
	● Adalimumab	
	● Golimumab	
	● Ustekunimab	
● Date du début du traitement		
● indication :		
	● colite aigue grave	oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

• corticodépendance	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• corticorésistante	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• échec du traitement antérieur	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• intolérance au traitement antérieur	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• en postop dans la maladie de crohn	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• MAP	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• phénotype fistulisant	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• observance :	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	si non : pourquoi ?	
	▪ durée d'interruption	
• en combothérapie :	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	○ si oui laquelle	
	○ si oui durée de combo	
• les effets secondaires :		
• infections :		
○ réactivation de tuberculose latente	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
○ réactivation de l'hépatite B	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
○ ZONA (vzv)	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
○ Infection banale laquelle	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
		si oui
• réaction allergique :		
○ au site d'injection	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
○ érythème	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
○ urticaire	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
○ prurit	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
○ œdème facial	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
○ trouble respiratoire	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
○ œdème du quink	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• toxicité hématologique :		
▪ anémie	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
▪ leucopénie	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
▪ thrombopénie	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• toxicité hépatique	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• troubles psychiques :		
○ dépression	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
○ insomnie	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• tumeurs solides	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• démyélinisation	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• insuffisance cardiaque	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
• auto_immunité	oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

<ul style="list-style-type: none"> ● infections : <ul style="list-style-type: none"> ○ réactivation de tuberculose latente oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ○ réactivation de l'hépatite B oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ○ ZONA (vzv) oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ○ Infection banale laquelle oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> si oui ● réaction allergique : <ul style="list-style-type: none"> ○ au site d'injection oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ○ érythème oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ○ urticaire oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ○ prurit oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ○ œdème facial oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ○ trouble respiratoire oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ○ œdème du quink oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ● toxicité hématologique : <ul style="list-style-type: none"> ▪ anémie oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ▪ leucopénie oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ▪ thrombopénie oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ● toxicité hépatique oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ● troubles psychiques : <ul style="list-style-type: none"> ○ dépression oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ○ insomnie oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ● tumeurs solides oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ● démyélinisation oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ● insuffisance cardiaque oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ● auto_immunité oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ● autres : ✓ évolution : <ul style="list-style-type: none"> ● clinique amélioration <input type="checkbox"/> aggravation <input type="checkbox"/> stagnation <input type="checkbox"/> ● biologique : CRP <ul style="list-style-type: none"> calprotectine dosage pharmacologique :TDM <ul style="list-style-type: none"> ✓ taux résiduel bas <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> élevé ✓ développement des AC oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ● endoscopique : score de CDEIS si crohn : score de MAYO si RCH : délai de réalisation
--

- Histologique : index de Nancy si RCH :
 - anti TNF en combothérapie : oui Non
si oui laquelle
durée de combo
 - **Le recours à la chirurgie:** oui Non
Si oui :
 - ✓ date par rapport à la biothérapie :
 - ✓ indication :
 - CAG oui Non
 - perforation oui Non
 - hémorragie massive oui Non
 - collection oui Non
 - échec du traitement médical oui Non
 - fistule entéro cutané oui Non
 - fistule périnéale oui Non
 - sd sub occlusif oui Non
 - SD Appendiculaire oui Non
 - sténose oui Non
 - ✓ Stomie : oui Non
Si oui : durée de stomie :
 - ✓ Score de Rutgeerts après chirurgie :

2. Analyse des données :

Les données saisies ont été ensuite analysées avec le logiciel SPSS 20. Pour les comparaisons, nous avons eu recours au test « t de student » pour les variables quantitatives et test de « chi deux » pour les variables qualitatives.

La différence a été considérée comme statistiquement significative lorsque le p est inférieur ou égal à 0,05.

IV. Résultats

1. Etude descriptive :

- Les données démographiques :

a. L'âge :

Age global des patients :

122 patients ont été inclus dans l'étude, l'âge moyen était de 40.06 ans avec un écart type de 12.33, et des extrêmes allant de 18 ans à 73 ans.

L'histogramme suivant montre la répartition des cas selon les tranches d'âge.

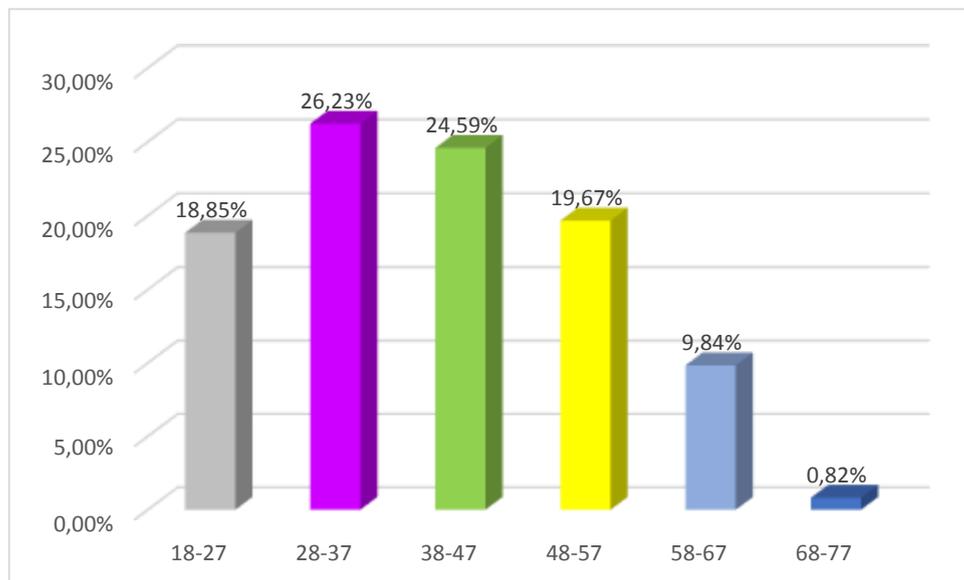


Figure 1: répartition des patients selon la tranche d'âge

Age selon le type de MICI :

➤ Groupe Rectocolite hémorragique :

Le nombre des patients atteints de RCH est de 41 soit 33.6%, l'âge moyen des patients est de 37.73 ans avec un écart type de 12.86.

➤ Groupe Maladie de Crohn :

Le nombre des patients atteints de maladie de crohn est de 81 soit 66.4%, l'âge moyen des patients est de 41.24 ans avec un écart type de 11.96.

b. Le sexe :

Le sexe global des patients :

Les patients atteints de MICI dans notre série sont répartis comme suit :

- 70 femmes, soit 57.38 %
- 52 hommes, soit 42.62 %
- Un sex-ratio F/H=1,34 → on note une nette prédominance féminine

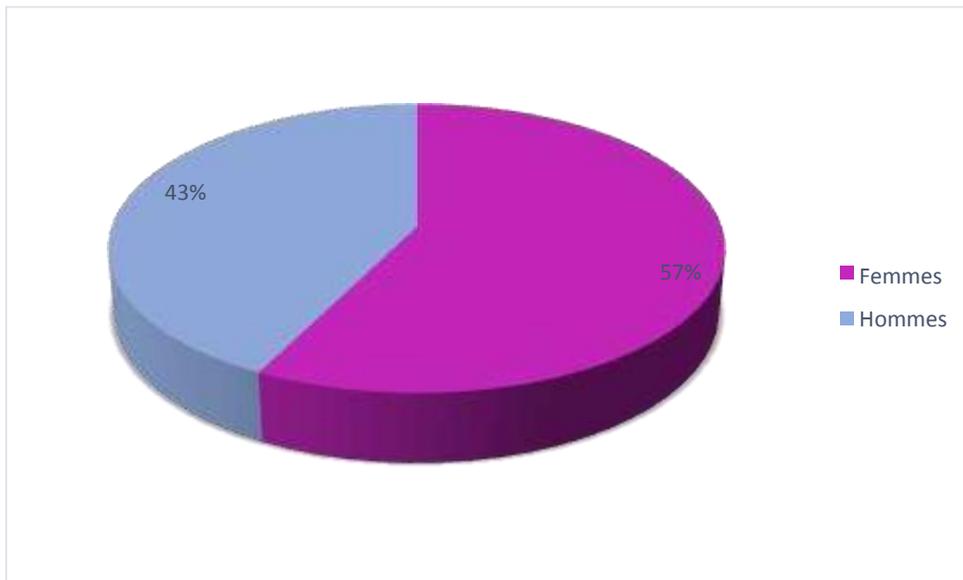


Figure 2: répartition des patients selon le sexe

Le sexe selon le type de MICI :

➤ **Groupe Rectocolite hémorragique :**

On note que les patients atteints de RCH dans notre série sont répartis comme suit:

- 14 femmes, soit 34.15 %
- 27 hommes, soit 65.85 %
- Un sex-ratio H/F= 1.92 → on note une prédominance masculine dans le groupe atteint de RCH

➤ **Groupe Maladie de Crohn :**

On note que les patients atteints d'une maladie de Crohn dans notre série sont répartis comme suit :

- 56 femmes, soit 69.14 %
- 25 hommes, soit 30.86 %
- Un sex-ratio F/H= 2,24➔ on note une prédominance féminine dans le groupe atteint de maladie de crohn

- **Données Cliniques :**

- a. Antécédents personnels :**

HTA : dans notre série 5 patients étaient hypertendus soit 4.1%

Diabète : dans notre série 4 patients étaient diabétiques soit 3.28% dont 3 patients sous anti diabétiques oraux et un patient sous insuline

Prise médicamenteuse : 12 de nos patientes (9.84%) avaient une prise de contraception orale avant la déclaration de leur maladie intestinale chronique, 7 patients atteints de MICI (6.25) prenaient les anti-inflammatoires non stéroïdiens avant le début de MICI pour des douleurs articulaires.

Contexte psychique : 5 patients avaient un contexte psychique avant la déclaration de leur MICI dont 3 patients avaient une dépression, un patient était anxieux et un patient avait une psychose sous neuroleptiques.

Habitudes toxiques :

- Dans notre série 19 patients (15.57%) étaient tabagiques chroniques dont 9 sevrés (47.37%) et 2 patientes avaient un tabagisme passif (10.53%), 11 patients (57.89%) avaient une maladie de crohn et 8 patients (42.11%) avaient une RCH.

Tabagisme sevré	Tabagisme non sevré	Absence de tabagisme
9 (7.38%)	10 (8.19%)	103 (84.43%)

- 2 patients atteints de MICI sous biothérapie avaient une consommation d'alcool (1.64%) dont 1 occasionnel et 1 sevré.
- Aucun patient n'avait une intoxication au cannabis

Chirurgicaux : dans notre série 9 patients ont eu une appendicectomie avec un âge moyen lors de l'appendicectomie de 27.33 ans, 2 patients étaient opérés pour une fissure anale, 2 patients étaient opérés pour une fistule anale, 2 patients pour abcès anal, une patiente opérée pour une tumeur grêlique, un patient opéré pour plastron appendiculaire, 2 patients avaient une cholécystectomie et un patient était opéré pour une collection abdominale.

Autres :

- Dans notre série 6 patients (4.82%) avaient un ATCD de tuberculose dont 3 patients (2.46%) avaient une tuberculose pulmonaire, un patient (0.81%) avait une tuberculose péricardique, un patient (0.81%) avait une tuberculose intestinale et un seul patient (0.81%) avait une tuberculose pleurale ayant tous reçu un traitement anti bacillaire avec bonne amélioration.
- Un ATCD de complication thromboembolique était observée chez 5 de nos patients (4.09%) dont 3 malades (2.46%) avaient une thrombose veineuse cérébrale, un patient (0.81%) avait un AVC ischémique et un patient (0.81%) avait une thrombose de la veine céphalique du membre supérieur droit.
- 2 patients (1.64%) avaient une Hypertension portale dont une non cirrhotique et une autre en cours du bilan étiologique, un patient (0.81%) était suivi pour cholangite biliaire primitive sous AUDC.
- Un ATCD de SPA était observé chez 4 patients (3.28%), un seul patient (0.81%) avait un ATCD de psoriasis.
- Une rhinite allergique était observée chez 3 patients (2.46%) et un seul patient (0.81%) était asthmatique.

- Un ATCD de cardiopathie valvulaire était observé chez un patient (0.81%) et un ATCD de RAA était présent chez 2 patients (1.64%).
- 2 patientes (1.64%) avaient un ATCD de tumeur du sein et 2 patients (1.64%) avaient un retard de croissance staturo-pondéral.

b. Antécédents familiaux :

MICI : dans notre série 12 de nos patients (9.84%) avaient un ATCD familial de MICI dont 5 avaient une RCH (41.67%) et 7 avaient une maladie de crohn (58.33%)

Néoplasie digestive : dans notre série un seul patient (0.82%) avait une sœur qui a un adénocarcinome colique

c. Type de MICI :

Dans notre série composée de 122 patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin, nous avons 41 patients atteints de rectocolite hémorragique soit un taux de 33.6% et 81 patients atteints de maladie de crohn soit un taux de 66.4%.

d. Age de survenue de la maladie :

L'âge moyen de début de maladie était de 31.59 ans [9ans-70ans] avec un écart type de 11.87

e. Ancienneté de la maladie :

La durée d'évolution de la pathologie est calculée entre la date du diagnostic de la maladie et décembre 2022.

Elle est de 8 ans et 5 mois en moyenne pour l'ensemble des patients atteints de MICI, avec des extrêmes allant de 5 mois à 27 ans. La durée d'évolution de la pathologie inférieure à 6 mois est considérée comme récent et supérieure à 6 mois est considérée comme ancien. Tous nos patients ont une pathologie ancienne sauf 2 patients qui ont une MICI récente.

f. Symptôme révélateur :

Dans notre série la diarrhée était le motif principal de consultation révélant une MICI dans 81.97% des cas (100 patients), une constipation dans 3.28% des cas (4 patients), une alternance diarrhée_ constipation dans 2.46% des cas (3 patients)

Des rectorragies étaient observées dans 42.62% des cas (soit 52 patients), un syndrome rectal dans 41.8 (51 patients), des douleurs abdominales étaient présents dans 49.18% des cas (60 patients), les vomissements étaient observés chez 1.64%(2 patients), Des épigastralgies dans 0.82% des cas (1 patients),

Une lésion ano périnéales était révélatrice de MICI dans 9.84% des cas(12 patients), Une colite aigue grave inaugurale dans 16.39% des cas (20 patients), une collections intra abdominale dans 5.74% des cas (7 patients), une MICI a été révélé par une symptomatologie extra digestive dans 6.56% des cas (8 patients) notamment une SPA chez 6 patients, des arthralgies périphériques d'allure inflammatoires chez 2 patients, une baisse de l'acuité visuelle avec rougeur oculaire chez un patient.

Une perforation digestive était révélatrice de MICI dans 2.46% (3 patients) notamment une péritonite appendiculaire chez 2 patients et une perforation grêlique chez l'autre patient.

Un syndrome de koenig était révélateur dans 8.2% des cas (10 patients), un syndrome occlusif dans 1.64% des cas (2 patients), une fécalurie chez 0.82% (1 patient).

Une MICI a été diagnostiqué lors d'un bilan étiologique d'une anémie dans 4.1% des cas (5 patients).

Une fistule entéro cutanée était révélatrice de MICI dans 4.92% (6 patients).

Symptomatologie révélatrice	Nombre de patients
Symptomatologie clinique digestive	117(95.9)
Manifestations ano périnéales	12(9.84%)
Colite aigue grave	20 (16.39%)
Collection intra abdominale	7 (5.74%)
Bilan d'anémie	5 (4.1%)
Manifestations extra digestives	8(6.56%)

g. Examen clinique:

- Dans notre série l'IMC au moment du diagnostic a été calculé dans 87.71% des cas (107 patients), aucun patient n'était obèse, 8 patients (7.48%) étaient en surpoids, 56 de nos patients (52.34%) avait un poids normal et 43 patients étaient maigres (40.18%).

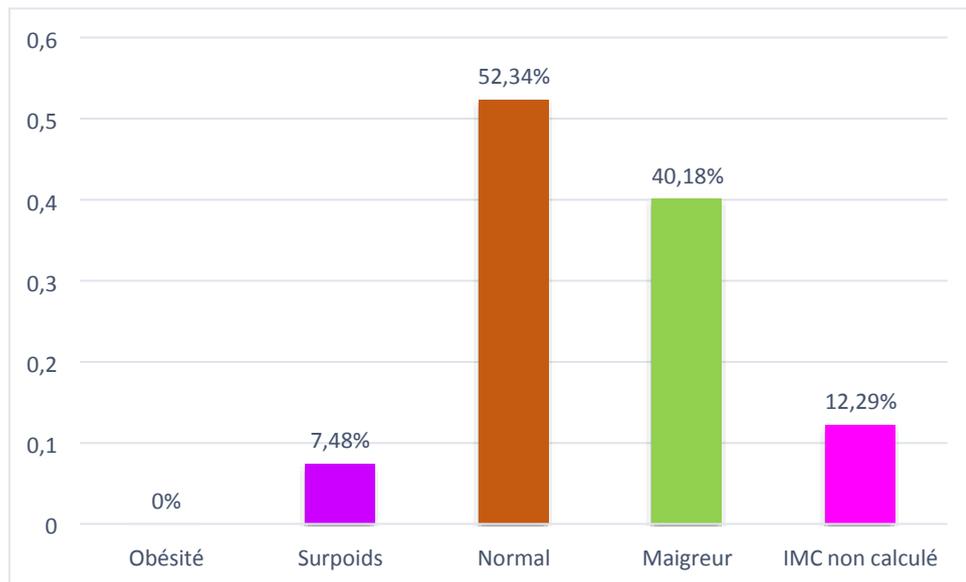


Figure 3: Indice de masse corporelle à l'admission

- Une pâleur cutanéomuqueuse a été objectivée à l'examen initial du patient dans 23.77% des cas (29 patients).

- L'examen abdominal avait objectivé une sensibilité abdominale dans 55.74% des cas (86 patients), un empatement au niveau de la fausse iliaque droite dans 1.64% des cas (2 patients), Une fistule entéro cutanée dans 4.92% des cas (6 patients).
- l'examen de la marge anale avait mis en évidence des lésions ano_périnéales chez 25 patients soit 30.86% dont : 14 patients (56%) avaient une fistule anale compliquée d'abcès chez un patient, 3 patients (12%) avaient un périnée poly fistuleux, 7 patients (28%) avaient une fissure anale chronique, 5 patients (20%) avaient un délabrement anal, une seule patiente (4%) avait une fistule génitale.
- Dans notre série le score d'activité était calculé chez seulement 52 patients (42.62%), La poussée de la maladie de crohn était jugée sévère chez 5 patients, modérée chez 6 patients, légère chez 4 patients et la maladie était inactive chez 14 patients, La poussée de RCH était jugée sévère chez 15 patients, modérée à l'admission chez 2 patients et faible chez 3 patients, la maladie était inactive chez 3 patients.

- **Les données biologiques à l'admission:**

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique initial pour évaluer le retentissement.

a. L'hémoglobine :

- Le taux moyen de l'Hb était de 11.21 g/dl, avec des extrêmes allant de 4 g/dl à 17,4 g/dl.
- Une anémie a été objectivée chez 93 patients soit 76.23% des cas.

b. Les Leucocytes :

- Le taux moyen des GB était de 9616.4 éléments/ mm³, avec des extrêmes allant de 1060 éléments/ mm³ à 36910 éléments/mm³.

- Une hyperleucocytose a été observée chez 47 patients soit 38.52% des cas.

c. Les plaquettes :

- Le taux moyen des plaquettes était de 379194 éléments/ mm³, avec des extrêmes allant de 31400 éléments/ mm³ à 907000 éléments/mm³.
- Une thrombocytose a été observée chez 21 patients soit 17.21% des cas.

d. La CRP :

- Le taux moyen de la CRP était de 58.69 mg/l avec des extrêmes allant de 0 mg/l à 323 mg/l.
- Une CRP élevée a été objectivée chez 101 patients soit 82.79% des cas.

e. L'albumine :

- Dans notre série le taux d'albuminémie a été demandée chez 76 patients soit 62.3% des cas, avec un taux moyen de 31.44 g/l et des extrêmes allant de 15 g/l à 55 mg/l.
- Une hypo albuminémie a été objectivée chez 50 patients soit 65.79% des cas.

f. La ferritine :

- Dans notre série le taux de ferritine a été dosé chez 62 patients soit 50.82% des cas.

Ferritine <30	30≤ferritine≤100	Ferritine >100
n=18 (29.03%)	n=19 (30.65%)	n=25 (40.32%)

g. La calcémie:

- Dans notre série le taux de calcium a été demandé chez 64 patients soit 52.46% des cas.

- Le taux moyen de calcémie était de 86.93 mg/l avec des extrêmes allant de 20 à 110 mg/l
- Une hypocalcémie a été observée chez 39 patients soit 60.94% des cas.
- NB : la calcémie corrigée n'a pas été mesurée chez nos malades, parce que le dosage d'albuminémie n'a pas été réalisé systématiquement.

h. La magnésémie:

- Dans notre série le taux de magnésium a été dosé chez 50 patients soit 40.98% des cas.
- Le taux moyen de magnésémie était de 19.94 mg/l avec des extrêmes allant de 12 à 30 mg/l.
- Une hypo magnésémie a été observée chez 7 patients soit 14% des cas.

i. Le taux de prothrombine (TP):

- Dans notre série le taux de prothrombine a été calculé chez 95 patients soit 77.87% des cas.
- Le taux moyen de TP était de 83.84% avec des extrêmes allant de 18% (patient sous anti vitamine K pour cardiopathie valvulaire) à 100%
- Un TP bas <75% a été observée chez 25 patients soit 26.32% des cas.

j. La vitamine D:

- Dans notre série la vitamine D a été dosé chez 39 patients soit 31.97% des cas.
- Le taux moyen de vitamine D était de 11.35 ng/ml avec des extrêmes allant de 3 à 33 ng/ml

- Une insuffisance en vitamine D a été observée chez 3 patients soit 7.69% des cas, une carence a été objectivée chez 34 patients soit 87.18% et un taux normal de vitamine D chez 2 patients (5.13%)

k. La calprotectine fécale :

- Dans notre série le dosage de la calprotectine fécale à l'admission a été réalisé seulement chez 21 patients soit 17.21% des cas, avec un taux moyen de 996.19 $\mu\text{g/g}$ et des extrêmes allant de 19 à 8640 $\mu\text{g/g}$.
- Un taux supérieur à 50 $\mu\text{g/g}$ a été observé chez 20 patients soit 95.23% des cas

l. La copro parasitologie des selles avec recherche de toxines A et B du clostridium difficile :

- La copro parasitologie des selles a été réalisé chez 35 patients soit 28.69% des cas, elle était négative chez 25 patients (65.79%) et avait objectivé 4 cas de formes kystiques d'Entamoeba histolytica, 4 cas de formes kystiques et végétative d'Entamoeba histolytica, un cas de salmonellose et un cas de staph auréus.
- La recherche de toxines A et B du clostridium difficile a été réalisé chez 22 patients soit 18.03% des cas, elle était négative chez 20 patients (90.9%), et positive chez 2 patients (9.1%)

Bilan morphologique à l'admission:

1. Imagerie :

- Dans notre série une imagerie initiale a été réalisée chez 107 patients soit 87.7%.
- Type d'imagerie : une TDM abdominale a été réalisé chez 90 patients soit 84.11%, une IRM abdominale a été réalisé chez 20 patients soit 18.69% et une échographie abdominale chez 23 patients soit 21.5%

- Résultat : parmi 107 patients pour lesquels une imagerie initiale a été réalisée, un épaissement digestif a été objectivé chez 97 patients (90.65%) dont 13 patients (13.4%) avaient un épaissement iléo caecal, 11 patients (11.34%) avaient un épaissement iléocolique, 24 patients avaient un épaissement de la DAI (24.75%), 47 patients avaient un épaissement colique (48.45%), un seul patient avait un épaissement gastrique (1.03%) et un seul patient avait un épaissement grêlique (1.03%).

Une infiltration de la graisse adjacente était objectivée dans 42.06% des cas (45 patients), une hyperhémie vasculaire chez 28.04% des cas (30 patients), des adénopathies dans 19.63% des cas (21 patients), une sclérolipomatose chez 11.21% des cas (12 patients), une sténose chez 6.54% des cas (7 patients) dont 6 siège au niveau de la dernière anse iléale et une sténose au niveau du sigmoïde, un abcès chez 12.15% des cas (13 patients) et une fistule chez 17.95% des cas (21 patients) dont 4 fistules grêlo_grêliques, 8 fistules grêlo_coliques, 9 fistules entéro cutanées, 2 fistules périnéales et 2 fistules entéro vésicales.

Tableau 2 : Les données de l'imagerie initiale avant de démarrer la biothérapie

Résultats de l'imagerie	Nombre de cas	pourcentage
Epaississement digestif	97	90.65%
Infiltration de la graisse adjacente	45	42.06%
hyperhémie vasculaire	30	28.04%
Adénopathies	21	19.63%
Sclérolipomatose	12	11.21%
Sténose	7	6.54%
Fistule	21	17.95%
Abcès	13	12.15%

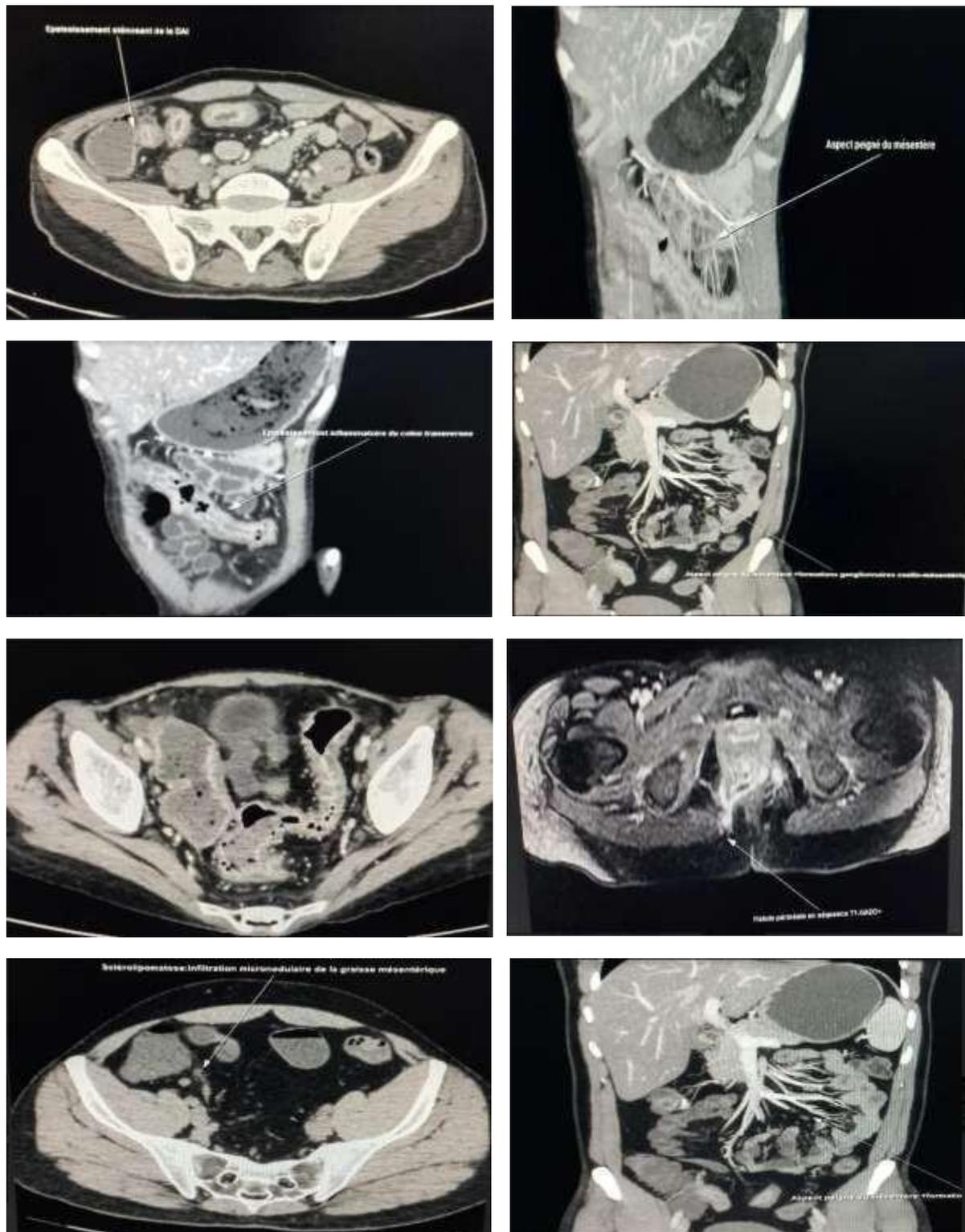


Figure 4 : Images scanographiques illustrant les aspects radiologiques des MICI

2. Endoscopie :

a- la coloscopie :

- Tous les patients ont bénéficié d'une coloscopie au diagnostic initial et lors du suivi sous traitement
- Elle a objectivé un érythème franc chez 74 patients (60.66% des cas), une diminution de la vascularisation chez 50 patients (40.98%) (la diminution de la vascularisation n'a pas été mentionnée dans le compte rendu de la coloscopie chez 49 patients), un aspect friable de la muqueuse colique chez 31.15% (38 patients)
- Des ulcérations ont été objectivées dans 86.07% des cas (105 patients) : aphtoides dans 28.57% (30 patients), superficielles dans 70.48% des cas (74 patients) et creusantes dans 18.1% des cas (19 patients).
- Une sténose a été objectivée dans 28.69% des cas (35 patients) dont 28 au niveau de la valvule iléo caecale, 3 au niveau du colon droit, 2 sténoses caecales, une sténose sigmoïdienne et une sténose au niveau du rectum moyen.
- Un orifice fistuleux a été objectivé dans 3.28% des cas (4 patients) au niveau caecal dans 2 cas, pré caecal chez un patient et au niveau de la valvule iléo caecale chez l'autre patient.
- Le score endoscopique objectivé par le score CDEIS pour la maladie de crohn, le score de MAYO dans la rectocolite hémorragique et par le score de Rutgeerts chez les patients opérés a été mentionné sur le compte rendu de l'endoscopie chez seulement 23 patients (18,85%).



**Figure 5 : aspect endoscopique d'une RCH en pancolite érythémateuse
pseudopolypoïde**



**Figure 6: valvule iléo caecale érythémateuse ulcérée sténosée
infranchissable**



**Figure 7: image endoscopique montrant un coecum siège d'ulcérations
superficielles**



Figure 8: aspect endoscopique d'une iléite ulcérate dans le cadre d'une maladie de crohn



Figure 9: image endoscopique d'une muqueuse érythémateuse friable ulcérate sans intervalle de muqueus saine évoquant une RCH

b- la fibroscopie oeso-gastroduodénale :

L'endoscopie digestive haute a été réalisé chez 79 patients soit 64.75%, elle était normale chez 11 patients (13.92%), elle avait objectivé une atteinte du tractus digestive haut chez 4 patients (soit 4.94%) dont un patient avait des ulcérations aphtoides au niveau du 1/3 supérieur de l'œsophage, du fundus et bulbo duodénale, un patient avait une bulbite érythémateuse avec des ulcérations aphtoides, un autre patient avait un estomac tubulé avec de gros plis fundique et gastrite antrale nodulaire et l'autre patient avait des ulcérations duodénales aphtoides.

La FOGD chez 64 patients avait montré une gastite antro fundique dans 76.92% des cas (50 patients), une raréfaction des plis duodénaux ou un aspect crénelé du duodénum dans 13.85% des cas (9 patients), une bulbite érosive dans 4.62% des cas (3 patients), une œsophagite chez un patient (1.54%), une candidose œsophagienne chez un patient (1.54%), et un polype bulbaire de 5mm chez un patient

3. histologie:

- L'étude anatomopathologique des prélèvements endoscopiques a été réalisée chez tous nos patients (pour 8 patients, l'histologie initiale a été faite dans une structure privée et on ne dispose pas des résultats initiaux)
- Un infiltrat lympho plasmocytaire a été objectivé chez 113 patients soit 99.12%
- Des anomalies cryptiques ont été objectivées chez 72 patients (63.16%) retrouvés dans 41.61% des cas dans la rectocolite hémorragique et dans 58.39% des cas dans la maladie de crohn.
- Un abcès cryptique a été retrouvé chez 35 patients (30.7%), retrouvé dans 54.29% des cas dans la rectocolite hémorragique et dans 45.71% des cas dans la maladie de crohn.
- Un granulome épithélioïde a été retrouvé chez 4 patients (3.51%), il s'agit d'une maladie de crohn dans tous les cas.
- La muco sécrétion a été conservée chez 72 patients soit 63.16% (73.61% des cas dans la maladie de crohn) et diminuée chez 42 patients soit 36.84% des cas (52.38% des cas dans la rectocolite hémorragique)

Cartographie lésionnelle initiale:

Au terme des résultats de l'imagerie et de l'endoscopie le phénotype de la maladie a été caractérisé selon la classification de Montréal ainsi que l'étendu des lésions.

1. L'étendu de MICI:

- Dans notre série 41 patients avaient une rectocolie hémorragique dont 2 patients (4.88%) avaient une RCH distale, 9 patients (21.95%) avaient une colite gauche et 30 patients (73.17%) avaient une RCH en pancolite.

Topographie de RCH	(n=41)
RCH distal	n=2 (4.88%)
RCH gauche	n=9 (21.95%)
RCH en pancolite	n=30 (73.17%)

Dans notre série 81 avaient une maladie de crohn dont 27 patients (33.33%) avaient une atteinte iléo caecale, 24 patients (29.63%) avaient une atteinte iléale et colique étendue, 18 patients (22.22%) avaient une atteinte en pancolite, 8 patients (9.88%) avaient une atteinte iléale isolée, 2 patients (2.47%) avaient une atteinte rectale et colique gauche, un seul patient (1.23%) avait une atteinte colique gauche et iléale. Une atteinte grêlique était associée dans 4.94% des cas (soit 4 de nos patients) et une localisation haute était observée chez 4 patients soit 4.94%.

Maladie de crohn					
Rectum	Colon gauche	Colon droit	iléon	grêle	Localisation haute associée
46 (56.79%)	45 (55.56%)	70(86.42%)	61(75.31%)	4(4.94%)	4(4.94%)

2. Le phénotype de MICI :

- Dans notre série, la maladie de crohn était luminale dans 27.16% des cas (22 patients), Sténosante dans 22.22% des cas (18 patients), fistulisante dans 7.41% (6 patients), sténosante et fistulisante dans 12.35% (10 patients), sténosante et fistulisante avec MAP dans 7.41% des cas (6 patients), sténosante avec MAP dans 4.94% (4 patients), luminale avec MAP dans 18.51% (15 patients).

Phénotype de la maladie de crohn dans notre série	
Luminale	22 (27.16%)
Sténosante	18 (22.22%)
Fistulisante	6 (7.41%)
Sténosante et fistulisante	10 (12.35%)
Sténosante et fistulisante avec MAP	6 (7.41%)
Sténosante avec MAP	4 (4.94%)
Luminale avec MAP	15 (18.51%)

Traitement initial avant de démarrer la biothérapie:

1. Médicale :

A. Les salicylés :

A.1 La mésalazine :

- L'étude des dossiers de nos patients a permis de mettre en évidence que 37 patients (30.33%) ont été traités par mésalazine. Ce médicament a été utilisé chez 18 patients (48.65%) ayant une maladie de Crohn colique dans 38.89% des cas et une maladie de Crohn iléo colique dans 61.11% des cas, et 19 patients (51.35%) ayant une rectocolite hémorragique : en pancolite dans 78.94% des cas, ayant une RCH gauche dans 10.53% des cas et ayant une RCH distale dans 10.53% des cas pendant une durée allant de 8 semaines à 7 ans.

- Aucun patient n'a déclaré un effet secondaire sous mésalazine.

A.2. La sulfasalazine :

- Dans notre série la sulfasalazine a été utilisée chez 5 patients soit 4.1% des cas dont 2 malades ayant une maladie de crohn colique et 3 malades ayant une rectocolite hémorragique en pancolite chez 2 malades et colique gauche chez un seul patient.
- Aucun patient n'a déclaré un effet secondaire sous sulfasalazine.

B. Les corticoïdes :

a- Corticoïdes systémiques :

Dans notre série, 34.43% de nos patients (n=42) avaient reçu un traitement à base de corticoïdes, 12 cas à base de corticothérapie systémique per os dont 5 patients avaient une rectocolite hémorragique et 7 patients avaient une maladie de Crohn pendant une période de 4 semaines en pleine dose suivie d'une dégression progressive.

30 patients en colite aigue grave avaient reçu un traitement corticoïde par voie intraveineuse pendant 5_7 jours.

b- Budésonide :

Dans notre série, un seul patient a été traité par budésonide, il avait une maladie de Crohn iléale luminale en poussée modérée.

C. les immunosuppresseurs :

a. Les thiopurines :

- Dans notre série 60.66% (74 patients) ont bénéficié d'un traitement par thiopurines, il s'agissait d'un traitement d'entretien,
- chez nos patients les 2 molécules utilisées étaient l'azathioprine chez 50% des cas à la dose de 2 à 2.5 mg/kg) ou la 6 mercaptopurine chez 18.85% des cas à la dose de 1 à 1.5 mg/kg.
- Les thiopurines ont été utilisés dans 44.23% (23 patients) dans la rectolite hémorragique et dans 55.77% (29 patients) dans la maladie de crohn
- La durée moyenne du traitement par thiopurines était de 32.19 mois variant d'une semaine à 10 ans avant l'anti TNF.
- Les effets secondaires sous thiopurines étaient :
 - ✓ Une toxicité hépatique chez 16 malades sous azathioprine (26.23% des cas)
 - ✓ Une toxicité hématologique chez 12 patients sous azathioprine (19.67% des cas) notamment une anémie chez 5 patients (41.67%), une neutropénie chez 2 patients (16.67%), une lymphopénie chez 2 patients (16.67%), une thrombopénie chez un patient (8.33%), un patient a fait une anémie avec leucopénie (8.33%) et l'autre patient a fait une neutropénie avec lymphopénie (8.33%)
 - ✓ Une intolérance digestive a été déclarée chez 17 patients (22.97%) dont 15 patients (22.27%) ont fait une intolérance digestive sous azathioprine, un patient sous 6- mercaptopurine (1.35%) et un patient (1.35%) sous les 2 médicaments.

- ✓ 3 patients ont fait une pancréatite aiguë sous azathioprine dont 1 stade C et 2 stade B d'où son arrêt définitif et le switch vers l'anti TNF chez 2 patients (l'infliximab chez un patient et l'adalimumab chez l'autre patient) et vers le méthotrexate chez l'autre patient.
- ✓ Une seule patiente a fait une réaction allergique à l'azathioprine notamment un érythème facial avec œdème de Quincke

b. Le méthotrexate :

- Dans notre série, 9.02% de nos patients (n=11) avaient reçu un traitement à base de méthotrexate :
 - ✓ 90.91% dans maladie de crohn : iléocolique lumineuse chez 4 patients, iléocolique sténosante chez 2 patients, pancolique lumineuse chez 2 patients, iléo colique sténosante avec MAP chez un patient et iléale lumineuse chez un patient.
 - ✓ 9.09% dans la RCH en pancolite.
- Un seul patient avait fait une thrombopénie avec leucopénie sous méthotrexate

c. Les ciclosporines :

- Dans notre série, un seul patient qui avait une RCH en pancolite (0.82%) avait reçu un traitement à base de ciclosporine pour une colite aiguë grave cortico résistante avec une bonne amélioration et relai par azathioprine

2. Chirurgicale :

Dans notre série 27 patients ont eu un traitement chirurgical avant de démarrer la biothérapie soit 22.13% des cas :

- Un patient avec RCH en pancolite ayant fait une colite aiguë grave cortico résistante ayant bénéficié d'une colectomie subtotale avec iléo stomie et sigmoïdostomie

- 26 patients avec une maladie de crohn :

a. Maladie de Crohn sténosante ou fistulisante :

- Une résection iléo-caecale chez 18 patients (69.23%), l'indication opératoire était :
 - ✓ Un syndrome sub occlusif chez 9 patients (50%)
 - ✓ Une maladie de Crohn avec fistule entéro-cutanée compliquée de collection chez 5 patients (27.78%)
 - ✓ Une maladie de Crohn avec fistule entéro-cutanée chez 3 patients (16.67%)
 - ✓ Une maladie de Crohn avec fistule entéro-vésicale chez un patient (5.55%)
- Une résection colique pour une fistule colo vésicale chez un seul patient (3.85%)
- Résection iléo colique droite avec anastomose iléo colique pour une fistule entéro cutanée compliquée par la suite d'une collection ayant bénéficié d'une résection de l'anastomose emportant la fistule

b. Maladie de Crohn iléo colique luminale:

- Une colectomie subtotale avec iléo stomie et sigmoidostomie pour une colite aigue grave a été réalisé chez un seul patient soit 3.85%
- Une résection sigmoïdienne pour une sténose sigmoïdienne a été réalisée chez un seul patient soit 3.85%.

c. manifestations ano périnéales dans la maladie de crohn:

- La prise en charge des LAP chez nos patients se résumait à Un drainage des fistules avec mise en place de sétos chez 4 patients (15.38%) avec une dérivation du flux fécale chez 2 patients (7.41%) pour une meilleure cicatrisation des lésions ano périnéales.

Rétablissement de continuité immédiat	Stomie	Durée moyenne de stomie (mois)
n=10 (43.48%)	n=13 (56.52%)	76.69 (1 jour_ 10 ans)

3. évolution des patients sous traitement initial avant de démarrer la biothérapie :

- Dans notre série 104 patients (85.25%) ont été mis sous traitement initial médical ou chirurgical ou bien les deux avant de démarrer un traitement à base de biothérapie, 18 patients (14.75%) ont été mis d'emblée sous biothérapie

a. évolution clinique:

- L'évolution clinique des patients suivis pour MICI ayant été mis sous traitement initial avant de démarrer la biothérapie a été marqué par une amélioration de la symptomatologie clinique chez 35 patients, une stagnation des symptômes chez 51 patients et une aggravation clinique chez 18 patients.

b. évolution biologique:

- **CRP :** la CRP après 6 mois de traitement initial était élevé chez 66 patients (63.46%) Avec un taux moyen de 35.93 mg/l allant de 0 à 311 mg/l
- **La calprotectine fécale:** a été réalisé chez 14 patients (13.46% des cas) à des intervalles différents allant de 3 mois à 6 ans, elle était supérieure à 200 µg/g chez 13 patients et <25 µg/g chez un patient, son taux variait de <25 µg/g à 3990 µg/g.

c. évolution endoscopique:

- une coloscopie de contrôle après un traitement initial a été réalisée chez 61 patients soit 50%, un passage à la biothérapie a été fait directement sans recours à l'endoscopie chez 61 patients après une aggravation clinique chez 42.62%, une stagnation clinique chez 32.79% des cas et une intolérance au traitement initial dans 24.59% des cas.
- Parmi les 19 patients ayant bénéficié d'une résection iléo colique (iléo coecale chez 18 patients et iléo colique droite chez un patient) 12 patients ont bénéficié d'un rétablissement de la continuité, dont 10 patients ont bénéficié d'une coloscopie de contrôle objectivant un score de Rutgeerts I1 chez un seul patient, I2 chez 2 patients, I3 chez 3 patients et I4 chez 4 patients , les 2 autres patients ayant bénéficié d'une résection iléo colique n'ont pas bénéficié d'une coloscopie de contrôle.

Score de Rutgeerts chez les patients ayant bénéficié d'une résection iléo colique avant de démarrer la biothérapie			
Rutggerts I1	Rutggerts I2	Rutggerts I3	Rutggerts I4
n=1 (10%)	n=2 (20%)	n=3 (30%)	n=4 (40%)

d. évolution histologique:

- Parmi 61 patients (50%) ayant bénéficié d'une coloscopie de contrôle après un traitement initial 57 patients (93.44%) ont bénéficié de biopsies coliques objectivant :
- Une MICI toujours active chez 55 patients (96.5%)
- Une rémission histologique chez 2 patients (3.5%) dont un patient suivi pour une RCH en pancolite et l'autre patient pour une maladie de crohn luminale, l'évolution des 2 patients a été marqué par la suite par une colite aiguë grave corticorésistante pour laquelle ils ont été mis sous infliximab.

Traitement par premier Anti-TNF:

1. Molécules et protocoles :

a. L'infliximab :

- Dans notre série 106 patients ont bénéficié d'un traitement initial de biothérapie à base d'infliximab (soit 86.88%) dont 87 patients sous rémicade® (82.08%) et 19 patients sous remsima® (17.92%)
- Elle a été utilisée à la dose de 5mg/kg en intraveineux sur 2 heures après une dose d'hémisuccinate d'hydrocortisone de 200mg pour prévenir des réactions immuno-allergiques immédiates de l'infliximab.
- Le monitoring des patients se fait de manière étroite pendant les 1ère 15 minutes (état général, fréquence cardiaque, tension artérielle, fréquence respiratoire) et tout au long des 2 heures de la perfusion.
- L'infliximab est administré en traitement d'attaque à la semaine 0, 2 ,6 ; puis en traitement d'entretien toutes les huit semaines.
- 66 de ces malades soit 62.26% des malades sous infliximab ont bénéficié d'un traitement par combothérapie.

b. L'Adalimumab :

- 15 de nos patients (12.3%) ont été traités par adalimumab dont 14 sous Humira® et un patient sous Amgevita® à la dose de 80mg en injection sous cutanée (dose d'attaque), puis 40 mg en injection souscutanée toutes les deux semaines.
 - 5 de ces malades soit 33.33% des malades sous adalimumab ont bénéficié d'un traitement par combothérapie.

c. Le golimumab :

- Un patient (0.82%) a été traité par Simponi® administré par voie sous-cutanée selon un schéma initial, dit d'induction, comprenant une injection initiale de 200 mg puis de 100 mg après 2 semaines. Par la suite le rythme

d'administration est d'une injection toutes les 4 semaines. La dose d'entretien est variable en fonction du poids : 50 mg toutes les 4 semaines pour les sujets pesant moins de 80 kgs, 100 mg toutes les 4 semaines en cas de poids supérieur ou égal à 80 kgs.

- Ce malade a bénéficié d'un traitement immunosuppresseur à base d'azathioprine pendant 10 mois

d. L'ustekinumab :

Aucun patient n'a été mis sous ustekinumab comme biothérapie initiale.

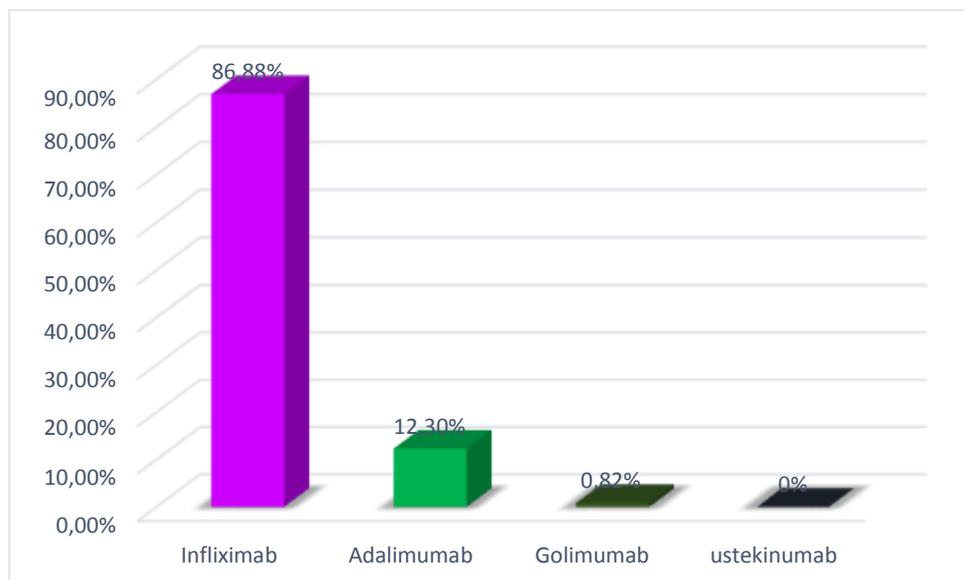


Figure 10: les molécules de biothérapie de 1ère ligne utilisées dans notre série

2. Indications :

- Pour la RCH : les indications de la biothérapie dans le cadre de la rectocolite hémorragique étaient réparties comme suit :
 - ✓ 24 patients (58.54%) avaient une colite aigue grave cortico résistante
 - ✓ 7 patients (17.07%) pour une intolérance aux traitements antérieurs

- ✓ 10 patients (24.39%) pour échec des traitements antérieurs conventionnels

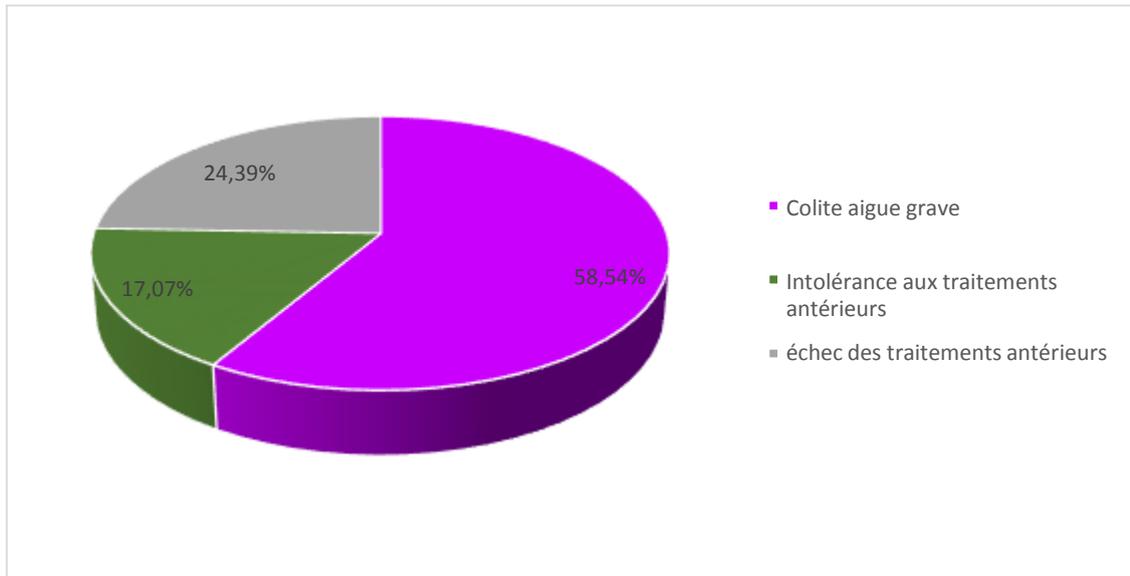


Figure 11: les indications de la biothérapie dans la rectocolite hémorragique

- Pour la maladie de crohn : les indications de la biothérapie étaient réparties comme suit :
 - ✓ Une colite aigue grave cortico résistante chez 6 patients (7.41%)
 - ✓ 8 patients pour une intolérance aux traitements antérieurs (9.88%)
 - ✓ En post opératoire chez 26 patients (32.1%), après échec du traitement antérieur chez 12 patients, et d'emblée chez 14 patients dont 3 patients avec un phénotype fistulisant et sténosant , 3 patients avec un phénotype fistulisant, un patient avec un phénotype sténosant, un patient avec un phénotype fistulisant avec MAP, un patient avec un phénotype sténosant avec MAP, un patient avec une intolérance au traitement antérieur, et 4 patients avec une maladie de crohn luminale
 - ✓ Maladie de Crohn fistulissante chez 3 patients (3.7%)
 - ✓ Maladie de Crohn sténosante chez 7 patients (8.64%)

- ✓ Maladie de Crohn anopérinéale chez 10 patients (12.35%)
- ✓ Maladie de Crohn sténosante et fistulisante chez 6 patients (7.41%)
- ✓ Maladie de Crohn sténosante avec MAP chez un patient (1.23%)
- ✓ Maladie de Crohn sténosante et fistulisante avec MAP chez 2 patients (2.47%)
- ✓ Maladie de Crohn réfractaire aux traitements conventionnels chez 12 (14.81%) patients.

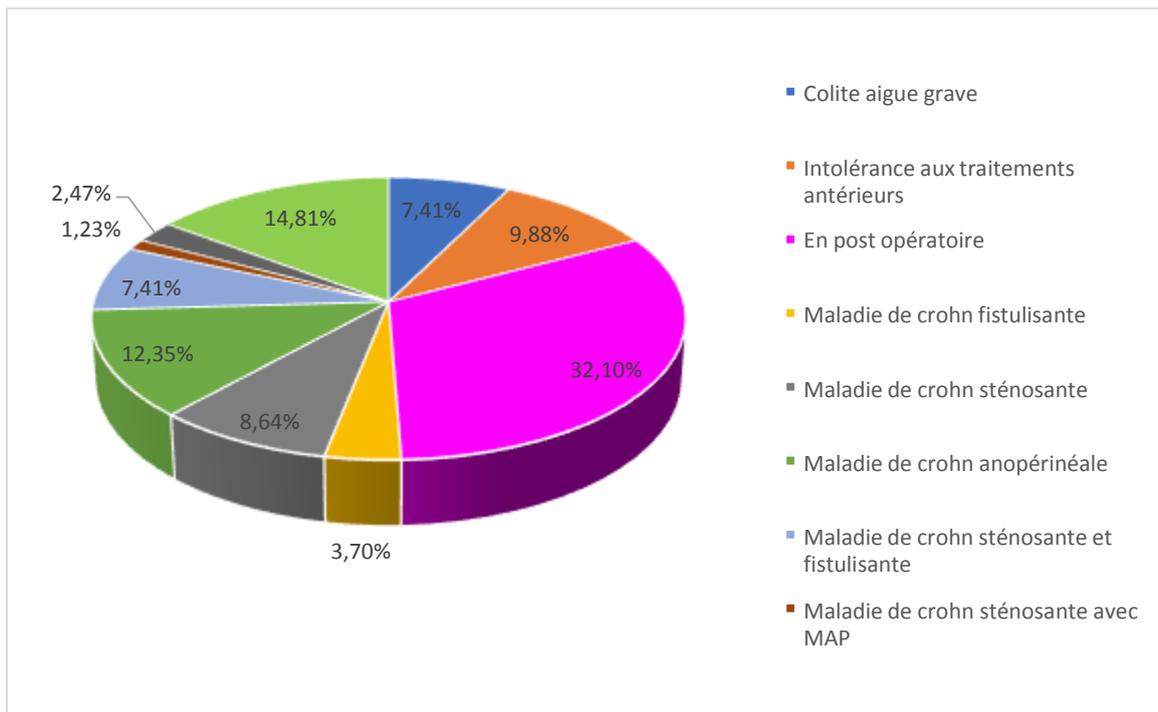


Figure 12: les indications de la biothérapie dans la maladie de crohn

3. Tolérance et effets secondaires

La notification des effets indésirables a été faite d'après l'étude des dossiers, 65 patients soit 53.27% dans notre série ont présenté des effets secondaires aux anti-TNF :

- Une Réaction allergique a été objectivée chez 17 patients (13.93%) qui ont été tous sous infliximab (12 patients sous rémicade et 5 patients sous remsima) :

Type de réaction allergique	Nombre de cas
Polypnée	n=8
Erythème facial	n=8
Rash cutanée	n=3
Urticaire	n=4
Prurit	n=3
Œdème facial	n=3
Tachycardie et frissons	n=1
Bronchospasme	n=1
Opression thoracique	n=2
Œdème de quincke	n=2
Choc anaphylactique et arrêt cardiaque	n=1

- ✓ La réaction allergique chez ces patients survenait lors de l'injection S2 chez 10 patients, lors de S6 chez 5 patients, lors des doses d'entretien chez un patient, un mois après S6 chez un patient, ayant nécessité le switch vers l'adalimumab chez 5 patients, vers l'ustekunimab chez un patient, vers le golimumab chez un patient et vers l'azathioprine chez 2 patients, pour les 8 autres patients la réaction allergique était minimie à type d'érythème facial, de polypnée et d'urticaire résolus après injection de corticoïdes et n'ayant pas nécessité l'arrêt de l'infliximab.
- ✓ Pour la patiente ayant fait un choc anaphylactique avec arrêt cardiaque : elle a fait une réaction d'hypersensibilité retardée une semaine après S0 et lors de S2 elle a fait un arrêt cardiaque récupéré après massage cardiaque et injection d'adrénaline

- Complications infectieuses :
 - ✓ Une réactivation de tuberculose a été déclarée chez 7 patients (5.74%) dont 3 patients (42.86%) ont présenté une tuberculose ganglionnaire sous infliximab mis sous traitement anti bacillaire pendant 9 mois, 2 patients (28.56%) ont présenté une tuberculose multifocale sous infliximab: pulmonaire, ganglionnaire et splénique chez un patient après S2 et splénique avec miliaire tuberculeuse après S6 chez l'autre patient, et 2 patients sous infliximab (28.56%) avaient présenté une fièvre récurrente avec comme bilan étiologique un quantiféron positif chez un patient et une IDR à la tuberculine à 20 mm chez l'autre patient ayant nécessité une chimio prophylaxie chez les 2 patients.

Réactivation de tuberculose (n=7, 5.74%)			
ganglionnaire	multifocale	Quantiféron positif	IDR à la tuberculine positive
n=3, 42.86%	n=2, 28.56%	n=1, 14.29%	n=1, 14.29%

- ✓ Une infection urinaire chez 6 patients sous infliximab, et respiratoire chez un patient sous adalimumab, ayant nécessité de décaler la perfusion de l'anti TNF chez 5 patients.
- ✓ Un abcès dentaire chez 3 patients sous infliximab, une sinusite maxillaire chez 2 patients sous infliximab, une otite purulente chez un patient sous infliximab
- ✓ Une collection abcédée chez 11 patients dont : 2 patients sous infliximab ayant présenté une collection pré sacrée, un abcès du psoas chez 2 patients sous infliximab, une collection intra

- abdominale chez 3 patients sous infliximab et un abcès anal chez 4 patients dont 3 sous infliximab et un patient sous adalimumab
- ✓ Une leishmaniose cutanée chez un patient sous infliximab
 - ✓ Une urétrite chez un patient sous infliximab et une infection génitale chez une patiente sous infliximab
 - ✓ Un érysipèle autour de l'orifice stomial chez un patient sous infliximab
- ✓ Une toxicité hématologique : a été notée chez 3 patients soit 2.46% sous infliximab dont un patient a présenté une anémie, un patient a présenté une lymphopénie et un autre patient a présenté une leucopénie
 - ✓ Une toxicité hépatique : a été notée chez 2 patients sous infliximab dont un patient a présenté une cytolyse et un autre patient a présenté une cholestase
 - ✓ Des troubles psychiques chez 5 patients dont un patient sous infliximab a présenté une insomnie après injection et 4 patients ont présenté une dépression dont 3 patients sous infliximab et un patient sous adalimumab
 - ✓ Céphalées : un seul patient sous infliximab soit 0.82% a présenté des céphalées en casque d'intensité modéré cédant après prise de paracétamol après S2 et S6
 - ✓ Une seule patiente sous adalimumab a présenté une dysplasie de bas grade au frottis cervico vaginal lors des doses d'entretien.
 - ✓ Une neuropathie sensitive a été déclarée chez un seul patient (0.82%) après 7 séances d'infliximab, un examen clinique et un bilan biologique et radiologique ont été réalisés par les neurologues et une cause médicamenteuse liée à la prise d'infliximab a été retenue.

4. Durée de biothérapie:

- ✓ La durée moyenne de la biothérapie a été calculée à partir de la première injection de la biothérapie jusqu'à la dernière dose administrée avant le 31 décembre 2022, elle était de 28.08 mois allant de 0 (pour un patient suivi

pour maladie de crohn colique luminale ayant fait une colite aigue grave cortico résistante avec passage au traitement de 2 ème ligne à base d'infliximab ayant reçu S0 avec non amélioration après une semaine de S0 d'où le passage à la chirurgie avec réalisation d'une colectomie subtotale avec iléo stomie et sigmoidostomie et mis sous adalimumab en post opératoire, le rétablissement de la continuité n'est pas encore fait après 38 mois de la chirurgie parce que le rectum est toujours pathologique et une totalisation a été proposée pour le malade) à 11 ans et 9 mois pour un patient suivi pour maladie de crohn iléo colique sténosante sous infliximab avec une durée d'interruption de 13 mois

5. observance:

- ✓ 51 de nos patients (41.8%) avait bénéficié d'une prise régulière de la biothérapie vs 71 patients (58.2%) qui avaient une prise anarchique avec une durée moyenne d'interruption de 10.81 mois allant d'un mois à 5 ans, les cause d'interruption du médicament ayant nécessité un arrêt temporaire de la biothérapie étaient multiples :
- ✓ La rupture du médicament de l'hôpital chez 60 patients (84.5%)
- ✓ Un problème de couverture sociale chez 5 patients
- ✓ Une collection abcédée chez 7 patients
- ✓ une tuberculose chez 2 patients
- ✓ Un patient avait un nodule testiculaire, une tuberculose uro génitale a été suspectée avec à l'exploration le diagnostic d'un kyste épiddymaire a été retenu et la biothérapie a été poursuivie
- ✓ Une infection urinaire ou respiratoire chez 5 patients, une infection covid chez 2 patients
- ✓ Une cholestase chez un patient et une grossesse chez une patiente

6. combothérapie :

- ✓ L'association d'un immunosuppresseur à la biothérapie a été faite chez 72 patients soit 58.19% à base d'azathioprine chez 62 patients, de 6 mercaptopurine chez 7 patients, et de méthotrexate chez 3 patients.

Biothérapie	immunosuppresseur	Nombre de cas=n
Infliximab n=66	Azathioprine	n=56
	6 mercaptopurine	n=7
	Méthotrexate	n=3
Adalimumab n=5	Azathioprine	n=5
	6 mercaptopurine	n=0
	Méthotrexate	n=0
Golimumab n=1	Azathioprine	n=1
	6 mercaptopurine	n=0
	Méthotrexate	n=0

- ✓ La durée moyenne de la combothérapie était de 19.09 mois avec des extrêmes allant de 15 jours (pour 2 patients : un patient a fait une pancréatite à l'azathioprine d'où son arrêt définitif et l'autre patient a fait une anémie d'où l'arrêt de l'azathioprine et la poursuite de l'infliximab seul) à 6 ans pour un patient suivi pour RCH en pancolite mis initialement sous azathioprine pendant 1 an avec aggravation clinique d'où sa mise sous combothérapie à base d'infliximab et d'azathioprine.

7. Evaluation de la réponse aux anti-TNF α :

a- Evaluation clinique :

- ✓ La non-réponse primaire, est définie par des critères purement cliniques, à savoir l'absence d'un quelconque bénéfice et/ou l'impossibilité d'obtenir le sevrage des corticoïdes à l'issue du traitement d'induction bien mené.

- ⇒ Dans notre série 9 malades avaient présenté une non réponse primaire soit 7.38%
- ✓ La Perte de réponse ne concerne que des malades ayant initialement répondu au traitement par biothérapie lors de la phase d'induction.
 - ⇒ 29 patients de notre série étaient en perte de réponse secondaire soit 23.77%, le délai moyen de la perte de réponse était de 2 ans et 3 mois
- ✓ 75 patients (61.48%) de notre série ont présenté une amélioration clinique des manifestations digestives et extra-digestives après le traitement d'induction sans perte de réponse secondaire

NB: 7 patients ont présenté une intolérance à l'anti TNF pendant la phase d'induction avec switch vers une autre biothérapie et 2 patients n'ont pas bénéficié d'un traitement d'attaque bien mené dont une patiente est tombée enceinte après S2 d'infliximab et a arrêté toute médication jusqu'à l'accouchement où elle a été mise sous azathioprine et un patient a reçu juste S0 et S2 puis mis sous azathioprine vu que l'infliximab était en rupture de l'hôpital
- ✓ Dans notre série le traitement par infliximab a permis la rémission clinique sans perte de réponse secondaire, chez 65 malades sur 106 des malades traités soit 61.32%, et la perte de réponse à l'infliximab était observé chez 23 malades soit 21.69%. Une non réponse primaire chez 9 malades soit 8.5% (NB : 7 patients ont fait une réaction allergique à l'infliximab lors du traitement d'induction et 2 patients n'ont achevé le traitement d'induction).
- ✓ Le traitement par adalimumab a permis une rémission clinique chez 9 sur 15 patients (60%) sans perte de réponse secondaire après un traitement d'induction et la perte de réponse à l'adalimumab était observée chez 6 sur 15 patients soit 40%, aucun patient n'a présenté une non réponse primaire à l'adalimumab.

- ✓ une rémission clinique a été observée chez le patient qui a été mis sous golimumab sans perte de réponse secondaire après 10 mois de traitement.

b- Evaluation biologique :

✓ **Le monitoring de l'inflammation :**

Le monitoring de l'inflammation par les paramètres biologiques a été réalisé par le dosage de la CRP et de la calprotectine fécale lorsque la réalisation de cette dernière était possible (n'est pas toujours disponible au CHU Hassan II de Fès, coût élevé).

b. 1. LA CRP :

- ✓ Le dosage de la CRP à 3 mois a été réalisé chez 94 patients (77.05%), avec une moyenne de 13.27 mg/l allant de 0 à 175 mg/l, elle était inférieure à 12 mg/l chez 66 patients soit 54.1%.
- ✓ Le dosage de la CRP à 6 mois a été réalisé chez 86 patients (70.49%), avec une moyenne de 13.93 mg/l allant de 0 à 133 mg/l, elle était inférieure à 12 mg/l chez 62 patients soit 50.82%.
- ✓ Le dosage de la CRP à 9 mois a été réalisé chez 84 patients (68.85%), avec une moyenne de 11.29 mg/l allant de 0 à 165 mg/l, elle était inférieure à 12 mg/l chez 65 patients soit 53.28%
- ✓ Le dosage de la CRP à 12 mois a été réalisé chez 80 patients (65.57%), avec une moyenne de 13.52 mg/l allant de 0 à 139 mg/l, elle était inférieure à 12 mg/l chez 57 patients soit 46.72%

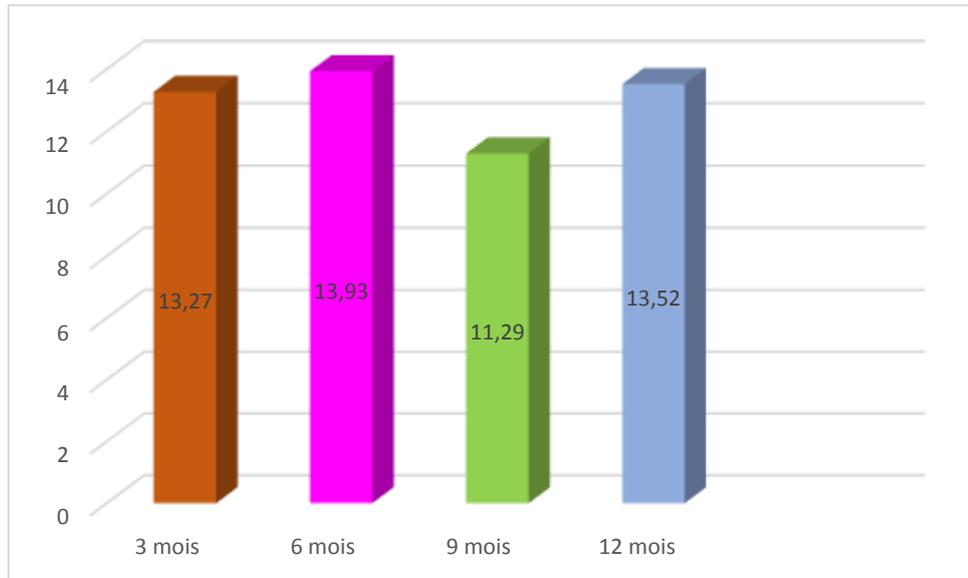


Figure 13: la moyenne de la CRP réalisée pendant la première année du suivi des patients sous biothérapie

b.2. La calprotectine fécale:

- ✓ Le monitoring par calprotectine fécale à 3 mois était réalisé chez 8 patients (6.56%), avec une moyenne de 322.8 mg/g, elle était inférieure à 200 mg/g chez 3 patients.
- ✓ Le monitoring par calprotectine fécale à 6 mois était réalisé chez 8 patients (6.56%), avec une moyenne de 459.5 mg/g, elle était inférieure à 200 mg/g chez 2 patients.
- ✓ Le monitoring par calprotectine fécale à 9 mois était réalisé chez 10 patients (8.2%), avec une moyenne de 566.3 mg/g, elle était inférieure à 200 mg/g chez 6 patients.
- ✓ Le monitoring par calprotectine fécale à 12 mois était réalisé chez 12 patients (9.84%), avec une moyenne de 320.58 mg/g, elle était inférieure à 200 mg/g chez 8 patients.

✓ **Le dosage pharmacocinétique :**

Il s'agit du dosage du taux résiduel de l'infliximab (influximabémie) couplé au dosage des anticorps anti-infliximab et de l'adalimumab (adalimumabémie) couplé au dosage des anticorps anti-adalimumab.

Dans notre série le dosage pharmacocinétique a été réalisé chez 20 patients, et une optimisation à l'aveugle a été faite chez 9 patients (par manque de moyens) devant la perte de réponse secondaire :

• **Patients sous Infliximab (25 patients) :**

✚ le dosage a été réalisé chez 17 patients et a révélé :

- une influximabémie satisfaisante chez 7 patients avec un taux élevé chez un patient qui a bénéficié d'un switch du traitement vers l'adalimumab et un taux bas d'anticorps anti infliximab chez 6 patients dont la décision chez 3 patients était le switch vers l'adalimumab mais non encore reçu, 2 patients ont continué le rémicade vu la non disponibilité de l'ustekunimab et un patient a bénéficié d'une optimisation en durée.
- une influximabémie basse chez 10 patients avec un taux bas d'anticorps anti infliximab chez 5 patients qui ont bénéficié d'une optimisation du traitement à la dose 10mg par 8 semaines chez un patient et en durée chaque 6 semaines chez 4 patients dont un patient a bénéficié d'un 2 ème dosage d'influximabémie revenu encore bas ayant bénéficié d'une optimisation en dose et en durée. Et un taux d'anticorps élevé chez 5 patients ayant bénéficié d'une optimisation avec ajout d'un immunosuppresseur chez 2 patients (azathioprine chez un patient et méthotrexate chez un patient), un swap vers l'ustekunimab chez un patient, passage à la chirurgie chez un patient et un patient n'a pas encore bénéficié de swap (problème de couverture sociale)

✚ Une optimisation de l'infliximab à l'aveugle a été réalisée chez 8 patients en dose chez un patient, en durée chez 6 patients et en dose et en durée chez un patient

● **Patients sous Adalimumab (4 patients):**

✚ le dosage a été réalisé chez 3 patients devant la perte de réponse secondaire, ce qui a révélé une adalimumabémie basse avec un taux bas d'anticorps antiadalimumab chez 2 patients conduisant à l'optimisation du traitement en durée, et un taux élevé d'anticorps chez un patient d'où le passage à l'ustékunimab.

✚ Une optimisation de l'adalimumab à l'aveugle a été réalisée chez un patient en durée

c- Evaluation endoscopique :

- Elle a été réalisée chez 70 patients (57.38%) dans un délai de 21 mois et 21 jours après le début du traitement par anti-TNF α afin d'évaluer la cicatrisation muqueuse avec des intervalles allant de 5 mois à 6 ans
- elle est objectivée par le score CDEIS pour la maladie de crohn, le score de MAYO dans la rectocolite hémorragique et par le score de Rutgeerts chez les patients opérés.
- 34 patients (48.58%) de notre série avaient achevé une cicatrisation muqueuse à l'endoscopie. La coloscopie de contrôle avait révélé une stagnation des lésions endoscopique chez 18 patients (25.71%) et l'aggravation des lésions chez 18 patients (25.71%)
- La coloscopie de contrôle n'a pas été réalisée chez 52 patients (42.62%) dont 26 patients (50%) n'ont pas encore achevé 6 mois de traitement par anti TNF α ou ayant fait un effet secondaire nécessitant son arrêt et 26 patients (50%) ont déjà achevé 6 mois de traitement par anti TNF α

d- Evaluation histologique :

- Dans notre série parmi 34 patients ayant obtenu une rémission endoscopique 15 patients (44.12%) ont achevé une cicatrisation histologique
- L'anti TNF α a été arrêté chez un patient avec une bonne évolution, une désescalade thérapeutique a été réalisé chez 2 patients : le premier est resté sous azathioprine seul et il a fait une poussée sévère de sa maladie 5 mois après la désescalade thérapeutique pour laquelle l'anti TNF a été réintroduit et l'autre patient était sous infliximab en optimisation en durée et la désescalade a été faite en administrant l'anti TNF chaque 8 semaine

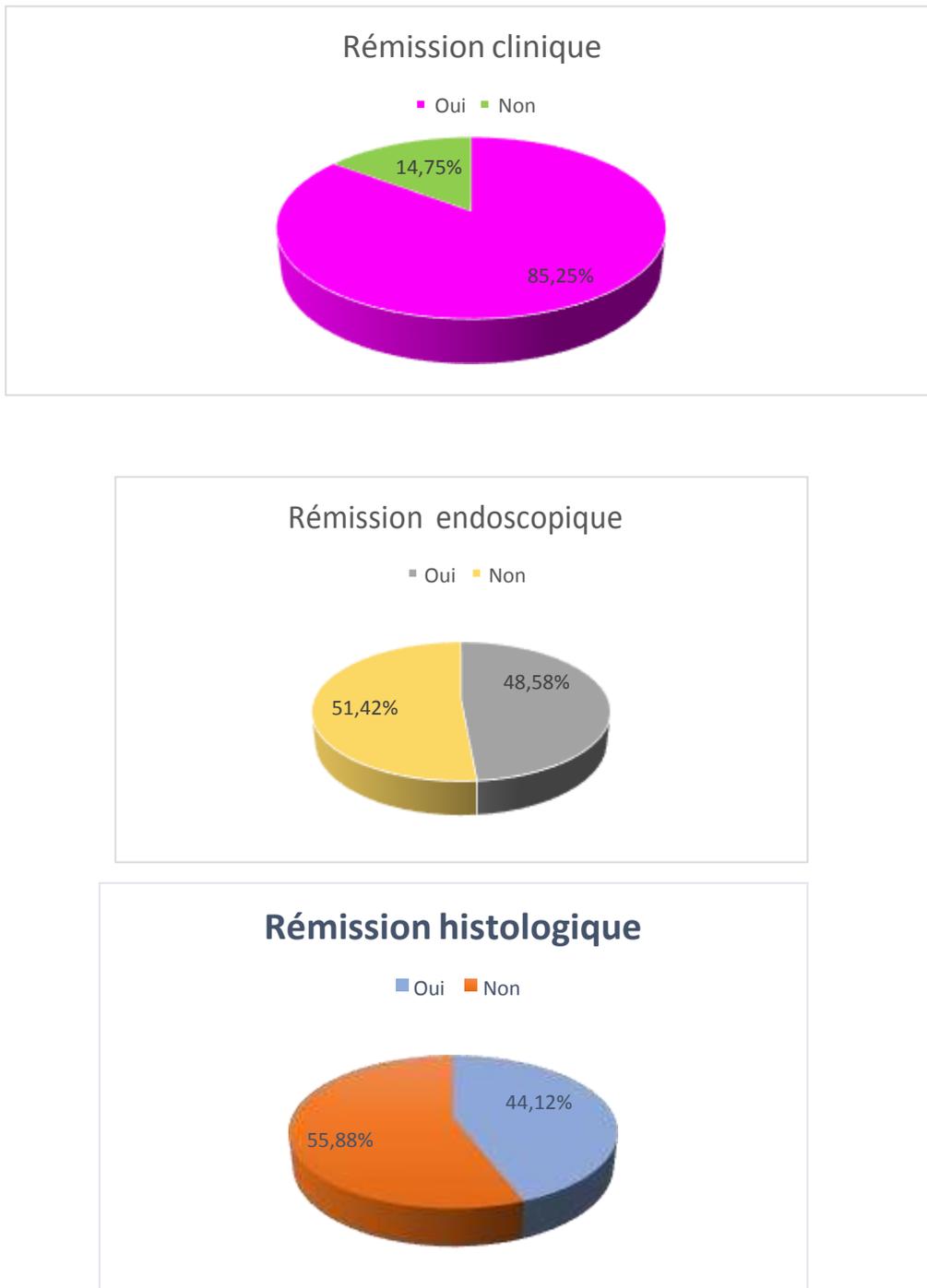


Figure 14: évolution des patients sous biothérapie de 1 ère ligne

Le recours à la chirurgie :

Dans notre série 6 patients sous infliximab ont eu un traitement chirurgical :

- 2 patients pour une colite aigue grave : Un patient suivi pour RCH en pancolite mis sous infliximab ayant reçu le traitement d'attaque puis ayant fait une colite aigue grave pour laquelle il a été opéré avec colectomie subtotale et mis par la suite sous infliximab en optimisation, le rétablissement de continuité n'est pas encore fait après 39 mois de biothérapie, et le 2 ème patient suivi pour RCH gauche sous infliximab pendant 2 ans et 5 mois ayant fait une colite aigue grave ayant bénéficié d'une colectomie subtotale avec iléo stomie et sigmoidostomie.
- Un patient suivi pour maladie de Crohn iléocolique fistulisante mis sous infliximab en combothérapie ayant reçu la dose d'attaque puis compliquée d'une collection pour laquelle il a bénéficié d'une résection iléo coecale avec double stomie et mise sous méthotrexate en post opératoire puis le rétablissement de continuité a été fait 2 ans et 2 mois après, actuellement il est en rémission sous aucun traitement
- Une patiente suivie pour maladie de crohn iléo caecale sténosante, fistulisante avec MAP mise sous infliximab ayant reçu le traitement d'attaque puis arrêté vue qu'il était en rupture, elle a bénéficié d'une résection iléo caecale avec anastomose iléo colique compliquée d'un lâchage de l'anastomose, la patiente a été reprise chirurgicalement avec réalisation d'une double stomie mise par la suite sous infliximab, le rétablissement de la continuité n'est pas encore fait
- Une patiente suivie pour une maladie de crohn iléo colique sténosante avec MAP mis sous infliximab pendant 18 mois puis compliquée d'un syndrome sub occlusif pour lequel elle a été opérée avec réalisation d'une résection iléo caecale avec anastomose iléo caecale puis mise sous azathioprine

- Une patiente qui a une maladie de crohn iléo caecale sténosante et fistulisante mise sous infliximab pendant 2 ans compliquée d'une collection du posas ayant bénéficié d'une résection iléo caecale avec double stomie
- Patient suivi pour une maladie de crohn colique luminale mis sous infliximab pour colite aigue grave cortico résistante ayant reçu juste S0 S2 puis 2^{ème} colite aigue grave pour laquelle il a été opéré ayant bénéficié d'une colectomie subtotale avec iléo stomie et sigmoïdostomie puis il a refait une 3^{ème} colite aigue grave pour laquelle il a bénéficié d'une totalisation avec anastomose iléo anale actuellement sous adalimumab

Traitement par 2^{ème} Anti-TNF:

Dans notre série 19 patients ont bénéficié d'un traitement par une autre classe de biothérapie

A. Molécules :

1. L'infliximab :

- Dans notre série 4 patients ont bénéficié d'un traitement par une 2^{ème} biothérapie à base d'infliximab (soit 21.05%) dont 2 patients étaient initialement sous adalimumab et 2 patients étaient initialement sous infliximab puis ayant fait une complication ayant nécessité la chirurgie puis ont été mis en post opératoire sous infliximab
- Un patient soit 25% des malades sous infliximab ont bénéficié d'un traitement par combothérapie à base d'azathioprine.

2. L'Adalimumab :

- 10 de nos patients (52.63%) ont été traités en 2^{ème} ligne par adalimumab après échec ou effet secondaire à l'infliximab chez tous les patients
- 2 de ces malades soit 20% des patients sous adalimumab ont bénéficié d'un traitement par combothérapie à base d'azathioprine

3. Le golimumab :

- Un seul patient (5.26%) a été traité par golimumab après intolérance à l'infliximab
- Ce malade n'a pas bénéficié d'une combothérapie

4. L'ustekinumab :

- 4 patients (21.05%) ont été mis sous ustekinumab comme biothérapie de 2ème ligne après échec ou intolérance à l'infliximab chez 3 patients et après échec de l'adalimumab chez un patient.
- Aucun patient n'a bénéficié de la combothérapie.

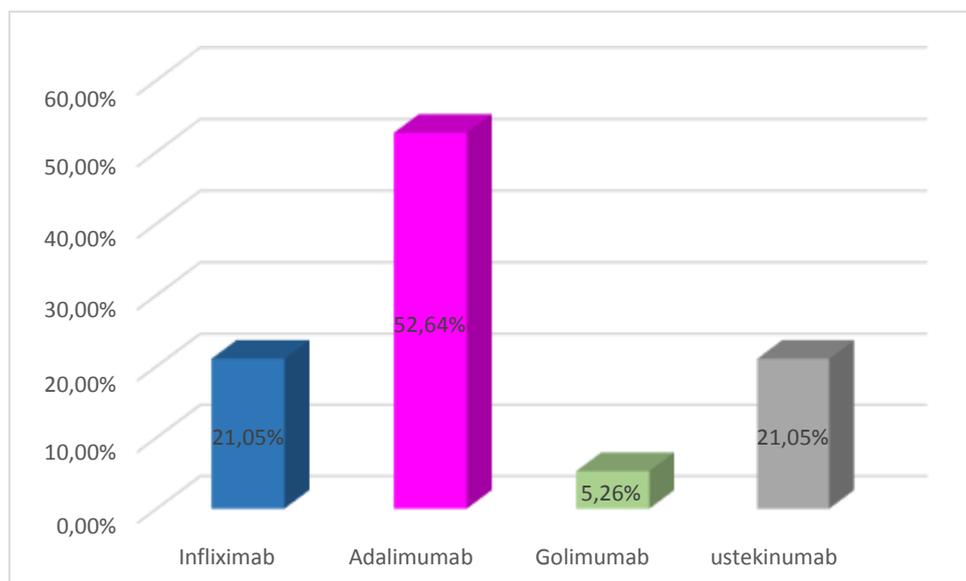


Figure 15:les molécules de biothérapies de 2ème ligne utilisées dans notre série

B. Indications :

- Les indications de la biothérapie en 2ème ligne étaient :
 - ✓ Une intolérance à l'infliximab chez 7 patients
 - ✓ Un échec de la biothérapie de 1ère ligne chez 7 patients dont un patient avec échec à l'adalimumab et 6 patients avec échec à l'infliximab

- ✓ En post opératoire dans la maladie de crohn chez 2 patients et dans la RCH chez un patient qui a fait une colite aigue grave sous infliximab puis opéré avec colectomie subtotale et mis sous adalimumab
- ✓ Une colite aigue grave cortico résistante chez 2 patients

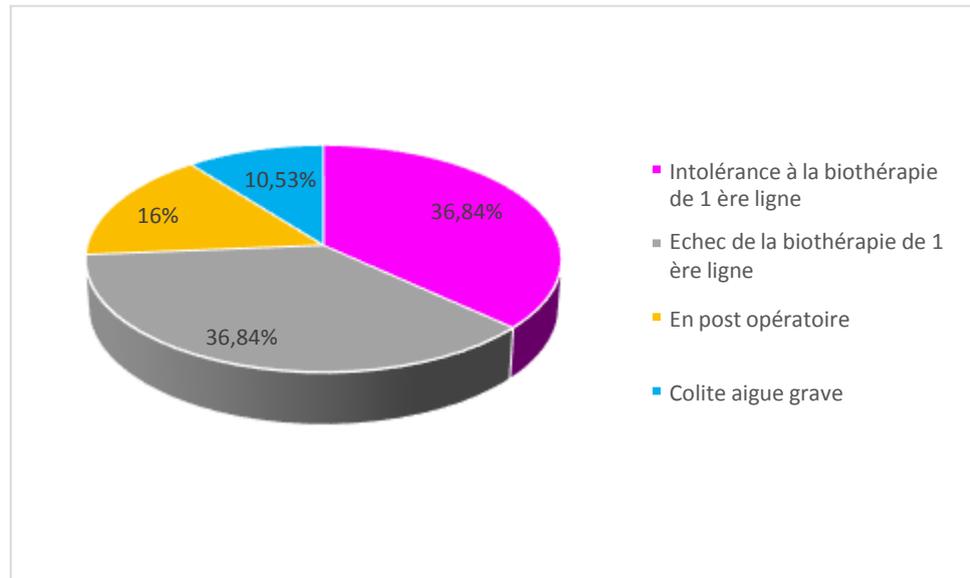


Figure 16: les indications de la biothérapie de 2ème ligne

D. Tolérance et effets secondaires

- ✓ 3 patients sous infliximab ont présenté une réaction allergique :
 - ✓ Lors de S6 à type d'érythème facial, urticaire et prurit ayant nécessité l'arrêt définitif du traitement
 - ✓ Lors de S2 à type de vomissements et dyspnée puis à type d'œdème facial avec dyspnée lors de S6 ayant nécessité un arrêt définitif
 - ✓ Lors de S6 à type de dyspnée résolue après injection de solumédrol n'ayant pas nécessité un arrêt définitif.
- ✓ Tuberculose pulmonaire sous adalimumab chez un patient pour laquelle il a été mis sous traitement anti bacillaire
- ✓ Une collection abdominale chez une patiente suivie pour maladie de crohn iléocoecale sténosante et fistulisante sous adalimumab

- ✓ Une infection urinaire et abcès hépatique chez une patiente sous adalimumab
- Un pyoderma gangrenosum après S0 de l'ustékinumab

E. Durée de biothérapie :

- ✓ La durée moyenne de la biothérapie a été calculée à partir de la première injection de la 2^{ème} biothérapie jusqu'à la dernière dose administrée avant le 31 décembre 2022, elle était de 18.5 mois allant de 1 mois à 6 ans et 11 mois

F. Observance:

- ✓ 9 patients (47.36%) avaient bénéficié d'une prise régulière de la biothérapie vs 10 patients (52.63%) qui avaient une prise anarchique avec une durée moyenne d'interruption de 6.8 mois allant de 45 jours à 1 an et 6 mois, les cause d'interruption du médicament ayant nécessité un arrêt temporaire de la biothérapie étaient :
- ✓ La rupture du médicament de l'hôpital chez 17 patients
- ✓ Un problème de moyens chez un patient (qui habite dans une autre ville et se dit ne pas avoir les moyens de transport)
- ✓ une patiente refuse l'injection parce qu'elle croit que le médicament l'aggrave.

G. combothérapie :

- ✓ L'association d'un immunosuppresseur à la biothérapie a été faite chez 3 patients soit 15.79% à base d'azathioprine chez les 3 patients. Un patient était sous infliximab et 2 patients sous adalimumab.
- ✓ La durée moyenne de la combothérapie était de 2 ans et un mois avec des extrêmes allant de 6 mois et 5 ans

H. Evaluation de la réponse à la biothérapie de 2^{ème} ligne:

a- Evaluation clinique :

- ✓ Dans notre série un seul patient (5.26%) suivi pour RCH en pancolite avait une non réponse primaire à l'adalimumab
- ✓ 5 patients (26.32%) avaient une perte de réponse secondaire dont 2 patients à l'ustekunimab, 2 patients à l'adalimumab et un patient à l'infliximab
- ✓ 8 patients (42.11%) de notre série ont présenté une amélioration clinique des manifestations digestives et extra-digestives après le traitement d'induction sans perte de réponse secondaire, et 5 patients (26.32%) ont présenté une amélioration clinique initiale suivie d'une perte de réponse clinique secondaire.

NB: 2 patients (10.53%) ont présenté une intolérance à l'anti TNF pendant la phase d'induction ayant nécessité son arrêt et 3 patients (15.79%) n'ont pas bénéficié d'un traitement d'attaque bien mené (tuberculose pulmonaire, une patiente a refusé de continuer le traitement et la 3^{ème} patiente vient de faire son injection S6)

- ✓ Dans notre série le traitement par infliximab a permis la rémission clinique avec perte de réponse secondaire chez un patient sur 4 des malades traités soit 25%, les 3 autres patients non pas achevée une dose d'attaque bien menée.
- ✓ Le traitement par adalimumab a permis une rémission clinique chez 5 sur 10 patients (50%) sans perte de réponse secondaire après un traitement d'induction et la perte de réponse à l'adalimumab était observée chez 2 patients soit 20%, et un patient (10%) a présenté une non réponse primaire à l'adalimumab. 2 patients (20%) n'ont pas achevé la dose d'attaque.
- ✓ une rémission clinique a été observée chez le patient qui a été mis sous golimumab sans perte de réponse secondaire.

- ✓ Le traitement par ustekinumab a permis une rémission clinique chez 2 patients sur 4 (50%) sans perte de réponse secondaire après un traitement d'induction et la perte de réponse à l'ustekinumab était observée chez 2 sur 4 patients soit 50%.

b. Evaluation biologique :

- ✓ **Le monitoring de l'inflammation :**

1. LA CRP :

- ✓ Le dosage de la CRP à 3 mois a été réalisé chez 14 patients (73.68%), avec une moyenne de 30.65 mg/l allant de 1 à 155 mg/l, elle était inférieure à 12 mg/l chez 9 patients soit 64.29%.
- ✓ Le dosage de la CRP à 6 mois a été réalisé chez 13 patients (68.42%), avec une moyenne de 11.24 mg/l allant de 1.4 à 52 mg/l, elle était inférieure à 12 mg/l chez 9 patients soit 69.23%.
- ✓ Le dosage de la CRP à 9 mois a été réalisé chez 11 patients (57.89%), avec une moyenne de 14.9 mg/l allant de 1 à 65 mg/l, elle était inférieure à 12 mg/l chez 7 patients soit 63.64%
- ✓ Le dosage de la CRP à 12 mois a été réalisé chez 8 patients (42.11%), avec une moyenne de 15.71mg/l allant de 1 à 66 mg/l, elle était inférieure à 12 mg/l chez 6 patients soit 75%

2. La calprotectine fécale:

- ✓ Le monitoring par calprotectine fécale à 3 mois était réalisé chez un patient (5.26%), elle était à 140 mg/g.
- ✓ Le monitoring par calprotectine fécale à 6 mois était réalisé chez 2 patients (10.52%), elle était supérieure à 1000mg/g chez un patient et 12 mg/g chez l'autre patient.
- ✓ Le monitoring par calprotectine fécale à 9 mois n'a été réalisé chez aucun malade.

- ✓ Le monitoring par calprotectine fécale à 12 mois n'a été réalisé chez aucun malade.

Le dosage pharmacocinétique :

Dans notre série le dosage pharmacocinétique a été réalisé chez 4 patients devant la perte de réponse secondaire :

- Un patient sous infliximab qui avait un taux d'infliximabémie bas avec un taux d'anticorps élevé qui a bénéficié d'une optimisation en durée avec association d'azathioprine.
- 3 patients sous adalimumab dont un patient qui avait un taux d'adalimumabémie bas et un taux bas d'anticorps qui a bénéficié d'un swap vers l'ustekinumab, un patient qui avait un taux d'adalimumabémie satisfaisant et un taux bas d'anticorps qui a bénéficié d'un switch vers l'infliximab et un patient avait un taux d'adalimumabémie satisfaisant et un taux élevé d'anticorps pour lequel une chirurgie a été proposée mais non encore faite.

Evaluation endoscopique :

- Elle a été réalisée chez 9 patients (47.37%) dans un délai de 22 mois après le début du traitement par biothérapie afin d'évaluer la cicatrisation muqueuse avec des intervalles allant de 5 mois à 54 mois.
- 2 patients (10.52%) de notre série avaient achevé une cicatrisation muqueuse à l'endoscopie. La coloscopie de contrôle avait révélé une stagnation des lésions endoscopique chez 5 patients (26.32%) et l'aggravation des lésions chez 2 patients (10.52%)
- La coloscopie de contrôle n'a pas été réalisée chez 10 patients (52.63%) dont 2 patients (20%) n'ont pas encore achevé 6 mois de traitement, 2 patients (20%) ayant fait un effet secondaire nécessitant son arrêt, un patient (10%) qui a fait une non réponse clinique primaire, elle n'a pas encore été demandée chez 3 patients (30%), une patiente qui a refusé de

poursuivre le traitement (10%), un patient (10%) qui a fait une tuberculose pulmonaire nécessitant un arrêt provisoire du traitement

Evaluation histologique :

- Aucun malade de notre série n'a obtenu une rémission histologique sous biothérapie de 2^{ème} ligne

Le recours à la chirurgie :

Dans notre série 2 patients ont été proposé pour une chirurgie après échec de la biothérapie de 2^{ème} ligne mais elle n'est pas encore réalisée chez eux.

- Une patiente suivie pour une maladie de crohn iléale sténosante mise initialement sous infliximab ayant fait une réaction allergique grave lors de S0 nécessitant le switch vers l'adalimumab reçu pendant 11 mois avec à la coloscopie de contrôle une persistance de la sténose.
- Une patiente suivie pour une maladie de Crohn colique sténosante avec MAP à type de délabrement anal, un pli inter fessier masséré ulcéré polyfistuleux, et des fissures latéro vulvaires opérée ayant bénéficié d'une résection sigmoïdienne et stomie type Hartman et mise en place de sétons et mise en post opératoire sous infliximab optimisé par la suite en dose et en durée puis sous ustekinumab avec échec, le rétablissement de la continuité n'est pas encore fait après 9 ans de chirurgie.

Traitement par 3^{ème} Anti-TNF:

Dans notre série 4 patients ont bénéficié d'un traitement par une 3^{ème} ligne de biothérapie à base de :

1. Infliximab :

- Dans notre série une patiente a bénéficié d'un traitement par une 3^{ème} biothérapie à base d'infliximab (soit 25%), elle est suivie pour une maladie de crohn iléo caecale sténosante opérée pour un syndrome de koenig ayant bénéficié d'une résection iléo caecale avec anastomose iléocolique et mise en post opératoire sous infliximab compliquée d'une d'un abcès de la FID

asséchée par antibiothérapie puis mise sous adalimumab avec perte de réponse secondaire , un dosage d'infliximabémie satisfaisant et d'anticorps bas et un rutgeerts I3 à la coloscopie d'où sa mise sous infliximab actuellement sous protocole d'attaque

2. Adalimumab :

- Dans notre série une patiente a bénéficié d'un traitement par une 3^{ème} biothérapie à base d'adalimumab (soit 25%), elle est suivie pour une maladie de crohn iléo colique luminale avec MAP à type de fistule anale mise initialement sous adalimumab après mise en place de sétos puis ayant fait une poussée sévère cortico résistante pour laquelle elle a été mise sous infliximab ayant fait une réaction allergique sévère lors de S6 d'où son arrêt définitif et la mise sous adalimumab pris pendant 6 mois avec une bonne observance et une bonne évolution clinique puis la patiente a été perdue de vue

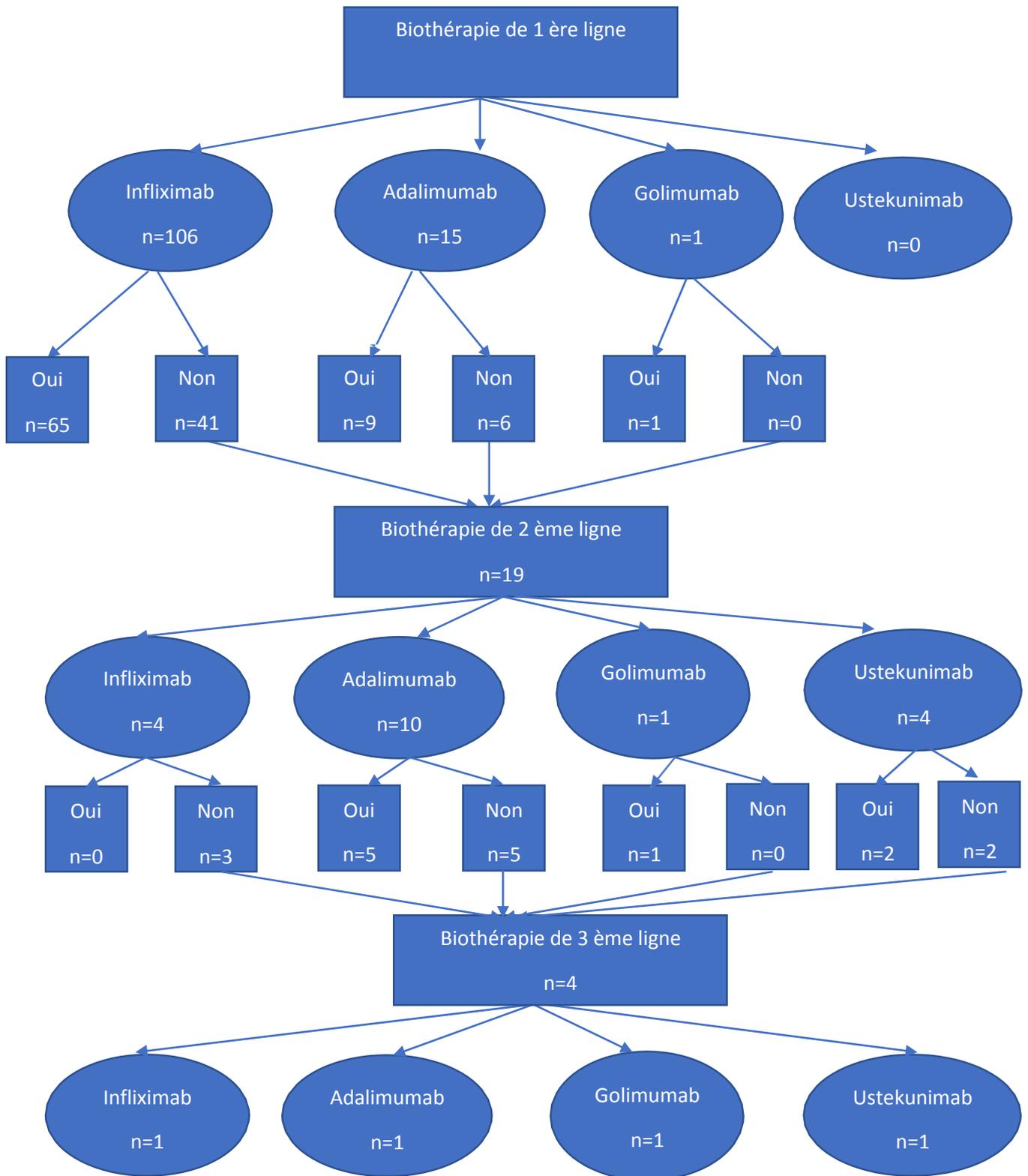
3. Le golimumab :

- Dans notre série un patient a bénéficié d'un traitement par une 3^{ème} biothérapie à base de golimumab (soit 25%) chez un patient suivi pour RCH en pancolite mis initialement sous infliximab pour CAG cortico résistante pour laquelle il présenté un réaction allergique à type d'érythème, d'œdème facial et d'oppression thoracique puis mis sous adalimumab arrêté après 5 mois vu la non amélioration clinique d'où sa mise sous golimumab avec bonne observance thérapeutique aggravé 4 mois après par une poussée sévère d'où son arrêt.

4. L'ustekinumab :

- Dans notre série une patiente a bénéficié d'un traitement par une 3^{ème} biothérapie à base d'ustekinumab (soit 25%) elle est suivie pour une maladie de crohn colique avec MAP à type de délabrement péri anal, fistules anale et génitale mise initialement sous infliximab après MEP de sétos avec

stagnation des lésions ano périnéale puis mise sous adalimumab pendant 7 ans avec échec d'où sa mise sous ustekinumab avec une mauvaise observance thérapeutique (problème de couverture sociale), la patiente est à 6 mois de traitement par ustekinumab avec une amélioration clinique, une CRP à 33 , la calprotectine fécale et la coloscopie de contrôle n'ont pas encore été faite



Oui : réponse clinique sans perte de réponse

Non : non réponse primaire, perte de réponse et intolérance

2. Etude analytique:

- Nous avons divisé de manière schématique les facteurs prédictifs de l'efficacité des agents anti-TNF chez les patients atteints de MICI en trois groupes : les facteurs liés au patient ; les facteurs liés à la maladie et les facteurs liés au médicament
- Les deux premiers groupes comprennent des aspects indépendants qui existent avant l'initiation du traitement par biothérapie tandis que le troisième groupe comprend des facteurs généralement évalués à court terme c'est-à-dire après la période d'induction, dans les 12 semaines, et/ou à long terme c'est-à-dire après un an de traitement par biothérapie

a. Les facteurs liés au patient :

a. 1. L'âge :

Dans notre série nous n'avons pas trouvé d'association entre l'âge du patient et l'efficacité de la biothérapie ($p=0.826$)

a. 2. Le sexe :

Dans notre série aucune relation n'a été trouvée entre le sexe du patient et l'efficacité de la biothérapie ($p=0.18$)

a. 3. Le poids :

Dans notre série nous n'avons pas trouvé d'association entre l'obésité et la réponse clinique à la biothérapie ($p=0.25$)

a. 4. le tabac:

Dans notre série nous n'avons pas trouvé d'effet entre le tabagisme et la réponse clinique à la biothérapie chez les patients suivis pour une maladie de crohn ($p=0.9386$) ni pour les patients suivis pour RCH ($p=0.4146$)

b. Les facteurs liés à la maladie :

b. 1. L'âge au moment du diagnostic :

Dans notre série, un âge de survenue de la maladie avant 25 ans n'a pas d'effet sur l'efficacité du traitement par biothérapie ($p=1$), de même un âge

supérieur à 25 ans lors de la découverte de la maladie n'est pas lié à l'efficacité de la biothérapie ($p=1$)

b. 2. L'ancienneté de la maladie :

Dans notre série nous n'avons pas trouvé d'association entre la durée d'évolution de la maladie et la réponse clinique à la biothérapie ($P=0.75$)

b. 3. Localisation et extension de la maladie :

- Dans notre série on n'a pas trouvé d'association entre une maladie de crohn isolée du côlon et la réponse aux anti-TNF($P=0.2718$).
- L'atteinte iléale isolée dans la maladie de crohn n'était pas associée à la réponse clinique ($P=0.4628$).
- Chez les patients atteints de RCH, la localisation/extension de la maladie n'a pas été associée dans notre série à la réponse aux anti TNF ($P=0.6537$).

b. 4. Comportement/phénotype de la maladie :

- Le phénotype luminal ($P=0.9889$), sténosant($P=0.6281$), fistulisant ($P=0.9889$) dans la maladie de crohn n'a pas été associé à la réponse clinique dans notre série.
- La présence de MAP dans la maladie de crohn n'a pas été associée à la réponse clinique dans notre série ($P=0.3282$)

b. 5. La gravité de la maladie

Dans notre série aucune relation n'a été trouvée entre la sévérité de la maladie et l'efficacité de la biothérapie ($p=0.2679$)

b. 6. Chirurgie antérieure :

Dans notre série, aucune association entre la présence d'un antécédent de chirurgie de résection et la réponse clinique au traitement ($P=0,806$)

b. 7. La protéine C-réactive :

Dans notre série, nous n'avons pas trouvé d'association entre la CRP élevée et la réponse au traitement anti-TNF ($P=0,5741$)

b. 8. Paramètres de la numération sanguine :

- Dans notre série, nous n'avons pas trouvé d'association entre le taux d'hémoglobine et la réponse au traitement anti-TNF ($P=0,8315$), ni aux taux de leucocytes et de réponse au traitement anti-TNF ($P=0,8804$)
- Dans notre série, un taux de plaquettes > 450000 élément/mm³ est associé à une bonne réponse au traitement anti-TNF (**$P=0,0467$**)

b. 9. L'albumine :

Dans notre série, un taux d'albumine sérique $>30\text{g/l}$ a été systématiquement Associés à une bonne réponse à la biothérapie (**$P=0,03752$**)

b. 10. La calprotectine fécale :

Dans notre série, nous n'avons pas trouvé d'association entre le taux de calprotectine et la réponse au traitement anti-TNF ($P=0,8738$)

b. 11. Traitement antérieur par anti TNF:

Dans notre série, aucune association entre un traitement antérieur par anti-TNF et la réponse clinique à un autre agent anti TNF ($P=0,2159$)

c. Les facteurs liés au traitement :

La cicatrisation de la muqueuse :

Dans notre série, aucune association n'a été trouvé entre la cicatrisation de la muqueuse et la réponse à long terme aux anti TNF ($P=0,8374$)

La nature de la biothérapie :

Dans notre série, aucune association n'a été trouvé entre la nature de la biothérapie utilisée et la réponse clinique notamment l'utilisation de l'infliximab ($P=0,7144$), de l'adalimumab ($P=0,8745$), de golimumab ($P=1$)

L'observance du traitement :

Dans notre série, une bonne observance du traitement a été associés à une bonne réponse à la biothérapie (**$P=0,022$**)

Tableau 3: les différents facteurs prédictifs de réponse à la biothérapie étudiés dans notre étude

Les facteurs prédictifs de réponse à la biothérapie		Valeur P
Age		0,826
Sexe		0,18
Poids		0,25
Tabac	Dans la Maladie de crohn	0,9386
	Dans la RCH	0,4146
L'âge au moment du diagnostic		1
L'ancienneté de la maladie		0,75
Localisation et extension de la maladie	Atteinte colique isolée dans la MC	0,2718
	Atteinte iléale isolée dans la MC	0,4628
	RCH	0,6537
Comportement et phénotype de la maladie	luminal	0,9889
	sténosant	0,6281
	fistulisant	0,9889
	La présence de MAP	0,3282
La gravité de la maladie		0,2679
Chirurgie antérieure		0,806
CRP		0,5741
Hémoglobine		0,8315
Leucocytes		0,8804
Plaquettes		0,0467
Albumine		0,03752
Calprotectine fécale		0,8738
Traitement antérieur par anti TNF		0,2159
La cicatrisation muqueuse		0,8374
La nature de la biothérapie	Infliximab	0,7144
	Adalimumab	0,8745
	Golimumab	1
Observance du traitement		0,022

V. Discussion

1. les facteurs liés au patient :

1. a- L'âge :

- Dans le cas de la MC, l'âge plus jeune a été associé à une meilleure réponse au traitement anti-TNF dans certaines études, notamment l'infliximab (7; 8). Cependant, de nombreuses autres études n'ont pas été en mesure de trouver une relation entre l'âge et la réponse à l'infliximab (9; 10), à l'adalimumab (11; 10; 12) ou au certolizumab (11; 13; 14)

En outre, certaines études ont abouti à des conclusions opposées, montrant que l'âge avancé est associé à une plus grande probabilité de réponse (15).

- De même, chez les patients atteints de RCH, des résultats controversés ont également été rapportés, des études montrant une association entre un âge plus jeune (16), un âge plus avancé (17; 18) ou, le plus souvent, une absence totale de relation (19; 20)
- Dans notre série nous n'avons pas trouvé d'association entre l'âge du patient et l'efficacité de la biothérapie ($p=0.826$)

→En résumé, le sexe du patient atteint d'une MICI ne peut être utilisé comme un élément fiable pour prédire la réponse à la biothérapie.

1. b- Le sexe :

- Plusieurs études qui ont évalué l'association entre le sexe et la réponse des patients atteints de la MC aux agents anti-TNF n'ont pas trouvé de relation, que ce soit avec l'infliximab (9; 8; 10; 21), l'adalimumab (12; 10) ou le certolizumab (13). Une seule étude a suggéré une meilleure réponse chez les hommes atteints de la Maladie de crohn (22). De même, chez les patients atteints de la RCH, aucune association n'a été rapportée entre le sexe et la réponse à l'infliximab (18; 23) à l'adalimumab (24) ou au golimumab (20; 25),

bien qu'il y ait quelques exceptions suggérant une réponse plus favorable chez les femmes (26; 27)

- Dans notre série nous n'avons pas trouvé d'association entre le sexe du patient et l'efficacité de la biothérapie ($p=0.18$)

→En résumé, le sexe du patient atteint d'une MICI ne peut être utilisé comme un élément fiable pour prédire la réponse à la biothérapie.

1. c- Le poids :

- certaines études ont révélé un taux de réponse plus élevé chez les patients de poids inférieur traités par infliximab (22; 28) ou par adalimumab (28), tandis que d'autres ont obtenu des résultats opposés c'est-à-dire de meilleurs résultats chez les patients ayant un poids plus élevé (8) De même, des résultats controversés ont également été rapportés pour les patients atteints de la RCH (une meilleure réponse chez les patients de poids inférieur (28; 29) dans certaines études, et aucune association dans d'autres (30)). Néanmoins, l'absence d'association entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la réponse à l'infliximab en particulier pourrait simplement refléter le dosage de l'infliximab en fonction du poids c'est-à-dire plus élevé chez les patients plus lourds.
- Dans notre série nous n'avons pas trouvé d'association entre l'obésité et la réponse clinique à la biothérapie ($p=0.25$)

→En résumé, l'obésité ou le faible poids ne semble pas avoir un impact clair sur la réponse aux anti-TNF, bien que d'autres études évaluant cette association potentielle spécifiquement pour chaque anti-TNF (infliximab, adalimumab...) sont nécessaires pour clarifier définitivement cette question.

1. d- Le tabac:

- On sait que le tabagisme a une influence négative sur l'évolution de la maladie chez les patients atteints de la MC (31). et l'arrêt du tabac peut améliorer cette situation.⁴⁸ Cependant, bien que certaines études aient suggéré que les non-

fumeurs atteints de la MC ont tendance à mieux répondre aux anti-TNF que ce soit avec l'infliximab (32) ou l'adalimumab (33) la plupart des études n'ont pas été en mesure de trouver un lien entre le tabagisme et l'efficacité du traitement (34). Deux méta-analyses ont évalué le rôle de l'habitude de fumer dans la réponse au traitement des patients atteints de la MC. La première, publiée en 2009 n'a trouvé aucun effet du tabagisme sur l'efficacité de l'infliximab chez les patients atteints de la MC (35). La deuxième méta-analyse, publiée en 2015, a également conclu que le risque relatif de non-réponse n'était pas significativement différent chez les fumeurs (36). Cependant, les études incluses dans cette dernière méta-analyse ont toutes été menées pour évaluer l'induction, et non le maintien. Enfin, il convient de noter que les études portant sur l'épidémiologie du tabagisme et de la MC ont utilisé diverses définitions du tabagisme, en termes de nombre de cigarettes par jour et de durée de la consommation de tabac, ce qui constitue une limitation supplémentaire des méta-analyses susmentionnées.

- Chez les patients atteints de RCH, l'influence du tabagisme sur la réponse au traitement anti-TNF a également été controversée, la plupart des études ne rapportent aucune relation (18; 16; 18; 24; 37) et seules quelques études suggèrent un effet négatif du tabagisme (38).
- Dans notre série nous n'avons pas trouvé d'effet entre le tabagisme et la réponse clinique à la biothérapie chez les patients suivis pour une maladie de crohn ($p=0.9386$) ni pour les patients suivis pour RCH ($p=0.4146$)

→En résumé, bien que l'on sache que le tabagisme a un effet négatif indiscutable sur l'évolution de la MC ainsi que sur d'autres systèmes organiques, son impact sur l'efficacité du traitement anti-TNF dans la MC n'a pas été confirmé. Par conséquent, bien qu'il soit raisonnable de décourager agressivement le tabagisme, cela ne doit pas influencer la décision d'initier un traitement anti-TNF.

2. Les facteurs liés à la maladie:

- Les caractéristiques de la maladie représentent un facteur pronostique crucial pour l'efficacité ultérieure des agents anti-TNF. Elles comprennent des facteurs cliniques, tels que le comportement clinique, l'âge au moment du diagnostic, la durée de la maladie, les médicaments antérieurs ou concomitants, les résections intestinales antérieures (pour les patients atteints de la MC), et les niveaux de CRP avant le début du traitement par un agent anti-TNF.

2. a- L'âge au moment du diagnostic :

- Dans une étude rétrospective, monocentrique, menée par Papamichael et al. (8) sur 100 patients atteints de la MC, l'âge au moment du diagnostic de 25 ans ou plus était un facteur prédictif indépendant de rémission clinique durable après l'arrêt de l'IFX alors qu'ils étaient en rémission clinique. La rémission clinique soutenue a été définie comme le maintien de la rémission sans nécessité de traitement médical ou de chirurgie pendant la période de suivi (médiane de 9,7 ans) (13). Cependant, cette étude était basée uniquement sur l'évaluation globale du médecin et non sur des systèmes de notation validés cliniquement et les données endoscopiques au moment de l'arrêt de l'IFX n'étaient disponibles que pour quelques patients. Une autre étude rétrospective portant sur 51 patients atteints de MICI (17 MC, 30 RCH et 4 MICI non classée) en rémission profonde au moment de l'arrêt de l'agent anti-TNF n'a pas trouvé que l'âge était un facteur prédictif de rechute après l'arrêt du traitement après une période médiane de 36 mois (39). L'âge au moment du diagnostic n'était pas un facteur prédictif, même dans l'étude susmentionnée sur les utilisateurs à long terme de l'IFX de la MC (>5 ans de traitement) (39) par rapport aux non utilisateurs à long terme de la MC (40).

- Dans notre série, un âge de survenue de la maladie avant 25 ans n'a pas d'effet sur l'efficacité du traitement par biothérapie ($p=1$), de même un âge supérieur à 25 ans lors de la découverte de la maladie n'est pas lié à l'efficacité de la biothérapie ($p=1$)

2. b- L'ancienneté de la maladie :

- La durée de la maladie a été évaluée avec l'hypothèse selon laquelle les patients dont la durée de la maladie est plus courte répondront mieux à un traitement précoce (41). Cela a été démontré dans des analyses post-hoc de grands essais cliniques de grande envergure, où les patients dont la durée de la maladie était moins de 2 ans avaient plus de chances de répondre aux anti-TNF que les que ceux dont la maladie était plus ancienne (41). Ainsi, certaines études ont confirmé que les patients atteints de la MC dont la maladie est de courte durée ont tendance à mieux répondre au traitement anti-TNF que ce soit par infliximab (42), l'adalimumab (43), ou le certolizumab (44). Cependant, de nombreux autres auteurs n'ont pas pu confirmer cette association chez les patients traités par anti-TNF (infliximab, (45) adalimumab (11) (34) (12), ou certolizumab (11) (46)). Certolizumab (11) (46) . Cependant, traiter les patients plus tôt, lorsque la maladie inflammatoire prédomine sur la fibrose, est séduisant (47). D'autre part, la plus mauvaise réponse au traitement chez les patients dont la maladie plus longue peut être due à plusieurs facteurs, notamment un biais de sélection des patients présentant une maladie plus sévère et également une plus grande proportion de lésions organiques fibrosantes avancées.
- Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'utilisation d'anti-TNF au début de la maladie est déjà largement soutenue pour modifier favorablement l'évolution de la maladie. Cependant, chez les patients atteints de RCH, cette corrélation entre une durée de la maladie plus courte et une meilleure réponse aux anti-TNF n'a pas encore été démontrée. En fait, certaines

études ont suggéré que les patients dont la maladie est plus longue ont tendance à mieux répondre aux anti-TNF (48). mais d'autres ont rapporté des résultats opposés (37; 49) ou, le plus souvent, aucune association (50).

- Dans notre série nous n'avons pas trouvé d'association entre la durée d'évolution de la maladie et la réponse clinique à la biothérapie (P=0.75)

→En résumé, les patients dont la durée de la MC est plus courte peuvent avoir plus de chances de répondre aux anti-TNF que ceux dont la maladie dure depuis plus longtemps. Cependant, cette association n'a pas été systématiquement rapportée, et d'autres études sont donc nécessaires pour la confirmer.

2.c- Localisation et extension de la maladie :

- Certaines études ont suggéré que les patients atteints de la MC avec une maladie isolée du côlon ont tendance à mieux répondre aux anti-TNF. [spécifiquement l'infliximab], alors que l'iléite isolée a été associée à une faible réponse (51). Cette observation pourrait s'expliquer par le fait que la maladie iléale localisée peut être associée à une non-réponse primaire aux agents anti-TNF, mais les données sont contradictoires. En fait, de nombreuses autres études n'ont pas pu trouver d'association entre la localisation de la maladie et la probabilité de réponse thérapeutique à l'infliximab (52), à l'adalimumab (53) ou au certolizumab (46).
- Chez les patients atteints de RCH, la localisation/extension de la maladie n'a pas été associée en général à la réponse aux anti TNF (54), bien qu'il existe quelques exceptions (réponse meilleure (21) ou moins bonne (29) en cas de maladie plus étendue).

→En résumé, il ne semble pas y avoir de modèle cohérent de réponse lié à la localisation ou à l'extension de la maladie, que ce soit dans la MC ou de la RCH (21)

- Dans notre série on n'a pas trouvé d'association entre une maladie de crohn isolée du côlon et la réponse aux anti-TNF(P=0.2718).

- L'atteinte iléale isolée dans la maladie de crohn n'était pas associée à la réponse clinique (P=0.4628).
- Chez les patients atteints de RCH, la localisation/extension de la maladie n'a pas été associée dans notre série à la réponse aux anti TNF (P=0.6537).

2. d- Comportement/phénotype de la maladie

- Le phénotype de la maladie des patients atteints de la MC, tel que défini par la classification de Montréal, peut être potentiellement associé à la réponse au traitement par anti-TNF. En général, les patients présentant un comportement inflammatoire simple devraient bénéficier davantage de la thérapie anti-TNF que les patients présentant un phénotype sténosant ou fistulisant (55) bien que toutes les études ne soient pas d'accord (32; 56). En particulier, la maladie fibrosténotique peut avoir des taux de réponse plus faibles et peuvent être plus adaptées à une résection chirurgicale ou à un traitement par dilatation endoscopique. Cependant, certains patients présentant un phénotype sténosant peuvent tout de même bien répondre, surtout lorsqu'une composante inflammatoire est également présente (57).
→En résumé, la MC inflammatoire luminale semble être associée à une meilleure réponse au traitement par anti-TNF, alors qu'un phénotype sténosant a été associé à une réponse réduite.
- Le phénotype luminal (P=0.9889), sténosant(P=0.6281), fistulisant (P=0.9889) dans la maladie de crohn n'a pas été associé à la réponse clinique dans notre série
- La présence de MAP dans la maladie de crohn n'a pas été associée à la réponse clinique dans notre série (P=0.3282)

2. e- La gravité de la maladie

- Dans la MC, seules quelques études ont évalué l'influence de la gravité de la maladie sur la probabilité de réponse aux traitements anti-TNF, avec des résultats controversés (meilleure réponse dans les formes moins sévères de

la MC (58), ou aucune association (12)). Dans la MC, l'absence d'un accord clair sur la définition de la gravité de la maladie est plus évidente [par rapport à la RCH] avec par conséquent un scénario moins bien défini.

- En revanche, les thérapies anti-TNF ont montré une efficacité moindre et un risque plus élevé de colectomie chez les patients atteints de la RCH plus sévère en raison, peut-être, d'une plus grande clairance du médicament et d'une perte de médicament dans les selles (59) par l'intermédiaire de la muqueuse ulcérée et dénudée. La réduction de la gravité de la RCH a été associée à des taux de réponse plus élevés (60). bien que tous les auteurs n'aient pas confirmé cette observation (61), Il a été suggéré que, d'un point de vue purement clinique, le meilleur candidat pour l'administration d'un anti-TNF pourrait être un patient souffrant d'une RCH modérée à sévère mais pas une maladie grave nécessitant une hospitalisation, bien que cette hypothèse n'ait pas été validée.

→En résumé, certaines études semblent soutenir l'idée que la RCH sévère présente une réponse moins favorable au traitement par anti-TNF, bien que cette association doive être confirmée dans des études futures.

Dans notre série aucune relation n'a été trouvée entre la sévérité de la maladie et l'efficacité de la biothérapie ($p=0.2679$).

2. f- Chirurgie antérieure :

- Certaines études menées chez des patients atteints de la maladie de Crohn ont rapporté que des antécédents de chirurgie de résection antérieure est un facteur prédictif négatif de réponse au traitement anti-TNF (62). On peut supposer que ce groupe de patients pourrait représenter un phénotype de maladie plus agressif et donc une maladie plus réfractaire. Néanmoins, la plupart des études n'ont pas pu trouver d'association entre une chirurgie antérieure et la réponse aux anti-TNF (63).

→En résumé, l'influence des antécédents de chirurgie sur le traitement anti-TNF n'a pas été clairement démontrée.

- Dans notre série, aucune association entre la présence d'un antécédent de chirurgie de résection et la réponse clinique au traitement ($P=0,806$)

2. g- La protéine C-réactive

- Parmi les différents biomarqueurs de l'inflammation, la protéine C-réactive (CRP) a été le plus appliqué à la pratique clinique (64). Cependant, on ne sait pas si la CRP avant le traitement, en soi, est prédictive de la réponse au traitement anti-TNF. Ainsi, on ne sait pas si une CRP élevée est réellement prédictive de la réponse aux anti-TNF ou simplement un marqueur que les symptômes sont dus à une maladie inflammatoire active reste à prouver (65). De nombreuses études ont confirmé une association entre une CRP élevée et la réponse au traitement anti-TNF dans la MC, notamment l'infliximab (66), l'adalimumab (67), et le certolizumab (68). Au contraire, chez les patients atteints de la RCH, plusieurs études ont confirmé une association entre de faibles niveaux de CRP et une meilleure réponse au traitement anti-TNF y compris l'infliximab (18; 16) et l'adalimumab (29). En outre, plusieurs auteurs n'ont pas trouvé d'association entre les niveaux de CRP et la réponse au traitement par anti-TNF, que ce soit dans les cas de MC (69) ou de RCH (54). Ces divergences peuvent être dues au fait que la CRP est associée à un phénotype inflammatoire mais aussi à une maladie plus sévère. Ainsi, il a été suggéré qu'une valeur de base élevée de la CRP élevée pourrait être une arme à double tranchant. Alors qu'une CRP de base élevée élimine certains patients présentant des symptômes fonctionnels non inflammatoires et prédit une réponse globale plus élevée, elle peut aussi refléter une charge inflammatoire plus élevée, contribuant à une élimination plus rapide du

médicament, ce qui entraîne une diminution de la réponse chez certains patients dont la CRP est élevée (70)

→En résumé, bien qu'en général il semble y avoir une association entre la CRP élevée et la réponse au traitement anti-TNF dans la MC, ces médicaments ne doivent pas être limités aux patients ayant un taux élevé de CRP puisque près de 50 % de ceux dont la valeur est normale répondent au traitement (71) . A cet égard, il est bien établi que la sensibilité de la CRP est limitée dans la MC, puisque près de 30 % des patients ont un taux normal malgré une maladie cliniquement active (70).

- Dans notre série, nous n'avons pas trouvé d'association entre la CRP élevée et la réponse au traitement anti-TNF (P=0,5741)

2. h- Paramètres de la numération sanguine

- Certaines études ont rapporté une corrélation entre un taux d'hémoglobine plus élevé et la réponse de la RCH au traitement par anti-TNF (72), alors que d'autres n'ont pas pu confirmer cette observation dans la MC (22; 12).
- Une seule étude a évalué l'association possible entre le nombre de leucocytes et la réponse au traitement par anti-TNF (adalimumab dans la MC), et aucune corrélation n'a été trouvée (12) .
- Enfin, seules deux études ont évalué l'association éventuelle entre le nombre de plaquettes et la probabilité de réponse aux agents anti-TNF, avec des résultats controversés (12; 73) .
- Dans notre série, nous n'avons pas trouvé d'association entre le taux d'hémoglobine et la réponse au traitement anti-TNF (P=0,8315), ni aux taux de leucocytes et de réponse au traitement anti-TNF (P=0,8804).
- Dans notre série, un taux de plaquettes > 450000 élément/mm³ est associé à une bonne réponse au traitement anti-TNF (**P=0,0467**)

2. i- L'albumine :

- L'association entre les taux d'albumine et la réponse à la biothérapie chez les patients atteints de la MC n'a pas été correctement évaluée. Cependant, cette association a été évaluée par plusieurs études chez les patients atteints de RCH. Chez les patients atteints de RCH aiguë sévère, les taux d'infliximab étaient significativement plus faibles que ceux de la RCH modérée pendant la phase d'induction, et étaient significativement corrélés aux taux d'albumine (74). Ainsi, plusieurs études ont rapporté des taux de réponse plus élevés chez les patients atteints de RCH ayant des taux d'albumine plus élevés, traités soit par infliximab (75), adalimumab (76), ou certolizumab (77). Néanmoins, d'autres études [bien que minoritaires] n'ont pas pu confirmer cette association (37; 66).

→En résumé, de faibles taux d'albumine sérique ont été systématiquement Associés à une diminution de la réponse à la biothérapie.

Cette relation a également été reflétée par les taux sériques d'infliximab plus faibles chez les patients avec hypoalbuminémie, et s'explique probablement par le mécanisme commun responsable de la protection contre le catabolisme de l'albumine et des anticorps monoclonaux [qui appartiennent à la classe IgG des immunoglobulines], à savoir le récepteur Fc néonatal [FcRn] (78).

- Dans notre série, un taux d'albumine sérique $>30\text{g/l}$ a été systématiquement Associés à une bonne réponse à la biothérapie (**P=0,03752**)

2. j- La calprotectine fécale :

- La calprotectine fécale et la lactoferrine sont des marqueurs de substitution de l'activité luminale de la maladie, qui ont été suggérés pour prédire la réponse clinique aux traitements anti-TNF (65), et cette capacité a été démontrée dans quelques études, à la fois chez les patients atteints de MC (79) que chez les patients atteints de RCH (37).

- Toutefois, dans certaines études, un niveau plus élevé de calprotectine était prédictif d'une meilleure réponse (80), alors que dans d'autres, l'association était inverse (81). En outre, il existe également des études qui n'ont pas pu confirmer l'une ou l'autre des associations susmentionnées (82).

→En résumé, il semble que les niveaux de calprotectine fécale ne soient pas utiles pour prédire la réponse d'un patient particulier aux traitements anti-TNF.

- Dans notre série, nous n'avons pas trouvé d'association entre le taux de calprotectine et la réponse au traitement anti-TNF (P=0,8738)

2. k- Traitement antérieur par anti TNF:

- Certaines études ont montré que chez les patients atteints de MICI, un traitement antérieur par anti-TNF est un facteur de risque d'échec thérapeutique avec un autre agent anti TNF, y compris l'infliximab (83), l'adalimumab (54; 12) ou le golimumab (49; 20).
- Une revue systématique et une méta-analyse ont conclu que l'efficacité d'un deuxième anti-TNF chez les patients atteints de la MC dépend largement de la raison du changement (64) : le taux de rémission est plus élevé lorsque la raison du retrait du premier anti-TNF est l'intolérance [61%] par rapport à un échec secondaire (45 %) ou primaire (30 %). Plus d'informations concernant le passage à un deuxième agent anti-TNF, après l'échec du premier proviennent d'une revue de 15 études [dont seulement deux essais contrôlés randomisés] qui identifiaient des patients qui avaient arrêté l'infliximab [la plupart en raison d'une perte de réponse ou d'une intolérance à l'infliximab]. et sont passés à l'adalimumab (84). Les taux de rémission étaient très variables dans les différentes études, les taux à court terme se situant entre 41 % et 83 %. Enfin, une revue plus récente a également évalué l'efficacité de l'adalimumab chez les patients atteints de la MC pour lesquels l'infliximab avait échoué incluant 10 études dont une

randomisée contrôlée où les taux de rémission de la maladie variaient de 5 % à 67 % pendant le traitement d'induction.

- Dans notre série, aucune association entre un traitement antérieur par anti-TNF et la réponse clinique à un autre agent anti TNF (P=0,2159)

3. Les facteurs liés au traitement :

3.a. La cicatrisation de la muqueuse :

- Des données récentes ont montré que de meilleurs taux de réponse aux anti-TNF- pouvaient être obtenus par l'optimisation du régime thérapeutique sur la base de la cicatrisation muqueuse.
- Malgré l'absence d'un accord clair sur sa définition, la cicatrisation de la muqueuse est une cible thérapeutique définitive à atteindre dans l'histoire naturelle des MICI, puisqu'il a été démontré qu'elle était un facteur pronostique positif pour une rémission durable à long terme (90). La cicatrisation de la muqueuse est généralement définie comme étant l'absence d'ulcération de la muqueuse chez les patients qui présentaient ces altérations lors de l'examen endoscopique de base (90).
- Dans les essais ACT, l'amélioration endoscopique précoce à la semaine 8 chez les patients atteints de RCH modérée à sévère traités par IFX était un facteur prédictif de l'amélioration de la qualité de vie, d'un risque plus faible de colectomie à la semaine 54 ($p = 0,0004$), des taux accrus de rémission et de rémission sans stéroïdes ($p < 0,0001$) (42). De manière cohérente, chez 45 patients atteints de RCH aiguë réfractaire aux stéroïdes et traités par IFX, la cicatrisation muqueuse à 3 mois influençait de manière significative le risque de colectomie à long terme ($p = 0,02$) (91). De même, la cicatrisation de la muqueuse était le seul facteur influençant la réponse à long terme dans une cohorte de 134 patients atteints de RCH traités par IFX (OR : 4,66, $p = 0.04$).
- Dans une cohorte de 214 patients atteints de la maladie de Crohn et traités par IFX, la cicatrisation de la muqueuse était corrélée à une amélioration de l'issue

à long terme, principalement grâce à la réduction de la nécessité d'interventions chirurgicales abdominales majeures ($p < 0,0001$) (91).

- De même, la cicatrisation complète de la muqueuse chez les patients atteints de la MC à un stade précoce et traités par IFX était corrélée à des taux de rémission sans stéroïdes significativement plus élevés après 4 ans de traitement ($p = 0,036$) (92).
- Rétrospectivement, la cicatrisation des muqueuses évaluée après 3 mois de traitement par IFX était un facteur prédictif de la réponse continue à 12 mois dans une cohorte de 71 patients atteints de la maladie de Crohn (93). Ces données ont été confirmées dans une étude prospective portant sur 42 patients atteints de la MC et traités pendant au moins 3 mois par ADA ou IFX où le traitement était un facteur prédictif important de la réponse endoscopique à long terme ($p = 0,01$) (94).
- Dans notre série, aucune association n'a été trouvée entre la cicatrisation de la muqueuse et la réponse à long terme aux anti TNF ($P=0,8374$)

3.b. La nature de la biothérapie :

- Les différents travaux publiés dans la littérature médicale sur des essais randomisés, sont en faveur d'une efficacité comparable. Une équipe hollandaise a comparé rétrospectivement 200 malades, 100 traités par Infliximab et 100 par Adalimumab, en prenant en compte l'âge, l'ancienneté de la maladie, l'indication de la mise sous Anti-TNF et le siège/type de la maladie.
- Le critère principal de jugement était la réponse clinique sans corticoïde 1 an après le début du traitement à savoir pas d'hospitalisation, pas de prise de corticoïde et poursuite de l'Anti-TNF initial. Les résultats sur 2 ans ont confirmé leur efficacité équivalente (101)
- Après 6 mois de traitement, le taux de rémission clinique est de 20 à 30% pour l'infliximab, l'adalimumab et le certolizumab, ces trois molécules

semblent donc avoir une efficacité assez proche pour le maintien d'une rémission clinique (102)

- Dans notre série, aucune association n'a été trouvée entre la nature de la biothérapie utilisée et la réponse clinique notamment l'utilisation de l'infliximab ($P=0,7144$), de l'adalimumab ($P=0,8745$), de golimumab ($P=1$).

Conclusion

La biothérapie a révolutionné le traitement des MICI, mais une non-réponse ou une perte de réponse primaire survient chez certains patients. La médecine personnalisée est en train d'émerger et deviendra une exigence dans la prise en charge des patients atteints de MICI. Dans ce contexte l'identification des facteurs prédictifs de la réponse à la biothérapie chez les patients atteints de MICI est la première étape pour éviter les traitements inutiles, et réduire les coûts des soins de santé. Cependant, la majorité des études qui ont tenté d'étudier ces facteurs ont donné des résultats controversés, Cela pourrait être dû principalement aux différents contextes expérimentaux et aux différentes définitions de la rémission de la maladie utilisées.

Dans notre série un taux de plaquettes > 450000 élément/mm³, un taux d'albumine sérique >30 g/l et une bonne observance au traitement ont été significativement associés à une bonne réponse à la biothérapie

Bibliographie

1. **KL., Winthrop.** Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. . s.l. : Nat Clin Pract Rheumatol, 2006; 2:602-10.
2. **Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D’Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Tiret E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ.** European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: current management. . s.l. : Gut , 2006; 55, Suppl I: i16-35.
3. **Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al.** Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. s.l. : N Engl J Med , 2004; 350: 876-85.
4. **Bach-Nga P, David DJ.** Test de détection de la production d’interféron pour le diagnostic des infections tuberculeuses. s.l. : HAS, Décembre 2006.
5. **Reddy JG, Loftus Jr EV.** Safety of infliximab ant other biologic agents in the inflammatory bowel diseases. . s.l. : Gastroenterol Clin North Am , 2006; 35:837-55.
6. **Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M.** Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. . s.l. : J Pediatr Gastroenterol Nutr , 2007; 44:265-7.
7. **Vermeire S, Louis E, Carbonez A, et al.** Disease Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis. factor [infliximab] treatment in Crohn’s disease. s.l. : Am J Gastroenterol, 2002;97:2357–63.

8. **Billiet T, Papamichael K, de Bruyn M, et al.** A matrix-based model predicts primary response to infliximab in Crohn's disease. s.l. : J Crohns Colitis, 2015;9:1120–6.
9. **Sprakes MB, Ford AC, Warren L, Greer D, Hamlin J.** Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: a large single centre experience. . s.l. : J Crohns Colitis , 2012;6:143–53.
10. **Narula N, Kainz S, Petritsch W, et al.** The efficacy and safety of either infliximab or adalimumab in 362 patients with anti-TNF- α naïve Crohn's disease. . s.l. : Aliment Pharmacol Ther , 2016;44:170–80.
11. **Barber GE, Yajnik V, Khalili H, et al.** Genetic markers predict primary non-response and durable response to anti-TNF biologic therapies in Crohn's disease. . s.l. : Am J Gastroenterol, 2016;111:1816–22.
12. **Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, et al.** Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease. s.l. : Digestion , 2014;90:130–6.
13. **Stein AC, Rubin DT, Hanauer SB, Cohen RD.** Incidence and predictors of clinical response, reinduction dose, and maintenance dose escalation with certolizumab pegol in Crohn's disease. . s.l. : Inflamm Bowel Dis, 2014;20:1722–8.
14. **Sandborn WJ, Melmed GY, McGovern DP, et al.** Clinical and demographic characteristics predictive of treatment outcomes for certolizumab pegol in moderate to severe Crohn's disease: analyses from the 7-year PRECiSE 3 study. s.l. : Aliment Pharmacol Ther , 2015;42:330–42.
15. **Moran GW, Dubeau MF, Kaplan GG, et al.** Alberta Inflammatory Bowel Disease Consortium. Phenotypic features of Crohn's disease as sociated with failure of medical treatment. . 2014;12:434–42.e1. : Clin Gastroenterol Hepatol.

16. **Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, et al.** Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. . s.l. : J Crohns Colitis, 2008;2:219–25.
17. **Jakobovits SL, Jewell DP, Travis SP.** Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. . 2007;25:1055–60. : Aliment Pharmacol Ther .
18. **Arias MT, Vande Casteele N, Vermeire S, et al.** A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. . s.l. : Clin Gastroenterol Hepatol , 2015;13:531–8.
19. **Su C, Salzberg BA, Lewis JD, et al.** Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. . s.l. : Am J Gastroenterol, 2002;97:2577–84.
20. **Taxonera C, Rodríguez C, Bertoletti F, et al.** Collaborators. Clinical outcomes of golimumab as first, second or third Anti-TNF agent in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. . s.l. : Inflamm Bowel Dis , 2017;23:1394–402.
21. **González-Lama Y, López-San Román A, Marín-Jiménez I, et al.** Group for the Study of Inflammatory Bowel Diseases from Madrid [ENICMAD]. Open-label infliximab therapy in Crohn's disease: a long-term multicenter study of efficacy, safety and predictors of response. . s.l. : Gastroenterol Hepatol, 2008;31:421–6.
22. **Choi CH, Song ID, Kim YH, et al.** IBD Study Group of the Korean Association for the Study of the Intestinal Diseases. Efficacy and safety of infliximab therapy and predictors of response in Korean patients with Crohn's disease: a nationwide, multicent study. s.l. : Yonsei Med J, 2016;57:1376–85.

23. **Ribaldone DG, Dileo I, Pellicano R, et al.** Severe ulcerative colitis: predictors of response and algorithm proposal for rescue therapy. *s.l. : Ir J Med Sci* , 2018;187:385–92.
24. **García-Bosch O, Gisbert JP, Cañas-Ventura A, et al.** Observational study on the efficacy of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis and predictors of outcome. *s.l. : J Crohns Colitis* , 2013;7:717–22.
25. **Taxonera C, Rodríguez C, Bertoletti F, et al.** Collaborators. Clinical outcomes of golimumab as first, second or third Anti-TNF agent in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *s.l. : Inflamm Bowel Dis* , 2017;23:1394–402.
26. **Gonciarz M, Mularczyk A, Szkudłapski D, Piątek I, Kopala M.** [Adalimumab as induction therapy for Crohn’s disease one center study]. *s.l. : Pol Merkur Lekarski*, 2016;41:216–20.
27. **Nasuno M, Miyakawa M, Tanaka H, Motoya S.** Short- and long-term outcomes of infliximab treatment for steroid-refractory ulcerative colitis and related prognostic factors: a single-center retrospective study. *s.l. : Digestion* . 2017;95:67–71.
28. **Assa A, Hartman C, Weiss B, et al.** Long-term outcome of tumor necrosis factor alpha antagonist’s treatment in pediatric Crohn’s disease. *s.l. : J Crohns Colitis* , 2013;7:369–76.
29. **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. *s.l. : Gut* , 2011;60:780–7.
30. **Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al.** Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *s.l. : N Engl J Med* , 2005;353:2462–76.

31. **To N, Gracie DJ, Ford AC.** Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. . s.l. : Aliment Pharmacol Ther, 2016;43:549–61.
32. **Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, et al.** Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. s.l. : Gastroenterology, 2002;123:707–13.
33. **Zorzi F, Zuzzi S, Onali S, et al.** Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: a single centre study. . s.l. : Aliment Pharmacol Ther , 2012;35:1397–407 .
34. **Fortea-Ormaechea JI, González-Lama Y, Casis B, et al.** Adalimumab is effective in long-term real life clinical practice in both luminal and perianal Crohn's disease. The Madrid experience. . s.l. : Gastroenterol Hepatol , 2011;34:443–8.
35. **Narula N, Fedorak RN.** Does smoking reduce infliximab's effectiveness against Crohn's disease? s.l. : J Gastroenterol, 2009;23:121–5.
36. **Inamdar S, Volfson A, Rosen L, Sunday S, Katz S, Sultan K.** Smoking and early infliximab response in Crohn's disease: a meta-analysis. s.l. : J Crohns Colitis, 2015;9:140–6.
37. **Beswick L, Rosella O, Rosella G, et al.** Exploration of predictive biomarkers of early infliximab response in acute severe colitis: a prospective pilot study. . s.l. : J Crohns Colitis , 2018;12:289–97.
38. **Ribaldone DG, Dileo I, Pellicano R, et al.** Severe ulcerative colitis: predictors of response and algorithm proposal for rescue therapy. . s.l. : J Med Sci, 2018;187:385–92.

39. **Sandborn WJ, Melmed GY, McGovern DP, et al.** Clinical and demographic characteristics predictive of treatment outcomes for certolizumab pegol in moderate to severe Crohn's disease: analyses from the 7-year PRECiSE 3 study. . s.l. : Aliment Pharmacol Ther , 2015;42:33.
40. **D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al.** The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? . s.l. : Am J Gastroenterol , 2011;106:199–212; quiz 213.
41. **Biancheri P, Powell N, Monteleone G, Lord G, MacDonald TT.** The challenges of stratifying patients for trials in inflammatory bowel disease. . s.l. : Trends Immunol, 2013;34:564–71.
42. **Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, et al.** Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. . s.l. : Aliment Pharmacol Ther, 2015;41:734–46.
43. **Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al.** Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. . s.l. : Gastroenterology , 2007;132:52–65., .
44. **Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al.** PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. s.l. : N Engl J Med, 2007;357:239–50.
45. **Nichita C, Stelle M, Vavricka S, et al.** Clinical experience with adalimumab in a multicenter Swiss cohort of patients with Crohn's disease. . s.l. : Digestion , 2010;81:78–85. .

46. **Stein AC, Rubin DT, Hanauer SB, Cohen RD.** Incidence and predictors of clinical response, re-induction dose, and maintenance dose escalation with certolizumab pegol in Crohn's disease. *s.l. : Inflamm Bowel Dis*, 2014;20:1722–8.
47. **Siegel CA, Melmed GY.** Predicting response to Anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *s.l. : Therap Adv Gastroenterol* , 2009;2:245–51.
48. **Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, et al.** Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day [800-mg tablet] is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *s.l. : Gastroenterology* , 2009;137:1934–43.e1–3.
49. **Bosca-Watts MM, Cortes X, Iborra M, et al.** . Short-term effectiveness of golimumab for ulcerative colitis: Observational multicenter study. *s.l. : World J Gastroenterol* , 2016;22:10432–9.
50. **Jakobovits SL, Jewell DP, Travis SP.** Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *s.l. : Aliment Pharmacol Ther* , 2007;25:1055–60.
51. **Arnott ID, McNeill G, Satsangi J.** An analysis of factors influencing shortterm and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *s.l. : Aliment Pharmacol Ther* , 2003;17:1451–7.
52. **Nichita C, Stelle M, Vavricka S, et al.** Clinical experience with adalimumab in a multicenter Swiss cohort of patients with Crohn's disease. *s.l. : Digestion* , 2010;81:78–85. .
53. **Peters CP, Eshuis EJ, Toxopeüs FM, et al.** North Holland GUT club. Adalimumab for Crohn's disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. *s.l. : J Crohns Colitis* , 2014;8:866–75.

54. **Iborra M, Pérez-Gisbert J, Bosca-Watts MM, et al.** Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis [GETECCU]. Effectiveness of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis in clinical practice: comparison between anti-tumour necrosis factor-naïve and non-naïve patients. . s.l. : J Gastroente, 2017;52:788–99.
55. **Peters CP, Eshuis EJ, Toxopeüs FM, et al.** North Holland GUT club. Adalimumab for Crohn's disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. . s.l. : J Crohns Colitis, 2014;8:866–75.
56. **Fefferman DS, Lodhavia PJ, Alsahli M, et al.** Smoking and immunomodulators do not influence the response or duration of response to infliximab in Crohn's disease. . s.l. : Inflamm Bowel Dis , 2004;10:346–51.
57. **Bouhnik Y, Carbonnel F, Laharie D, et al.** GETAID CREOLE Study Group. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort [CREOLE] study. s.l. : Gut , 2018;67:53–60.
58. **Sandborn WJ, Melmed GY, McGovern DP, et al.** Clinical and demographic characteristics predictive of treatment outcomes for certolizumab pegol in moderate to severe Crohn's disease: analyses from the 7-year PRECiSE 3 study. . s.l. : Aliment Pharmacol Ther, 2015;42:33.
59. **Lopetuso LR, Gerardi V, Papa V, et al.** Can we predict the efficacy of antiTNF-alpha agents? s.l. : Int J Mol Sci , 2017;18:1973.
60. **Morita Y, Bamba S, Takahashi K, et al.** Prediction of clinical and endoscopic responses to anti-tumor necrosis factor- α antibodies in ulcerative colitis. . s.l. : Scand J Gastroenterol , 2016;51:934–41.

61. **Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, et al.** Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. . s.l. : *Inflamm Bowel Dis* , 2007;13:123–8.
62. **Orlando A, Colombo E, Kohn A, et al.** Infliximab in the treatment of Crohn's disease: predictors of response in an Italian multicentric open study. . s.l. : *Dig Liver Dis*, 2005;37:577–83.
63. **Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, et al.** Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. . s.l. : *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016;14:242–50.e1–2.
64. **Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J.** [Role of biological markers in inflammatory bowel disease]. . s.l. : *Gastroenterol Hepatol* , 2007;30:117–29.
65. **Ding NS, Hart A, De Cruz P.** Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. . s.l. : *Aliment Pharmacol Ther*, 2016;43:30–51.
66. **Billiet T, Cleynen I, Ballet V, et al.** Evolution of cytokines and inflammatory biomarkers during infliximab induction therapy and the impact of inflammatory burden on primary response in patients with Crohn's disease. s.l. : *Scand J Gastroenterol* , 2017;52:1086–92.
67. **Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al.** Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. s.l. : *Gastroenterology* , 2007;132:52–65.
68. **Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al.** CDP870 Crohn's Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol

[CDP870] for treatment of Crohn's disease. *s.l.* : Gastroenterology, 2005;129:807–18.

69. **Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al.** Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody [adalimumab] in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *s.l.* : Gastroenterology , 2006;130:323–33; quiz 591.

70. **Kopylov U, Seidman E.** Predicting durable response or resistance to antitumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *s.l.* : Therap Adv Gastroenterol, 2016;9:513–26.

71. **Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, et al.** A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *s.l.* : Scand J Gastroenterol , 2002;37:818–24.

72. **Lee KM, Jeon YT, Cho JY, et al.** IBD study Group of Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. Efficacy, safety, and predictors of response to infliximab therapy for ulcerative colitis: a Korean multicenter retrospective study. *s.l.* : J Gastroenter J Gastroenterol Hepatol , 2013;28: 1829–33.

73. **Shen H, Xu C, Chen C.** [Platelet count predicts therapeutic response of infliximab for active Crohn's disease.]. *s.l.* : Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue, 2016;45:81–5.

74. **Kopylov U, Seidman E.** Predicting durable response or resistance to antitumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *s.l.* : Therap Adv Gastroenterol, 2016;9:513–26.

75. **Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM.** Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *s.l.* : Int J Clin Pharmacol Ther , 2010;48:297–308.

76. **Morita Y, Bamba S, Takahashi K, et al.** Prediction of clinical and endoscopic responses to anti-tumor necrosis factor- α antibodies in ulcerative colitis. . s.l. : Scand J Gastroenterol , 2016;51:934–41.
77. **Detrez I, Dreesen E, Van Stappen T, et al.** Variability in golimumab exposure: a ‘real-life’ observational study in active ulcerative colitis. . s.l. : J Crohns Colitis , 2016;10:575–81.
78. **Zampeli E, Gizis M, Siakavellas SI, Bamias G.** Predictors of response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. . s.l. : World J Gastrointest Pathophysiol, 2014;5:293–303.
79. **Ho GT, Lee HM, Brydon G, et al.** Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. . s.l. : Am J Gastroenterol , 2009;104:673–8.
80. **Beltran B, Iborra M, Saez-Gonzalez E, et al.** Fecal calprotectin pretreatment and induction infliximab levels for prediction of primary nonresponse to infliximab therapy in Crohn’s disease. . s.l. : Dig Dis , 2019;37:10815.
81. **Ho GT, Lee HM, Brydon G, et al.** Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. . s.l. : Am J Gastroenterol, 2009;104:673–8.
82. **Hassan EA, Ramadan HK, Ismael AA, Mohamed KF, El-Attar MM, Alhelali I.** Noninvasive biomarkers as surrogate predictors of clinical and endoscopic remission after infliximab induction in patients with refractory ulcerative colitis. . s.l. : Saudi J Gastroenterol, 2017;23:238–45.
83. **Gonczy L, Vegh Z, Golovics PA, et al.** Prediction of short- and mediumterm efficacy of biosimilar infliximab therapy: do trough levels and antidrug antibody

levels or clinical and biochemical markers play the more important role? . s.l. : J Crohns Colitis , 2017;11:6.

84. **Ma C, Panaccione R, Heitman SJ, Devlin SM, Ghosh S, Kaplan GG.** Systematic review: the short-term and long-term efficacy of adalimumab following discontinuation of infliximab. . s.l. : Aliment Pharmacol Ther , 2009;30:977–86.

85. . **Ferrante, M., et al.** Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. . s.l. : J. Crohn’s Colitis , 2008, 2, 219–225.

86. **Lee, K.M., et al.** Efficacy, safety, and predictors of response to infliximab therapy for ulcerative colitis: A Korean multicenter retrospective study. s.l. : J. Gastroenterol. Hepatol. , 2013, 28, 1829–1833.

87. **Garcia-Bosch, O., et al.** Observational study on the efficacy of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis and predictors of outcome. s.l. : J.Crohn’s Colitis, 2013, 7, 717–722.

88. **McDermott, E., et al.** Efficacy of adalimumab as a long term maintenance therapy in ulcerative colitis. . s.l. : J. Crohn’s Colitis, 2013, 7, 150–153.

89. **Armuzzi, A., et al.** Adalimumab in active ulcerative colitis: A “real-life” observational study. s.l. : Dig. Liver Dis., 2013, 45, 738–743.

90. **Neurath, M.F. and Travis, S.P.** Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: A systematic review. . s.l. : Gut , 2012, 61, 1619–1635.

91. **Gustavsson, A., et al.** Clinical trial: Colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis—3-Year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. Aliment. . s.l. : Pharmacol. Ther. , 2010, 32, 984–989.

92. **Baert, F., et al.** Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. . s.l. : Gastroenterology , 2010, 138, 463–468.
93. **Af Bjorkesten, C.G., et al.** Endoscopic monitoring of infliximab therapy in Crohn's disease. Inflamm. . s.l. : Bowel Dis. , 2011, 17, 947–953.
94. **Af Bjorkesten, C.G., et al.** Mucosal healing at 3 months predicts long-term endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. s.l. : Scand. J Gastroenterol. , 2013, 48, 543–551.
95. **Vande Casteele, N., et al.** Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. s.l. : Am. J. Gastroenterol. , 2013, 108, 962–971.
96. **Detrez, I., et al.** Variability in golimumab exposure: A “real-life” observational study in active ulcerative colitis. . s.l. : J. Crohn's Colitis , 2016, 10, 575–581.
97. **Sandborn, W.J., et al.** Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. . s.l. : Gastroenterology, 2014, 146, 96–109.
98. **Adedokun, O.J., et al.** Pharmacokinetics and exposure-response relationship of golimumab in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: Results from phase 2/3 PURSUIT induction and maintenance studies. s.l. : J. Crohn's Colitis , 2017, 11, 35–46.
99. **Drabik, A., et al.** Early monitoring of response (MORE) to golimumab therapy based on fecal calprotectin and trough serum levels in patients with ulcerative colitis: A multicenter prospective study. JMIR Res. s.l. : Protoc. , 2016, 5, e124.

100. **Vande Casteele, N., et al.** The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. . s.l. : Gut, 2015, 64, 1539–1545.

101. **Bortlik, M., et al.** Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. . s.l. : J. Crohn's Colitis , 2013, 7, 736–743..

102. **Reinisch, W., et al.** Factors associated with short- and long-term outcomes of therapy for Crohn's disease. . s.l. : Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2015, 13, 539–547.