

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

**LA BIOTHÉRAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES
MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE
L'INTESTIN**

**EXPÉRIENCE DU SERVICE DE GASTRO-ENTÉROLOGIE DE
L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL-MEKNÈS
(À propos de 48 cas)**

PAR

Mr. ALAE CHAKIR

Né le 05 Novembre 1989 à Fès

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE
SPECIALITE**

MEDICALE

OPTION : GASTROENTEROLOGIE

Sous la direction du : Professeur Taoufik Lamsiah

Session : 2023

Médecin C. Taoufik T. LAMSIH
Professeur Agrégé
Chirurgien Spécialiste en Gastrologie
Fès - Maroc
Téléphone : 0534 300000

ABREVIATIONS

5-ASA : Acide-5-aminosalicylique

6-MP : 6-mercaptopurine

ADA : Adalimumab

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ALAT : Alanine-Amino-Transférase

Anti-TNF α : Anti-facteur de nécrose tumorale alpha

ASAT : Aspartate-Amino-Transférase

ASCA : Anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae -

ASP : Abdomen sans preparation

ATB : Antibiotique

ATG16L1 : Autophagy 16 Like 1

AVC : Accident vasculaire cerebral

AZA : Azathioprine

BCG : Vaccin bilié de Calmette et Guérin (vaccin contre la tuberculose)

BK : Bacille de Koch

CD120a : Cluster of Differentiation 120a

CD120b : Cluster of Differentiation 120b

CDAI : Crohn's Disease Activity Index

CDR : régions déterminant la complémentarité

Chir : Chirurgie

CHU : Centre hospitalier universitaire

CI : Colite indéterminée

CMH : Molécules d'histocompatibilité présentes

CPA : Cellules présentatrices d'antigènes

CRP : C-réactive protein

CRP : Protéine C reactive

DCI : Dénomination commune international

DZ : Dizygote

E. Coli : Escherichia coli

ECCO : European Crohn's Colitis Organization

EHEC : E. coli entéro-hémorragiques

EIEC : E. coli entéro-invasives

ELISA : Dosage d'immuno-absorption par enzyme liée

EMAD : Encéphalomyélite aigue disséminée

EN : Erythème noueux

EPIMAD : Registre des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin

ES : Effet secondaire

Fc : Fragment cristallisable

FcRn : Neonatal Fc receptor (récepteur d'IgG)

Fragment Fab : Fragment antigen-binding

Gamma-GT : Gamma-Glutamyl-Transpeptidases

GB : Globules blancs

HAHA : Human Anti-Human Antibody

HAMA : Human Anti-Mouse Antibody

HAT : Hypoxanthine Aminoptérine Thymidine

HGPRT : Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase

HLA : Human Leucocyte Antigens

IFX : Infliximab

IgG : Immunoglobulines G

IRGM : Immunity Related GTPase M

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IS : Immunosuppresseur

LDSB : Lésions démyélinisantes de la substance blanche

MC : Maladie de Crohn

MCC : Maladie de Crohn cutanée

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MNM : Mono neuropathies multiples

MST : Maladies sexuellement transmissibles

MTX : Méthotrexate

MZ : Monozygote

NFS : Numérotation formule sanguine

NOD2 : Nucléotide Oligomerization Domain 2

NYHA : New York Heart Association

Panca : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophils

PCR : Polymerase Chain Reaction

PEG : polyéthylène glycol

PG : Pyoderma gangrenosum

PNN : Polynucléaires neutrophils

PRNA : Polyradiculonévrite aiguë

PRNC : Polyradiculonévrite chronique

RCH : Recto-colite hémorragique

SEP : Sclérose en plaque

TH 17 : Lymphocytes T auxiliaire caractérisé par la production d'interleukine 17

TI : Tuberculose intestinale

tmTNF α : Transmembrane tumor necrosis factor- α

TNF : Facteur de nécrose tumorale
TNFR1 : Tumor necrosis factor receptor 1
TNFR2 : Tumor necrosis factor receptor 2
TPMT : Thiopurine S-méthyltransférase
TVC : Thrombose veineuse centrale
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VS : Vitesse de sédimentation

TABLE DES MATIERES

Table des matières.....	6
INTRODUCTION	16
MATERIEL ET METHODE	18
RESULTATS.....	21
1. Données épidémiologiques.....	21
1.1. Age moyen des patients au moment du diagnostic	21
1.2. Répartitions des patients par tranches d'âge au moment du diagnostic	21
1.3. Délai entre le début de la symptomatologie et le diagnostic.....	23
1.4. Sexe	24
1.5. Type de MICI	25
2. Antécédents	26
2.1. Antécédents familiaux	26
2.2. Antécédents d'appendicectomie	27
2.3. Antécédents personnels.....	28
3. Les données cliniques.....	29
3.1. Répartition des patients selon le mode révélateur.....	29
3.2. Manifestations extra-digestives	30
4. Les données paracliniques	31
4.1. Biologie	31
4.1.1. Syndrome inflammatoire	31
4.1.2. Syndrome anémique / Hypoalbuminémie	32
4.2. Endoscopie	35
4.2.1. Répartition des patients selon la topographie des lésions	35
4.2.1.1. RCH.....	35

4.2.1.2. MC	36
4.2.1.2.1. Topographie des lésions	36
4.2.1.2.2. Phénotype de la MC	37
5. Traitement	37
5.1. Stratégie thérapeutique.....	38
5.2. Traitements pris avant la biothérapie	38
5.3. Bilan pré-thérapeutique.....	39
5.4. Répartition des patients selon les indications aux Anti TNF α	39
5.5. Répartition des patients selon l'Anti TNF α utilisé.....	41
5.6. Répartition des patients selon l'utilisation d'une monothérapie ou combinaison thérapie	42
5.7. Répartition des patients selon les effets secondaires du traitement par i BIOTHERAPIE	43
5.7.1. Effets secondaires majeurs.....	43
5.7.2. Effets secondaires mineurs.....	44
5.7.3. Réponse aux Anti-TNF α	45
5.7.4. Evolution sous biothérapie	46
5.7.4.1. Evolution clinique et biologique	46
5.7.4.2. Evolution endoscopique	47
5.7.5. Recours à la chirurgie.....	48
Discussion	49
1. Historique des MICI – Epidémiologie	50
1.1. Historique des MICI.....	50
1.2. Incidence	50
1.3. Répartition des MICI selon l'âge.....	52
1.4. Répartition des MICI selon le sexe	53

2. Physiopathologie des MICI	54
2.1. Maladie de Crohn.....	55
2.2. Rectocolite ulcéro–hémorragique	57
3. Facteurs de risques des MICI.....	57
3.1. Prédisposition génétique.....	59
3.2. Rôle de l’environnement.....	62
3.2.1. Mode de vie	62
3.2.2. Le tabagisme	62
3.2.3. Appendicectomie	64
3.2.4. Alimentation	64
3.3. Le microbiote	64
4. Manifestations cliniques des MICI	65
4.1. Manifestations intestinales.....	65
4.1.1.Maladie de Crohn	65
4.1.2.La rectocolite hémorragique	68
4.2. Manifestations extra–intestinales.....	70
4.2.1.Manifestations articulaires.....	70
4.2.1.1. L’atteinte articulaire périphérique.....	71
4.2.1.2. L’atteinte articulaire axiale	71
4.2.2.Manifestations cutanées	71
4.2.2.1. Maladie de Crohn cutanée	71
4.2.2.2. Lésions aphtoïdes	72
4.2.2.3. Manifestations cutanées inflammatoires	73
4.2.2.3.1. Érythème noueux.....	74
4.2.2.3.2. Pyoderma gangrenosum.....	75
4.2.2.4. Psoriasis	76

4.2.2.5. Manifestations carentielles	76
4.2.3. Manifestations neurologiques	77
4.2.4. Manifestations ophtalmiques	77
4.2.5. Manifestations hépatobiliaires	77
4.2.6. Atteinte pancréatique	77
5. Paraclinique des MICI.....	77
5.1. Biologie	78
5.2. Examen endoscopique	79
5.3. Radiologie	80
6. Diagnostic des MICI.....	81
7. Complications des MICI	81
8. Diagnostic différentiel	84
8.1. Diagnostic différentiel d'une poussée inaugurale de MICI colique.....	84
8.1.1. Colites infectieuses	84
8.1.2. Colites médicamenteuses.....	85
8.1.3. Colites ischémiques	85
8.1.4. Colites chroniques diverticulaires	86
8.1.5. Syndrome de l'ulcère solitaire du rectum et MST.....	86
8.2. Diagnostic différentiel d'une poussée de MC iléale ou iléocolique inaugurale	87
8.2.1. La tuberculose intestinale	87
8.2.2. Ischémie mésentérique	88
Prise en charge des MICI	89
CONCLUSION	133
RESUME	124
BIBLIOGRAPHIE	128

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Répartition des patients par tranches d'âge (Nombre de patients et tranche d'âge).

Figure 2 : Comparaison des délais diagnostics chez les malades atteints de RCH et de MC de notre étude.

Figure 3 : Pourcentage des patients porteurs de MICI en fonction du sexe

Figure 4 : Répartition des patients selon le type de MICI.

Figure 5 : Antécédents familiaux chez les patients atteints de MICI.

Figure 6 : Antécédents d'appendicectomie des patients atteints de MICI.

Figure 7 : Répartition des patients selon leurs antécédents personnels.

Figure 8 : Répartition des patients selon le mode révélateur.

Figure 9 : Répartition des patients selon les manifestations extra-digestives.

Figure 10 : Répartition selon la présence d'un syndrome inflammatoire au moment du diagnostic chez les patients atteints de notre étude.

Figure 11 : Comparaison de la fréquence du syndrome inflammatoire chez les malades atteints de RCH et de MC de notre série.

Figure 12 : Répartition selon la présence d'un syndrome anémique/ hypoalbuminémie chez les patients atteints de notre série.

Figure 13 : Comparaison de la fréquence du syndrome anémique entre les patients ayant une MC et une RCH dans notre étude.

Figure 14 : Répartition des patients selon la localisation des MICI.

Figure 15 : Topographie lésionnelle des patients atteints de MC dans notre étude.

Figure 16 : Répartition des patients selon le traitement en première intention.

Figure 17 : Répartition des patients selon les indications a la biothérapie

Figure 18 : Répartition des patients selon la biothérapie utilisée.

Figure 19 : Répartition des patients selon le type de thérapie reçu.

Figure 20 : Répartition des patients selon l'apparition d'effets secondaires majeurs.

Figure 21 : Répartition selon les effets secondaires mineurs des patients

Figure 22 : Répartition des patients selon la réponse à la biothérapie.

Figure 23 : Répartition des malades de notre série selon l'évolution clinique et biologique.

Figure 24 : Evolution de la maladie chez des patients mis sous biothérapie.

Figure 25 : Fréquence des malades opérés dans notre série.

Figure 26 : L'incidence de survenue des MICI entre 1988 et 2014 en France.

Figure 27 : Comparaison de la fréquence de la RCH, la MC et la CI entre notre série et d'autres études.

Figure 28: Moyenne d'âge de notre série en comparaison avec d'autres séries.

Figure 29 : Sexe – ratio retrouvé dans notre étude en comparaison aux résultats d'autres études.

Figure 30 : Représentation schématique des facteurs de risques des MICI.

Figure 31 : Fréquence des ATCD familiaux dans notre série en comparaison a d'autres.

Figure 32 : Score de Mayo partiel d'évaluation de l'activité clinique de la RCH.³⁴

Figure 33 : Pyoderma gangrenosum au cours d'une RCH.

Figure 34 : Fréquence (%) des principales manifestations extra-digestives de notre série comparée à celles retrouvée dans la littérature.

Figure 35: Comparaison des anomalies biologiques chez les patients atteints de MICI

de notre série avec d'autres études.

Figure 36 : Stratégie du Step-up ou Top-down dans les MICI.

Figure 37 : Les différentes générations d'anticorps monoclonaux.

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Réparation des patients selon les tranches d'âge.

Tableau 2 : Répartition des patients selon les antécédents personnels.

Tableau 3 : Répartition des patients selon le mode révélateur des MICI.

Tableau 4 : Répartition des patients selon le mode de révélation de la MC et de la RCH.

Tableau 5 : Répartition des patients présentant un syndrome inflammatoire.

Tableau 6 : Répartition des patients selon l'hypoalbuminémie/ syndrome anémique.

Tableau 7 : Répartition des patients selon les phénotypes de MC présents.

Tableau 8 : Répartition des patients selon les indications aux anti TNF α .

Tableau 9 : Répartition des patients selon les effets secondaires mineurs de la biothérapie.

Tableau 10 : Existence de facteurs génétiques impliqués dans la pathogénie des MICI.

Tableau 11 : Effet du tabac sur les MICI.

Tableau 12 : Comparaison des manifestations digestives entre la MC et la RCH.

Tableau 13 : Fréquence (%) des principales manifestations extra-digestives de notre série comparée à celles retrouvée dans la littérature.

Tableau 14 : Caractéristiques permettant de différencier RCH et Crohn.

Tableau 15 : Comparaison entre les complications des MICI.

Tableau 16 : Les principaux agents responsables de colites infectieuses.

Tableau 17 : Objectifs thérapeutiques de la MC et de la RCH : passer, présent, futur.

Tableau 18 : Dénomination international des différents anticorps monoclonaux.

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales restent encore peu connues du grand public malgré une augmentation rapide de leur incidence au cours des cinquante dernières années. Ces pathologies touchent des patients jeunes, elles peuvent être graves et particulièrement invalidantes. Leur étiologie, leur physiopathologie et leur traitement font l'objet nombreux études. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif. Dans ce contexte, l'essor récent des biothérapies a considérablement modifié la prise en charge de ces pathologies. L'infliximab, premier anti-TNF indiqué dans le traitement des MICI, représente le médicament anti-TNF le plus largement utilisé dans ces pathologies. Il fait l'objet de nombreuses études cliniques de par le monde, afin de préciser sa tolérance et son efficacité ainsi que sa place dans la stratégie thérapeutique.

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

Nous présenterons également notre étude rétrospective menée sur des patients atteints de MICI et traités par les anti-TNF α à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Après une description des données démographiques et cliniques des patients, nous nous intéresserons à leurs parcours thérapeutiques antérieurs, au traitement par les anti-TNF α et la place actuelle de la biothérapie dans la stratégie thérapeutique. Enfin, nous exposerons les effets indésirables répertoriés et tenterons d'évaluer la tolérance au traitement par la biothérapie.

MATERIEL ET METHODE

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur 48 patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

II. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Nous avons inclus les patients atteints de MICI lors de leurs premiers diagnostics ou de leurs suivis, ayant consulté au niveau du service d'hépatogastroentérologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Nous avons exclu de notre étude les patients ayant une MICI non traitée par biothérapie. L'étude s'est déroulée sur une période de quatre ans, allant d'avril 2019 à mai 2023.

Objectifs :

- Rapporter l'expérience du service de gastro-entérologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès dans la prise en charge des MICI par la biothérapie.
- Evaluer l'efficacité de la biothérapie, son retentissement sur l'évolution de la maladie, et la prévalence d'éventuels effets secondaires de cette méthode thérapeutique.

III. Matériels et Méthodes :

Provenance des patients :

Consultation au niveau de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Patients hospitalisés au niveau du service d'Hépatogastroentérologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

La collecte des données épidémiologiques, clinico-biologiques, endoscopiques, histologiques, évolutives et prise en charge thérapeutique a été réalisée à partir des dossiers médicaux à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie.

IV. Le diagnostic de MICI a été retenu sur des arguments cliniques et biologiques, puis co Modalités :

Les trois traitements anti-TNF α reçus dans cette étude sont :

- L'Infliximab :
 - En traitement d'attaque (5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6) suivi d'un traitement d'entretien de 5 mg/kg toutes les 8 semaines avec possibilité d'optimisation en augmentant soit les doses à l'injection ou en raccourcissant l'intervalle entre deux cures.
 - La dose à perfuser sera déterminée avant chaque administration après avoir préalablement pesé le patient et après avoir éliminé une contre-indication.
- L'Adalimumab :
 - En traitement d'attaque à raison de 160 mg en sous-cutané à la semaine 0 et 80 mg à la semaine 2 puis un traitement d'entretien par 40 mg toutes les deux semaines avec possibilité de diminuer l'intervalle entre les deux injections ou d'augmenter les posologies à chaque injection en fonction de la réponse au traitement.
 - La surveillance thérapeutique repose principalement sur l'interrogatoire, l'examen clinique, les examens biologiques, et sur l'endoscopie.
- La Golimumab :

Il est administré selon un schéma fait de deux étapes : En premier, un traitement d'induction comprenant une injection sous-cutanée initiale de 200 mg, puis une autre de 100 mg après 2 semaines. Ensuite, un traitement d'entretien avec un rythme d'administration 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 kg et 100 mg toutes les 4 semaines en cas de poids supérieur ou égal à 80 kg.

RESULTATS

1. Données épidémiologiques :

1.1. Age moyen des patients au moment du diagnostic :

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 34,52 ans tout sexe confondu avec des extrêmes allant de 16 ans à 68 ans, un écart-type de +/- 9 ans, et une médiane de 30,2ans.

L'âge moyen de diagnostic chez les hommes et les femmes est respectivement de 30,83 ans et de 30,07 ans.

L'âge moyen diagnostic pour les patients de notre série atteints de la maladie de Crohn est de 29,31 ans, alors que celui de la RCH est de 32,68 ans.

1.2. Repartions des patients par tranches d'âge au moment du diagnostic :

Tableau 1: Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge :	Nombre de patients :	Pourcentage :
10 – 20 ans :	04	8,3 %
21 – 30 ans :	11	22,9 %
31 – 40 ans :	14	29,1 %
41 – 50 ans :	08	16,1 %
51 – 60 ans :	06	12,5 %
61 – 70 ans :	05	10,4 %

Nous notons un pic de fréquence au niveau de la tranche d'âge 31 – 40 ans (14 cas).

La tranche d'âge la moins touchée est celle des sujets entre 10 et 20 ans avec 04 cas retrouvés dans notre série.

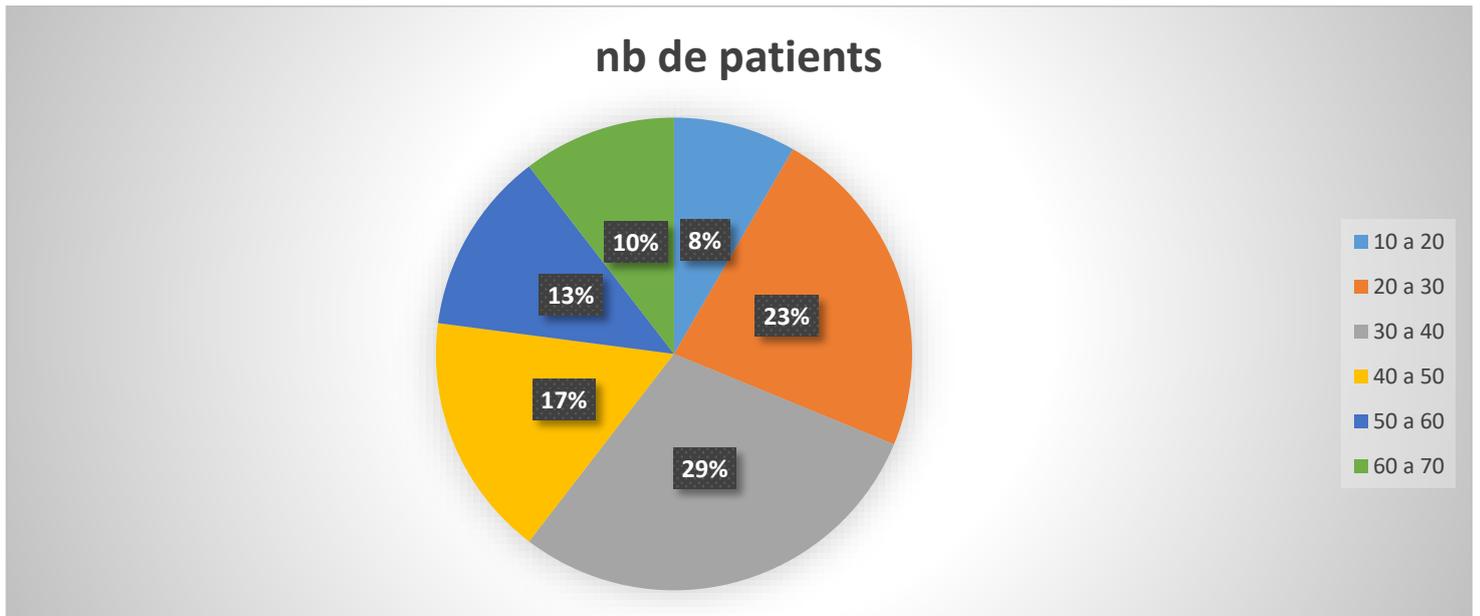


Figure 1: Répartition des patients par tranches d'âge (Nombre de patients et tranche d'âge).

1,1 Délai entre le début de la symptomatologie et le diagnostic :

Le délai de diagnostic des MICI s'étendait de 14 jours à 18 mois avec une moyenne de 6,66 mois.

En ce qui concerne la RCH le délai diagnostic moyen est de 1,83 mois, alors que pour la MC le délai est de 7,25 mois.

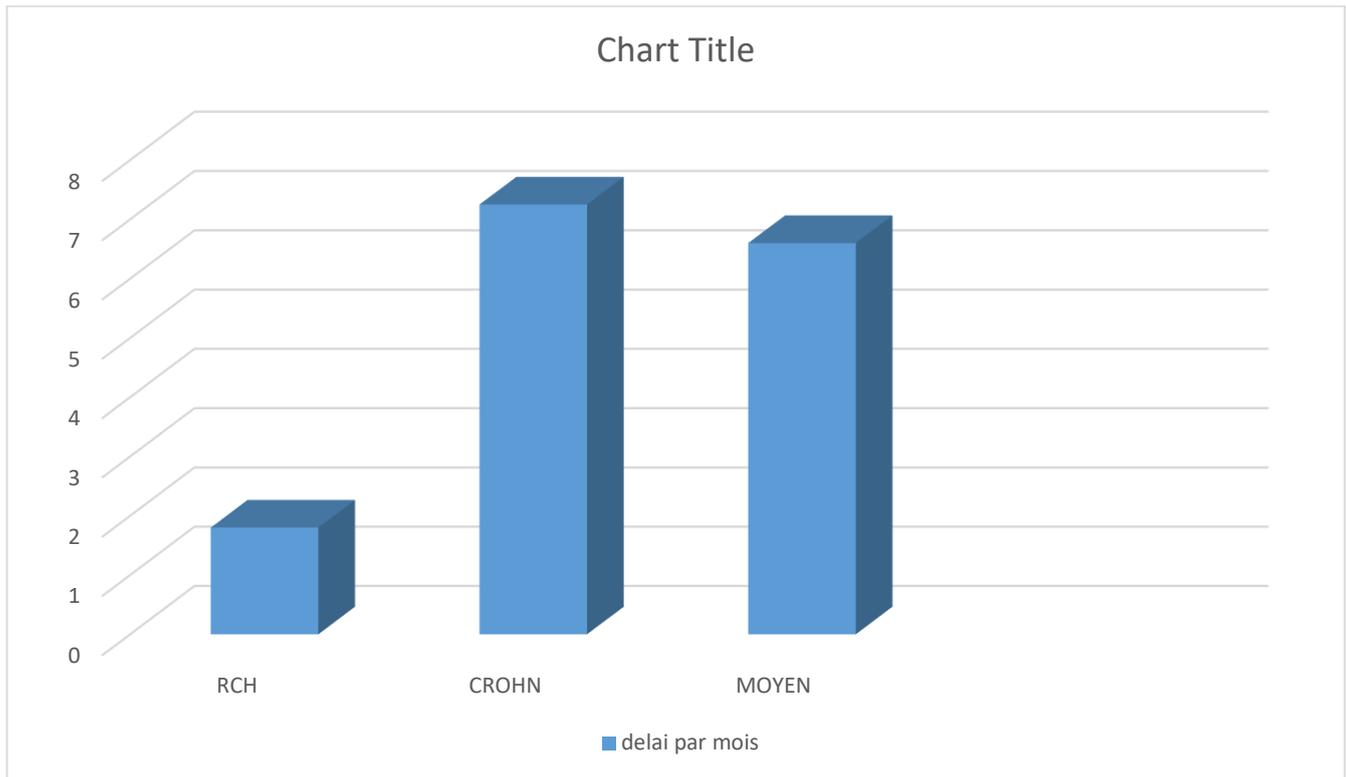


Figure 2: Comparaison des délais diagnostiques chez les malades atteints de RCH et de MC de notre étude.

1.2 Sexe :

Dans notre série, 19 patients étaient des femmes, soit 39,5 % ; et 29 étaient des hommes, soit 60,5 %. Nous notons ainsi une prédominance masculine avec un de sexe ratio Hommes/Femmes de 1,52.

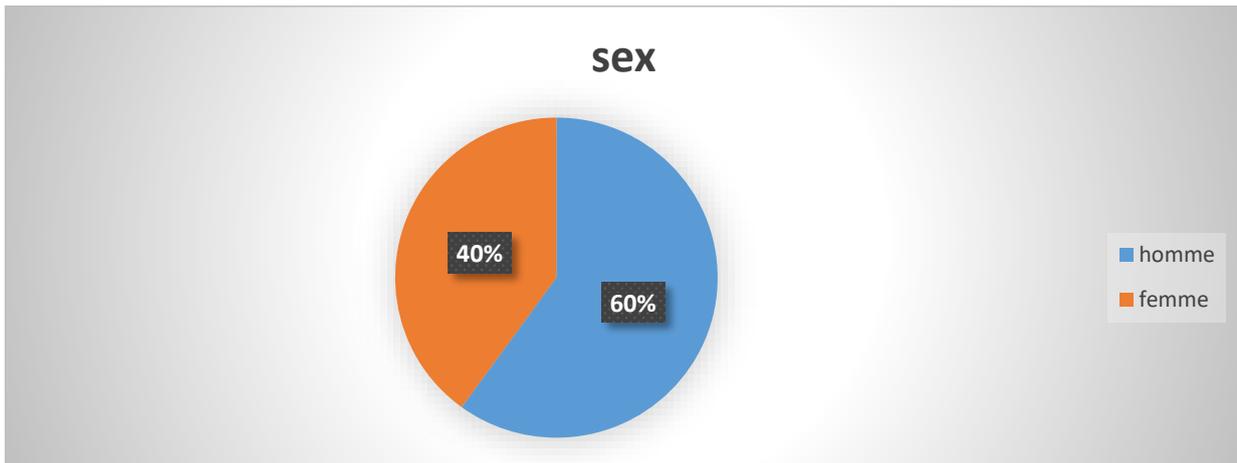


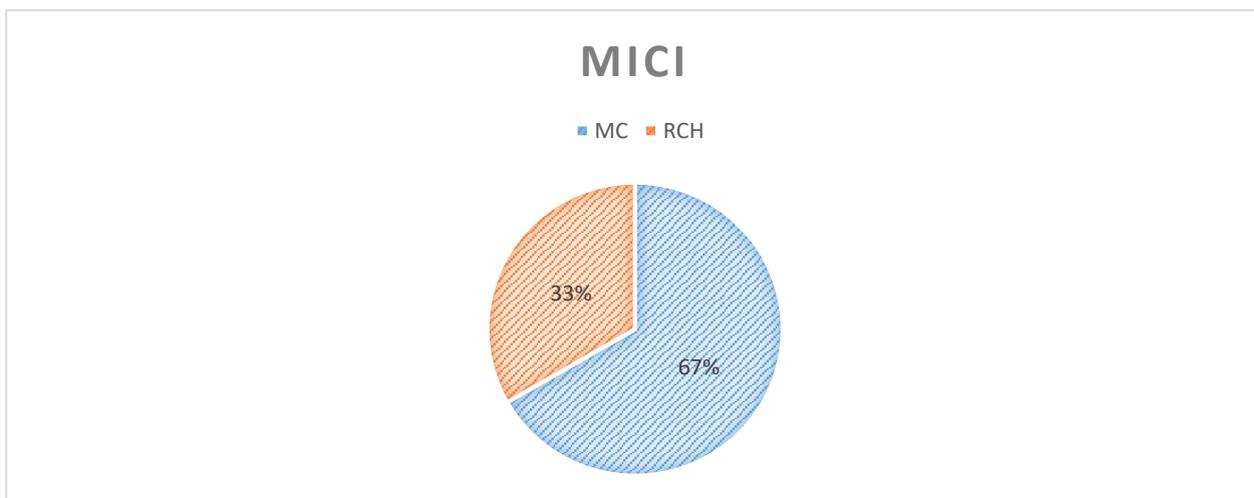
Figure 3: Pourcentage des patients porteurs de MICI en fonction du sexe

3.1 répartition selon le type de MICI

Dans notre série de 48 patients, la répartition selon le type de MICI est représentée comme suit :

- 32 patients sont atteints de la MC, soit 66,66 %.
- 16 patients sont atteints de la RCH, soit 33,33 %.

Nous notons ainsi que la MC est plus fréquente que la RCH.



2. Antécédents :

2.1. Antécédents familiaux :

D'après l'analyse des dossiers de patients, il a été révélé que 07 patients atteints de MICI ont une ou plusieurs personnes de leur entourage familial atteints de MICI, soit 14,5 % des patients.

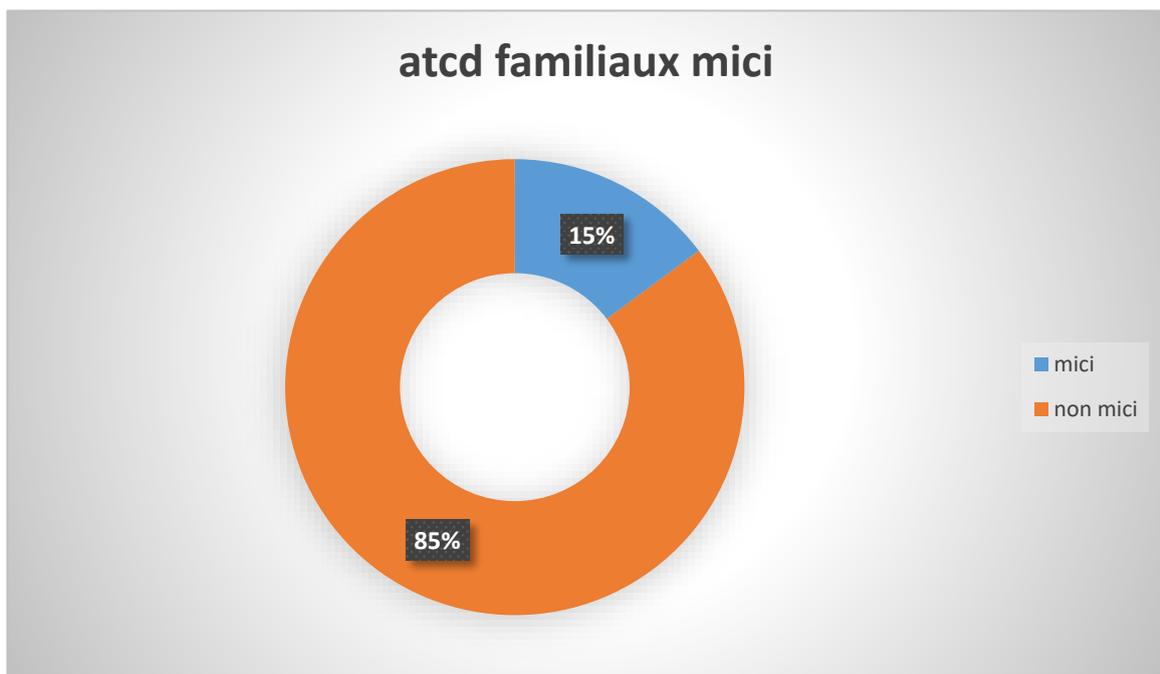


Figure 5: Antécédents familiaux chez les patients atteints de MICI.

2.2. Antécédents d'appendicectomie :

Six patients atteints de MICI soit 12,5 % ont des antécédents d'appendicectomie.

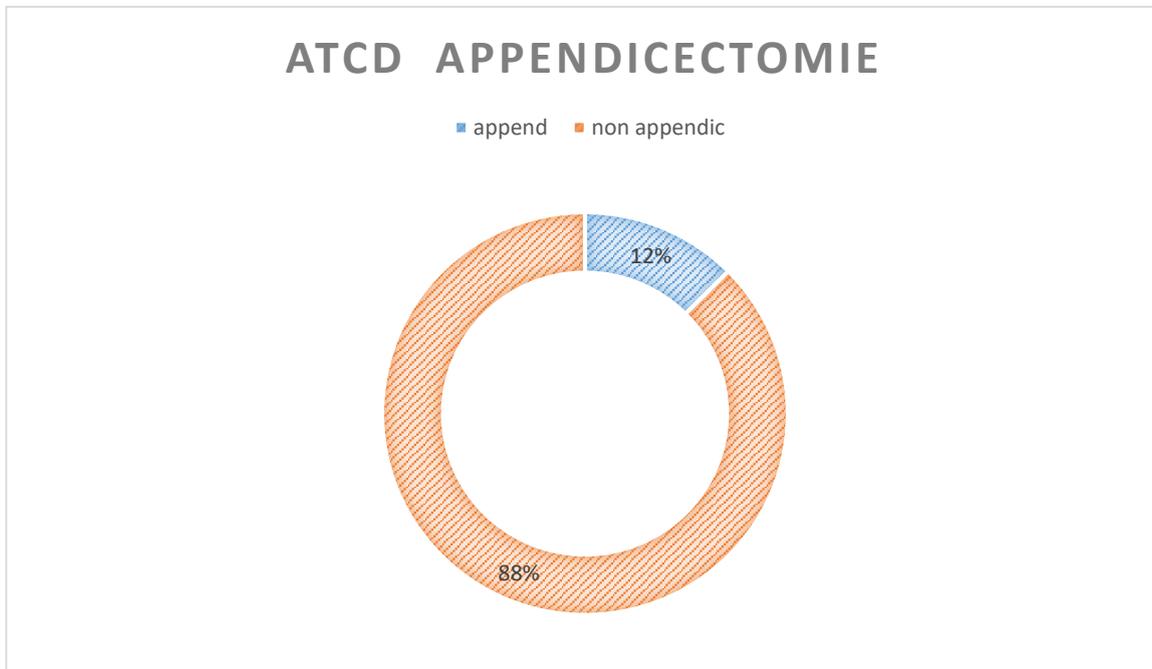


Figure 6: Antécédents d'appendicectomie des patients atteints de MICI.

2.3. Antécédents personnels :

Tableau 2: Répartition des patients selon les antécédents personnels.

Antécédents personnels	Nombre de patients	Pourcentage
Tabac	07	14,5%
Ethylisme	01	2%
Diabète	01	2%
Dysthyroïdie	01	2%
Tuberculose	02	4%
BPCO	01	2%
Cholécystectomie	03	6%
Epilepsie	01	2%

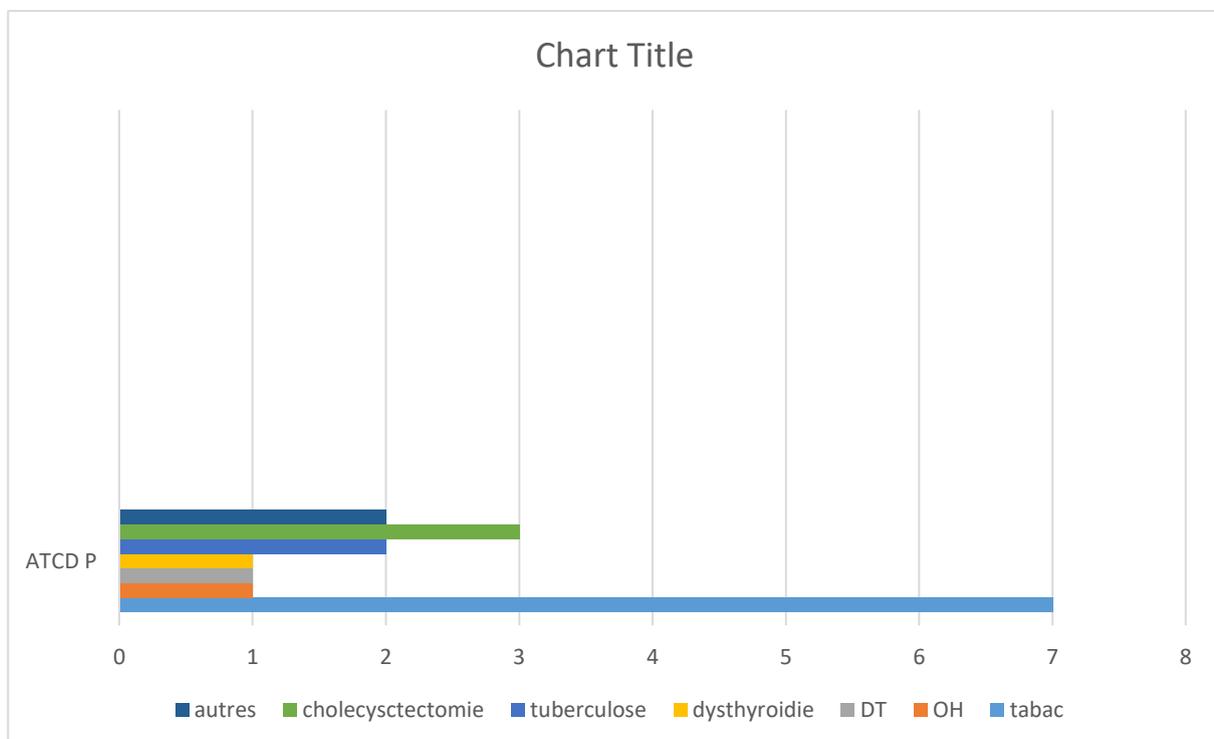


Figure 7: Répartition des patients selon leurs antécédents personnels.

3. Les données cliniques :

3.1. Répartition des patients selon le mode révélateur :

Dans notre série la Diarrhée chronique et les douleurs abdominales étaient les principaux de révélation .

Tableau 3: Répartition des patients selon le mode révélateur des MICI.

Mode révélateur	Fréquence	Pourcentage
Diarrhée chronique	39	81 %
Douleur abdominale	09	18,5 %
Rectorragie	19	39,5 %
Vomissement :	02	4 %
Syndrome dysentérique	08	16,66 %
Syndrome de Koenig	10	20,8 %
Occlusion	02	4 %
Péritonite	02	4 %

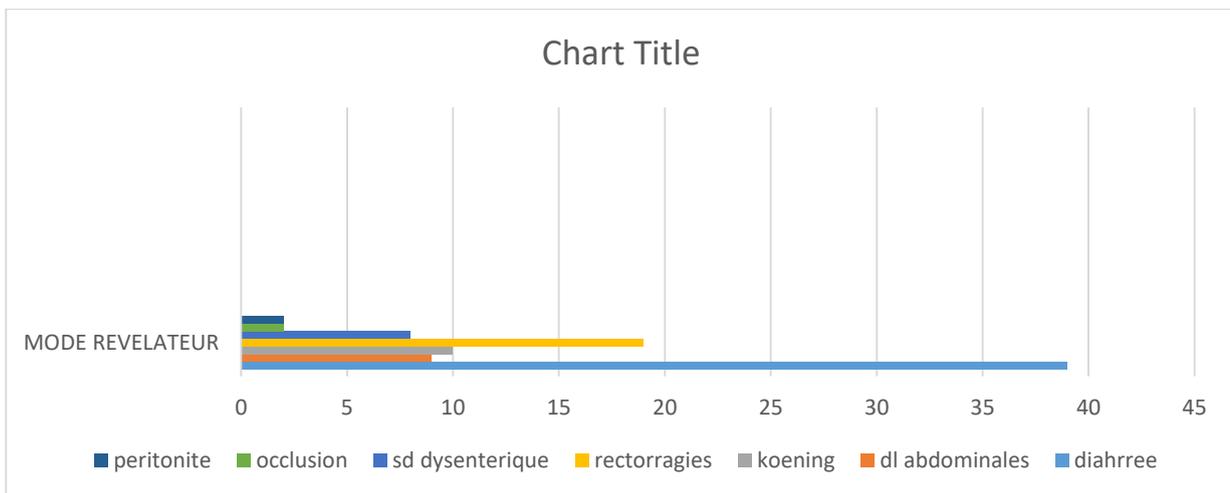


Figure 8: Répartition des patients selon le mode révélateur.

Tableau 4: Répartition des patients selon le mode de révélation de la MC et de la RCH.

Mode révélateur	MC	RCH
Diarrhée chronique	13	16
Douleur abdominale	05	04
Rectorragie	03	16
Vomissement :	02	0
Syndrome dysentérique	0	08
Syndrome de Koenig	10	0
Occlusion	02	0
Péritonite	02	0

3.2. Manifestations extra-digestives :

Dans notre série, 08 patients sur 48 (16,66 %) ont présenté des signes extra-digestifs :

- 06 patients ont présenté des signes articulaires au moment des poussées, avec confirmation de diagnostic d'une SPA.
- Un patient a présenté des signes oculaires.
- Un patient a présenté une csp .

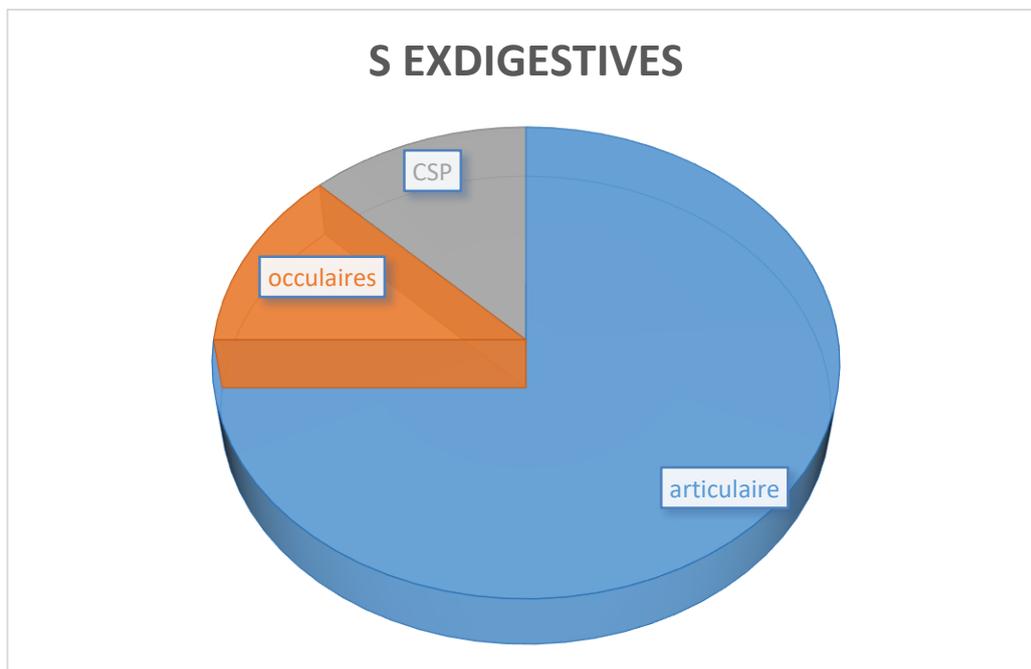


Figure 9: Répartition des patients selon les manifestations extra-digestives.

4. Les données paracliniques :

4.1. Biologie :

4.1.1. Syndrome inflammatoire :

Tableau 5: Répartition des patients présentant un syndrome inflammatoire.

Syndrome inflammatoire	NFS	Hyperleucocytose	17	35%
		Globules blancs	Taux normal	31
	CRP	Elevée	30	62%
		Normale	18	48%
	VS	Elevée	28	58%
		Normale	20	42%

Dans notre étude, 62 % des patients ont présenté un syndrome inflammatoire au moment du diagnostic.

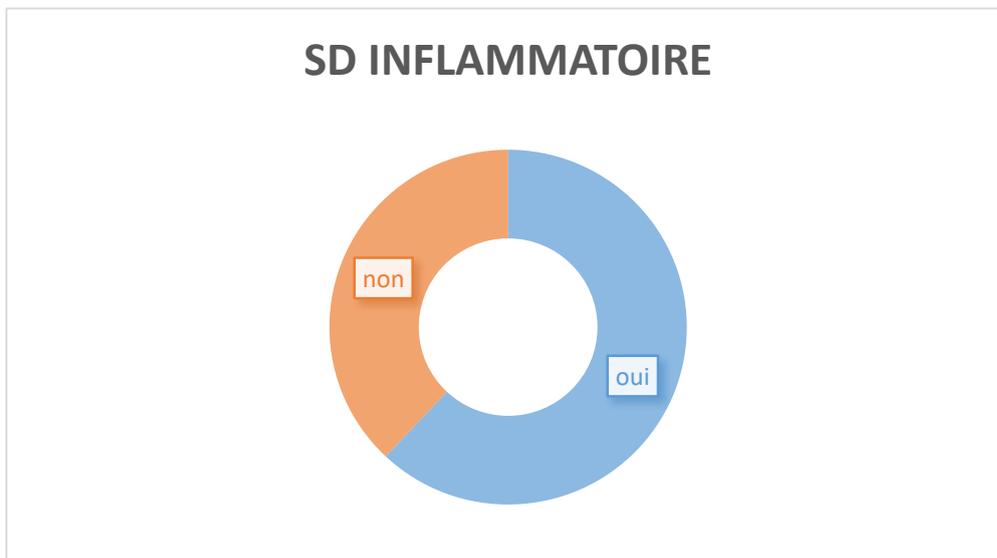


Figure 10: Répartition selon la présence d'un syndrome inflammatoire au moment du diagnostic chez les patients atteints de notre étude.

Nous avons recensé dans notre série 24 cas parmi les patients atteints de MC, et 06 cas parmi les patients atteints de RCH.

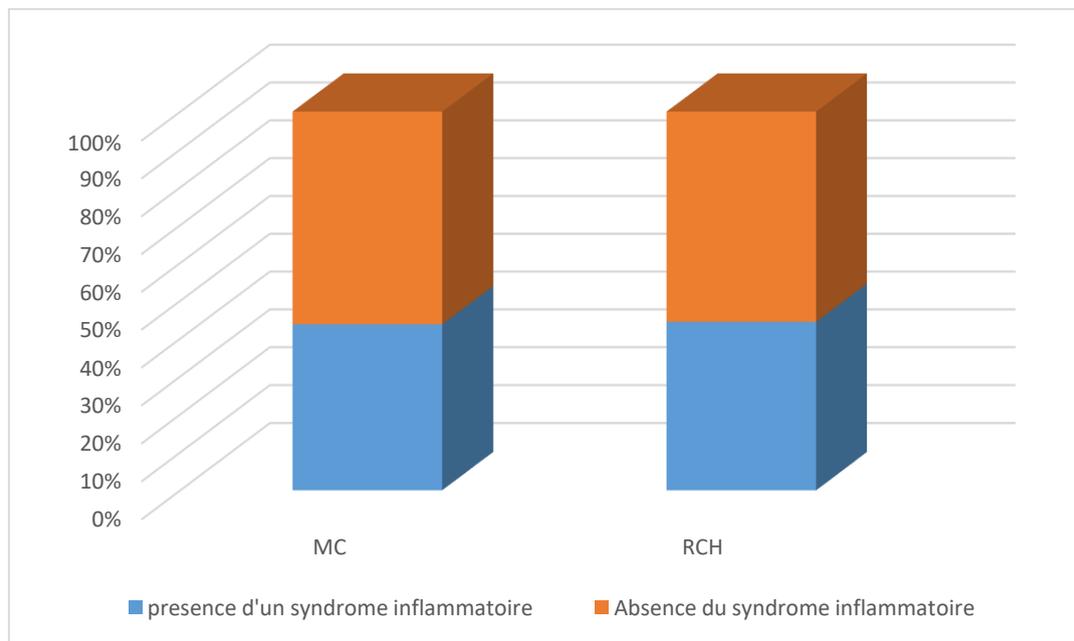


Figure 11: Comparaison de la fréquence du syndrome inflammatoire chez les malades atteints de RCH et de MC de notre série.

4.1.2. Syndrome anémique / Hypoalbuminémie :

Dans notre étude :

- 17 patients, soit 35% ont présenté un syndrome anémique :
 - 12/32 ayant une MC, soit 37,5 % des patients atteints de MC de notre série.
 - 05/16 ayant une RCH, soit 31,2 % des patients atteints de RCH de notre série.
- 05 patients, soit 10 % ont présenté une hypoalbuminémie dont 04 ayant une MC, ce qui représente 12,5 % des patients atteints de MC.

Tableau 6: Répartition des patients selon l'hypoalbuminémie/ syndrome anémique.

Syndrome anémique	Oui	17
	Non	31
Taux d'albumine	Hypoalbuminémie	05
	Taux normal	43

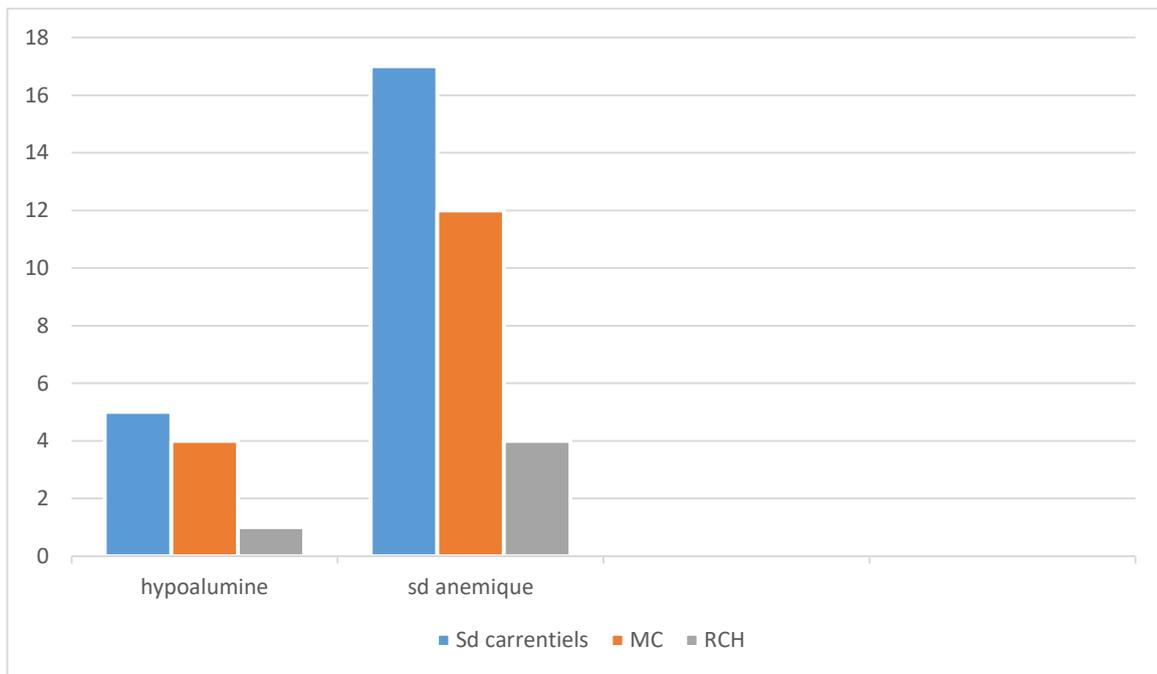


Figure 12: Répartition selon la présence d'un syndrome anémique/ hypoalbuminémie chez les patients atteints de notre série.

	MC	RCH
Anémie présente	25 %	44,40 %
■ Anémie absente	75 %	55,60 %

Figure 13: Comparaison de la fréquence du syndrome anémique entre les patients ayant une MC et une RCH dans notre étude.

4.2. Endoscopie

100% des patients de notre série ont bénéficié d'une endoscopie digestive basse.

4.2.1. Répartition des patients selon la topographie des lésions

4.2.1.1. RCH

Chez les patients atteints de RCH dans notre étude, nous rapportons la présence :

- D'une pancolite chez 08 patients, soit 50 % des cas.
- D'une localisation colique gauche chez 08 patients, soit 50 % des cas.

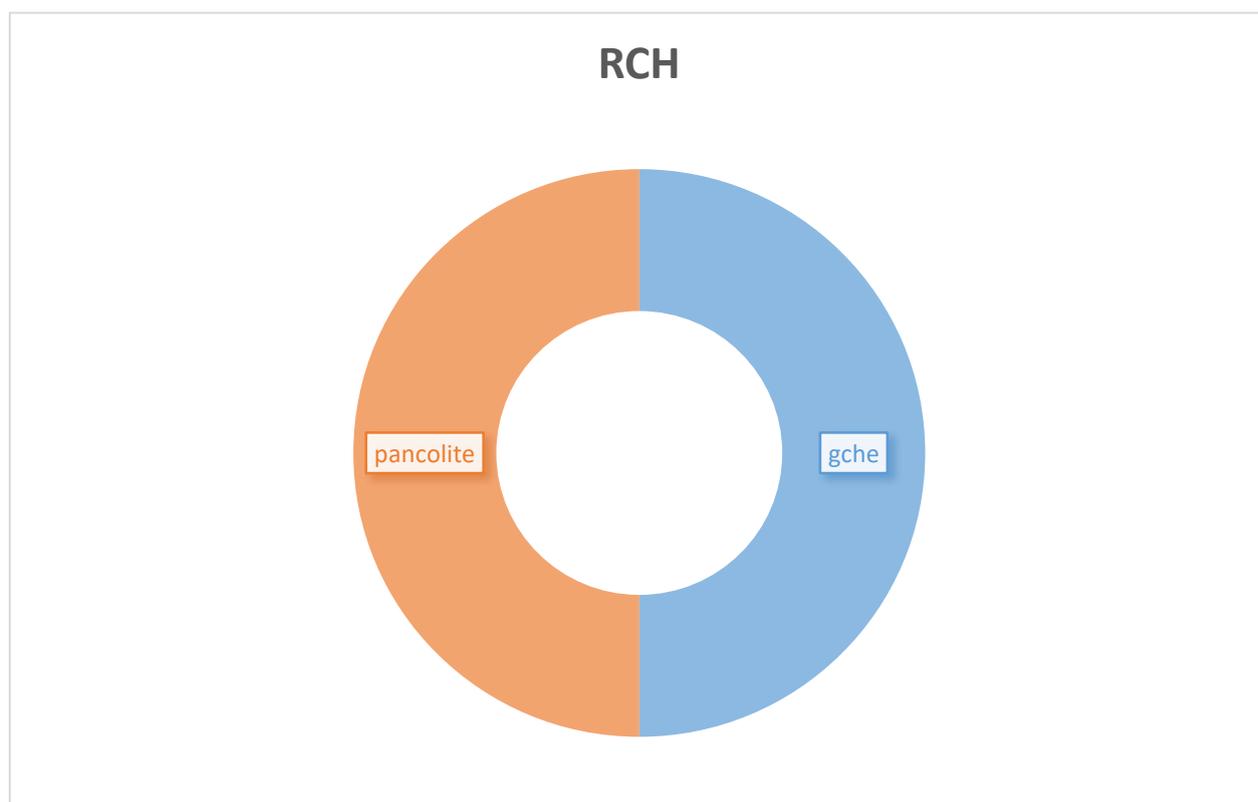


Figure 14: Répartition des patients selon la localisation de la RCH

4.2.1.2. MC

4.2.1.2.1. Topographie des lésions

Dans notre série, nous avons recensé chez les patients atteints de MC 01 cas d'atteinte colique isolée, 18 cas d'atteinte iléale et 13 cas de localisation iléo-colique.

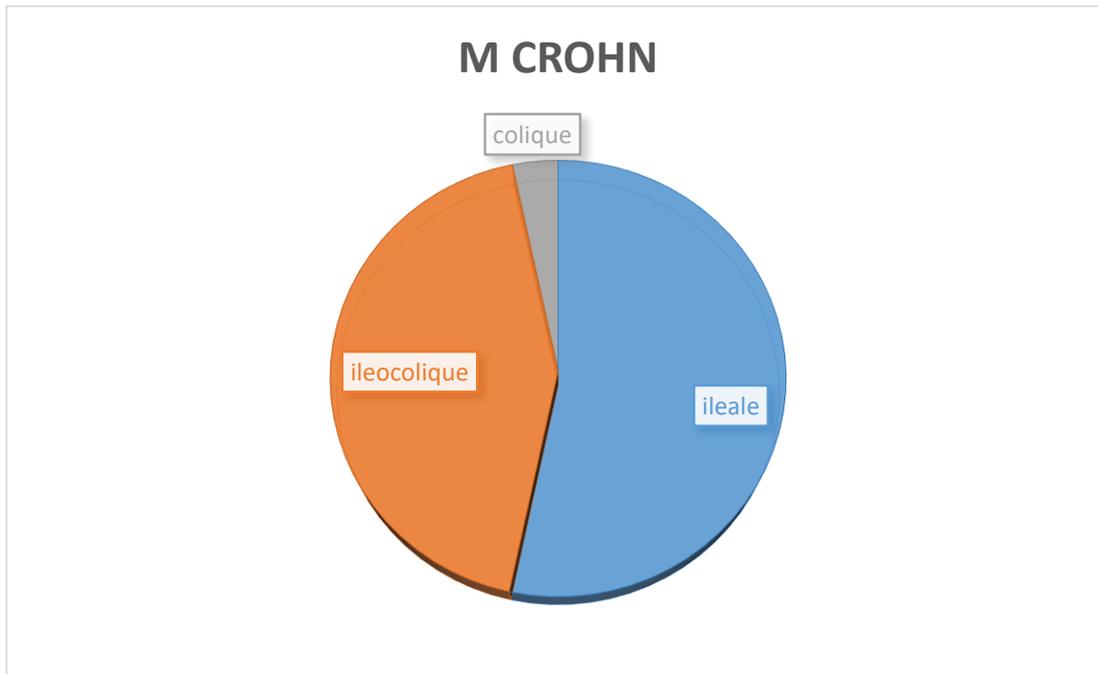


Figure 15: Topographie lésionnelle des patients atteints de MC dans notre étude.

4.2.1.2.2. Phénotype de la MC

Dans notre série les phénotypes fistulisation et inflammatoire sont les plus fréquents.

Tableau 7: Répartition des patients selon les phénotypes de MC présents.

	Phénotype Inflammatoire		Phénotype fistulisant		Phénotype sténosant		Phénotype Sténosant, fistulisant	
	Cas	%	Cas	%	Cas	%	Cas	%
Notre série	11	34,3 %	15	46,8 %	3	9,3%	4	12.5%

5. Traitement :

5.1. Stratégie thérapeutique

la stratégie Top-Down (8 %), les 2 patients ont été mis sous Infliximab car ils présentaient une colite sévère. Tandis que les 44 restants ont bénéficié de la stratégie Step-Up, soit 92 % des cas.

5.2. Traitements pris avant la biothérapie

13 patients ont déjà reçu un traitement à base de dérivés salicylés, soit 27 %.

12 patients ont déjà reçu une corticothérapie, soit 25 %.

25 patients étaient sous immunosuppresseurs, soit 52 %. Parmi les 25 patients 04 étaient sous méthotrexate (16 %), et 21 étaient sous azathioprine (84 %).

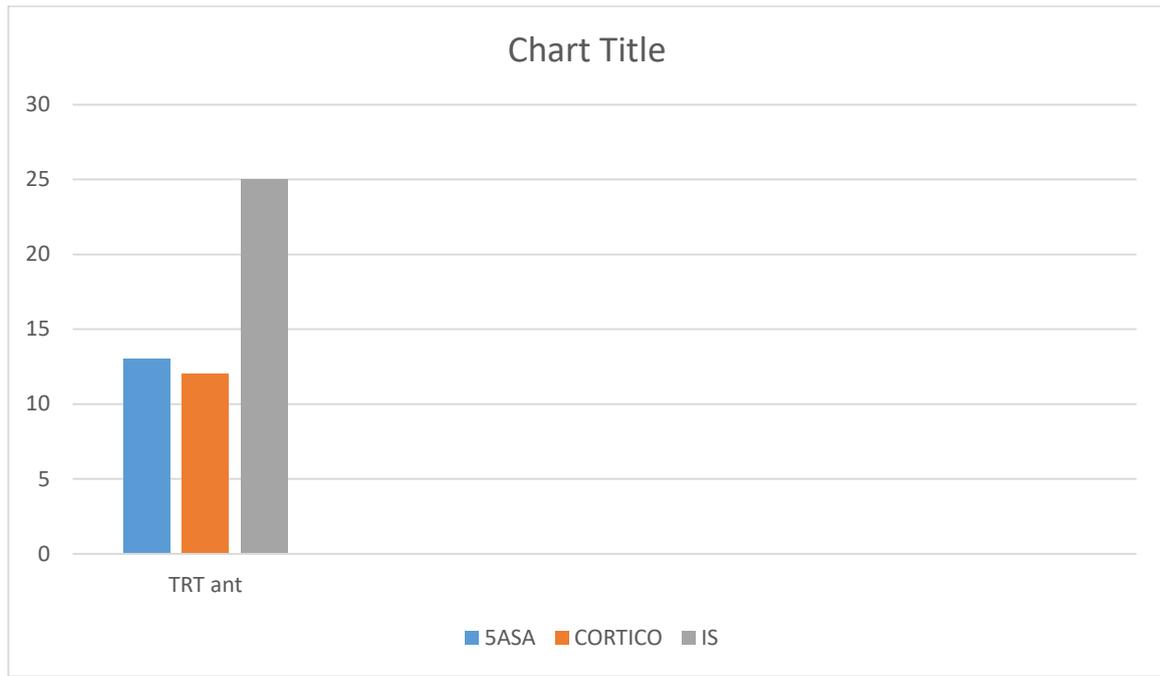


Figure 16: Répartition des patients selon le traitement en première intention

5.3. Bilan pré-thérapeutique :

Dans notre étude, 100% des patients ont bénéficiés d'un bilan pré anti-TNF α avant l'administration de la biothérapie, à savoir :

- Sérologies virales : VIH, VHC, VHB
- Soins dentaires.
- Radiographie du thorax.
- Dosage de quantiferon.

Le bilan pré-thérapeutique a objectivé la présence de 05 cas de quantiferon positif (9,5 %), imposant la mise sous traitement anti-bacillaire pendant 03 semaines.

5.4. Répartition des patients selon les indications a la biotherapie :

Les principales indications de la biothérapie chez nos patients étaient l'échec d'un traitement immunosuppresseur et l'intolérance à un traitement immunosuppresseur .

Tableau 8: Répartition des patients selon les indications aux a la biothérapie.

		Fréquence	Pourcentage	
En première intention	Colite sévère	4	8%	
	Crohn compliquée	9	19 %	
En deuxième intention	Echec des IS	19	40 %	
	Effets secondaires majeurs aux IS	6	12,5%	
	Effets secondaires des corticoïdes	Cortico-résistance	4	8%
		Cortico-dépendance	2	4%
Total		48	100%	

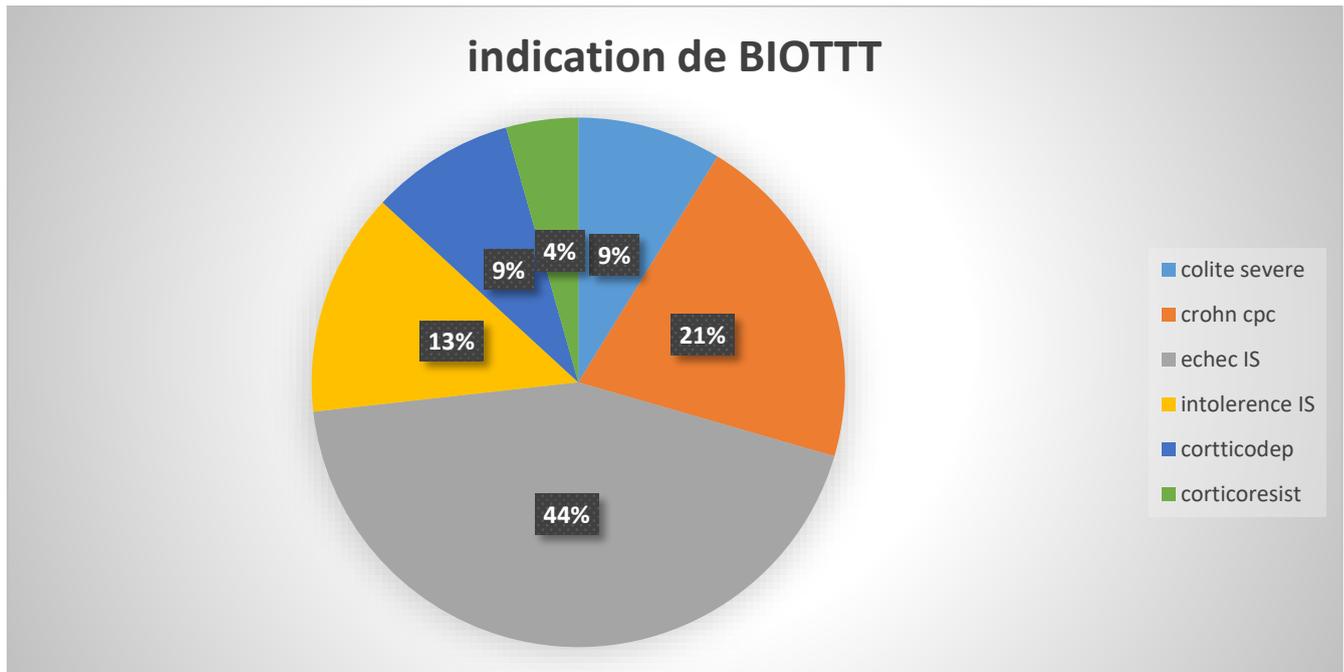


Figure 17: Répartition des patients selon les indications a la biotherapie

5.5. Répartition des patients selon la biothérapie utilisée.

Dans notre série, nous notons que sur 48 patients, 12 ont reçu Adalimumab, 34 ont reçu l'Infliximab (Remicade) un seul patient sous Ustekinumab et un seul patient a été mis sous Golimumab.

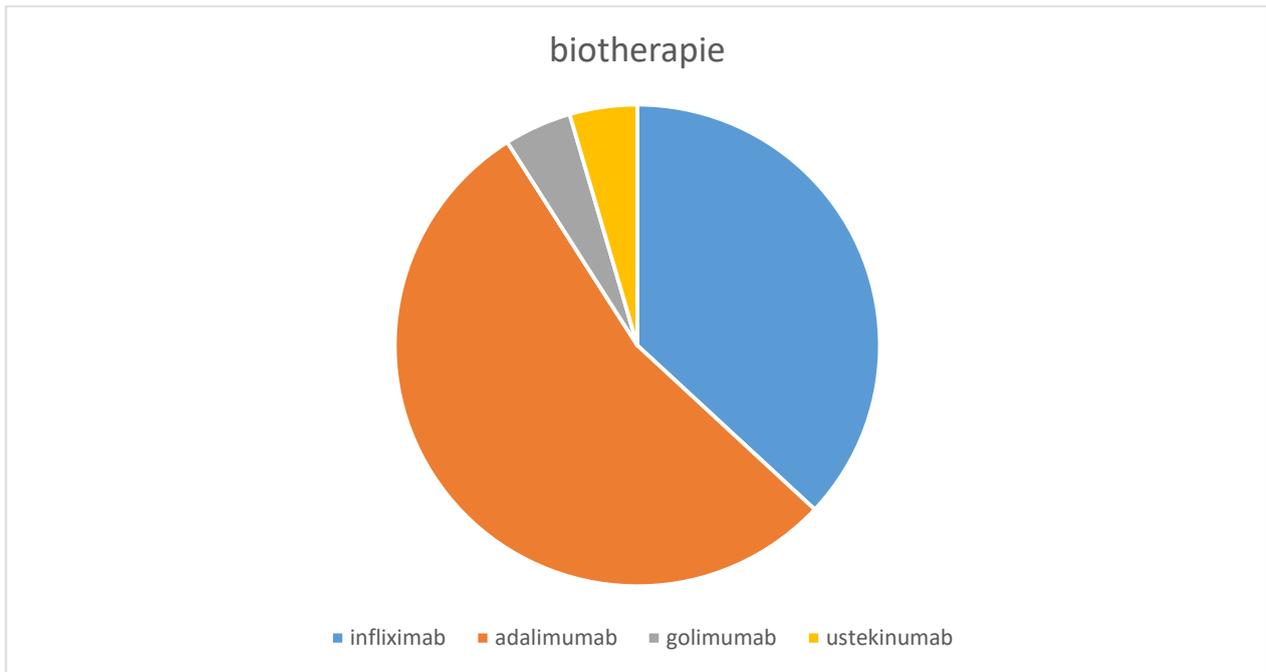


Figure 18: Répartition des patients selon la biothérapie utilisée.

5.6 Répartition des patients selon l'utilisation d'une monothérapie ou combo-thérapie

Nous notons que 14 de nos patients ont été mis sous monothérapie et 34 sous combo-thérapie.

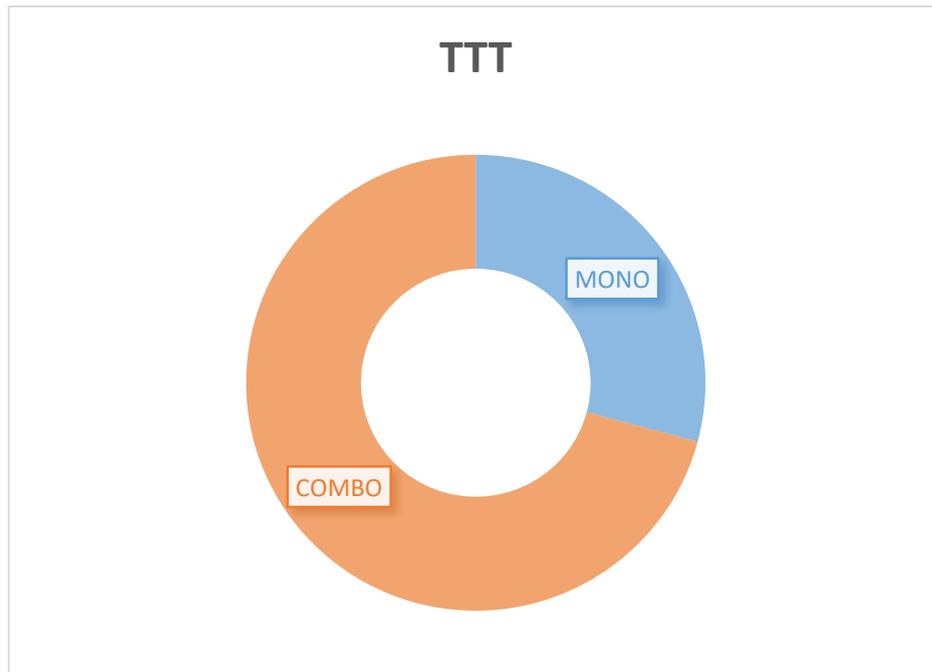


Figure 19: Répartition des patients selon le type de thérapie reçu.

5.6 Répartition des patients selon les effets secondaires du traitement par Anti TNF α :

5.6.1 Effets secondaires majeurs :

Dans notre série, 06 patients ont présenté des effets secondaires majeurs, soit 12,5 % des cas. Nous avons recensé 5 cas de tuberculose (10 %) dont 4 pulmonaire 1 pleurale et 1 péritonéale, imposant l'arrêt temporaire du traitement et un cas (2%) de thrombopénie sévère avec choc anaphylactique imposant l'arrêt définitif de l'Infliximab.

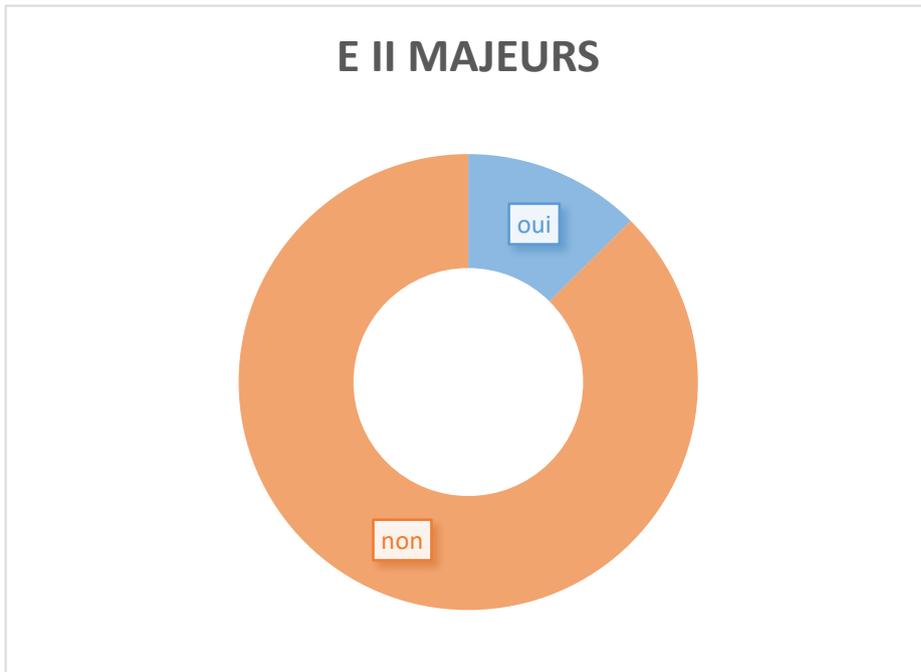


Figure 20: Répartition des patients selon l'apparition d'effets secondaires majeurs.

Les effets secondaires mineurs sont apparus chez 10 de nos patients soit 20% avec parfois plus d'un effet secondaire chez le même patient :

Tableau 9: Répartition des patients selon les effets secondaires mineurs de la biothérapie.

ES mineurs	Fréquence	Pourcentage
Anémie	1	2%
Douleurs articulaires	2	4%
Céphalées	4	08%
Vertige	2	04%
Allergie	2	04%

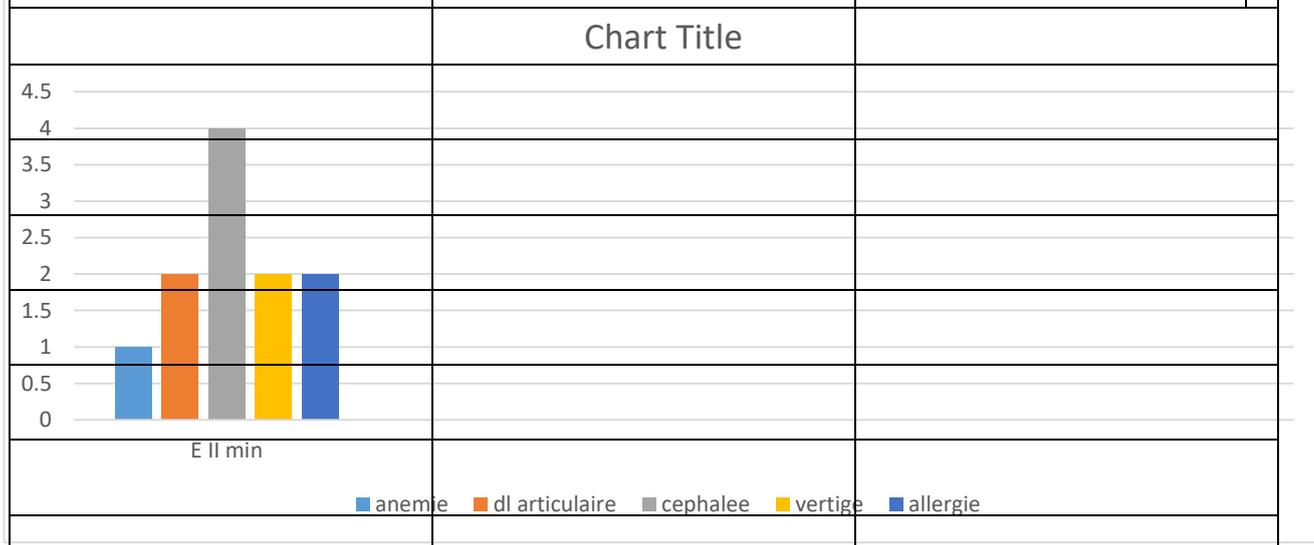


Figure 21: Répartition selon les effets secondaires mineurs des patients

5.6.1 Evolution sous biothérapie

Dans notre série, 35 patients (72 %) ont eu une bonne réponse au traitement.

05 patients (10 %) ont nécessité une optimisation thérapeutique.

Un échec de l'anti-TNF α utilisé a été constaté chez 5 patients (10 %), ce qui a abouti au changement d'anti-TNF α (Switch). Parmi ces patients 4 étaient sous Adalimumab et un seul était sous Infliximab.

Un patient (2 %) a développé une thrombopénie sévère avec choc anaphylactique imposant l'arrêt définitif de l'Infliximab.

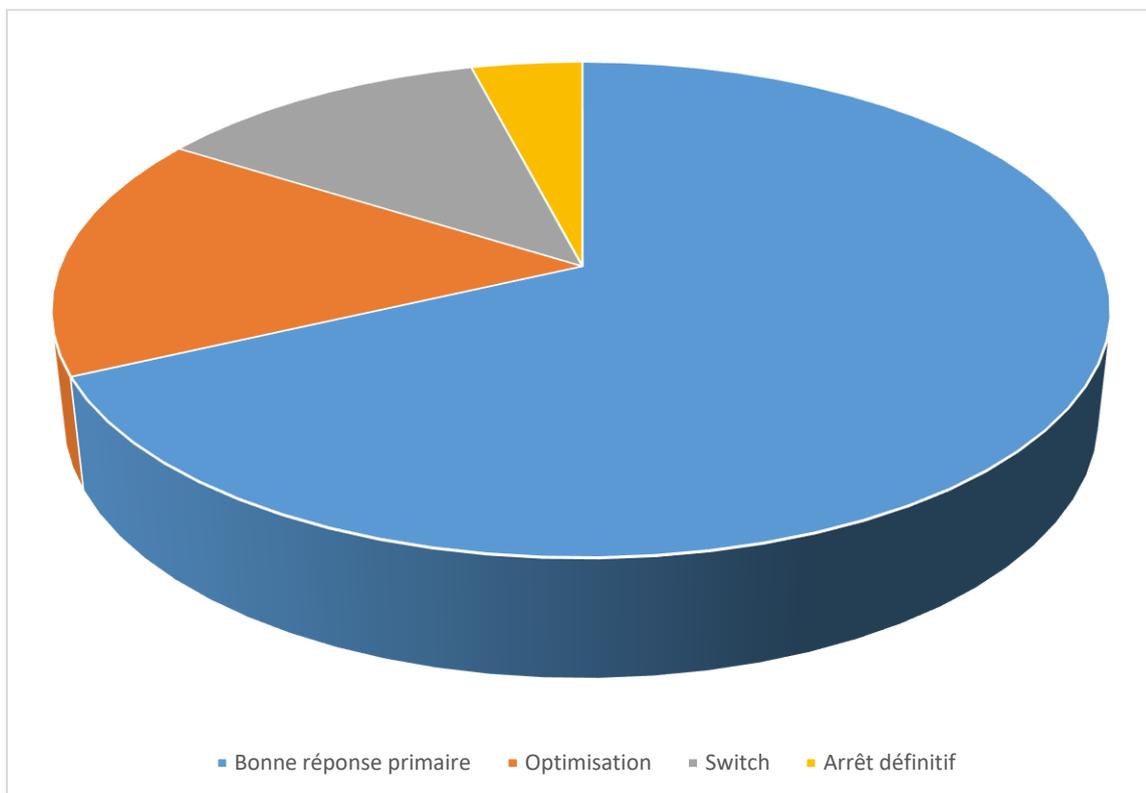


Figure 22: Répartition des patients selon la réponse à la biothérapie.

5.6.1.1 Evolution clinique et biologique

Une évolution clinique et biologique favorable a été constaté chez 35 patients après la troisième cure (72 %), par l'amélioration de la qualité de vie, la diminution des symptômes, et par disparition du syndrome inflammatoire. Tandis que chez les sept patients qui ont nécessité un changement d'anti-TNF α ou une optimisation de traitement, l'amélioration clinique et biologique n'a été obtenue qu'après la quatrième cure (96%).

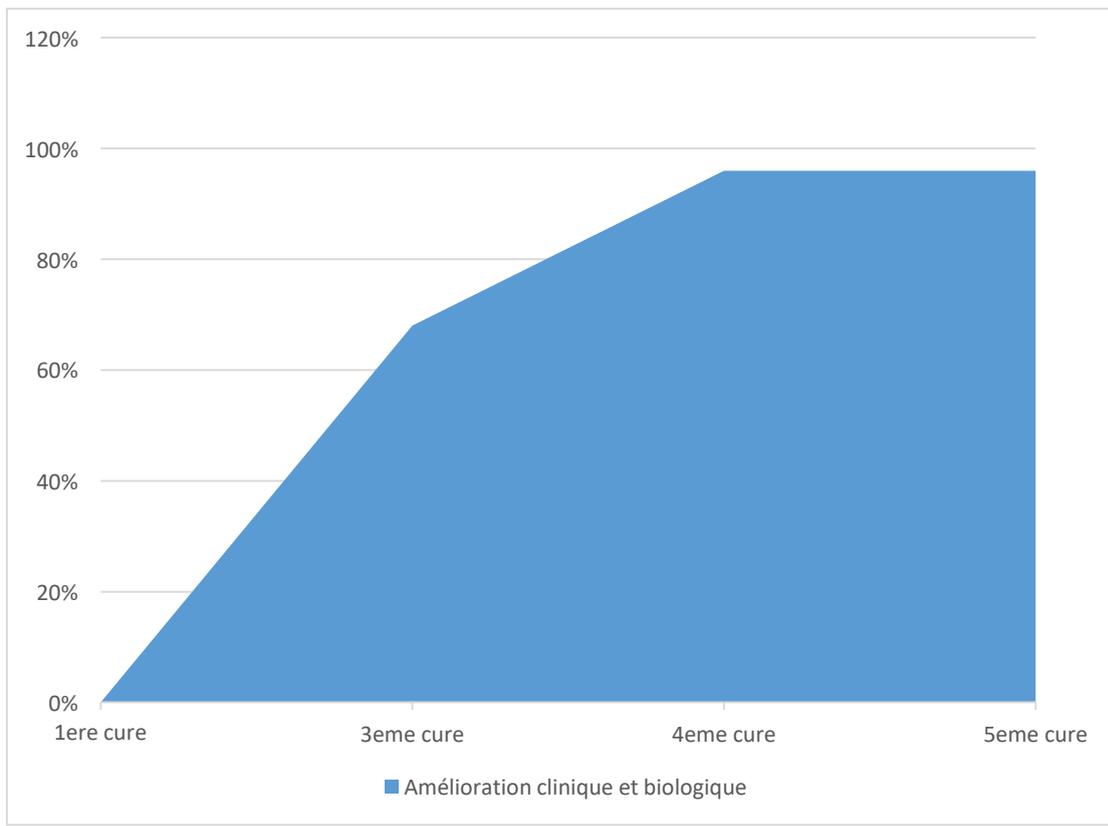


Figure 23: Répartition des malades de notre série selon l'évolution clinique et biologique.

5.6.1.2 Evolution endoscopique

Le contrôle de l'évolution endoscopique chez les patients de notre étude est effectué au bout de six mois de traitement par biothérapie.

Dans notre étude la régression ou stabilisation des lésions endoscopiques a été observé chez 37 patients, soit 77 % et cela après six mois de traitement.

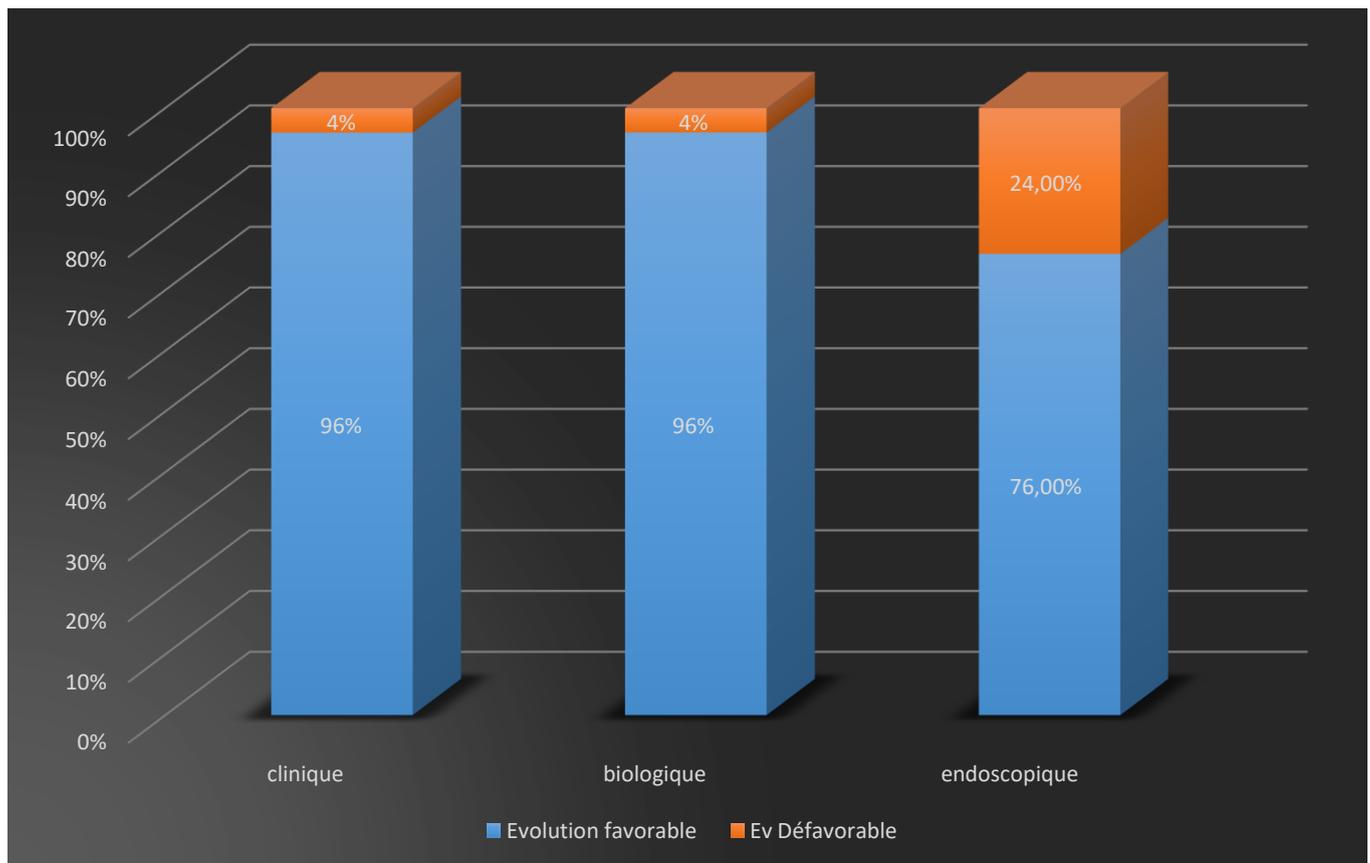


Figure 24: Evolution de la maladie chez des patients mis sous biothérapie

5.6.2 Recours à la chirurgie

Dans notre série, 7 patients ont été opérés, soit 14 % des cas. 85 % des malades opérés avaient une MC et 15% une RCH.

Pour les malades atteints de la maladie de Crohn les indications de la chirurgie étaient une occlusion dans 58 % des cas (4 cas), un abcès dans 28 % des cas (2 seul cas) et une fistule entero-vésicale 14 % des cas (un seul cas). Tandis que pour les patients atteints de RCH de notre série, nous avons eu recours à la chirurgie dans 15 % des cas suite à l'échec (un cas) ou l'intolérance aux anti-TNF α (un cas).

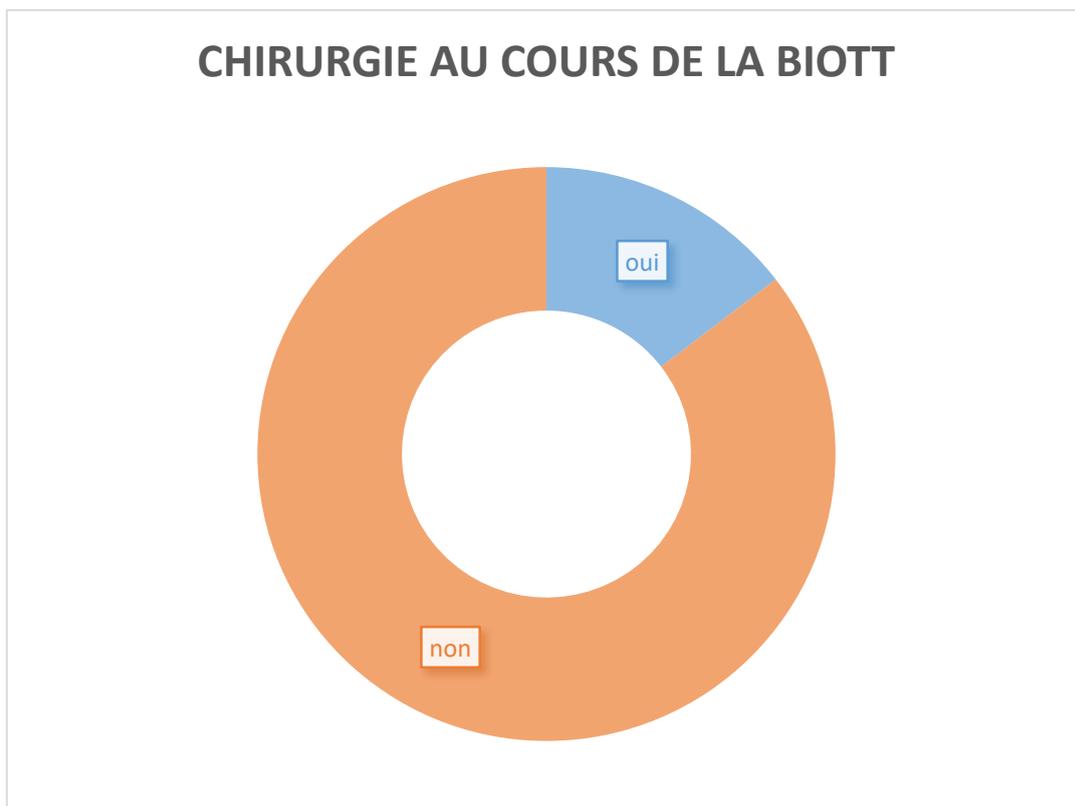


Figure 25: Fréquence des malades opérés dans notre série

DISCUSSION

1. Historique des MICI - Epidémiologie

1.1. Historique des MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont un groupe de pathologies au nombre de deux : maladie de Crohn (MC), et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH). Cependant chez 15 % des patients, la symptomatologie ne permet pas de trancher entre RCH ou MC, il s'agit d'une colite indéterminée.¹

En effet, c'est en 1875 que Wilks et Morson décrivent pour la première fois les caractéristiques anatomocliniques de la RCH et lui donnent le nom de colite ulcérate. Mais ce n'est qu'en 1895 que Hale White en détermine le cadre nosologique.

Concernant la maladie de Crohn, Mosschowitz et Wilensky furent respectivement en 1923 et 1927, les premiers à la décrire comme étant un « Granulome non spécifique de l'intestin grêle », qui sera par la suite considérée comme une condition médicale lors de sa description par le Dr Crohn, le Dr Leon Ginzburg et le Dr Gordon D. Oppenheimer en 1932 sous le nom d'iléite terminale. Finalement, elle prendra le nom du gastro-entérologue Dr Burrill B. Crohn.²

Malgré l'ancienneté de cette maladie, ce n'est que récemment que des études épidémiologiques ont été réalisées vu l'augmentation significative de son incidence. A titre d'illustration, la France entre 1988-2014 a recensé près de 19266 nouveaux cas de MICI dont 59% atteints de MC, 37% atteints de RCH et 4% restent indéterminés.

1.2. Incidence

D'autant plus, l'incidence de la MC est passée de 5.3/100000 habitants entre 1988-1990 à 7.6/100000 habitants entre 2012-2014, en parallèle l'incidence de la RCH est restée stable. Ces taux sont encore plus importants chez les adolescents entre 10 et 16 ans, puisque nous avons constaté que la MC a augmenté de 126% et la RCH

a augmenté de 156% durant la même période de l'étude.

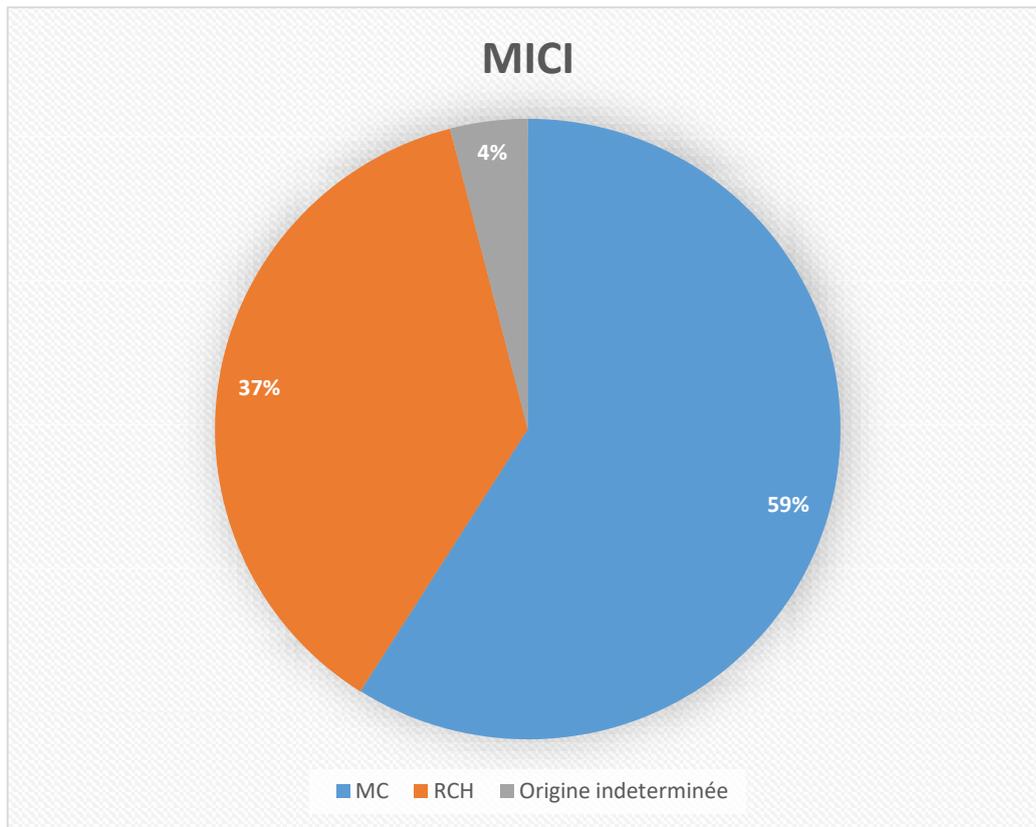


Figure 26: L'incidence de survenue des MICI entre 1988 et 2014 en France.³

✚ Troillard et al.⁴ rapportent que 66,5% des patients atteints de MICI ont la maladie de Crohn, 30,1% ont la RCH et enfin les 3,4% ont une colite indéterminée, ce qui se rapproche des résultats trouvés dans notre série, ainsi que ceux des études menées par Arcos–Machancoses et al.⁵ et par C. Melchior.⁶

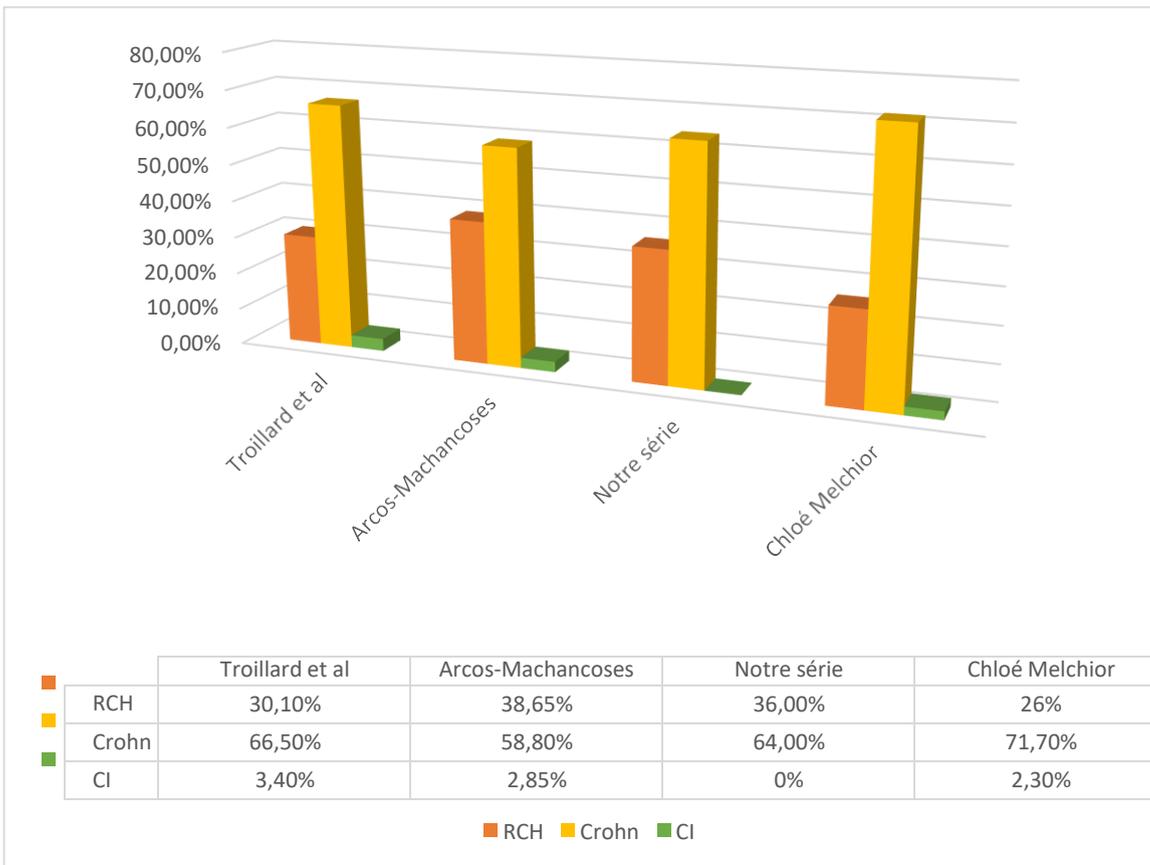


Figure 27: Comparaison de la fréquence de la RCH, la MC et la CI entre notre série et d'autres études

1.3. Répartition des MICI selon l'âge

La MC touche principalement les sujets jeunes avec un pic de diagnostic entre 15 et 35 ans. Concernant la RCH, elle apparaît essentiellement entre 30 et 40 ans, avec un second pic vers 60–70 ans.⁷



M. T. Defretin et al.⁸ ont rapporté un âge moyen au moment du diagnostic pour la MC de 24 ans, et pour la RCH de 30 ans. Une moyenne plus élevée a été rapportée par Djilali et al.⁹ et qui était de 34,9 ans pour la MC. Tandis que Troillard et al. ont décrit dans leurs études un âge moyen des patients atteints de MC de 27,6 ans, et celui des patients atteints de RCH de 30,7 ans.

- ✚ Dans notre série, l'âge moyen diagnostique pour les patients atteints de la maladie de Crohn est de 29,31 ans, rejoignant ainsi les données de l'étude faite par Djilali et al. Alors que celui de la RCH est légèrement plus élevé que les données de la littérature, étant de 32,68 ans.
- ✚ Un pic de fréquence entre 31 – 40 ans a été observé dans notre étude ce qui est plus élevé que les données de la littérature. Avec des extrêmes allant de 16 ans à 68 ans, et un écart-type de +/- 09,9 ans.

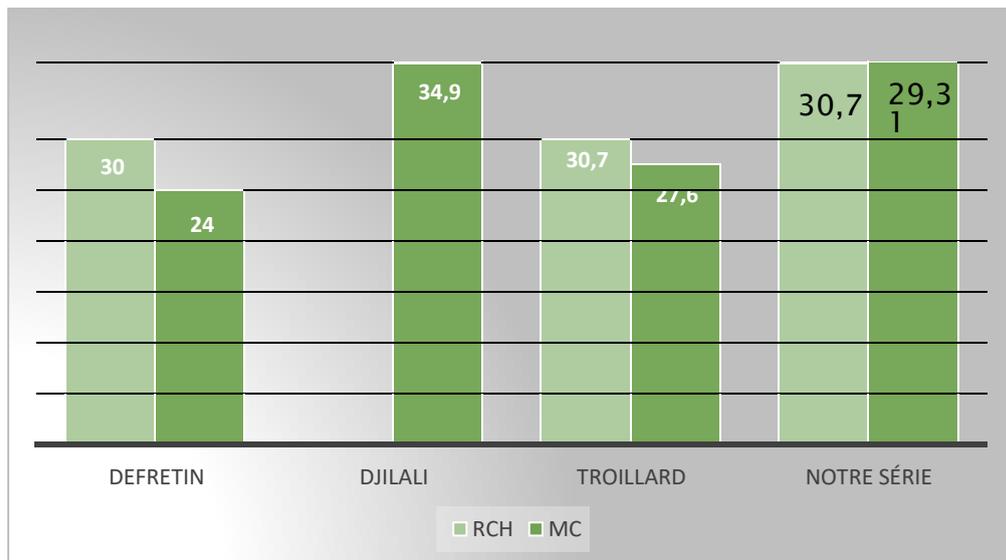


Figure 28: Moyenne d'âge de notre série en comparaison avec d'autres séries.

1.4. Répartition des MICI selon le sexe

Les MICI sont légèrement plus fréquentes chez les hommes avec un sexe-ratio (H/F) de 1,43 pour la MC et de 1,04 pour la RCH selon les résultats de l'étude menée par l'observatoire national français des MICI.⁷

✚ Cependant, trois autres travaux réalisés par Djilali et al., Troillard et al., et Defretin et al. ont rapporté respectivement un sexe-ratio de 0.66, 0.88, et 0.87.

✚ Les résultats de notre étude rapportent une légère prédominance masculine avec un sexe-ratio à 1,52 se discordant ainsi avec les données de la littérature.

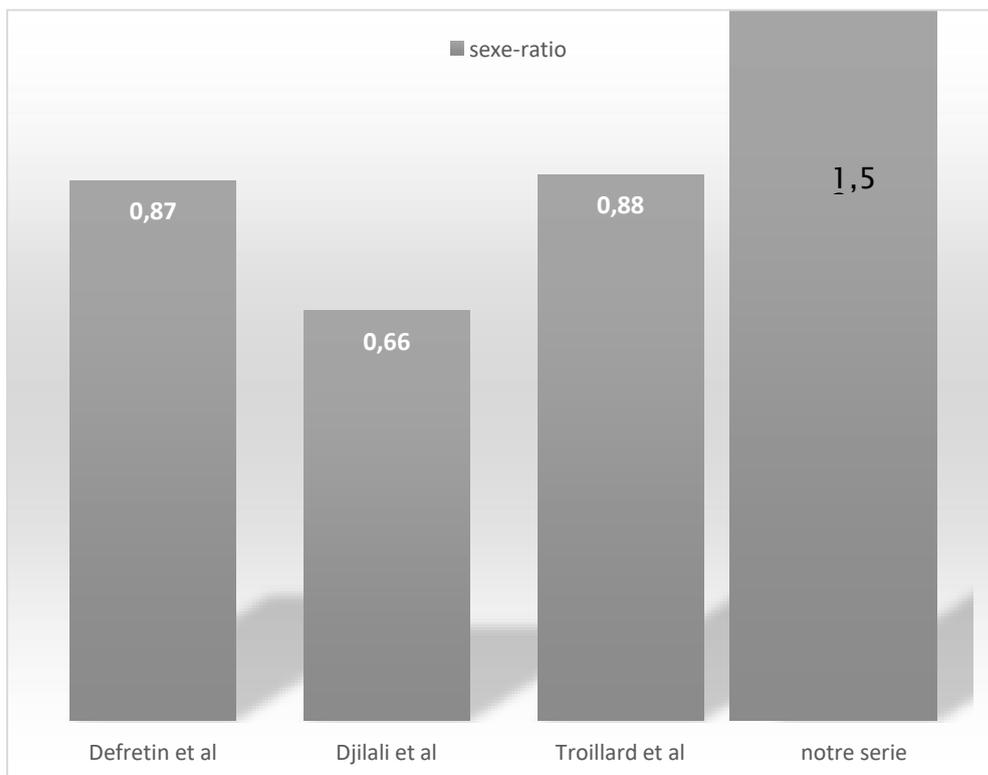


Figure 29: Sexe - ratio retrouvé dans notre étude en comparaison aux résultats d'autres études.

2. Physiopathologie des MICI

Les MICI se caractérisent par une inflammation chronique de la muqueuse du

tube digestif conduisant à des troubles gastro-intestinaux. L'évolution de ces pathologies est caractérisée par l'alternance de périodes de poussées ou phases symptomatiques, et périodes de rémissions ou phases asymptomatiques.

L'exposition d'un individu génétiquement prédisposé à plusieurs facteurs de risque induit une augmentation de la perméabilité intestinale, ce qui facilite le passage de molécules étrangères à l'intérieur de la paroi intestinale, conduisant ainsi à une suractivation non contrôlée de la réponse inflammatoire par une production déraisonnée de protéines de l'inflammation.

2.1. Maladie de Crohn

Le processus inflammatoire dans la MC est caractérisé par une inflammation granulomateuse transmurale, asymétrique et segmentaire, pouvant atteindre tout le tube digestif, de la bouche à l'anus, avec des zones de discontinuité. Nous constatons une nette prédominance des lésions au niveau de l'iléon et du côlon. Cependant la répartition des lésions entre ces localisations reste relativement homogène : iléon terminal (30 %), forme colique pure (30 %) et iléo-colique (40%).¹⁰

La forme ano-périnéale, retrouvée chez moins d'un quart des patients lors du diagnostic, s'observe dans près de la moitié des cas avec l'évolution de la maladie.

L'analyse histopathologique des lésions révèle la présence d'un granulome inflammatoire, qui est absent dans la rectocolite ulcéro-hémorragique.

L'inflammation englobe l'ensemble des plans anatomiques, ganglions lymphatiques locaux y compris.

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie une altération graduelle du tube digestif va s'installer, avec épaissement de la paroi intestinale et la diminution du

diamètre de la lumière intestinale conduisent à des sténoses pouvant aller jusqu'au stade de l'occlusion. Cet épaissement du mésentère sous la forme de doigts de gant est caractéristique.

À un stade avancé, une ulcération initialement contenue à la muqueuse, atteindra la sous-muqueuse, puis à la musculuse. Ce qui va aboutir à la formation de fissures pariétales, voire des fistules gagnant divers organes adjacents (Côlon, péritoine, vessie, vagin...) et abouchant parfois à la paroi abdominale. Cette forme de maladie de Crohn est dite "fistulisante".

La maladie de Crohn peut être "localisée" quand le segment d'iléon atteint mesure moins de 30cm. À l'inverse, elle est dite "expansive" lorsque plus de 100 cm d'intestin grêle se trouvent atteints.

2.2. Rectocolite ulcéro-hémorragique

Dans la RCH l'inflammation est non granulomateuse limitée à la muqueuse, avec une disposition continue des lésions, pouvant s'étendre du rectum à l'ensemble du côlon. Contrairement à la maladie de Crohn, où les lésions sont entrecoupées de zones saines. La continuité des lésions est ainsi caractéristique. Cette inflammation qui est initialement localisée au niveau rectal va atteindre de manière rétrograde le côlon, lorsque l'ensemble du côlon est atteint nous employons le terme de pancolite. En revanche la maladie n'atteint jamais l'intestin grêle.¹²

Nous observons dans les RCH une alternance entre des phases d'infiltration par des neutrophiles au niveau de la sous-muqueuse. Cela entraîne une fibrose, ainsi que des pertes épithéliales avec diminution du nombre de cellules productrices du mucus. Et des phases de régénération conduisent à des plages d'épithélium cryptique irrégulier.

Les sténoses sont rares et les fistules absentes dans les RCH, contrairement au Crohn.

Dans la grande majorité des cas et contrairement à la maladie de Crohn, les lésions n'intéressent pas les plans profonds. La sous-muqueuse est relativement normale et la musculature est épaissie. Cependant après plusieurs années d'évolution, les bouleversements de structure de la muqueuse montrent des anomalies dysplasiques, associées à un risque élevé de carcinome.¹³

3. Facteurs de risques des MICI :

C'est la combinaison de plusieurs facteurs de risque qui prédispose à la survenue des maladies inflammatoires de l'intestin (MC et RCH) : une prédisposition génétique qui est à l'origine d'une réponse inappropriée du système immunitaire à un antigène microbien ; des facteurs environnementaux ; une anomalie touchant la flore intestinale commensale en particulier *E. Coli*.

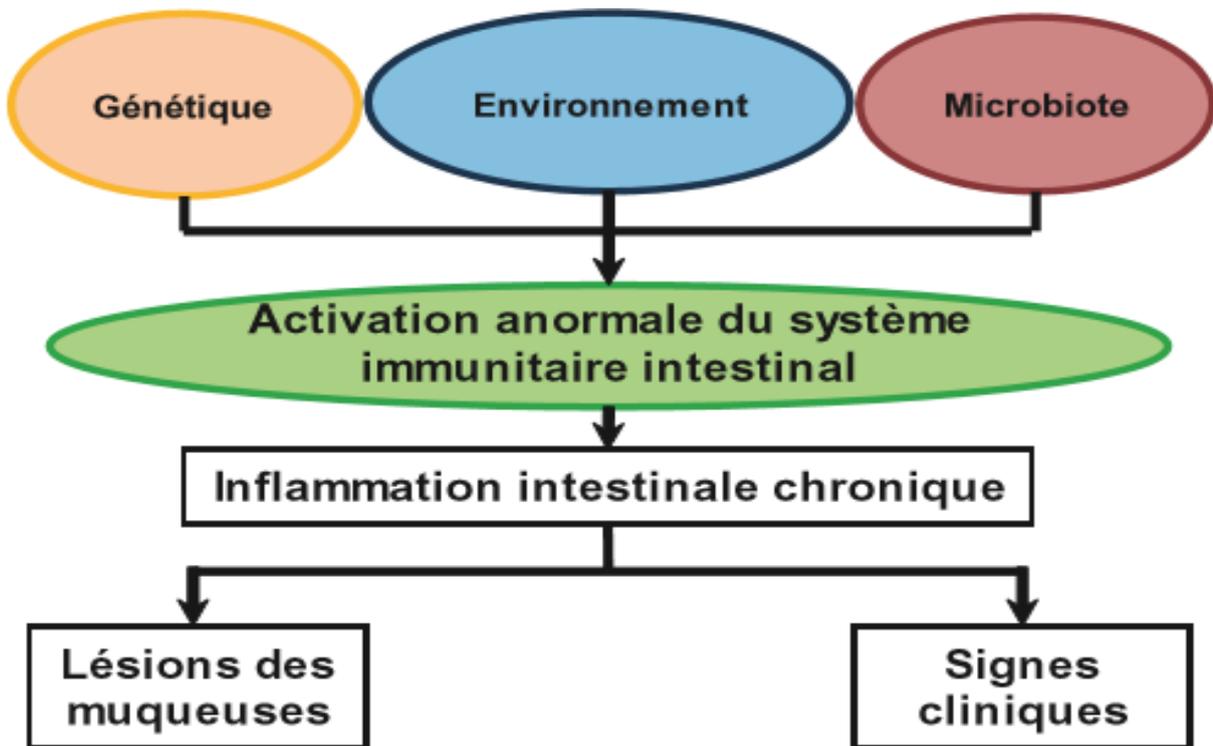


Figure 30: Représentation schématique des facteurs de risques des MICI.¹

3.1. Prédisposition génétique

La prédisposition génétique dans l'avènement des MICI est importante, puisque nous constatons qu'une personne ayant un parent du premier degré ayant une MC ou une RCH présente 10 fois plus de risques de déclencher une MICI.¹⁴

Tableau 10: Existence de facteurs génétiques impliqués dans la pathogénie des MICI.¹

	Risque de développer une MC	Risque de développer une RCH
Jumeaux monozygotes	20% à 50%	13% à 19%
Jumeaux dizygotes	10%	0% à 5%

Cette prédisposition génétique on la voie également chez les jumeaux puisque de nombreuses études ont été faite dans ce sens et ont montré que le taux de concordance pour la MC chez les jumeaux monozygotes (MZ) est de 20 à 50 % alors qu'il baisse à 10 % pour les jumeaux dizygotes (DZ) ; et celui pour la RCH entre jumeaux MZ est de 13 à 19 % et seulement de 0 à 5% entre jumeaux DZ. L'ensemble de ces données confirment une forte contribution génétique à la pathogénie des MICI.¹

Pour expliquer le rôle de la prédisposition génétique dans l'avènement des MICI nous allons nous intéresser à la CMH qui est une région du génome dont les gènes codent des molécules d'histocompatibilité présentes à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). La CMH est aussi appelée système HLA (Human, Leucocyte Antigens).

C'est l'haplo type HLA DRB1*0103 et DRB1*15 qui ont été mis en évidence comme facteur de risque dans la RCH. Cela concerne aussi beaucoup de variantes génétiques impliquées dans la réponse immunitaire innée et acquise contre des agents bactériens :

- Le gène *NOD2* (Nucléotide Oligomerization Domain 2) qui code un récepteur intracellulaire d'un peptidoglycane bactérien (maladie de Crohn).¹⁵
- Des gènes régulateurs de la voie interleukine 23 - Th17 impliquée dans la défense antibactérienne et l'inflammation intestinale (RCH et MC).¹⁶
- Les gènes *ATG16L1* (Autophagy 16 Like 1) et *IRGM* (Immunity Related GTPase M) codant des facteurs ayant un rôle dans la dégradation de composants intracellulaires incluant des agents pathogènes (maladie de Crohn).¹⁷

- Une prévalence accrue de l'haplo type HLA-DR2 (DRB1*15).¹⁸
 D'autres études ont été faite par approche de gène candidat et d'autres sur génome entier, ont permis d'identifier des gènes qui codent pour des protéines impliquées dans diverses fonctions biologiques autre que l'immunité, comme l'autophagie, le stress du réticulum endoplasmique, l'intégrité de la barrière intestinale (Tableau 11).

Tableau 11: Principales fonctions biologiques impactées par les mutations géniques dans les MICI.¹

Fonctions biologiques	RCH	MC	RCH et MC
Barrière épithéliale	<i>GNA12, HNF4A, CDH1, ERFF1</i>	<i>MUC19, ITLN1</i>	
Recrutement cellule immunitaire	<i>IL8RA, IL8RB</i>	<i>CCL11, CCL2, CCL7, CCL8, CCR6</i>	<i>MST1</i>
Présentation antigénique		<i>ERAP2, LNPEP, DENND1B</i>	
Voie Th17	<i>IL21</i>	<i>STAT3</i>	<i>IL23R, JAK2, TYK2, ICOSLG, TNFSF15</i>
Régulation LT	<i>IL2, IL7R, PIM3, TNFR-SF9, TNFSF8, IFNG</i>	<i>NDFIP1, TAGAP, IL2R</i>	<i>TNFSF8, IL12B, IL23, PRDM1, ICOSLG</i>
Régulation LB	<i>IL7R, IRF5</i>	<i>IL5, IKZF1, BACH2</i>	
Tolérance immunitaire	<i>IL1R1, IL1R2</i>	<i>IL27, SBNO2, NOD2</i>	<i>IL10, CREM</i>
Autophagie	<i>DAP, PARK7</i>	<i>ATG16L1, IRGM, NOD2, LRRK2</i>	<i>CUL2</i>
Apoptose/Nécrose	<i>DAP</i>	<i>FASLG, THADA</i>	<i>PUS10, MST1</i>
Stress oxydative	<i>HSPA6, DLD, PARK7</i>	<i>PRDX5, BACH2, ADO, GPX4, GPX1, SLC22A4, LRRK2, NOD2</i>	<i>CARD9, UTS2, PEX13</i>
Stress du RE	<i>SERINC3</i>	<i>CPEB4</i>	<i>ORMDL3, XBP1</i>
Migration cellulaire	<i>ARPC2, LSP1, AAMP</i>		

- ✚ Dans ce sens, plusieurs études ont cherché l'existence d'antécédents familiaux chez les malades atteints de MICI, notamment celles de Defretin, Djilali, et Troillard qui ont rapporté respectivement des taux de 24%, 20% et 18,8%.
- ✚ Notre série comporte 14,5 % des patients ayant des antécédents familiaux de MICI, ce qui rejoint les données de la littérature.

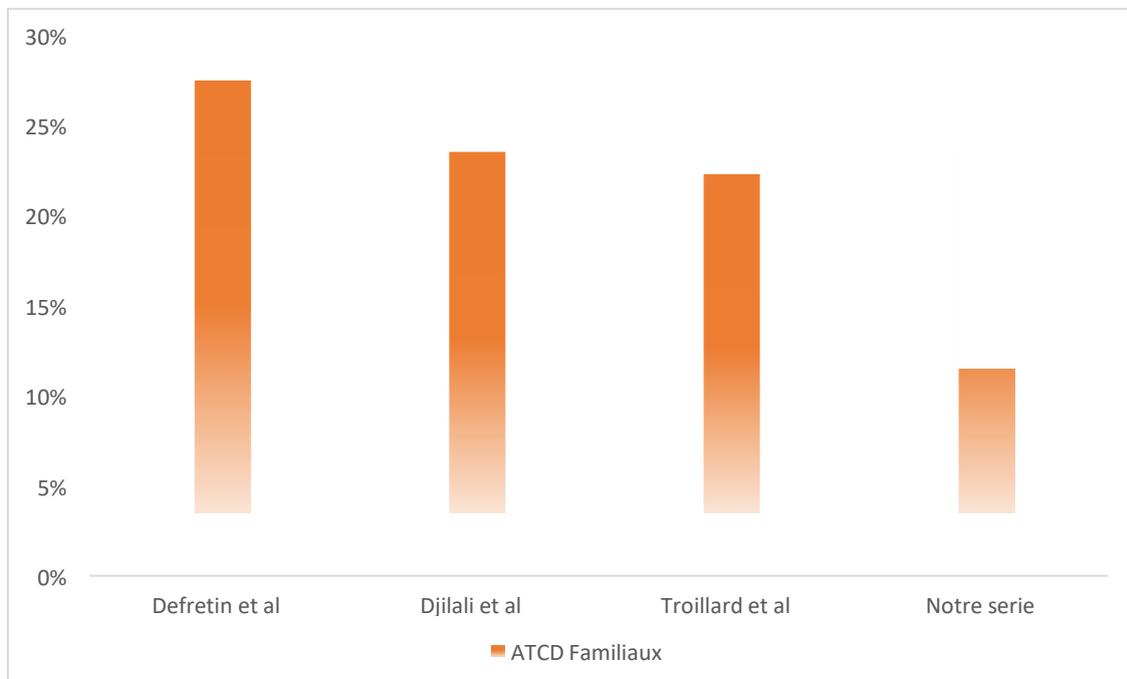


Figure 31: Fréquence des ATCD familiaux dans notre série en comparaison a d'autres.

3.2 Rôle de l'environnement

3.2.1 Mode de vie

Le mode de vie urbain joue un rôle très important sur le développement des MICI. Puisque plusieurs facteurs de risque en relation avec ce mode de vie sont mis en cause « une hygiène accrue, Le fait d'avoir développé dans le passé une gastroentérite bactérienne, respirer un air pollué, l'usage fréquent d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'usage de contraceptifs oraux. »¹⁹

3.2.2 Le tabagisme

Le rôle que joue le tabac dans les MICI est complexe. En effet, le tabac a un effet délétère sur les patients atteints de la maladie de Crohn, mais a une influence bénéfique pour les patients atteints de RCH.²⁰

L'arrêt du tabac aggrave les symptômes de la RCH, tandis qu'il améliore la clinique en cas de maladie de Crohn.

Les effets du tabac seraient la somme des effets contradictoires de différentes substances (nicotine, monoxyde de carbone) modulés par le sexe, la génétique, la localisation, l'activité de la maladie et la dose de nicotine.

Dans tous les cas, l'arrêt du tabac doit être encouragé pour tous les patients atteints d'une MICI afin de réduire les risques cardio-pulmonaires liés à la fumée de cigarette.²¹

Tableau 11: Effet du tabac sur les MICI.²²

	RCH	MC
Risque relatif de développer une MICI (fumeurs versus non-fumeurs) :	0,4	2
Risque relatif de développer une MICI (ex-fumeurs versus non-fumeurs) :	1,7	1,5 à 1,8
Influence du tabac une fois la maladie déclarée :	Bénéfique	Délétère
Influence de l'arrêt du tabac une fois la maladie déclarée :	Aggravation	Amélioration

- ✚ Deux études menées par Defretin et al. et Louiza et al. afin de déterminer le rôle que joue le tabac dans la survenue des MICI. La première étude menée par Defretin et al. rapporte un taux de 34% des patients atteints de MICI qui sont fumeurs ou ex-fumeurs. Et la deuxième par Louiza et al.²³ rapporte un taux de 12,5% chez les patients atteints de MC.
- ✚ Dans notre série, nous avons trouvé un taux de 14.5 % des patients atteints de MICI qui sont des fumeurs ou ex-fumeurs, ce qui est très inférieurs des résultats obtenus par Defretin et al

3.2.3 Appendicectomie

Uniquement l'appendicectomie qui est due à un état inflammatoire comme dans le cas d'une appendicite ou une lymphadénite, réduit de 70% le risque de développer une RCH avec un effet inverse chez les patients dont la chirurgie a été effectuée avant l'âge de 20ans.²⁴

Cependant, pratiquer une appendicectomie de manière systématique chez les patients présentant un risque de développer une RCH n'est pas nécessaire car le niveau de preuve qui montre l'effet protecteur de ce geste est insuffisant.²⁵

- ✚ Notre série conclue que 87.5 % patients atteints de MICI n'ont pas eu d'appendicectomie dans les antécédents. Une autre étude réalisée au CHU Ibn-Sina de Rabat en 2012 vient corroborer nos résultats, puisqu'elle rapporte que 96% des patients atteints de MICI n'ont pas d'antécédents d'appendicectomie.²⁶

3.2.4 Alimentation

Le développement de la maladie de Crohn et la RCH semble être en étroite liaison avec l'hygiène alimentaire, puisqu'on constate que la consommation de sodas, de chocolat et une diminution de la consommation d'agrumes est associée à un impact négatif par rapport aux deux maladies.²⁷

3.3 Le microbiote

Le microbiote autrefois dénommé flore intestinale est en lien de différentes manières avec la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

Le microbiote intestinal contient environ 10¹⁴ bactéries classées en 4 phylums bactériens : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, et *Proteobacteria*.

Ces bactéries commensales ayant une virulence accrue et une adhérence mucosale augmentée sont désormais mises en cause. Le caractère particulier de cette flore cause une forte réponse des lymphocytes T provoquant une inflammation qui évolue vers la chronicité chez des sujets génétiquement prédisposés.

Toutefois une modification de la composition du microbiote intestinal est mise en cause, contribuant ainsi à la diminution de la flore protectrice et une augmentation d'une flore pro-inflammatoire.²⁸

Ces modifications de la flore intestinale se traduisent chez les malades atteints de MICI par une concentration augmentée des bactéries et une diminution de la diversité microbienne particulièrement chez les patients en phase active de la maladie. A tous cela s'ajoute une augmentation des *Entérobactéries* notamment *E. Coli* et une diminution des *Firmicutes*.^{29.30}

4 Manifestations cliniques des MICI

Les manifestations cliniques dans les MICI peuvent être divisées en deux catégories, soit des manifestations intestinales et d'autres extra-intestinales qui sont différentes selon le type de la maladie en cause et le segment de l'intestin atteint par la maladie. Toutefois l'évolution de la symptomatologie se fait par poussée.

4.2 Manifestations intestinales

4.2.1 Maladie de Crohn

La MC peut se manifester par des diarrhées chroniques profuses souvent isolées sans rectorragies, alternants avec des périodes de constipation ; des épreintes ; des douleurs abdominales ; nausées et vomissements ; parfois un syndrome abdominal aigu.

Nous constatons également la présence de certains signes généraux accompagnateurs tels : une pâleur, une fatigabilité, une perte de poids, une dénutrition à un stade plus avancé et dans les formes touchant l'enfant la maladie se répercutera sur sa croissance par une cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale et un retard pubertaire.³¹

Souvent le tableau clinique est très polymorphe ce qui ne facilite pas la différenciation entre une MC inactive, active ou sévère ; pour cela nous avons eu

recours à l'indice de Best, qui permet également de juger l'efficacité d'un éventuel traitement entrepris.³²

Un indice de Best inférieur à 150 correspond à une maladie de Crohn inactive, compris entre 150 et 450 à une maladie de Crohn active, supérieur à 450 à une maladie de Crohn sévère.

4.2.2 La rectocolite hémorragique

Dans la RCH, l'étendu de l'atteinte intestinale joue un rôle primordial dans le type de manifestations cliniques que peut présenter le patient. Puisque dans les formes limitées au rectum (rectite) ou à l'anus (proctite) le patient aura des épreintes, des ténesmes et des faux besoins accompagnés de pertes glairo-sanglantes afécales. Alors que dans les formes étendues, les signes cliniques sont beaucoup plus prononcés et invalidants notamment au cours des pancolites qui peuvent se manifester par des diarrhées glaireuse ou glairo-sanglantes, des rectorragies, des douleurs abdominales, une perte de poids, déshydratation, anémie, une dénutrition qui est responsable chez l'enfant d'un retard de croissance staturo-pondérale et pubertaire.³³

Le score de Mayo partiel permet d'apprécier la gravité de l'atteinte clinique chez un malade ayant une RCH. On considère qu'un score < 2 équivalant à une maladie inactive, un score compris entre 3 et 5 est une maladie à faible activité, un score entre 6 et 10 est en faveur d'une activité modérée de la maladie, et enfin un score > 11 désigne une maladie à sévère activité (Figure 36).³⁴

Mayo score : clinique et endoscopique dans la RCH

Mayo Score ou UCDAI: Disease Activity Index

		score
Fréquence des selles	Normale	0
	1 à 2 > nb habituel	1
	3 à 4 > nb habituel	2
	5 ou plus au nb habituel	3
Sang dans les selles	Absent	0
	< 50%	1
	> 50 %	2
	Evacuation sang pur	3
Rectosigmoidoscopie	Score endoscopique (cf infra)	0-3
Appréciation globale	Quiescente	0
	Activité légère	1
	Activité modéré	2
	Maladie sévère	3

Score total :

≤2 points (pas de sous-score >1)	Inactive
3-5 points	Activité faible
6-10 points	Activité modérée
11-12 points	Activité sévère



Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrop DM. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9

Figure 32: Score de Mayo partiel d'évaluation de l'activité clinique de la RCH.³⁴

Tableau 12: Comparaison des manifestations digestives entre la MC et la RCH.³⁵

Clinique	MC	RCH
Diarrhées	++	++
Rectorragies	+/-	++
Emission de mucus ou pus	+/-	++
Douleurs abdominals	++	+
Atteintes des parties supérieures du tube Digestif	++	0
Occlusions intestinalis	++	+/-
Lésions ano-périnéales	++	+/- (secondaires aux diarrhées)
Atteintes rectales	++	+++

- ✚ Dans notre série, les patients atteints de MC présentent le plus souvent des douleurs abdominales et le syndrome de Koenig avec un taux de 45%. Quant à la RCH, ce sont les diarrhées chroniques et les rectorragies qui sont les plus représentées avec un taux de 98%. Tandis 2 cas de syndrome occlusif et 2 cas de péritonite ont été recensés dans notre étude.

4.3 Manifestations extra-intestinales

Les manifestations extra-intestinales concernent près de 30% des patients atteints de MICI, ces dernières peuvent toucher plusieurs organes à des degrés de fréquence variable. Nous retrouvons des atteintes ophtalmologiques, cutanéomuqueuses, articulaires, neurologiques, pancréatique ou même hépatobiliaires.

4.3.1 Manifestations articulaires

En effet, 25 à 30% des patients atteints de MICI présentent une symptomatologie articulaire ; faisant ainsi de cette dernière la plus fréquente des manifestations extra-intestinales chez les sujets atteints de MICI. Toutefois, nous constatons deux types d'arthropathies : les arthropathies périphériques et le rhumatisme axial.

4.3.1.1 L'atteinte articulaire périphérique

Toutes les articulations sont concernées par l'atteinte périphérique qui se manifeste comme des arthrites aiguës, douloureuses et non déformantes. Toutefois, nous notons une atteinte préférentielle des genoux, poignets, chevilles, coudes et les articulations métacarpo-phalangiennes.

4.3.1.2 L'atteinte articulaire axiale

En ce qui concerne l'atteinte axiale, elle entre dans le cadre des spondylarthropathies inflammatoires ankylosantes qui touchent le rachis et le bassin. Cela concerne 1 à 12% des patients.

L'évolution de la symptomatologie articulaire est indépendante de l'évolution de la MICI.³⁶

4.3.2 Manifestations cutanées

4.3.2.1 Maladie de Crohn cutanée

C'est en 1965 qu'on a parlé pour la première fois de la maladie de Crohn cutanée (MCC) dite « métastatique ». C'est une dermatose inflammatoire chronique, épithélioïde, granulomateuse et géantocellulaire.^{37.38}

En effet, elle se distingue de la MC périanale par l'existence d'un intervalle de peau saine entre le tube digestif et l'atteinte granulomateuse cutanée.

La MCC est rare, survenant le plus souvent au cours de la quatrième décennie, touchant préférentiellement les patients ayant une MC colique ou rectale, contrairement à ceux avec une atteinte iléale pure. Néanmoins dans environ 20 % des cas elle peut précéder l'atteinte intestinale de la MC, avec un délai pouvant aller de trois mois à huit ans.³⁹

La sémiologie de la MCC est polymorphe, mais la lésion élémentaire est le plus souvent une papule ou plaque infiltrée.⁴⁰ Elle peut être associée à des ulcérations dans les plis, des phlyctènes ou des pustules.

Les lésions peuvent siéger sur les membres inférieurs (38 %), le tronc (24 %) ou les membres supérieurs (15%), mais peuvent également être diffuses (4%).³⁹ Le polymorphisme sémiologique de la MCC rend le diagnostic clinique difficile.^{40.41} Celui-ci repose sur la présence de granulomes en histologie associés ou non à un infiltrat neutrophilique plus ou moins dense, dont l'évolution est inconstamment parallèle à celle de la MC intestinale.

Les diagnostics différentiels sont représentés par les infections cutanées bactériennes (notamment à mycobactérie) ou fongiques, les dermatoses neutrophiliques et les autres causes de granulomatoses cutanées.^{39.40.42}

4.3.2.2 Lésions aphtoïdes

Les lésions aphtoïdes sont nettement plus fréquentes au cours de la MC, bien

qu'on puisse les trouver chez un malade atteint de RCH. Environ 10 % des patients suivis pour MC présentent des lésions aphtoïdes orales. Ces lésions associées à la RCH ou à la MC ne sont souvent pas différenciables cliniquement de l'aphtose primitive ou de l'aphtose secondaire à la maladie de Behçet ou à l'infection par le VIH. Au cours de la RCH, ces lésions présentent l'image histologique des aphtes idiopathiques. En revanche, au cours de la MC, les lésions aphtoïdes orales peuvent présenter l'image histologique typique d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire non caséux, identique à celle qui peut être observée dans la muqueuse intestinale. Le traitement de fond de la MICI peut suffire à induire la rémission de l'aphtose.^{40.43}

L'extension de la PG est en règle centrifuge et rapide, pouvant progresser de plus d'un centimètre par jour. Ainsi la surface de l'ulcération peut aller d'un centimètre à la totalité du membre.^{50.51}



Figure 33: Pyoderma gangrenosum au cours d'une RCH.

Nous décrivons quatre formes de PG ; à savoir l'ulcérée, la pustuleuse, la

bulleuse et la végétante. Les deux premières sont habituellement celles associées aux MICI.⁵² Ainsi, la survenue d'un PG au cours des MICI pourrait témoigner de formes sévères de la maladie. En effet, dans une étude récente nous avons retrouvé une association entre le PG et la présence d'une stomie définitive, suggérant la nécessité d'une chirurgie lourde chez ces patients.⁴⁴

4.3.2.3 Psoriasis

La prévalence de psoriasis a été estimée à environ 10 % chez les patients atteints de MC et à environ 6 % chez les patients atteints de RCH, versus 2 à 5% dans la population générale. Les antécédents familiaux au premier degré de psoriasis sont également plus souvent présents chez les patients atteints de MICI. Cependant il n'a pas été retrouvé de lien entre la survenue d'un psoriasis et l'âge de début de la MICI ou la topographie de l'atteinte digestive.^{45.46} Récemment, des preuves se sont accumulées en faveur de l'existence de liens génétiques entre ces deux maladies inflammatoires.⁵⁶

4.3.2.4 Manifestations carencielles

- Une carence en vitamine A ou C peut entraîner une Hyperkératose folliculaire ;
- Une carence en vitamine C ou K peut entraîner des ecchymoses sur les zones de pression ;
- Une carence en zinc, en acides gras essentiels, ou en vitamines du groupe B peut entraîner une dermite séborrhéique.⁵⁷

4.2.3. Manifestations neurologiques

Les atteintes neurologiques compliquant des MICI peuvent être sévères et mettre en jeu le pronostic fonctionnel et vital des patients. Leurs mécanismes ne sont

pas encore clairement déterminés. Cependant ces atteintes peuvent toucher aussi bien le système nerveux central que périphérique.

4.2.4. Manifestations ophtalmiques

Les troubles ophtalmiques sont fréquents chez les patients souffrants de MICI, surtout la MC plus que la RCH et pendant leurs phases actives (0,3% à 13% des patients : 1,6% à 5,4% chez les patients ayant une RCH et plus fréquemment dans la MC avec 3,5% à 6,8% des patients). Ces troubles sont principalement inflammatoires tels que : l'épisclérite, l'uvéite et la sclérite.

L'épisclérite reste la manifestation oculaire la plus courante chez les patients atteints de MICI. Chez qui, elle est responsable d'un inconfort modéré, et d'une rougeur. Elle peut être uni ou bilatérale, avec apparition d'un œdème épiscléral diffus ou localisé, ainsi, elle apparaît pendant les poussées, et sa résolution est liée au traitement efficace de la maladie intestinale.

Tandis que l'uvéite antérieure se caractérise par un début insidieux, bilatérale, et dont l'évolution est chronique et indépendante de la maladie intestinale.

La sclérite provoque une douleur oculaire, qui irradie vers le visage et le cuir chevelu. De façon pathognomonique, elle s'aggrave la nuit et s'associe à une hyperémie oculaire avec une diminution de l'acuité visuelle.

La sclérite et l'uvéite intermédiaire ou postérieure sont beaucoup plus rares que l'épisclérite et l'uvéite antérieure au cours des MICI. Survenant dans moins de 1% des cas, cependant elles sont graves et leur traitement doit être rapide et efficace car elles peuvent évoluer vers une perte permanente de l'acuité visuelle.⁵⁹

4.2.5. Manifestations hépatobiliaires

Les troubles hépatobiliaires sont communs lors des MICI. En effet jusqu'à 30%

des tests biochimiques hépatiques reviennent pathologiques. Ces troubles peuvent être d'origine infectieuse, notamment les infections virales (hépatite B ou C), médicamenteuse vu l'hépatotoxicité potentielle des médicaments utilisés lors des MICI, ou aussi être liées au syndrome inflammatoire extra intestinal.

Les manifestations les plus courantes sont la cholé–lithiase (risque doublé de développer un calcul biliaire par rapport à la population normale), la stéatose hépatique non alcoolique et la cholangite sclérosante primitive.

1,4% à 7,5% des patients ayant une MICI développeront la cholangite sclérosante primitive. Il s'agit d'un trouble fibro–sclérotique chronique de l'arbre biliaire. La plupart des patients atteints de cette maladie sont asymptomatiques au moment du diagnostic. Tandis que chez les patients symptomatiques on retrouve une fatigue, un prurit, des douleurs abdominales, une jaunisse et une perte de poids.⁶⁰

4.2.6. Atteinte pancréatique

Les patients atteints de MICI représentent un risque plus élevé de développer une pancréatite aiguë que chez la population générale. Puisque ce risque est multiplié par 2 en cas de RCH et par 4 en cas de MC.

Les complications biliaires en cas de MC iléale, la toxicité médicamenteuse qu'exercent les 5–ASA et les thiopurines sur le pancréas, et les localisations duodénales de MC sont mises en cause.

Les pancréatites aiguës idiopathiques et chroniques sont également fréquentes, et correspondent le plus souvent à des pancréatites auto–immunes de type 2.⁶¹

- ✚ Plusieurs études permettent d'apprécier la fréquence des manifestations extra–digestives chez les patients atteints de MICI. On cite les études d'Elloumi et al.⁶², de Djilali et al., et de Melchior et al. qui rapportent que les manifestations

ostéoarticulaires sont les plus fréquemment rencontrées. Ces résultats concordent avec ceux de notre étude, ayant rapporté un taux de manifestations ostéoarticulaires de 20%.

- Les quatre séries se rejoignent également en ce qui concerne les manifestations oculaires, les manifestations hépato-biliaires, les manifestations neurologiques, et l'atteinte pancréatique en rapportant un taux très bas ou une absence de cas recensés.

Tableau 13: Fréquence (%) des principales manifestations extra-digestives de notre série comparée à celles retrouvée dans la littérature.

	Elloumi et al.	Djilali et al.	C. Melchior et al.	Notre série
Manifestations Ostéoarticulaires	36.3%	24%	25,6%	12.5 %
Manifestations cutanées	24.6%	08%	7,66%	0 %
Manifestations oculaires	07.8%	12%	2,33%	2 %
Manifestations hépato-Biliaires	03.9%	08%	0%	2 %
Atteinte pancréatique	0%	0%	0%	0%
Manifestations neurologiques	0%	12%	0%	0%

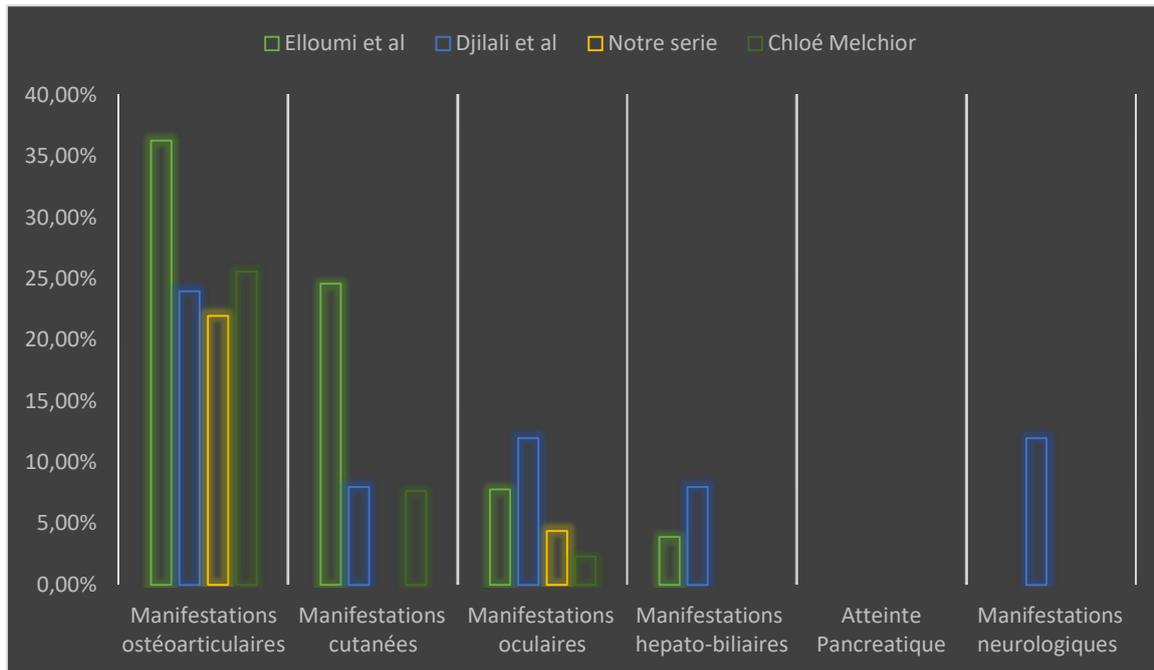


Figure 34:Fréquence (%) des principales manifestations extra-digestives de notre série comparée à celles retrouvée dans la littérature.

5 Paraclinique des MICI

5.1 Biologie

Le bilan biologique comporte :

- NFS, CRP, Ferritinémie, récepteur soluble de la transferrine qui ont pour but de rechercher la présence d'une anémie par carence martiale pure ou associée à une composante inflammatoire.
- Créatininémie, à la recherche d'une néphropathie.
- ALAT, gamma-GT pour une fonction hépatique initiale, associés ou non à la recherche des phosphatases alcalines en cas de suspicion d'une cholangite sclérosante.

- Albuminémie, Vitamine B12 et folates sériques pour évaluer l'état nutritionnel du patient.
- Une étude simultanée des ASCA et pANCA contribue à différencier une RCH d'une MC colique isolée.
- Selon la présentation clinique, coproculture et/ou examen parasitologique des selles seront réalisées.
- + Louiza et al., ainsi que Mack et al.⁶³ ont mené deux études en vue de déterminé l'incidence des anomalies biologiques chez les malades atteints de MICI.
- + L'études de Louiza rapporte des résultats qui se rapprochent de ceux de notre série sur le plan inflammatoire et anémique. Néanmoins, en ce qui concerne l'hypoalbuminémie les trois études rapportent des résultats différents.

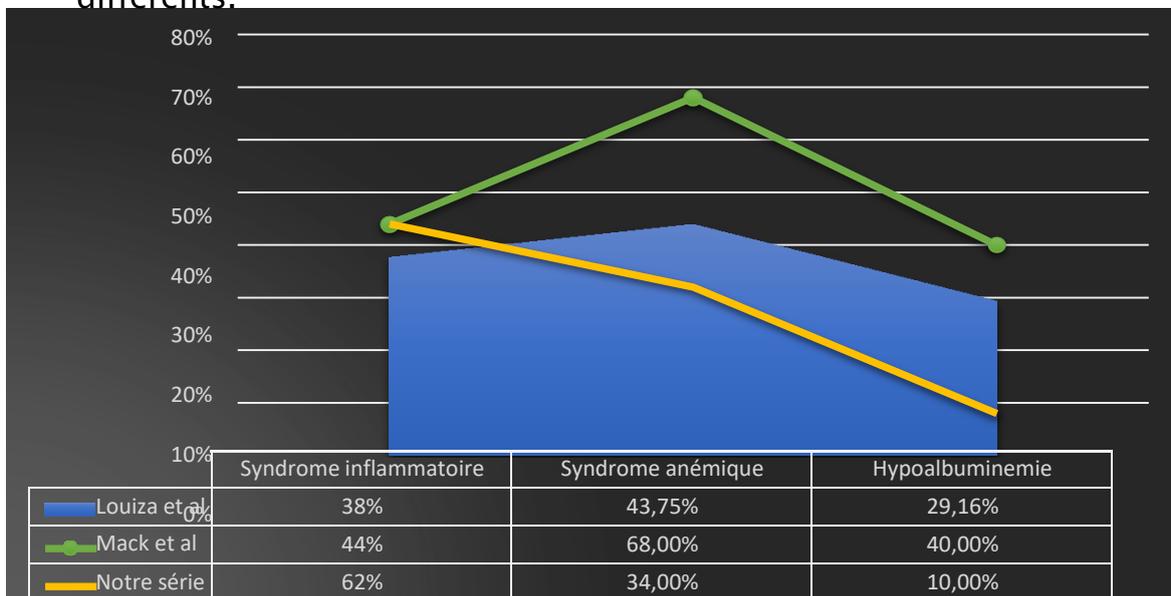


Figure 35: Comparaison des anomalies biologiques chez les patients atteints de MICI de notre série avec d'autres études.

5.2 Examen endoscopique

L'iléo-coloscopie totale sous anesthésie générale joue un rôle important dans le diagnostic et la prise en charge des MICI.

En effet, l'endoscopie permet de pratiquer des biopsies étagées pour le diagnostic topographique, de faire le bilan d'extension de la maladie, d'évaluer la sévérité des poussées, de réaliser des gestes thérapeutiques tel que la dilatation pneumatique et enfin la surveillance de la maladie.⁶⁴

- ✚ Dans notre étude 100% des patients ont bénéficié d'une endoscopie digestive permettant de les classer selon la topographie de la maladie. Ainsi, nous constatons que l'atteinte colique gauche et la pancolite sont égales en cas de RCH avec un taux de 50% chacune. Ce qui se raccorde avec les résultats d'EPIMAD⁶⁵ qui nous rapporte que sur une période de 2 ans avec un taux de 52% .
- ✚ Tandis qu'en ce qui concerne la MC c'est l'atteinte iléale qui prédomine dans notre étude avec un taux de 56%. Ces résultats concordent avec les données de la littérature (Figure 48).
- ✚ Le phénotype inflammatoire est le plus représenté dans la MC selon des études menées par EL Azzaoui et al. et Louiza et al. Cependant les données récoltées dans notre série trouve une prédominance du phénotype fistulisant 46,8 %

5.3 Radiologie

L'exploration de l'intestin grêle dans le cadre des MICI peut faire appel à une échographie abdomino-pelvienne, un transit baryté de l'intestin grêle, un entéro-scanner ou une entéro-IRM, dans certains cas difficiles on peut faire appel à un examen par vidéo capsule et/ou une entéro-scopie.

L'exploration des éventuelles lésions de la région ano-périnéale peut nécessiter : une IRM ano-périnéale, une écho-endoscopie. Et enfin, dans le cadre de recherche des complications abdominales liées à la maladie, on peut faire appel à : une échographie abdomino-pelvienne, un scanner abdomino-pelvien, une IRM intestinale et/ou pelvienne.

L'ASP et si besoin un scanner abdominal, en cas de suspicion de perforation et/ou de dilatation colique aiguë.⁶⁶

Il faut savoir que malgré ces grandes similitudes cliques et paracliniques entre la MC et la RCH il existe des troubles bien spécifiques à l'une ou à l'autre, permettent ainsi de les différencier, et qu'on peut résumer dans ce tableau :

Tableau 14: Caractéristiques permettant de différencier RCH et Crohn.⁶⁷

	Caractéristiques typiques de la RCH	Caractéristiques typiques de la MC
Caractéristiques cliniques	Diarrhées fréquentes de petit volume avec besoins impérieux. En général diarrhées sanglantes.	Diarrhées accompagnées de douleurs abdominales et de malnutrition. Stomatite. Masse abdominale. Lésions périanales.
Caractéristiques endoscopiques et radiologiques	Inflammation colique superficielle diffuse. Atteinte du rectum Erosion et ulcères superficiels. Saignement spontané.	Lésions asymétriques transmuraux. Principalement atteinte de l'iléon et du colon droit. Aspect pavimenteux. Ulcères longitudinaux. Fissures profondes.
Caractéristiques histopathologiques	Inflammation diffuse de la muqueuse ou de la sous-muqueuse. Déformation de l'architecture des cryptes.	Inflammation granulomateuse. Fissures ou ulcères aphtoïdes présents. Inflammation transmurale fréquente.

6 Diagnostic des MICI

Le diagnostic de MICI repose sur l'association des arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, radiologiques et histologiques sus-cités. Cela induit des délais entre le début de la symptomatologie et la pose diagnostic.

- ✚ Dans ce sens, des études ont été faites par Arcos-Machancoses et al.⁶⁸ et Novacek et al.⁶⁹ rapportent respectivement que le délai entre le début des manifestations cliniques et le diagnostic est en moyenne de 2,8 mois et 5,3 mois.
- ✚ Dans notre série le délai diagnostic moyen est de 6,66 mois, avec des extrêmes allant de 14 jours à 18 mois ce qui rejoint les données rapportées par Arcos-Machancoses et al.

7 Complications des MICI

Les complications liées aux MICI sont différentes selon le type de la maladie en cause et sa localisation. De telles façons que celles retrouvées au cours de la maladie de Crohn sont :

- Les occlusions.
- Les sténoses.
- Les fistules, les abcès et les perforations.
- Les hémorragies.
- En cas d'atteinte colique : la colite aigue grave avec parfois colectasie ; A long terme, le risque de cancer colique est plus élevé que dans la population générale, surtout si les lésions sont étendues et anciennes.

- De même, en cas d'atteinte ancienne de l'intestin grêle, le risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle est accru par rapport à celui de la population générale.
- Le retard staturo-pondéral est fréquent chez l'enfant.

Par contre, au cours de la RCH on aura surtout :

- Mégacôlon toxique : forme sévère avec distension colique aiguë nécessitant la réalisation d'un ASP.
- Perforation colique avec péritonite stercorale gravissime.
- Hémorragie digestive basse massive.
- Septicémie.

Tableau 15: Comparaison entre les complications des MICI.⁷⁰

<i>CROHN</i>	<i>RCH</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Fistules</u> : ano-périnéales, recto-vaginales, entéro-entérales, entéro-cutanées, entéro-vésicales. • <u>Abcès</u> (anal, abdominal). • Perforation en péritoine libre. • Sténose (iléale). • Hémorragie (rare). • Délabrement sphinctérien anal (incontinence). • Dénutrition. • Retard staturo-pondéral, retard pubertaire (enfant). • Syndrome du grêle court (résections étendues). • Hépatopathies. • Colite inflammatoire aiguë grave • Cancer (grêle, colon) : risque peu important, ne nécessitent pas de surveillance spécifique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Colectasie. • Perforation. • Hémorragie profuse. • Hépatopathies. • Colite inflammatoire aiguë grave. • Cancer : risque relatif important (x 10), dépend de l'âge de survenue et de l'étendue, nécessite une surveillance des formes anciennes et étendues par coloscopie systématique

8 Diagnostic différentiel

8.2 Diagnostic différentiel d'une poussée inaugurale de MICI colique

Les principaux diagnostics différentiels d'une poussée inaugurale de MICI colique sont les colites infectieuses, médicamenteuses, ischémiques, diverticulaires et systémiques. Cependant les colites limitées au rectum et au sigmoïde doivent être distinguées du syndrome de l'ulcère solitaire du rectum, de l'endométriose et des MST.

8.2.1 Colites infectieuses

Pour les colites infectieuses le diagnostic est facile devant des coprocultures positives et évolution rapidement favorable sous antibiothérapie. Dans ce cas, l'endoscopie ne permet pas de différencier entre une poussée inaugurale de MICI colique et une colite infectieuse, à l'exception de la colite pseudomembraneuse à clostridium.

Les biopsies coliques sont en faveur d'une MICI colique si elles montrent une distorsion des cryptes ou une plasmocytose basale mais ces signes peuvent manquer surtout au début des poussées, d'où l'intérêt de répéter les biopsies surtout en cas de coprocultures positives qui ne répondent pas aux antibiotiques. Néanmoins, il ne faut pas oublier que l'association entre poussée inaugurale de MICI colique et colite infectieuse est possible.^{71.72}

Tableau 16: Les principaux agents responsables de colites infectieuses.⁷¹

Bactéries	Virus	Parasites	Levures
Salmonella	CMV	Entamoeba histolytica histolytica	Histoplasma
Clostridium difficile	Herpès	Ballantidium Coli	Candida
Campylobacter jejuni	Adénovirus	Strongyloïdes stercoralis	Aspergillus
Shigella		Schistosoma	
Klebsiella oxytoca			
E. Coli (EHEC et EIEC)			
Yersinia Enterocolitica			
BK			

8.2.2 Colites médicamenteuses

En ce concerne les colites d'origine médicamenteuses, on note l'incrimination de deux familles : les antibiotiques et les AINS.

Les molécules les plus fréquemment incriminées sont l'ibuprofène, l'indométacine et le naproxène. Les AINS sont responsables de lésions coliques variables : colites aiguës de novo, colites à éosinophiles, ischémiques, microscopiques ou diverticulose colique compliquée. Néanmoins, Ce sont colites de novo qui posent le plus de problème de diagnostic différentiel. Elles prédominent à l'iléon, au côlon droit et au rectosigmoïde, sont favorisées par la prise d'AINS à libération prolongée et elles ont une évolution favorable après l'arrêt de ces derniers ce qui permet de les différencier d'une poussée de MICI.⁷³

8.2.3 Colites ischémiques

Les colites ischémiques surviennent dans plus de 90 % des cas chez des patients de plus de 70 ans alors que les poussées inaugurales de MICI sont rares à cet âge. Elles sont dues dans la quasi-totalité des cas à un bas débit dans l'artère mésentérique inférieure. Ce qui explique que la restauration de la volémie permet une évolution favorable des lésions en quelques jours. Ce sont les rechutes, subaiguës ou chroniques qui posent problèmes. Dans ces cas, on se base sur le contexte clinique, la coloscopie et la biopsie colique pour différencier entre poussée de MICI et colite ischémique.

Chez les patients qui ont une colite ischémique, la coloscopie montre une atteinte segmentaire, le rectum est le plus souvent épargné, l'atteinte pancolique est rare. La muqueuse est pâle, il y a des hématomes sous-muqueux, des ulcérations à fond gris prédominant sur le bord mésentérique.

8.2.4 Colites chroniques diverticulaires

La colite chronique diverticulaire est une colite chronique associée à une diverticulose, qui est limitée au sigmoïde et au côlon gauche, responsable d'une symptomatologie identique à celle d'une poussée de MICI. Par contre, la coloscopie permet de les différencier en montrant une muqueuse érythémateuse, granitée, fragile, inflammatoire de façon diffuse, parfois ulcérée, néanmoins les orifices diverticulaires sont indemnes. A l'inverse de la diverticulite où l'inflammation a pour origine le diverticule et s'étend secondairement à la muqueuse péri-diverticulaire.

Cette inflammation de la muqueuse est limitée aux segments diverticulaires contrairement à une poussée de RCH sur côlon diverticulaire, où l'ensemble de la surface muqueuse est atteint y compris au-delà de la zone des diverticules.

Histologiquement, on note qu'il n'y a pas de lésion microscopique en dehors des segments atteints de diverticulose, contrairement aux poussées de MICI. Le

traitement repose sur les salicylés, rarement sur une corticothérapie, qui est limitée aux formes sévères.

8.2.5 Syndrome de l'ulcère solitaire du rectum et MST

Le syndrome de l'ulcère solitaire du rectum est une pathologie de l'adulte jeune souffrant de troubles de la statique rectale. Il se manifeste par des rectorragies, des émissions glaireuses, des douleurs pelviennes à type de pesanteur, et un syndrome rectal. A l'endoscopie, on trouve l'aspect d'une rectite érythémateuse, un ulcère suspendu du rectum. Les lésions sont généralement situées à la face antérieure du rectum. À la différence d'une poussée de RCH, les premiers centimètres de muqueuse rectale sont souvent indemnes.

Les MST du rectum sont dans 85% des cas asymptomatiques lors des infections rectales à gonocoque ou chlamydia. Cependant, elles peuvent être responsables d'un syndrome rectal, de rectorragies, d'émissions glaireuses, de diarrhées ou de constipations. Des signes extra-intestinaux peuvent être de mise également tel que : une fièvre et des arthralgies. Dans ce cas l'examen physique joue un rôle important dans l'orientation diagnostic en recherchant des adénopathies inguinales, des vésicules cutanées ou un chancre orientant vers l'origine infectieuse de la symptomatologie.

Tandis que l'endoscopie retrouve une muqueuse œdématisée, érythémateuse, couverte d'un exsudat mucopurulent, saignant au contact, parfois des ulcérations ou une masse inflammatoire. Les lésions se situent dans le rectum, mais peuvent s'étendre au sigmoïde.

Le diagnostic repose sur les prélèvements rectaux, les biopsies de muqueuse rectale et les sérologies. En attendant les résultats, un traitement empirique par céphalosporine de la troisième génération, macrolide ou cyclines doit être mis en

route.⁷⁴

8.3 Diagnostic différentiel d'une poussée de MC iléale ou iléo-colique inaugurale

8.3.1 La tuberculose intestinale

Le Maroc constitue une zone d'endémie tuberculeuse, ce qui fait de la TI le diagnostic différentiel qui être évoqué devant un tableau clinique fait de fièvre élevée sans abcès avec absence de lésions ano-périnéales et de rectorragies, et surtout s'il y a une autre localisation associée (pulmonaire ou péritonéale). Néanmoins il existe des cas où la TI est isolée.

Les lésions intestinales de la TI atteignent la région iléocœcale dans 90 % des cas. Ces lésions peuvent être à l'origine de sténoses, de masses et de perforations. La présence de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires avec de la nécrose caséuse ou des bacilles acido-alcool-résistants à la coloration de Ziehl-Neelsen n'est retrouvée que dans 30 % des cas. Des granulomes confluents, multiples de grande taille sont souvent retrouvés dans la TI que dans la MC. Un diagnostic moléculaire peut être obtenu rapidement avec la PCR de *Mycobacterium tuberculosis* sur les biopsies muqueuses ou dans les selles mais elle n'est positive que chez 40 à 75 % des patients atteints de TI. La positivité de la culture des biopsies reste l'examen de référence mais prend 3 à 8 semaines.

8.3.2 Ischémie mésentérique

Les branches iléocoliques sont les plus longues des branches de l'artère mésentérique supérieure. Ce qui rend Les territoires irrigué par ces branches particulièrement exposés en cas de sténose ou de chute du débit dans les artères mésentériques. Le terrain vasculaire et l'aspect endoscopique des lésions, qui ont un

fond violine ou noirâtre, exclusivement sur le bord mésentérique permettent de suspecter le diagnostic.⁷⁴

Prise en charge des MICI

1. Objectifs thérapeutiques

Actuellement la prise en charge des MICI ne comporte aucun traitement curatif, elle repose uniquement sur des traitements suspensifs, dont le but est de réaliser : une rémission des poussées, une réduction du taux d'hospitalisation, une réduction du taux de recours au traitement chirurgical, et une cicatrisation de la muqueuse endoscopique.

L'avènement des nouvelles thérapies a permis de fixer des objectifs de prise en charge plus ambitieux.

Tableau 17: Objectifs thérapeutiques de la MC et de la RCH : passer, présent, futur.⁷⁵

		MC	RCH
Objectifs thérapeutiques historiques	Induction et maintien de la réponse Clinique	Oui	Oui
	Induction et maintien de la rémission Clinique	Oui	Oui
Objectifs Actuels	Rémission sans corticoids	Oui	Oui
	Cicatrisation endoscopique de la muqueuse	Oui	Oui
	Réduction du taux d'hospitalisation	Oui	Oui
	Réduction du taux de chirurgie	Oui	Oui
Objectifs futurs	Maintien d'une physiologie gastro-intestinale normale	Oui	Oui
	Réduction des risques d'infections sévères et de cancer	Oui	Oui
	Réduction des dégâts intestinaux	Oui	Non
	Prévention des complications	Oui	Non
	Prévention de la dysplasie et du cancer Colorectal	Non	Oui

2. Strategies thérapeutiques: step-up / top-down

La stratégie *Step-up* est caractérisée par la prescription ascendante des traitements. Les traitements les moins « agressifs » vont être prescrits en première intention. Le recours aux traitements plus « puissants » est envisagé en cas d'échecs ou non contrôle de la maladie.

On utilise dans cette stratégie médicamenteuse du *Step-up* les salicylés en première ligne de traitement. On peut y adjoindre des glucocorticoïdes si l'usage seul de salicylés ne s'avère pas assez efficace.

L'usage d'immunosuppresseurs est réservé aux patients cortico-résistants ou corticodépendants. Concernant les patients dont les traitements conventionnels sont insuffisants c'est la prise en charge par anti-TNF α qui est favorisée. Tandis que la chirurgie reste la dernière arme thérapeutique à envisagé, réserver aux situations graves et résistantes à tout traitement médical ou en cas de complication.

A l'inverse dans la stratégie du *Top down* ce sont les traitements les plus « puissants » ou « efficaces » qui seront utilisés en priorité. L'objectif étant d'atteindre la cicatrisation de la muqueuse digestive le plus rapidement possible.

Ainsi dans cette stratégie *Top-down*, les anti-TNF seront utilisés en première ligne de traitement, puis les autres traitements classiques de façon dégressive.

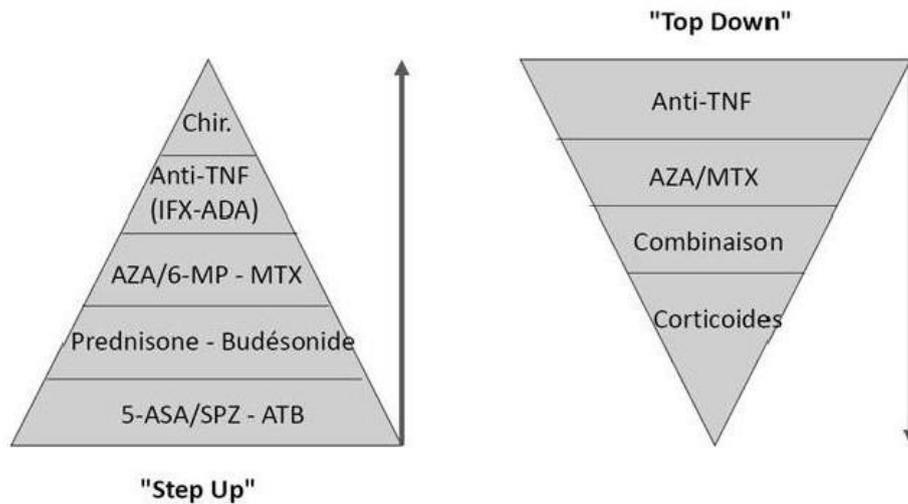


Figure 36: Stratégie du Step-up ou Top-down dans les MICI.

- ✚ Dans l'étude menée par Djilali et al. on constate que la stratégie Top-down a été adopté pour 8,32% des patients, alors que 91,68% ont bénéficié de la stratégie Step-up.
- ✚ Les résultats rapportés par Djilali et al. se rapprochent de ceux de notre série, puisque 8% de nos patients ont bénéficié de la stratégie Top-down et 92% ont bénéficié de la stratégie Step-up.

3. Les différentes thérapeutiques utilisées dans les MICI

3.1. Les dérivés salicylés

Les dérivés salicylés constituent le premier moyen thérapeutique lors de la stratégie step-up. Ils sont surtout utilisés dans les formes légères à modérées de RCH, avec une efficacité élevée.⁷⁶

Tandis que dans la MC, les dérivés salicylés trouvent leurs place en cas d'atteinte colique peu étendue et minime, et en post-opératoire.

L'acide-5-aminosalicylique (5-ASA) ou mésalazine est un anti-inflammatoire possédant une partie active dite salicylé qui permet d'arrêter la cascade arachidonique et de limiter la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires. Il permet également d'inhiber la voie de synthèse des leucotriènes, responsables du recrutement des cellules immunocompétentes. Contrairement aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens qui ne possèdent pas cette partie active, ils n'agissent pas sur les MICI, voire ils sont incriminés dans la survenue de poussées aiguës.

Le 5-ASA se caractérise par une faible stabilité en milieu acide, ce qui entraîne la dégradation de la majeure partie de la molécule lors de son passage au niveau gastrique. Cela a conduit à l'élaboration de la sulfasalazine, un hétéromère, composé d'une molécule de 5-ASA et d'un sulfamide, liés par une liaison azoïque qui rend ce complexe stable en milieu acide. Ainsi, lors du passage du médicament au niveau colique, les azoréductases d'origine bactérienne (*Escherichia coli*) détruisent la liaison azoïque et permettent de libérer le sulfamide et le 5-ASA actif.⁷⁷

Le traitement par les dérivés salicylés peut être proposé en cas de poussée, avec des posologies et des présentations différentes selon le type de MICI et l'étendu des lésions :

- Par voie orale à la dose de 2 à 4 g par jour pendant 1 à 2 mois en ce qui concerne la RCH.
- En cas d'atteintes limitées au rectum la forme suppositoire est indiquée avec la prescription d'un à trois suppositoires par jour.

Les présentations lavement sont actives en cas d'atteintes du rectum ou côlon sigmoïde et côlon gauche. Il est souvent utile d'associer le traitement par voie orale aux traitements topiques, en particulier lorsque les lésions touchent l'ensemble du

côlon.

Les dérivés salicylés ne sont pas suffisamment efficaces pour traiter les poussées de forte intensité ou les formes graves de la maladie. Leur indication se limite aux formes minimales et modérées des MICI.

Les dérivés salicylés sont également prescrits pour prévenir les rechutes, pour cela le traitement doit être pris de façon régulière et à dose adéquate.

Effets secondaires :

Les dérivés salicylés sont souvent bien tolérés. Cependant, comme tous les médicaments, ils sont susceptibles, de provoquer des effets secondaires. A cet effet plusieurs manifestations ont été reportées suite à la prise des dérivés salicylés tel que :

- Maux de tête, nausées, vomissements qui se voient généralement en début de traitement et disparaissant par la suite, rares cas de perte de cheveux plus importante qu'à l'habitude, et diarrhée. Cette dernière est fréquemment rencontrée chez les patients sous *Dipentum*[®], et peut être diminuée en prenant ce médicament au milieu du repas.
- Exceptionnellement, on peut rencontrer des allergies qui se traduisent par de la fièvre, une pancréatite aiguë, une hépatite, une myocardite, ou encore des pneumopathies.
- De rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés d'où l'intérêt d'instaurer une surveillance de la fonction rénale au moins deux fois par an.
- La voie rectale peut également être responsable de réactions d'intolérance locale : difficultés à introduire les suppositoires ou à garder les lavements, démangeaisons, douleurs anales.

3.2. Les corticoïdes

Il existe plusieurs types de corticoïdes utilisés dans le traitement des MICI :

➤ Corticoïdes systémiques : méthylprednisolone, prednisolone et prednisone. Ces trois types de corticoïdes ne procurent pas le même effet à dose égale, d'où l'existence d'une chaîne d'équivalence qui montre qu'1 mg prednisone = 1 mg prednisolone = 0,8 mg méthylprednisolone.

➤ Corticoïdes à libération intestinale :

- budésonide : libération iléale et colique droite
- dipropionate de bécloметasone : libération colique gauche

➤ Corticoïdes topiques : suppositoires, mousses ou lavements.

Les corticoïdes constituent un moyen important dans le traitement des poussées aiguës de MICI, mais jamais dans le traitement d'entretien.

Ils sont également indiqués dans la maladie de Crohn fistulisante intestinale ou ano-périnéale.

Le type et la voie d'administration des corticoïdes dépendent de la localisation et de la sévérité des poussées puisqu'au cours des poussées modérées à sévères de la MC et des poussées modérées de RCH, quelle qu'en soit leurs localisations, les corticoïdes systémiques sont indiqués. Tandis que pour les poussées sévères de RCH le traitement se prescrit par voie intraveineuse.

Le budésonide trouve sa place dans la maladie de Crohn légère à modérée de localisation iléale et/ou colique droite. Alors que les traitements locaux par

suppositoires sont utilisés dans les rectites et les lavements dans les recto-sigmoïdites rencontrées au cours des poussées de RCH distale légères à modérées.

La posologie utilisée est variable suivant les cas. En cas de maladie sévère, le schéma le plus fréquemment utilisé comporte une période initiale de 2 à 4 semaines avec une dose de 01 mg/kg de prednisone ou de prednisolone par jour. Puis, lorsque l'effet est obtenu, on diminue peu à peu la dose par paliers de 10 ou 5 mg, chaque semaine. Jusqu'à la dose 20 mg/jour, puis l'arrêt du traitement se fait par diminution progressive des doses, par paliers hebdomadaires de 2.5 à 5 mg/jour jusqu'à l'arrêt du traitement. Alors que pour le Budésonide on donne une dose de 9 mg/jour en une prise pendant 4 semaines. Puis on réduit par paliers mensuels de 3 mg/jour.

Néanmoins, lors de l'utilisation des corticoïdes il faut redouter deux importants effets indésirables :

La Cortico-dépendance qui se définit par une rechute de la maladie ou survenue d'une poussée dans les 3 mois suivant le sevrage ou au moment de la dégression. La dose de corticoïdes au cours de laquelle la maladie rechute définit le seuil de cortico-dépendance.

La cortico-résistance qui se définit comme étant une absence de réponse dans les 2 à 4 semaines de traitement à pleine dose en cas de maladie de Crohn, et de 3 à 5 jours en cas de RCH en poussée sévère.⁸⁰

- ✚ 25 % de nos patients ont reçu une corticothérapie comme traitement pour leursMICI.
- ✚ 66% des patients qui étaient sous corticoïdes ont développé une cortico-résistance, tandis que 16 % ont eu une cortico-dépendance.

3.3. Immunosuppresseurs

3.3.1. L'Azathioprine et la 6-mercaptopurine

L'Azathioprine (Imurel®) et la 6-mercaptopurine (Purinéthol®) sont utilisés depuis 1960 et comme leurs noms l'indiquent, ce sont des médicaments freinateurs de l'immunité, qui est excessive dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Ils sont indiqués dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, modérées à sévères chez des patients ayant une cortico-dépendance. Dans 40 à 70 % des cas, une rémission est obtenue soit sans recours aux corticoïdes et on parle d'une réponse complète, ou avec une dose de corticoïdes plus faible que la dose de cortico-dépendance initiale et on parle d'une réponse incomplète. La réponse à ces médicaments est souvent lente nécessitant en moyenne un délai de 3 mois, parfois plus. Ce ne sont donc pas des médicaments susceptibles de résoudre une situation urgente.

Le Purinéthol® est un dérivé de l'Imurel® possédant une action équivalente à celle de l'Azathioprine mais a une dose différente. La durée optimale du traitement n'est pas connue mais tous les spécialistes considèrent qu'elle doit être prolongée au minimum plusieurs années (en moyenne 4 ans) si le traitement est efficace et bien toléré.

L'Imurel® et le Purinéthol® peuvent aussi être prescrits en association avec une biothérapie. On parle alors de « combo-thérapie » dont les objectifs sont à la fois d'additionner l'effet anti-inflammatoire des deux traitements, et aussi de réduire l'immunisation contre les anticorps monoclonaux grâce à l'effet immunosuppresseur de l'Imurel® et du Purinéthol®.

La dose initiale est adaptée au poids de la personne et est habituellement

comprise entre 2 et 2,5 mg/kg/j pour l'Imurel® et 1 et 1,5 mg/kg/j pour le Purinéthol®. Cette dose peut être augmentée ou diminuée selon l'efficacité, la tolérance et les résultats des dosages sanguins.

Effets secondaires :

- Beaucoup d'entre eux peuvent être évités ou minimisés par une surveillance rigoureuse. Ces médicaments sont responsables d'une diminution du taux des globules blancs, plus rarement des plaquettes et des globules rouges. La détermination du génotypage TPMT, avant l'instauration d'un traitement par Imurel®, permet de dépister les patients susceptibles de faire un accident

hématologique sous Imurel® et cela concerne moins de 1% des patients. Cet effet peut se manifester dès les premiers jours, c'est pour cette raison qu'une surveillance de la Numération Formule Sanguine (NFS) est nécessaire toutes les semaines pendant les quatre premières semaines de traitement.

Par la suite, il est nécessaire de maintenir pendant toute la durée du traitement une surveillance trimestrielle par NFS.

En effet, on observe d'abord généralement une baisse lente des globules blancs, en particulier des lymphocytes, qui se stabilisent en général après plusieurs mois. Mais même après plusieurs années, une baisse des globules blancs reste possible, justifiant ainsi la poursuite de la surveillance biologique. Cette baisse tardive des globules blancs est généralement causée par des facteurs associés, comme une infection virale, la prise d'un autre médicament (allopurinol...) ou un manque en certaines vitamines... La chute des globules blancs, lorsqu'elle est profonde, peut être responsable de fièvre et d'infections.

- Par ailleurs, certaines manifestations sont d'origine allergique, survenant

habituellement précocement dès le premier mois du traitement. Faites de fièvre, éruption cutanée, douleurs articulaires, syndrome grippal, ... dans ce cas on peut tenter d'utiliser le Purinéthol® au lieu de l'Imurel® et vice versa. Dans d'autres cas on peut avoir une pancréatite aigüe ce qui est grave, car elle fait croire à tort à des symptômes habituels de la maladie par la survenue de douleurs fortes et permanentes dans la partie haute de l'abdomen, ne ressemblant pas aux spasmes habituels des MICI. Le diagnostic de la pancréatite aigüe repose sur la mise en évidence d'une augmentation importante de la lipase sanguine et son traitement repose sur l'arrêt des immunosuppresseurs, qui doit être immédiat et définitif.

- Une toxicité hépatique est possible et cela concerne 1–3 % des cas. Elle est souvent asymptomatique. Il faut faire un dosage des transaminases ASAT et ALAT et de la gamma-GT avant le début du traitement, puis tous les mois pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois. Ces anomalies sont habituellement rapidement réversibles après diminution ou arrêt du médicament.
- Le risque de lymphome est réel mais très rare. La fréquence rapportée dans plusieurs séries de patients ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique traitée par Imurel® ou Purinéthol® ayant développés un lymphome est en moyenne chaque année de 1 cas pour 1 000 patients. Ce risque est plus important chez les sujets âgés > 65 ans et de sexe masculin, et en cas d'association prolongée plus de deux ans des immunosuppresseurs avec les anti-TNF.
- L'Imurel® et le Purinéthol® augmentent le risque de cancers de la peau

mélanocytaires, et cela pendant le traitement et aussi après son arrêt. Pour cela, les patients sont invités à respecter les règles universelles de protection solaire, notamment éviter toute exposition solaire aux heures où les rayons ultraviolets sont les plus dangereux et d'utiliser une crème de protection solaire efficace. Une surveillance régulière par un dermatologue est aussi souhaitable.⁸¹

3.3.2. Méthotrexate

Le méthotrexate est un immunosuppresseur utilisé en deuxième intention dans la maladie de Crohn après échec ou intolérance aux autres immunosuppresseurs. Chez qui son efficacité a bien été démontrée, contrairement à la RCH. Ce médicament est habituellement réservé aux formes les plus évolutives de la maladie, tel les rechutes fréquentes, les poussées sévères, la dépendance aux corticoïdes, les lésions périnéales sévères. Au cours desquels une réponse complète est obtenue dans 40% des cas. Cette réponse est en règle assez lente et ne convient pas pour résoudre une situation urgente.

Le méthotrexate est prescrit à des doses de 15 à 25 mg/semaine pour le traitement des MICI avec une durée optimale de traitement non connue mais tous les spécialistes considèrent qu'elle doit être longue, si le traitement est efficace et bien toléré.

Le méthotrexate se présente sous une forme injectable administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée, avec un rythme d'injection étant d'une par semaine. La voie orale existe mais semble moins efficace chez les patients atteints de MICI. La dose prescrite est en général d'une injection de 25 mg une fois par semaine ; elle peut par la suite être diminuée à 15 mg/semaine. En cas de prise orale, on utilise les mêmes posologies, en une prise un jour par semaine.

On associe toujours au méthotrexate un traitement oral par l'acide folique, afin d'améliorer la tolérance et de compenser son action anti-folique.

EFFETS INDESIRABLES :

- Le méthotrexate peut entraîner une diminution des taux de globules blancs, des plaquettes et plus rarement des globules rouges. On surveille donc le taux de ces cellules sanguines grâce à la Numération Formule Sanguine (NFS).
- Le méthotrexate peut être hépatotoxique. Pour cela, on mesure régulièrement le taux des transaminases (ASAT et ALAT) et des gamma-GT. Les transaminases pouvant augmenter dans les 48 heures après l'injection de façon transitoire, il est préférable de faire les dosages à distance, 1 à 2 jours avant l'injection suivante.
- Comme tout médicament le méthotrexate peut être à l'origine d'une réaction allergique. Néanmoins, Il n'y a pas d'allergie « croisée » du méthotrexate avec l'azathioprine, donc même si un patient est allergique à ce dernier, il peut recevoir du méthotrexate.
- L'apparition d'aphtes buccaux ou d'une stomatite peut témoigner d'une dose trop forte.⁸²

3.3.3. La ciclosporine

La ciclosporine est un immunosuppresseur largement employé chez les patients souffrants de poussées sévères cortico-résistantes de rectocolite hémorragique, très rarement de maladie de Crohn. La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine, qui bloque la synthèse de l'interleukine 2, inhibant ainsi l'activation et la prolifération des lymphocytes T et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Hormis son efficacité dans les poussées sévères cortico-résistantes de rectocolite hémorragique. Elle permet d'éviter la chirurgie dans 70 à 80 % des cas à 3 mois.

Ce médicament est initialement administré pendant quelques jours en hospitalier, par perfusion intraveineuse à une dose de 2 mg/kg. Par la suite, il est relayé par voie orale pour une durée totale d'environ 3 mois. Le traitement nécessite une prise régulière à une heure fixe et une surveillance très précise. La ciclosporine n'étant pas utilisée pour prévenir les rechutes, mais uniquement pour permettre de contrôler une poussée sévère. On lui associe alors un autre immunosuppresseur dont l'action est plus lente à titre d'exemple l'Imurel®, pour maintenir le résultat obtenu.

Effets secondaires :

- Hypertension artérielle : elle est à dépister lors du bilan initial, puis surveillée tous les 15 jours durant les 2 premiers mois, ensuite une fois par mois tout au long du traitement.
- Insuffisance rénale : la créatinine doit être dosée avant le début du traitement puis tous les 15 jours les 2 premiers mois, puis une fois par mois.
- Une augmentation du duvet ou de la pilosité peut être observée, cependant cet effet est complètement réversible. Il existe d'autres effets dermatologiques tels : épaissement des gencives, folliculite, acné.
- Neurologique : sensations de fourmillements dans les mains ou les pieds, des tremblements. Ou encore des crises d'épilepsie qui peuvent survenir en cas de surdosage.
- Une hypomagnésémie qu'on doit rechercher avant et après le début du traitement et corrigée au besoin par voie intraveineuse.
- Le risque d'infection est aussi accru, surtout si le médicament est associé à la corticothérapie ou à l'Imurel® ce qui est souvent le cas.⁸³

A cause de ces nombreux effets secondaires et l'avènement de la biothérapie, le traitement par la ciclosporine est rarement utilisé.

✚ Dans notre série 68% ont été traité par des immunosuppresseurs.

3.4. La biothérapie

3.4.1. Introduction

Les biothérapies consistent en l'utilisation des anticorps monoclonaux, qui sont des immunoglobulines produites en réponse à un antigène au cours de la réponse immunitaire humorale. C'est durant ce processus que les immunoglobulines se fixent à un antigène pour former un complexe immun ce qui permettra d'éliminer l'antigène en cause.

C'est ainsi que l'idée des deux chercheurs fut d'associer l'immortalité de cellules myélomateuses sélectionnées pour ne pas produire d'anticorps, à la capacité de lymphocytes B à produire des anticorps de spécificité donnée en fusionnant ces deux cellules.

A cet effet, des cellules de rate sont extraites de souris immunisées préalablement par un antigène sélectionné. Grâce au polyéthylène glycol, ces cellules sont fusionnées avec des cellules de myélome ayant perdu la capacité de produire des anticorps, et dont le gène codant pour l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) est déficient. Cette enzyme est impliquée dans la voie de sauvetage de la synthèse des nucléotides de type purine. La sélection des cellules fusionnées se fait par ajout d'hypoxanthine, d'aminoptérine et de thymidine dans le milieu de culture (HAT). L'aminoptérine bloque la synthèse de novo des nucléotides, et oblige les cellules à utiliser la voie de sauvetage, dont les substrats sont l'hypoxanthine et la thymidine. Dans ce milieu, les cellules myélomateuses ne

survivent pas sans HGPRT, et les lymphocytes B non fusionnés meurent rapidement. Le mélange est dilué et distribué dans les puits d'une microplaque de manière à ce que chaque puits contienne au plus un hybridome. Les hybridomes sont donc les seuls survivants aptes à constituer des clones au bout d'une dizaine de jours. En utilisant la méthode ELISA ou cytométrie pour connaître la spécificité des anticorps sécrétés dans le milieu, les clones qui produisent les anticorps désirés sont identifiés et multipliés. Un hybridome particulier peut être conservé dans l'azote liquide et réutilisé plus tard avec une production illimitée de l'anticorps spécifique. La multiplication des clones se fait dans un milieu de culture adapté, ou par inoculation dans la cavité péritonéale de la souris. Les anticorps monoclonaux sont finalement obtenus après purification et concentration.

Contrairement aux préparations polyclonales issues de sérum ou de plasma, de composition variable selon les lots et nécessitant de nombreux contrôles, les hybridomes permettent une production constante dans le temps d'un anticorps bien déterminé. C'est pourquoi les anticorps issus de ces hybridomes de souris furent rapidement vus comme une renaissance de l'ancienne sérothérapie animale, en même temps qu'ils ouvraient de nombreuses perspectives dans l'identification précise de structures antigéniques et la purification des substances. Le premier anticorps monoclonal thérapeutique fut ainsi autorisé en 1986 en tant qu'immunosuppresseur pour prévenir les rejets de greffes.⁸⁵

3.4.2. Les différents types d'anticorps monoclonaux

Tableau 18: Dénomination internationale des différents anticorps monoclonaux.⁸⁷

Type d'anticorps	Suffixe	% humain	Antigénicité	Exemples
Murins	« momab »	0	+++	Muromomab (Orthoclone)
Chimériques	« ximab »	60-70	+	Infliximab (Remicade)
Humanisés	« zumab »	> 90	±0	Bévacizumab (Avastin)
Humains	« mumab »	100	±0	Adalimumab (Humira)

Pour pouvoir différencier entre les anticorps monoclonaux, une nomenclature internationale a été adoptée. C'est ainsi que les anticorps monoclonaux ont reçu une dénomination commune internationale (DCI) se terminant par le suffixe « mab » signifiant « Monoclonal Antibodies ». Le suffixe permet de distinguer l'origine de l'anticorps : nous sommes passés des anticorps murins issus de souris : « mo-mab ». Aux anticorps chimériques murins-humains « xi-mab », puis aux anticorps humanisés « zu-mab » et enfin aux anticorps entièrement humains « mu-mab ».⁸⁷

Les anticorps monoclonaux se différencient aussi en fonction de la cible vers laquelle ils sont dirigés. Dans les MICI, les Anticorps monoclonaux vont par exemple cibler des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF (Tumor Necrosis Factor), l'interleukine-12 (IL-12), des facteurs de croissance ou encore des intégrines.

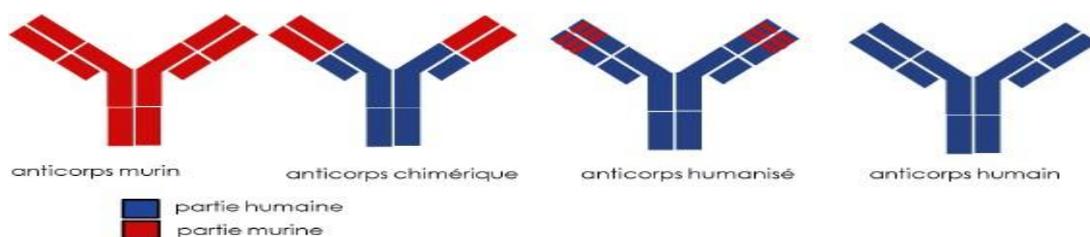


Figure37 : Les différentes générations d'anticorps monoclonaux.⁸⁸

- **Les anticorps murins (suffixe -momab)** : sont des anticorps produits chez la souris. Le principal défaut de ces anticorps est la production d'anticorps humains anti-souris (HAMA) lorsqu'ils sont utilisés comme agent thérapeutique chez l'homme. Aujourd'hui leur utilisation est limitée.
- **Les anticorps chimériques (suffixe -ximab)** : sont humains à 60%. Les parties constantes des chaînes lourdes et légères (CH et CL) d'anticorps humain sont greffées sur les parties variables respectives (VH et VL) d'un anticorps murin.
- **Les anticorps humanisés (suffixe -zumab)** : sont humains à 90%. Des parties hypervariables (CDR) d'un anticorps murin sont greffées sur une immunoglobuline humaine. L'anticorps humanisé est mieux toléré par l'organisme humain car ressemble plus « au soi ». Son efficacité est renforcée de choisir une pilule faiblement dosée en œstrogènes en cas de tabagisme
- car sa demi-vie est plus longue dans l'organisme.
- **Les anticorps humains (suffixe -mumab)** : sont humains à 100%. Ils ont l'avantage de limiter l'immunogénicité et diminue le risque de synthèse d'anticorps humains anti-souris retrouvés lorsque des anticorps chimériques et humanisés sont utilisés. ⁸⁸

3.4.3. Anti TNF-alpha

Les antis -TNF-alpha font partie de la famille des anticorps monoclonaux complètement ou partiellement humanisés, ou des protéines chimériques jouant le

rôle de récepteurs solubles du TNF- α . Cela va conduire à la diminution du taux sérique de la TNF- α qui est une cytokine pro-inflammatoire libérée par les leucocytes, l'endothélium, ou d'autres tissus en réponse à une infection ou à la présence de cellules tumorales.

3.4.3.1. Les antis TNF-alpha existant

Infliximab (REMICADE®) : anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1. Des biosimilaires sont également disponibles depuis 2013 (REMSIMA®, INFLECTRA®, FLIXABI®).

Adalimumab (HUMIRA®) : anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1.

Golimumab (SIMPONI®) : anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1.

Certolizumab (CIMZIA®) : fragment Fab' d'anticorps humanisé recombinant, conjugué à du Polyéthylène Glycol (PEG).

3.4.3.2. Physiopathologie

L'inflammation chronique résulte d'un défaut de régulation de la réponse immunitaire, ce qui provoque un excès de stimulation par des agents pro-inflammatoires tel que le TNF- α , phénomènes qui empêchent le retour à un niveau basal de l'immunité périphérique.

Le Facteur de Nécrose Tumorale alpha (TNF α) est formé à partir d'un précurseur tmTNF α , qui est un polypeptide converti en sTNF α par des métalloprotéinases telles que la TNF α -Converting Enzyme (TACE).

Le tmTNF et le sTNF se lient à deux types de récepteurs, le p55/TNFR1 et le p75/TNFR2 autrement appelés CD120a et CD120b. Ces récepteurs sont exprimés à la surface de toutes les cellules nucléées mais de manière variable selon les stimuli

physiologiques ou pathologiques présents.

3.4.3.3. Mécanismes d'action des différents anti TNF-alpha

Les anti-TNF sont des anticorps de type IgG1 partiellement ou totalement humanisés. Ils possèdent une région constante Fc humaine, effectrice pour des fonctions cellulaires telle la cytotoxicité anticorps dépendante et/ou celle dépendante du complément, et une région de reconnaissance antigénique Fab. Pour le plus ancien anti TNF-alpha, la portion Fab de l'anticorps chimérique est totalement murine (Infliximab), alors que les plus récents (Adalimumab et Golimumab) sont totalement humains. Le Certolizumab ne possède pas de portion Fc, puisque ce dernier est constitué d'un fragment Fab d'IgG1 anti-TNF α couplé à des chaînes de polyéthylène glycol (PEG) qui protègent le fragment Fab, permettant d'en prolonger la demi-vie en l'absence de Fc et de diminuer son immunogénicité.

Ces anticorps se lient de façon spécifique et avec une forte affinité au sTNF α et au tmTNF α , inhibant la liaison du TNF α à ses récepteurs. Cette liaison possède un caractère bivalent, chaque anti-TNF α peut se lier à deux molécules de TNF α . Cette liaison va diminuer le processus inflammatoire. Ces anticorps exercent également une action cytolytique des cellules productrices de TNF α médiée par la portion Fc et par les anticorps. Le Certolizumab ne présente pas cette dernière activité par ce qu'il ne possède pas de portion Fc.

3.4.3.4. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique des anti TNF-alpha utilisés lors des MICI

La pharmacodynamie :

Chez les patients atteints de MICI les anti TNF-alpha permettent sur le plan biologique une diminution des taux de CRP, sur le plan histologique une réduction de

l'infiltration des cellules inflammatoires dans les zones atteintes de l'intestin et du côlon et sur le plan endoscopique une cicatrisation des muqueuses, montrant une diminution significative de l'inflammation.

La pharmacocinétique :

- Résorption :

Les anti-TNF sont administrés soit par voie intraveineuse, soit par voie sous-cutanée. Les mécanismes de résorption après administration sous-cutanée sont mal connus. Cette résorption est très lente. Après administration d'une dose de 40 mg, la biodisponibilité de l'Adalimumab est d'environ 65%, celle du Golimumab est d'environ 50% et celle du Certolizumab est d'environ 80%.

- Distribution :

Compte-tenu de leur hydrophilie et de leur haut poids moléculaire, il est communément admis que les anticorps monoclonaux ont une faible distribution tissulaire.

- Elimination :

L'élimination de ces médicaments ne suit pas les voies habituelles puisqu'ils ont un très haut poids moléculaire, mais diverses voies de catabolisme par captation cellulaire. 3 éléments principaux sont décrits aujourd'hui :

- Une part des anticorps serait éliminée après captation par endocytose. Les anticorps suivraient la voie de l'ensemble des protéines circulantes comme l'albumine, en pénétrant dans les cellules endothéliales vasculaires par endocytose passive pour y subir une dégradation par les lysosomes.
- Une voie importante de l'élimination des anti-TNF α est liée à l'immunisation de l'organisme. Ainsi, les anti-TNF α sont reconnus comme du non soi et peuvent générer une réponse immunitaire adaptative avec la production d'anticorps

anti-idiotypique dirigés contre les anti-TNF α appelés HAMA pour <Human Anti-Mouse Antibody> ou HAHA pour <Human Anti-Human Antibody>. Leur développement peut accélérer l'élimination de l'anti-TNF α et ainsi diminuer son efficacité, voire induire des effets indésirables. L'Infliximab est l'anti-TNF α le plus immunogène, surtout lorsqu'il est prescrit en monothérapie.

- Enfin, un transport des IgG via le récepteur FcRn, récepteur endothélial décrit dans les années 70, semble contribuer à l'élimination de ces anticorps thérapeutiques. Après la captation des IgG par le FcRn (neonatal Fc receptor), l'anticorps est internalisé dans la cellule, et ainsi protégé de la dégradation lysosomale. Il est plus tard extériorisé à la surface de la cellule pour se trouver à nouveau dans la circulation générale. Ce système de recyclage retarde donc leur dégradation et prolonge leur demi-vie d'élimination.⁸⁹

3.4.3.5. Modalités d'utilisation des Anti-TNF α utilisés dans les MICI

- L'Infliximab est administré par perfusion intraveineuse de 5 mg/kg sur une durée de deux heures, suivie par des perfusions supplémentaires de 5 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite un traitement d'entretien toutes les 8 semaines.⁹⁰
- L'Adalimumab est administré selon un schéma initial, dit d'induction, comprenant des injections sous-cutanées aux semaines 0 et 2, à des doses de 160 mg au début (S0) et de 80 mg après 2 semaines (S2). En cas de réponse au traitement d'induction, un traitement d'entretien par des injections régulières toutes les deux semaines est ensuite proposé.⁹¹

- Le Golimumab est administré selon un schéma fait de deux étapes :

En premier un traitement d'induction comprenant une injection sous-cutanée initiale de 200 mg puis une autre de 100 mg après 2 semaines. Puis un traitement d'entretien avec un rythme d'administration 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 kg et 100 mg toutes les 4 semaines en cas de poids supérieur ou égal à 80 kg.⁹²

- + Dans notre étude 70 % des patients ont été mis sous infliximab, 25 % sous Adalimumab ; 2% des patients sous Golimumab et 2% des patients sous Ustekinumab.

- + Les indications à la biothérapie étaient une colite sévère chez 8 % des patients, l'échec des immunosuppresseurs dans 40% des cas, l'apparition d'effets secondaires majeurs dues aux immunosuppresseurs chez 12.5 % des patients, un Crohn compliquée chez 19 % et enfin la survenue d'une contre-indication aux corticoïdes chez 20 % des patients.

Parmi les patients mis sous biothérapie 70% ont été sous combo-thérapie (immunosuppresseurs + biothérapie) et 30% sous monothérapie.

3.4.3.6. Les situations à risque

Infections : Les patients sous anti-TNF α ou candidats à l'être, doivent bénéficier d'une surveillance attentive au regard des infections, y compris la tuberculose, et cela même après la fin du traitement par anti-TNF α . Les patients doivent être avertis du risque infectieux et éviter l'exposition à tout facteur de risque potentiel d'infection. Il doit être souligné que la suppression du TNF α peut masquer les symptômes d'une

infection, tels que la fièvre.

La recherche d'une hépatite B doit être réalisée avant d'initier un traitement par anti-TNF α , pour éviter le risque de réactivation du virus. Chez les patients qui développent une réactivation du VHB, le traitement par anti-TNF α doit être interrompu et un traitement antiviral efficace doit être instauré.

Atteintes neurologiques : Chez les patients présentant des antécédents ou des manifestations récentes d'atteintes démyélinisantes, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par anti-TNF α doit être soigneusement évalué avant son initiation.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs : Il a été observé une augmentation de risque de tumeurs, notamment des lymphomes, parmi les patients ayant reçu un anti-TNF α , que chez les patients du groupe contrôle lors de nombreuses études cliniques menées en ce sens.

Insuffisance cardiaque : Les anti-TNF α sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque (classification de la NYHA).

Si un patient nécessite une intervention chirurgicale pendant son traitement par anti-TNF α , il doit être étroitement surveillé vis-à-vis des infections, et des mesures appropriées doivent être prises.

Grossesse et Allaitement :

- **Infliximab** : des observations non contrôlées suggèrent que la conception et le tout début de la grossesse ne sont pas affectés par l'exposition aux anti-TNF α . D'autre part, environ 70% des femmes peuvent arrêter l'anti-TNF α au cours de la grossesse sans augmenter les risques pour la mère et le fœtus. L'évolution habituelle de la grossesse des femmes exposées aux anti-TNF α apparaît comparable à celle des femmes ne recevant pas ce type de traitement. Il y a quelques rares cas rapportés de malformations fœtales ou d'anomalies congénitales chez les femmes ayant pris des

anti-TNF α durant la conception ou pendant la grossesse. Cependant, l'incidence de ces anomalies apparait inférieure aux 3%. Un risque accru d'infections materno-foetales (listériose, CMV, toxoplasmose...) est possible en raison de l'immunosuppression induite par le traitement, ce d'autant que le traitement peut masquer la fièvre. Si le recours à l'Infliximab est indispensable, dans la mesure du possible programmer une dernière administration au début du 3ème trimestre en raison de sa longue demi-vie d'élimination. Le fœtus/l'enfant doit être considéré comme immunodéprimé pendant les six mois suivant la dernière injection maternelle. Les intervenants prenant en charge l'enfant devront donc être avertis afin d'adapter sa prise en charge, en particulier sur le plan infectieux, et pour éventuellement différer l'administration des vaccins vivants en fonction de la date de la dernière injection maternelle, tel est le cas du BCG qui doit être reporté à six voire douze mois de la dernière injection.

Allaitement : Au vu de divers éléments, l'utilisation de l'Infliximab est possible chez une femme qui allaite.

- Adalimumab : Toxicologie préclinique : l'Adalimumab n'est pas tératogène chez le singe et n'est pas mutagène sur les tests précliniques.

Risque malformatif : Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'Adalimumab au 1er trimestre sont nombreuses et aucun élément inquiétant n'est actuellement retenu.

Aspect néonatal : l'Adalimumab passe le placenta et les concentrations néonatales sont supérieures aux concentrations maternelles. Néanmoins, malgré la poursuite du traitement par l'Adalimumab pendant le 2ème et le 3ème trimestre de la grossesse. Aucun effet particulier n'a été observé chez les enfants à la naissance.

Allaitement : pas de contre-indication.

- Golimumab : même profil que l'Adalimumab.⁸⁹
 - ✚ Pour éviter les situations à risque et les contres indications liées à la biothérapie, 100% des patients de notre étude ont bénéficié d'un bilan pré anti-TNF α , à savoir :
 - Sérologies virales : VIH, VHC, VHB.
 - Soins dentaires.
 - Radiographie du thorax.
 - Dosage de quantiferon.

Le bilan pré-thérapeutique a été normal dans 96% des cas. Tandis que chez 4% des patients il a objectivé la présence de quantiferon positif, imposant la mise en route d'un traitement anti-bacillaire avant d'instaurer un traitement à base d'Anti-TNF α .

- ✚ Louiza et al. rapportent dans leur étude un taux de 95% de patients mis sous biothérapie et ayant présenté des effets secondaires mineurs, à type de céphalées, asthénie, arthralgies, syndrome grippal, angine et infection urinaire. Tandis que les effets secondaires majeurs n'ont été constaté que dans 10,41% des cas selon la même étude.
- ✚ Alors que Djilali et al. rapportent dans leur étude un taux de 90% de patients ayant développé des effets secondaires mineurs, néanmoins ils n'ont recensé aucun effet secondaire majeur chez les patients de leur série.
- ✚ Troillard et al. rapportent que 2,9% des patients de leurs étude ayant des effets secondaires majeurs imposant l'arrêt définitif du traitement.
- ✚ Dans notre série, 22% des patients ont présenté des effets secondaires mineurs, alors que les effets secondaires majeurs n'ont été recensé que chez 12,5 % des

patients :

83.33% des patients ayant présenté des effets secondaires majeurs ont eu une tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire, imposant l'arrêt temporaire du traitement. Tandis que les 13,6% des cas restants ont présenté une thrombopénie sévère avec choc anaphylactique imposant l'arrêt définitif de l'Infliximab.

Les résultats de notre étude se rapproche de ceux de la littérature en ce qui concerne les effets secondaires majeurs. Tandis que la fréquence de survenue d'effets secondaires mineurs reste basse par rapport aux données de la littérature.

3.4.3.7. Réponse à la biothérapie

La perte de réponse aux anti-TNF- α :

Est définie comme étant une reprise de l'activité de la maladie au cours du traitement d'entretien après un traitement d'induction efficace.⁹³

La perte de réponse est fréquente et concernerait un tiers des patients après la première année de traitement. Dans ce cas il convient de rechercher la présence de complications qui pourraient être la cause telles que les sténoses ou fistules, et d'envisager ainsi la chirurgie. En cas d'absence de complications, il est important d'essayer d'optimiser le traitement en cours pour retrouver une réponse clinique avant d'envisager le changement de traitement, chose qui limite par la suite les possibilités thérapeutiques.

Afin d'optimiser le traitement il est possible de diminuer l'intervalle d'administration à 6 voire à 4 semaines au lieu des 8 semaines habituelles, ou encore d'augmenter la dose administrée jusqu'à 10mg/kg. Lors d'une perte de réponse avec

l'Adalimumab, l'administration hebdomadaire pourrait permettre d'augmenter le taux de réponse.^{94, 95}

Echec du traitement par les anticorps anti-TNF α :

Dans de nombreux cas, les patients se retrouvent en échec du traitement par anti-TNF α . Cet échec peut correspondre à deux situations : Non réponse primaire ou l'intolérance au traitement.

Dans la plupart des études la réponse clinique est définie par une réduction du score de CDAI supérieure ou égale à 70 points.

Malgré l'efficacité prouvée des anticorps anti-TNF α dans l'induction et le maintien de la rémission clinique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, des méta-analyses d'essais cliniques randomisés ont montré que la proportion de sujets dont l'état clinique n'est pas amélioré par le traitement reste considérable.

La non-réponse primaire :

C'est l'absence d'amélioration des symptômes lors de la phase d'induction du traitement ; elle doit être déterminée après 8 à 12 semaines de traitement par un anticorps anti-TNF α .

Intolérance aux anticorps anti-TNF α :

Elle est due aux réactions d'hypersensibilité sévère qui peuvent avoir des manifestations cutanées, circulatoires ou respiratoires.

Les anti-TNF α peuvent également favoriser le développement d'infections sévères qui nécessitent un traitement antibiotique ou antiviral avec l'arrêt temporaire de la biothérapie. Toutefois, après la guérison le traitement par anti-TNF α peut être repris.

Les anticorps anti-TNF α sont également susceptibles d'induire des lésions

cutanées de type eczéma ou psoriasis qui sont sans gravité mais qui doivent être traitées. Cependant si ces lésions sont résistantes au traitement symptomatique, cela implique l'arrêt du traitement par l'anti-TNF α utilisé.^{96, 97}

- ✚ Dans notre série, 35 patients (72 %) ont eu une bonne réponse au traitement.
- 05 patients (10 %) ont nécessité une optimisation thérapeutique.
- Un échec de l'anti-TNF α utilisé a été constaté chez 5 patients (10 %), ce qui a abouti au changement d'anti-TNF α (Switch). Parmi ces patients 4 étaient sous Adalimumab et un seul était sous Infliximab.

Un patient (2 %) a développé une thrombopénie sévère avec choc anaphylactique imposant l'arrêt définitif de l'Infliximab.

- ✚ Une étude tunisienne de M. Serghini et al.⁹⁸ a montré que 75% des malades sous biothérapie ont une réponse favorable.
- ✚ L'étude menée par Djilali et al. objective un taux de réponse favorable au traitement à 70%.
- ✚ Les données de la littérature se rapproche de nos résultats avec des taux de bonne réponse au traitement élevés, allant de 70% à 78,25%.

3.4.3.8. Evolution sous biothérapie

❖ Evolution clinico-biologique :

- ✚ Une évolution clinique et biologique favorable a été constaté chez 35 patients après la troisième cure (72 %), par l'amélioration de la qualité de vie, la diminution des symptômes, et par disparition du syndrome inflammatoire. Tandis que chez les sept patients qui ont nécessité un changement d'anti-TNF α ou une optimisation de traitement, l'amélioration clinique et biologique n'a été obtenue qu'après la quatrième cure (96%).

❖ **Evolution endoscopique :**

Le contrôle de l'évolution endoscopique chez les patients de notre étude est effectué au bout de six mois de traitement par biothérapie.

Le contrôle de l'évolution endoscopique chez les patients de notre étude est effectué au bout de six mois de traitement par biothérapie.

Dans notre étude la régression ou stabilisation des lésions endoscopiques a été observé chez 37 patients, soit 77 % et cela après six mois de traitement.

3.5. La chirurgie

Malgré la révolution engendrée par les biothérapies dans la prise en charge des MICI, le recours à la chirurgie reste fréquent et concerne jusqu'à un patient sur deux.

C'est l'usage plus précoce des immunosuppresseurs qui a permis de réduire le recours de la chirurgie.⁹⁹

Dans notre série, 7 patients ont été opérés, soit 14 % des cas. 85 % des malades opérés avaient une MC et 15% une RCH.

Pour les malades atteints de la maladie de Crohn les indications de la chirurgie étaient une occlusion dans 58 % des cas (4 cas), un abcès dans 28 % des cas (2 seul cas) et une fistule entero-vésicale 14 % des cas (un seul cas). Tandis que pour les patients atteints de RCH de notre série, nous avons eu recours à la chirurgie dans 15 % des cas suite à l'échec (un cas) ou l'intolérance aux anti-TNF α (un cas).

3.6. Accompagnements des patients

Les patients souffrants de MICI peuvent avoir une vie quasi normale, néanmoins

ils doivent bénéficier d'une prise régulière des médicaments et un contrôle régulier de la maladie pour diminuer le risque de complications.

Conseils diététiques : Aucun interdit alimentaire ne doit être proposé car aucun aliment ne peut être considéré comme responsable de la RCH ou de la MC.

En cas de corticothérapie il faut inviter le patient à supprimer le sel inutile, limiter l'apport en glucides et graisses et favoriser les protides. Conseiller une supplémentation en calcium et vitamine D.

Lors des poussées : il est conseillé de réduire ou supprimer l'apport en fibres en diminuant la consommation de fruits et légumes. On réduit ou on supprime également les produits riches en lactose et on privilégie les produits fermentés (yaourts, fromages).

En phase de rémission, tout régime alimentaire particulier est inutile : il faut conserver un état nutritionnel normal.

Vie personnelle et professionnelle : aucune restriction dans la vie courante n'est justifiée en ce qui concerne les loisirs, sports. Il en est de même dans la vie professionnelle. ¹⁰²

Grossesse : Il n'y a pas de problèmes particuliers en phase de rémission. En période de poussées, la fertilité est diminuée du fait de l'état inflammatoire

Contraception : La pilule n'est pas contre indiquée, il est néanmoins préférable

CONCLUSION

Les MICI sont des pathologies digestives chroniques, de plus en plus fréquentes, graves et invalidantes. Leurs différentes manifestations, digestives et extra-digestives, nécessitent une prise en charge pluridisciplinaires adaptée à chaque patient.

L'essor de la biothérapie a représenté une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des formes sévères de MICI. Les anti-TNF α ont démontré au fil des années leurs efficacités dans le traitement des MICI, néanmoins de nombreuses questions restent toujours suspendues (durée du traitement, associations médicamenteuses, stratégies thérapeutiques...). Ce qui place les Anti-TNF α au cœur d'un grand nombre d'études cliniques à travers le monde.

L'objectif de ce travail était de décrire l'impact de la biothérapie sur l'évolution de la pathologie chez patients atteints de MICI.

Notre étude rétrospective a été menée au sein du service d'Hépatogastroentérologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Le dossier de 25 patients a été analysé. La période d'étude était de 08 ans. Les critères d'analyse ont été les suivants : profil clinique, biologique, endoscopique et histologique des patients sous biothérapie ; l'efficacité, l'échec, l'évolution, et la tolérance du traitement.

Les principaux résultats de cette étude en termes d'efficacité de la biothérapie ont montré que 96% des patients atteints de MICI sont répondeurs au traitement. L'évaluation de la tolérance de la biothérapie est faite par le recueil des effets indésirables apparus chez les patients de notre échantillon. Ce dernier a montré que 40% des patients avaient manifesté des effets secondaires mineurs, tandis que 12% avaient des effets secondaires majeurs.

Pour les patients en échec au traitement, l'étude a enregistré 4% des patients présentant des effets indésirables contre-indiquant la réintroduction du traitement,

ainsi que 16% des cas nécessitant une optimisation thérapeutique, et 12% des cas nécessitant un changement d'anti-TNF α .

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

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

RESUME :

Introduction

L'épidémiologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales a changé à travers le monde avec une augmentation de leur incidence. Ces pathologies touchent des patients jeunes, peuvent être graves et invalidantes. Leur étiologie, leur physiopathologie et leur traitement ont fait l'objet de beaucoup de progrès. Actuellement, l'utilisation des biothérapies a considérablement changé la vie des patients et notre vision de leur prise en charge, avec une tendance vers des unités d'hospitalisation de jour. L'efficacité remarquable de ces molécules a modifié les objectifs thérapeutiques.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 48 patients présentant une MICI, traités par biothérapie et suivis au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. L'étude s'étale sur une période de 6 ans, entre avril 2019 et mars 2023.

Les biothérapies incluses dans notre étude sont : l'infliximab, l'Adalimumab, le golimumab et l'ustekinumab.

La collecte des données épidémiologiques, clinico-biologiques, endoscopiques, histologiques, évolutives et prise en charge thérapeutique a été réalisée à partir des dossiers médicaux à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie.

Résultats

La moyenne d'âge de nos patients est de 34,52 ans, avec une prédominance masculine (60,5%). La majorité de nos patients présentaient une maladie de crohn MC (66%) et 34% des cas avaient une RCH.

Le délai entre le début de la symptomatologie et le diagnostic des MICI allait de 14 jours à 18 mois avec une moyenne de 6,66 mois.

14,5 % des patients ont des antécédents familiaux de MICI et 12,5 % ont subi une appendicectomie.

La diarrhée chronique et les douleurs abdominales sont les modes révélateurs les plus fréquents, et 16,66 % ont présenté des signes extra-digestifs de MICI. 62 % des patients ont présenté un syndrome inflammatoire au moment du diagnostic.

Selon la classification de Montréal : le phénotype fistulisant B3 est le plus fréquent (46,8 %) pour la maladie de crohn et pour la RCH 50 % avaient une colite gauche, et 50 % avaient une pancolite.

Aucun cas de contre-indication CI n'a été recensé. Ainsi, 70% des patients étaient sous combo-thérapie, 30% sous monothérapie.

La principale indication était : l'échec ou l'intolérance à un traitement immunosuppresseur.

Dans notre série, nous notons que sur 48 patients, 12 ont reçu Adalimumab, 34 ont reçu l'Infliximab un seul patient sous Ustekinumab et un seul patient a été mis sous Golimumab.

Les effets secondaires mineurs ont été observés chez 22% de nos patients, alors que les effets secondaires majeurs ont été présents chez 12,5% des patients avec un seul cas nécessitant l'arrêt définitif de la biothérapie.

La stratégie d'optimisation a été utilisée chez 10 % des patients et le changement d'Anti-TNF α chez 10% des patients, ce qui a permis d'éviter une évolution clinico-biologique défavorable chez 24% des cas.

Dans ce travail, l'évolution clinique et biologique favorable a été constatée chez 96% de nos patients, tandis que l'évolution endoscopique favorable est objectivée chez 77% des cas.

Conclusion

L'avènement de la biothérapie a représenté une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des formes sévères de MICI. Ces molécules ont démontré leurs efficacités dans la prise en charge des MICI avec des objectifs thérapeutiques plus ambitieux

BIBLIOGRAPHIE

1. K. Tunay, et al. « Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) », *Hegel* 6, pages 119-129, 2016.
2. Pierre Dalibon, « Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique, de grandessimilitudes Actualités pharmaceutiques », n°54 page 20, 2015.
3. Corinne Gower-Rousseau, et al. « Épidémiologie descriptive et évolution dans le temps et l'espace de l'incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le nord-ouest de la France (1988-2014) », 2019.
4. Aline Troillard, Anne-Flore Martin « Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI : étude rétrospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par infliximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008 », pages : 82-130, 2011.
5. J.V. Arcos-Machancoses, E. Donat-Aliaga, B. Polo-Miquel, E. Masip-Simó, C. Ribes-Koninckx, A. Pereda-Pérez, « Description and study of risk factors for the diagnostic delay of paediatric inflammatory bowel disease. », pages 247-254, 2015.
6. Chloé Melchior, « Etude rétrospective de l'efficacité des traitements anti-TNF α et des stratégies d'optimisation dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. », pages 22-43, 2013.
7. Épidémiologie - Observatoire National des MICI. Available at : www.observatoire-crohn-rch.fr/bibliotheque-de-donnees/epdemiologie/, accès Mai, 2020.
8. M. Timothée Defretin, « Les biothérapies dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) », thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie université de lille, 2018.
9. DJILALI Imane ; Melle KHENOUSA Assia « Place des biothérapies dans la prise en

charge des MICI, Etude rétrospective et prospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par infliximab et adalimumab (efficacité et tolérance) au CHU de Tlemcen », université abou bekr belkaïd faculté de médecine, 2014.

10. Shanahan F. « Crohn's disease » Lancet ; V 359, page : 62–9, 2002.
11. Pierre Dalibon, « Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro–hémorragique, de grandes similitudes Actualités pharmaceutiques », n°54 page 21, 2015.
12. Farrell RJ, « Peppercorn MA. Ulcerative colitis ». Lancet 2002 ; V359 :331–40, 2002.
13. Pierre Dalibon, « Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro–hémorragique, de grandes similitudes Actualités pharmaceutiques », n°54 (2015) page 22, 2015.
14. M. Orholm et al. « Familial Occurrence of Inflammatory Bowel Disease. The new england journal of medicine » V 324, pages: 84–88 ,1991.
15. J. Wehkamp, et al. « NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal –defensin expression », Gut 53, 1658–1664 ,2004.
16. R. H. Duerr, et al. A Genome–Wide « Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease » Gene. Science, V314, 1461–1463, 2006.
17. J. D. Rioux, et al. « Genome–wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis », Nature Genetics 39, pages: 596–604 ,2007.
18. G. Bouma, et al. « Genetic markers in clinically well defined patients with ulcerative colitis (UC) », Clinical and Experimental Immunology 115, pages: 294–300, 1999.
19. Van der Sloot, K. W. J., Amini, M., Peters, V., Dijkstra, G. & Alizadeh, B. Z. « Inflammatory Bowel Diseases », Inflamm. Bowel Dis. 23, 1499–1509, 2017.
20. Birrenbach, T. & Böcker, U. « Inflammatory bowel disease and smoking: a review

- of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications », *Inflamm. Bowel Dis.* 10, 848–59, 2004.
21. Cosnes, J., Fan, Q., Babyatsky, M. & al., et. « Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice », *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 18, 481–496, 2004.
22. Bernard FLOURIE, « Facteurs environnementaux au cours des MICI », V 1 ; pages : 12 25. 2012.
23. Y. Louiza, » Maladie de Crohn et biothérapie », Mémoire En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine, Université A. Mira de BEJAIA, CHU Khelil Amrane de BEJAIA, pages : 134–171, 2018.
24. Andersson, R. E., Olaison, G., Tysk, C. & Ekblom, A. « Appendectomy and Protection against Ulcerative Colitis ». *N. Engl. J. Med.* 344, 808–814, 2001.
25. Ter Borg, P. C. J. & van Buuren, H. R. « Appendectomy and ulcerative colitis ». *Gut* 52, 768 ; author reply 768–9, 2003.
26. Elazzaoui Zakia, « les aspects épidémiologiques des MICI dans une population marocaine. Expérience d'un service d'hépto–gastro–entérologie du CHU Ibn–Sina de rabat "clinique médicale b" ». Université Sidi Mohammed Ben Abdellah Fès. Thèse N° 134/12, Année 2012.
27. Russel, M. G. et al. « Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case–control study with special emphasis on nutritional factors ». *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 243–9, 1998.
28. Sheehan, D., Moran, C. & Shanahan, F. « The microbiota in inflammatory bowel disease ». *J. Gastroenterol.* 50, 495–507, 2015.
29. Frank, D. N. et al. « Molecular–phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases ». *Proc. Natl. Acad.*

- Sci. 104, 13780–13785, 2007.
30. Seksik, P. « Microbiote intestinal et MICI ». *Gastroentérologie Clin. Biol.* 34, 48–55, 2010.
31. [https : www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/RectoColiteHemorragique-FRfrPub34v01.PDF](https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/RectoColiteHemorragique-FRfrPub34v01.PDF) ; Août 2010.
32. Jacques FOURNET. « Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin » *Corpus Médical- Faculté de Médecine de Grenoble*, 2 ,3,5 :33–40,1–5,1–13, 2003.
33. R. Eliakim, F. Magro et al. « Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis ». Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, pages: 965–990. 2012.
34. Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie
35. Anne-Flore Martin, AlineTroillard, « Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI : étude rétrospective évaluant le profile et le type de prise en charge des patients traités par infliximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008 », page : 23, 2011.
36. Faure, P. « Manifestations rhumatologiques et MICI », *Cregg*, Page : 2012.
37. Parks AG, Morson BC, Pegum JS. « Crohn's disease with cutaneous involvement ». *Proc R Soc Med*, 58 :241—2, 1965.
38. Anadolu R, Calikoglu E, Karayalcin S, Gurgey E. « Cutaneous Crohn's disease: metastatic Crohn's is a misnomer », *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 13: 67—8, 1999.
39. Ploysangam T, Heubi JE, Eisen D, Balistreri WF, Lucky AW. « Cutaneous Crohn's disease in children ». *J Am Acad Dermatol*; 36: 697—704, 1997.
40. Lebwohl M, Lebwohl O. « Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease », *Inflamm Bowel Dis*; 4: 142—8, 1998.

41. Farhi D, Duriez P, Aractingi S, Cosnes J, Khosrotehrani K. « Misleading pustular plaques of the lower limbs during Crohn's disease: two case reports ». *J Med Case Reports*; 1: 109, 2007.
42. Crowson AN, Nuovo GJ, Mihm Jr MC, Magro C. « Cutaneous manifestations of Crohn's disease, its spectrum, and its pathogenesis: intracellular consensus bacterial 16S rRNA is associated with the gastrointestinal but not the cutaneous manifestations of Crohn's disease ». *Hum Pathol*, 2003; 34: 1185—92, 2003.
43. Trost LB, McDonnell JK. « Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease ». *Postgrad Med J*; 81: 580—5, 2005.
44. De Fonclare AL, Khosrotehrani K, Aractingi S, Duriez P, Cosnes J, Beaugerie L. « Erythema nodosum-like eruption as a manifestation of azathioprine hypersensitivity in patients with inflammatory bowel disease ». *Arch Dermatol*, 143: 744—8, 2007.
45. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. « Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease ». A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*, 23: 29—34, 1996.
46. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, et al. « Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum during inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients ». *Medicine (Baltimore)*; 87: 281—93, 2008.
47. Farhi D. « One century ago: the clinical and histopathological description of geometric phagedenism (pyoderma gangrenosum) by Louis Brocq », *Arch Derm*; 144: 755, 2008.
48. Farhi D, Wallach D. « The neutrophilic dermatoses », *Dermatol Nurs*; 20: 274—6.

Pp. 279—82, 2008.

49. Cohen PR. « Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis ». *Orphanet J Rare Dis*; 2: 34. 2007.
50. Powell FC, Su W P, Perry HO. « Pyoderma gangrenosum: classification and management. *J Am Acad Dermatol* », 34: 395—409, quiz 410—2, 1996.
51. Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol*; 43: 790—800, 2004.
52. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. « Diagnosis and treatment of pyoderma
53. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, et al. « Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial », 55: 505—9, 2006.
54. Lee FI, Bellary SV, Francis C. « Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives ». *Am J Gastroenterol*; 85: 962—3, 1990.
55. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. « Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis », *Br J Dermatol*; 106: 323—30, 1982.
56. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* ,48 : 805—21, quiz 822—4, 2003.
57. Association française de formation médicale continue en Hépto-gastro-entérologie. Manifestations dermatologiques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin- FMC-HGE. Available at: www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/manifestations-dermatologiques-au-cours-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de.

58. M. Sibai, B. El Moutawakil, N. Chourkani, M. Bourezgui, M.A. Rafai, I. Slassi. « Manifestations neurologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ». Revue neurologique 164, 859-865, 2008.
59. Troncoso, L. L., Biancardi, A. L., de Moraes, H. V. & Zaltman, C. « Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review ». World J. Gastroenterol. 23, 5836-5848, 2017.
60. Rojas-Feria, M., Castro, M., Suárez, E., Ampuero, J. & Romero-Gómez, M. « Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver ». World J. Gastroenterol. 19, 7327, 2013.
61. Jaïs B, Lévy P, Reimund J-M. « Pancréatites et maladies inflammatoires chroniques intestinales », 20: 6-12, 2013.
62. Elloumi, H., Hmida, M. B., Hmida, S. B., Belkhamza, A., Bouaziz, S., & Cheikh, I. « Les manifestations extra-digestives au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : étude de 76 patients ». La Revue de Médecine Interne, 37, A148-A149, 2016.
63. Mack DR, Langton C, Markowitz J et al. » Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease ». Pediatrics, 119 : 1113, 2007.
64. B. Weill, F. Batteux. « Item118 : maladie de crohn et rectocolite hémorragique Immuno-pathologie et réactions inflammatoires-deboeck », 136 :41-45, 2007.
65. Registre EPIMAD. Evolution de l'incidence de la maladie de Crohn et de la Rectocolite hémorragique (1988-1999) dans le nord de la France.
66. Dr Stéphane Beuzon et al. « Maladie de Crohn, Guide – affection de longue durée », Haute Autorité de Santé ; 6-18, 2008.
67. Dr. Charles N. Bernstein et ses collègues. « World Gastroentérologie Organisation

- Global Guidelines Maladies inflammatoires chroniques intestinales : une approche globale » juin ; Tableau : 6 page13 ,7page14, 2009.
68. J.V. Arcos–Machancoses, E. Donat–Aliaga, B. Polo–Miquel, E. Masip–Simó, C. Ribes–Koninckx, A. Pereda–Pérez. « Description and study of risk factors for the diagnostic delay of paediatric inflammatory bowel disease », *Anales de pediatria*, page: 248–250, 2015.
69. Novacek, G., Gröchenig, H. P., Haas, T., Wenzl, H., Steiner, P., Waldhör, T. « Diagnostic delay in patients with inflammatory bowel disease in Austria ». *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2019.
70. Dr Cabasset. « UF : Affections digestives ; Les pathologies en digestif Maladie inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) », 4 : tableau, 2007.
71. Sands, B. « From symptom to diagnostic: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation ». *Gastroenterology*; 126: 1518–32. 3, 2004.
73. Koutroubakis, I. « Spectrum of non-inflammatory bowel disease and non infectious colitis. », *World J of Gastroenterology*, 14 (48): 7277–9, 2008.
74. Laine L, Smith R, Min K, Chen C, Dubois W. « Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs ». *Aliment Pharmacol Ther* ; 24 : 751–67, 2006.
75. L. Marthey, V. Laurent, O. de Boissieu, F. Carbonnel. Actualité du diagnostic des MICI Post'U (2012) 247–252, 2012.
76. Abderrahim Oussalah, Laurent Peyrin–Biroulet; « What are therapeutic goals for IBD in 2009? » *Hépatogastro*, vol. 16, 8, 2009.
77. Hanauer SB, Stromberg U. « Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's

- disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials ». Clin Gastroenterol Hepatol; 2: 379-388, 2004.
78. L. Beaugerie, P. Seksik, I. Nion-Larmurier, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease ». Gastroenterology ; 130 : 650-6, 2006.
79. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. DÉRIVÉS AMINOSALICYLÉS, 2016.
80. L. Beaugerie, P. Seksik, I. Nion-Larmurier, Gendre JP, Cosnes J. « Predictors of Crohn's disease ». Gastroenterology ; 130 : 650-6, 2006.
81. C. Reenaers. « Indications et suivi des corticoïdes ». SNFGE avril 2019.
82. GETAID. « AZATHIOPRINE - 6-MERCAPTOPYRIMIDINE », 20 SEPTEMBRE 2017.
83. GETAID. « Méthotrexate », 20 SEPTEMBRE 2017.
84. GETAID. « Ciclosporine », 2016.
85. A.J. Scheen, M. MoutRien. « Les anticorps monoclonaux en thérapeutique. » Revue Médicale de Liège 2009 ; 64 : 5-6 : 233-236, 2009.
86. Manon Broutin et Hervé Watier. « Les biomédicaments 2e partie : les anticorps thérapeutiques », apbg Biologie Géologie n° 2, Pages : 98 - 100, 2016.
87. Roselyne L'Italien, Benoît Leblanc, P. « Production d'anticorps monoclonaux », Immunohématologie, page : 53, 2008.
88. Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. Rev. Med. Liège 1975, 244-247, 2009.
89. Guide des anticorps monoclonaux et protéines de fusion à usage thérapeutique. Mars 2015.
90. Site du collège national de pharmacologie médical www.pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha.

91. P. Bauerfeind C. Beglinger J, Infliximab – Recommandations pratiques pour le traitement de la maladie de Crohn, Revue Médicale Suisse, volume 2. 31352, 2006
92. GETAID. « Adalimumab », 2020.
93. GETAID. « Golimumab », 2016.
94. H. Yanai et al. Am Gastroenterol; 106: 685–98, 2011.
95. Dignass, Van Assche, Lindsay, et al. « The second european evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current Management », Journal of Crohn's and colitis, Volume 4, Issue 1, February, 2010.
96. Y. Louiza, « Maladie de Crohn et biothérapie », Mémoire En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine, Université A. Mira de BEJAIA, CHU Khelil Amrane de BEJAIA, pages : 91 –99, 2018.2016.
97. Danese S, Fiorino G, Reinisch W. « Causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF- α therapy ». Aliment Pharmacol Ther, 34(1): 1–10. 2011.
98. Karmiris K, Louis E, et al. « Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects ». J CrohnsColitis, 4 : 355–66, 2010.
99. M. Serghini, S.Karoui. « Traitement de la MC par infliximab à propos de 20 cas ».
100. Bouguen, G., Gizard, E. & Peyrin-Biroulet, L. « La chirurgie dans les MICI à l'ère des biothérapies », *Hépto-Gastro Oncol. Dig.* 19, 756–764, 2012.
101. Agnès Senéjoux, « La prise en charge des lésions ano-périnéales au cours de la maladie de Crohn », La Lettre de l'Hépto-gastroentérologue Vol. XIII, 11 : 74–91. 2010.
102. NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology

- and Nutrition) La maladie intestinale inflammatoire et la nutrition, 1 :41–47, 2010.
103. Long, M. D. et al. « Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease » *J. Clin. Gastroenterol.* 50, 152– 156, 2016.
104. La Tunisie médicale, vol 87(n09) 579–582, 2009.

