



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre:

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

**MONITORING DES BIOTHERAPIES  
DANS LE SUIVI THERAPEUTIQUE  
DE LA MALADIE DE CROHN**

Présenté par Julie Schmitt

Soutenu le 22 novembre 2023 devant le jury constitué de

Pr. Philippe Boucher, Président

M. Jérôme Terrand, Directeur de thèse

M. Pierre Fritz, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg



<b>Doyen</b>	Esther KELLENBERGER
<b>Directeurs adjoints</b>	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
<b>Directeur adjoint étudiant</b>	Léo FERREIRA-MOURIAUX

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

### Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

### Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

### Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOO	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélie	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

### Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

### Assistant hospitalier universitaire

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

# SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, M. TERRAND, maître de conférence à la faculté de pharmacie de Strasbourg, pour son aide, sa disponibilité et ses conseils tout au long de l'élaboration de cette thèse.

Je remercie mes parents pour leur indéfectible soutien et tout particulièrement ma mère pour les nombreuses heures qu'elle a passé à m'aider dans mes études et pour la rédaction de cette thèse.

Je voudrais remercier Charles pour son soutien au quotidien.

Je souhaite également remercier mes grands-parents pour leur présence.

Je remercie l'équipe de la Pharmacie Vauban, en particulier M. Pierre Fritz pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie également Jacques pour m'avoir inspiré le sujet de cette thèse, sa relecture et ses conseils.

Merci aussi à Momo et Dydy

# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>I. L'APPAREIL DIGESTIF .....</b>	<b>3</b>
1) ANATOMIE DE L'APPAREIL DIGESTIF .....	3
a. Cavité buccale et pharynx .....	3
b. Œsophage .....	4
c. Estomac .....	5
d. Intestin grêle .....	5
e. Gros intestin .....	6
2) HISTOLOGIE DU TUBE DIGESTIF .....	7
a. Structure commune à tous les segments .....	7
i. La muqueuse .....	7
ii. La sous muqueuse .....	7
iii. La musculuse .....	7
iv. La tunique externe .....	8
b. Particularités liées à la fonction propre de chaque segment .....	8
i. La cavité buccale et le pharynx .....	8
ii. L'œsophage .....	8
iii. L'estomac .....	8
iv. L'intestin .....	8
v. Le côlon .....	9
c. Glandes digestives .....	9
i. Les glandes salivaires .....	9
ii. Le foie .....	9
iii. La vésicule biliaire .....	9
iv. Le pancréas .....	9
3) PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL DIGESTIF .....	9
a. La digestion mécanique .....	10
b. La digestion chimique .....	11
<b>II. LA MALADIE DE CROHN .....</b>	<b>12</b>
1) DEFINITION .....	12
2) ETIOLOGIE ET FACTEURS INFLUANT SUR LA SURVENUE DE LA MALADIE DE CROHN .....	12
a. Facteurs génétiques .....	12
b. Facteurs environnementaux .....	14
i. Tabac .....	14
ii. Socio-économique .....	15
iii. Alimentation .....	15
iv. Appendicectomie .....	15
v. Médicaments .....	16
vi. Carence en vitamine D .....	16
i. Hyperperméabilité de la muqueuse intestinale .....	16
c. Facteurs immunitaires et microbiote intestinal .....	17
3) EPIDEMIOLOGIE .....	20
a. Sexe .....	21
b. Age .....	21
c. Répartition géographique .....	21

4)	SYMPTOMES.....	22
a.	Symptômes digestifs .....	22
b.	Symptômes non digestifs .....	23
5)	COMPLICATIONS DE LA MALADIE DE CROHN .....	23
a.	Complications digestives .....	24
b.	Complications non digestives .....	25
6)	DIAGNOSTIC.....	25
a.	Interrogatoire et examen clinique .....	26
b.	Examens biologiques .....	27
c.	Examens endoscopiques .....	27
d.	Techniques d'imagerie.....	28
i.	Echographie .....	29
ii.	Scanner ou tomodensimétrie.....	29
iii.	IRM.....	29
iv.	Transit baryté du grêle .....	30
7)	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU PATIENT .....	30
a.	Objectifs du traitement.....	31
b.	Prise en charge médicamenteuse .....	31
i.	Dérivés salicylés .....	33
ii.	Corticoïdes .....	33
iii.	Immunosuppresseurs.....	35
iv.	Biothérapies immunomodulatrices : anti-TNF, anti-interleukine et anti-intégrine .....	38
v.	Probiotiques .....	38
vi.	Thalidomide .....	39
c.	Prise en charge chirurgicale .....	39
d.	Prise en charge diététique et nutritionnelle.....	40
i.	Carence en fer / anémie .....	42
ii.	Carence en vitamines B .....	43
iii.	Dénutrition .....	43
e.	Education thérapeutique du patient.....	43
f.	Prise en charge psychologique.....	44
8)	EVALUATION ET SUIVI DE LA MALADIE DE CROHN.....	45
a.	Indices d'évaluation de l'évolutivité.....	45
i.	Indice CDAI (cf annexe n°3).....	45
ii.	Indice HBI (cf annexe n°4).....	45
iii.	Indice CDEIS .....	46
iv.	Autres indices.....	46
b.	Surveillances dans le suivi de la maladie de Crohn.....	46
i.	Surveillances liées à un traitement par corticoïdes .....	47
ii.	Surveillances liées à un traitement par immunosuppresseurs.....	47
iii.	Surveillances liées à un traitement par anti-TNF $\alpha$ .....	48
<b>III. BIOTHERAPIES ET BIOSIMILAIRES .....</b>		<b>49</b>
1)	LES BIOTHERAPIES .....	49
a.	Définition .....	49
b.	Nomenclature .....	49
c.	Législation.....	50
d.	Procédés de fabrication .....	50
e.	Intérêts.....	51

f.	Limites .....	52
2)	LES BIOSIMILAIRES .....	53
a.	Définition .....	53
b.	Intérêts.....	53
c.	Législation et règles de substitution.....	54
3)	CHOIX D'UNE BIOTHERAPIE ET BILAN PRETHERAPEUTIQUE.....	55
a.	Critère de choix.....	55
b.	Bilan préalable .....	55
4)	SPECIALITES BIOTHERAPEUTIQUES UTILISEES DANS LA MALADIE DE CROHN.....	55
a.	Anti-TNF $\alpha$ .....	55
i.	Infliximab.....	56
A.	Classe pharmaceutique.....	56
B.	Mécanismes d'action.....	56
C.	Posologie habituelle .....	57
D.	Contre-indications .....	57
E.	Effets indésirables .....	58
F.	Précautions d'emploi.....	58
G.	Coût (cf annexe n°7).....	59
ii.	Adalimumab.....	59
A.	Classe pharmaceutique.....	59
B.	Mécanismes d'action.....	60
C.	Posologie habituelle .....	60
D.	Effet indésirables.....	61
E.	Contre-indications .....	61
F.	Précautions d'emploi.....	61
G.	Législation.....	62
H.	Coût (cf annexe n°7) .....	62
b.	Anti-intégrine.....	62
i.	Vedolizumab .....	62
A.	Classe pharmaceutique.....	62
B.	Mécanismes d'action.....	62
C.	Posologie habituelle .....	63
D.	Contre-indications .....	63
E.	Effets indésirables .....	63
F.	Précautions d'emploi.....	63
G.	Coût (cf annexe n°7).....	63
c.	Anti-interleukine .....	64
i.	Ustékinumab .....	64
A.	Classe pharmaceutique.....	64
B.	Mécanismes d'action.....	64
C.	Posologie habituelle .....	64
D.	Effets indésirables .....	65
E.	Précautions d'emploi.....	65
F.	Législation.....	65
G.	Coût.....	65
5)	QUELQUES NOUVELLES PISTES BIOTHERAPEUTIQUES DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN.....	66
a.	Certolizumab pegol.....	66
b.	Golimumab .....	66
c.	Guselkumab .....	66
d.	Risankizumab.....	67
e.	Mirikizumab.....	67
<b>IV.</b>	<b>MONITORING DES BIOTHERAPIES.....</b>	<b>68</b>
1)	QUELQUES DEFINITIONS.....	68

2)	SURVEILLANCE THERAPEUTIQUE ET EVALUATION DE LA REPONSE .....	69
a.	Techniques de dosage .....	70
i.	ELISA .....	70
ii.	HPLC-HMSA .....	71
iii.	Autres techniques de dosage .....	72
b.	Comparaison des techniques de dosage .....	73
c.	Fréquence des dosages de surveillances .....	73
3)	EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE EN CAS DE TRAITEMENT INADAPTE .....	74
a.	Causes possibles de modifications de traitement .....	74
i.	Echec thérapeutique .....	74
A.	Non réponse primaire aux biothérapies .....	74
B.	Perte de réponse aux biothérapies (échec secondaire) .....	75
ii.	Défauts de tolérance .....	76
iii.	Autres causes de modification du traitement .....	76
b.	Choix de l'optimisation du traitement de première ligne .....	77
i.	Stratégie thérapeutique classique .....	77
ii.	Stratégies optimisées par monitoring .....	77
iii.	Désescalade thérapeutique .....	79
c.	Choix d'une stratégie thérapeutique de deuxième ligne .....	80
i.	Stratégies « switch » et « swap » .....	80
ii.	Combothérapie .....	80
4)	INTERETS DU MONITORING DES BIOTHERAPIES DANS LA MALADIE DE CROHN .....	82
a.	Intérêts médicaux .....	82
b.	Intérêts économiques .....	86
5)	LIMITES .....	87
	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>89</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>91</b>
	Annexe n°1 : Liste vaccins vivants atténués .....	91
	Annexe n°2 : Equivalence entre corticoïdes .....	91
	Annexe n°3 : Index de CDAI (198) .....	92
	Annexe n°4 : Index de Harvey-Bradshaw(198) .....	92
	Annexe n°5 : Classification NYHA .....	93
	Annexe n°6 : Tableau récapitulatif des biothérapies ayant une AMM dans la maladie de Crohn et leurs éventuels biosimilaires .....	93
	Annexe n°7 : Tableaux récapitulatifs des biothérapies ayant une AMM dans la maladie de Crohn et leurs éventuels biosimilaires d'après (200) .....	93
	Annexe n°8 : Tests i-Tracker® commercialisés par Theradiag utilisable dans la prise en charge de la maladie de Crohn .....	94
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>95</b>

## **Liste des principales abréviations et définitions**

5-ASA = Acide-5-aminosalicylique

Abcès = amas de pus

ADN = Acide DésoxyriboNucléique

AINS = Anti-Inflammatoire Non Stéroïdiens

AIRE = AutoImmune REgulator

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS = Agence Régionale de Santé

ATI = Antibodies To Infiximab

ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation

CARD15 = Caspase Activation and Recruitment Domain 15

CPC = Cadre de Prescription Compassionnelle

CRAT = Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

Cycle nyctéméral = cycle biologique de 24 heures comprenant le jour et la nuit

DASRI = Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

ECCO = European Crohn's and Colitis Organisation

ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay = technique d'immunoabsorption par enzyme liée

ESPEN = European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

ETP = Education Thérapeutique du Patient

HAS = Haute Autorité de Santé

HPV = Papillomavirus Humain

IHU = Institut Hospitalo-Universitaire

INR = International Normalized Ratio

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

Marquage CE = marquage d'harmonisation technique européenne attestant que le produit répond aux exigences réglementaires en vue de sa libre circulation sur tout le territoire de l'union européenne

MC : maladie de Crohn

MICI = Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

NOD2 = Nucléotide-binding Oligomerization Domain 2

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

OR = Odds Ratio = risque relatif

Ostéoporose = « maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque de fracture » (OMS)

Ostéonécrose = destruction osseuse

Péritonite = inflammation du péritoine

pH = Potentiel Hydrogène

PPG = Programme de Prévention de la Grossesse

RTU = Recommandation Temporaire d'Utilisation

Sarcopénie = manque de chair

SDC = régime glucidique spécifique

Sténose = diminution pathologique permanente, congénitale ou acquise du calibre d'un orifice, d'un canal ou d'un organe creux

## Liste des figures et tableaux

Figure 1. Anatomie de l'appareil digestif humain d'après (6) .....	3
Figure 2. Anatomie de la cavité buccale et du pharynx chez l'Homme d'après (6).....	4
Figure 3. Anatomie du gros intestin chez l'Homme d'après (7) .....	6
Figure 4. Schéma représentant l'histologie des tissus composant le tube digestif chez l'Homme (8) .....	7
Figure 5 Structure du gène CARD15/NOD2(11) .....	13
Figure 6 Schéma illustrant la relation entre activation du système inflammatoire muqueux et augmentation de la perméabilité intestinale d'après (38).....	17
Figure 7 Microbiote et hyperperméabilité intestinale dans la maladie de Crohn (44).....	19
Figure 8. Incidence de la maladie de Crohn d'après le Registre EPIMAD (46).....	20
Figure 9 Evolution du nombre d'inscrits en ALD 24 entre 2008 et 2019 (48) .....	20
Figure 10 Evolution de l'âge médian et moyen de 2013 à 2018 d'après (8)(50)(51) .....	21
Figure 11 Lésions primaires anopérinéales de la maladie de Crohn .....	23
Figure 12 Sténoses vues par examens endoscopiques (56) .....	24
Figure 13. Schéma représentant les lésions ano-périnéales chez l'Homme (57) .....	25
Figure 14. Classification de Montréal dans la maladie de Crohn (60) .....	26
Figure 15. Ulcérations sur la muqueuse digestive vues par iléoscopie(56).....	28
Figure 16 Atteinte transmurale de la paroi digestive en échographie lors d'une poussée (65).....	29
Figure 17. Scanner abdominal mettant en évidence l'aspect inflammatoire et épaissi de l'iléon terminal (4).....	29
Figure 18 Illustration de certaines des spécialités entourant le patient dans la prise en charge de la maladie de Crohn d'après (66).....	30
Figure 19. Schéma de la stratégie thérapeutique dans la prise en charge de la maladie de Crohn (72) .	32
Figure 20 Impact des régimes alimentaires spécifiques dans la maladie de Crohn (44) .....	42
Figure 21 Fréquence des hémogrammes dans le suivi du traitement par immunosuppresseur d'après (99)(100)(101).....	47
Figure 22 Nomenclature des anticorps monoclonaux selon leur origine (103) .....	50
Figure 23 Schéma des posologies pédiatriques d'Humira® d'après (122).....	60
Figure 24 Posologies initiales de STELARA® selon le poids .....	64
Figure 25 Schéma représentant les différentes étapes de la pharmacocinétique d'un médicament d'après la référence (143) .....	69
Figure 26 Schéma comparatif d'un test LISA-TRACKER et d'un test ELISA utilisés pour le TDM d'un patient traité par certolizumab pegol(144).....	70
Figure 27 Principe du test HMSA du laboratoire Prometheus d'après (151).....	71
Figure 28 TDM des anticorps antimédicaments (158) .....	73

Figure 29 Avantages et inconvénients des méthodes de TDM dans le dosage sérique de l'infliximab et de ses anticorps anti-médicament(153).....	73
Figure 30 Algorithme de la stratégie thérapeutique classique des biothérapies dans le traitement de la maladie de Crohn d'après (105).....	77
Figure 31 Algorithme de la stratégie thérapeutique utilisant le monitoring des biothérapies en cas de non réponse ou perte de réponse dans le traitement de la maladie de Crohn par anti-TNF d'après (105)(158)(172)(173).....	79
Figure 32 Histogramme des patients présentant une rémission clinique sans corticostéroïde à la semaine 26 (178).....	82
Figure 33 Répartition des patients en rémission clinique selon leur concentration sérique en Infliximab (IFX) d'après (180).....	83
Figure 34 Stades fonctionnels NYHA (New-York Heart Association) de l'insuffisance cardiaque (200).....	93

## Introduction

Les MICI sont des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin. Elles regroupent principalement la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Dès les années 1910, Sir T. Kennedy Dalziel décrit « l'iléite terminale » dans le British Medical Journal (1). Mosschowitz en 1923 et Wilensky en 1927 sont les premiers à parler de « granulome non spécifique de l'intestin grêle ». C'est en mai 1932 que le Dr Burrill Bernard Crohn (gastro-entérologue) fait la description originale de sa maladie éponyme (2). En octobre 1932, avec le chirurgien Leon Ginzburg et l'anatomiste Gordon D. Oppenheimer, il rapporta 14 cas « d'iléite terminale ». Plus tard, Lockhart-Mammery, Bussel, Morson montrent que la maladie de Crohn ne se localise pas uniquement à l'iléon mais peut également toucher d'autres parties du tube digestif (1).

La rectocolite hémorragique, quant à elle, a été décrite environ 60 ans avant la maladie de Crohn. C'est pour cette raison qu'elle a souvent été décrite comme plus fréquente.

La maladie de Crohn se caractérise par une inflammation de la paroi du tube digestif pouvant entraîner un épaississement de la muqueuse ainsi que des ulcérations plus ou moins profondes en fonction de l'évolution de la maladie voire des lésions tissulaires irréversibles (3). Elle va atteindre le plus fréquemment l'intestin grêle mais peut toucher n'importe quel segment digestif et s'accompagner de manifestations non digestives.

Les causes et les mécanismes de survenue de la maladie de Crohn sont encore mal connus. Il semblerait qu'il s'agisse d'une maladie auto-immune. Elle pourrait impliquer une anomalie dans la réaction immunitaire aux bactéries normalement présentes dans le tube digestif, déclenchant ainsi une inflammation localisée chez des patients présentant un terrain à risque (facteurs génétiques et/ou environnementaux comme le tabac). Elle peut survenir à tout âge mais elle est généralement diagnostiquée entre 20 et 30 ans (4). Le type et la gravité des symptômes sont fonction de l'étendue, de la localisation et de l'intensité de l'inflammation. Elle touche le plus souvent la partie distale de l'intestin, le côlon et l'anus. La maladie de Crohn évolue par poussées inflammatoires imprévisibles de durée, de fréquence et d'intensité extrêmement variables selon les patients. Ces phases de poussée sont espacées par des phases de rémission généralement asymptomatiques.

La maladie de Crohn est une pathologie dont on ne guérit pas : il n'existe pas de traitement curatif (5). Les traitements visent à soulager les poussées et à prévenir les rechutes. La maladie doit être diagnostiquée le plus rapidement possible pour permettre une mise en route précoce des traitements. Cependant, le diagnostic n'est pas aisé, les symptômes étant communs à d'autres pathologies. L'arrivée

des biothérapies a permis une avancée considérable dans la prise en charge des patients, avec pour objectif non seulement la rémission clinique mais aussi la rémission endoscopique. Toutefois, leur coût reste élevé. Les prises en charge thérapeutiques actuelles permettent dans de nombreux cas, un contrôle durable de la maladie afin de préserver une qualité de vie satisfaisante pour le patient (diminution des hospitalisations et des chirurgies).

La surveillance de la maladie est indispensable pour dépister précocement une poussée de la pathologie chez un patient en rémission ou contrôler l'éventuelle apparition de complications chez un patient symptomatique. Cette surveillance se fait aussi au niveau du traitement afin de juger de l'efficacité de celui-ci. Le monitoring des biothérapies est important pour optimiser la prise en charge afin d'atteindre les objectifs thérapeutiques cliniques et tissulaires. Il permet également de suivre la tolérance au traitement, à moyen et long terme, en particulier en raison d'un risque infectieux et ainsi obtenir le meilleur rapport bénéfice/risque.

L'étude de l'anatomo-histo-physiologie de l'appareil digestif va permettre de visualiser la localisation et les conséquences de la maladie de Crohn qui sera décrite dans un second temps. Le diagnostic principalement clinique, va s'appuyer sur des techniques d'imagerie et de biologie. La prise en charge thérapeutique sera fonction des phases de poussée et de rémission. L'utilisation des biothérapies joue un rôle de plus en plus important dans cette prise en charge mais présente des limites. Le monitoring des biothérapies et de leurs biosimilaires utilisés dans la maladie de Crohn permet de s'assurer de leur efficacité tout au long du traitement et par conséquent d'optimiser la prise en charge du patient.

# **I. L'appareil digestif**

## **1) Anatomie de l'appareil digestif**

L'appareil digestif se compose du tube digestif et de glandes annexes.

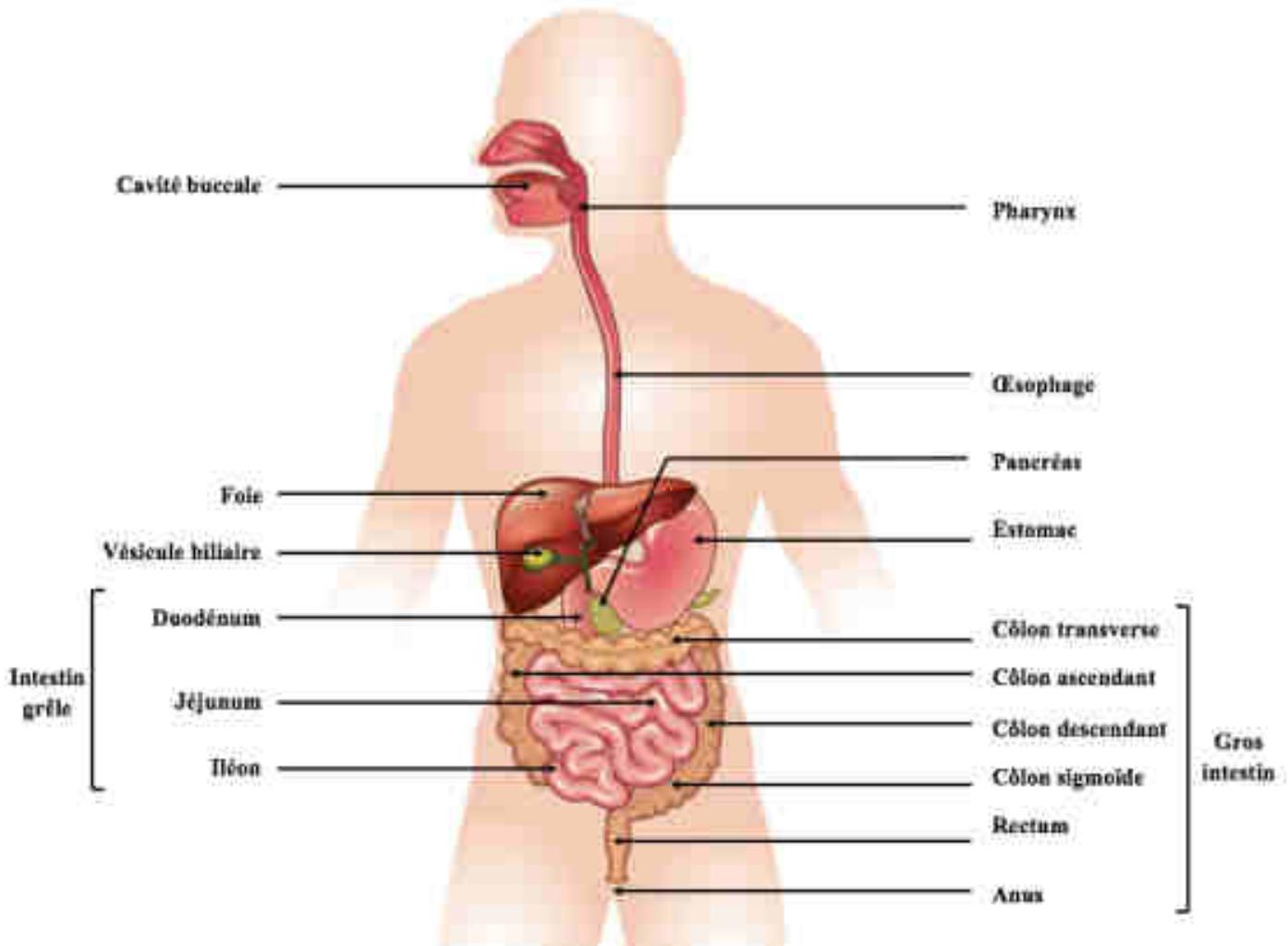


Figure 1. Anatomie de l'appareil digestif humain d'après (6)

### **a. Cavité buccale et pharynx**

La bouche est le premier segment du tube digestif. Elle comporte :

- Les dents
- Le palais : osseux à l'avant (os palatin) et mou à l'arrière (muscle squelettique) avec prolongation par l'uvule palatine (luette).
- La langue : fibres musculaires squelettiques.
- La salive

De plus, il y a trois paires de glandes tubuloacineuses sécrétant la salive :

- Les glandes parotides dites glandes salivaires majeures, les plus grosses, situées de chaque côté du visage en avant des oreilles
- Les glandes sublinguales dites glandes salivaires mineures, sous la langue
- Les glandes sous-maxillaires, dites glandes salivaires mineures qui déversent la salive dans la bouche par le canal de Wharton

Le pharynx est un conduit musculo-membraneux s'étendant de la bouche à l'œsophage. Il se divise en trois parties :

- Le rhinopharynx qui ne fait pas partie du tube digestif
- L'oropharynx qui est relié à la cavité buccale
- L'hypopharynx qui conduit l'alimentation jusqu'à l'œsophage

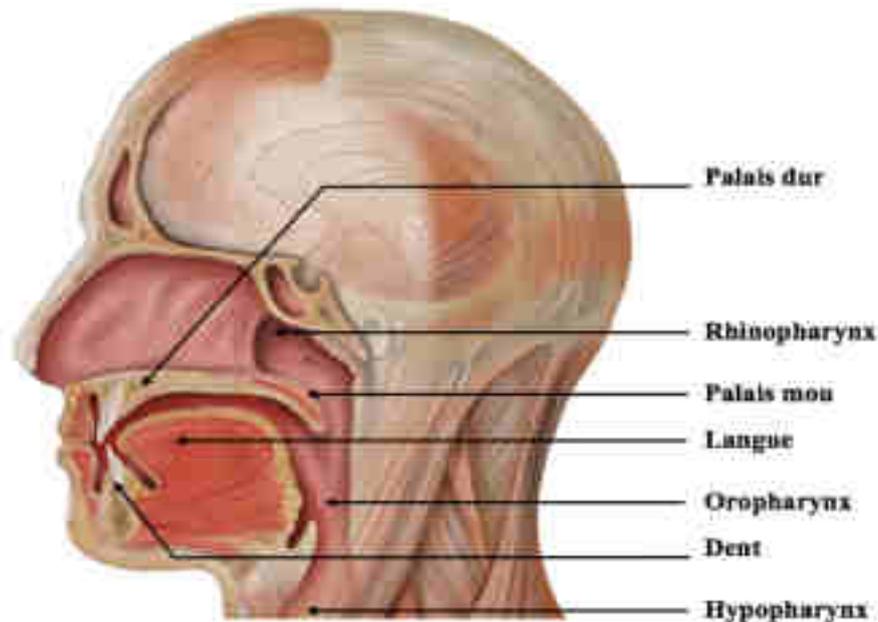


Figure 2. Anatomie de la cavité buccale et du pharynx chez l'Homme d'après (6)

## **b. Œsophage**

L'œsophage est la partie allant du pharynx au cardia de l'estomac. Ce tube rectiligne mesure environ 25 cm et a un diamètre de 2 à 3 cm.

L'œsophage se compose de trois segments :

- L'œsophage supérieur avec un sphincter au fond de la gorge permettant l'ouverture et la fermeture du tube
- L'œsophage moyen
- L'œsophage inférieur avec un sphincter servant de clapet anti-reflux

### **c. Estomac**

L'estomac est une poche dilatée en forme de « j » située dans la partie supérieure de la cavité abdominale. Il mesure entre 15 et 25 cm avec un volume variant de 50ml à 4l selon la quantité de nourriture qu'il contient.

Il est composé de cinq parties anatomiques :

- Le cardia, au niveau supérieur, est la zone de transition avec l'œsophage. Il a un rôle d'anti-reflux vers l'œsophage.
- Le fundus
- Le corps
- L'antre pylorique
- Le pylore, au niveau inférieur, régule le passage vers le duodénum.

Il se divise en deux portions :

- La grosse tubérosité (fundus) qui est verticale
- La petite tubérosité ou antre pylorique qui est horizontale

### **d. Intestin grêle**

L'intestin grêle est le principal organe de la digestion puisque la quasi-totalité des nutriments y est absorbée. Il se situe entre l'estomac (muscle sphincter pylorique) et la valve iléo-caecale où il rejoint le gros intestin. Il mesure environ 6 m et a un diamètre de 4,5cm.

L'intestin grêle se compose de trois segments :

- Le duodénum (25cm) : partie supérieure, fixe et accolée par le péritoine aux autres organes digestifs
- Le jéjunum (2,5m) : partie mobile
- L'iléon (3,5m) : partie mobile

Ces deux derniers segments sont enveloppés par un repli péritonéal appelé mésentère.

L'intestin grêle présente plusieurs dispositifs d'amplification de surface :

- Dispositifs anatomiques :
  - o Anses intestinales (replis)
  - o Valvules de Kerckring (plis circulaires)
- Dispositifs histologiques :
  - o Villosités intestinales (évacinations en doigt de gant)
  - o Microvillosités entérocytaires

## e. Gros intestin

Le gros intestin s'étend de l'intestin grêle à l'anus. Il mesure 1,5 m et a un diamètre de 3 à 8 cm. Cet organe sert à la réabsorption de l'eau contenue dans les éléments non digérés et permet l'évacuation des matières fécales vers l'anus pour la défécation.

Il présente plusieurs parties :

- Le caecum est la partie collée à l'intestin grêle par un sphincter (la valvule iléo-caecale ou valvule de Bauhin)
- L'appendice iléo-caecal est destiné à rester à l'état embryonnaire
- Le côlon s'étend du caecum jusqu'au rectum et se compose de quatre parties :
  - o Le côlon ascendant : fixe, montant verticalement du caecum jusqu'à la face inférieure du foie
  - o Le côlon transverse : mobile, dirigé transversalement de droite à gauche et légèrement de bas en haut
  - o Le côlon descendant : descendant verticalement
  - o Le côlon sigmoïde : dernière portion du côlon
- Le rectum est un axe vertical reliant le côlon à l'anus. Étroit au niveau de sa jonction colique, il s'élargit au niveau de l'ampoule rectale et se resserre au niveau du canal anal qui rejoint l'anus.
- L'anus est constitué d'un système de sphincters (système musculaire très développé). Il comporte le sphincter interne de l'anus, qui est lisse et involontaire, et le sphincter externe de l'anus qui est strié et volontaire.

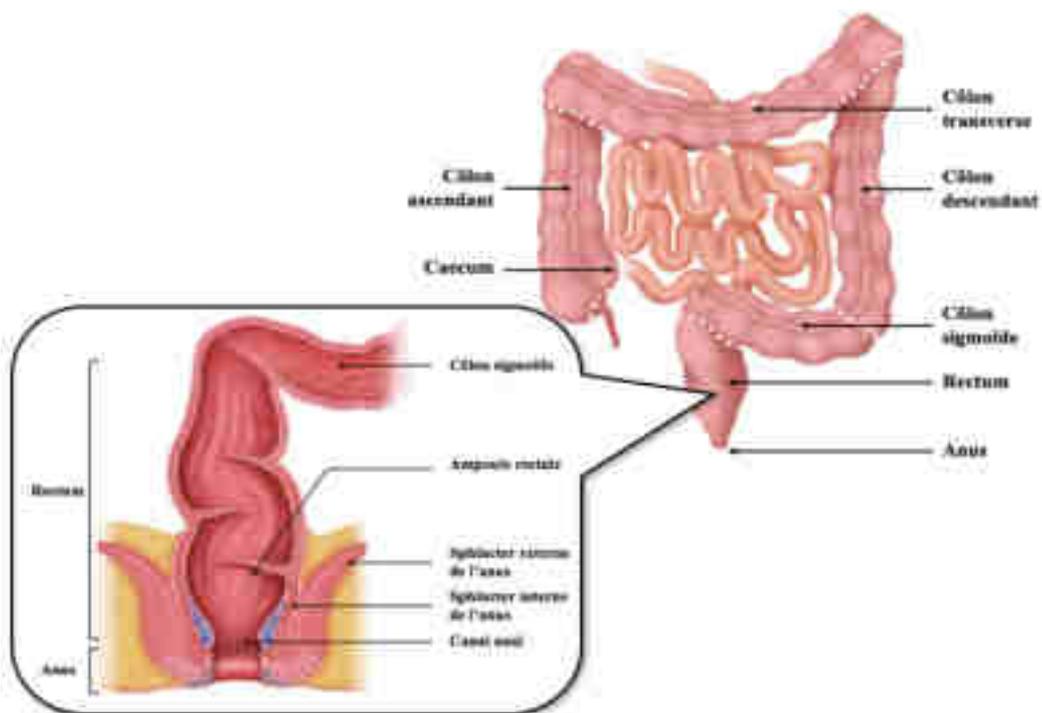


Figure 3. Anatomie du gros intestin chez l'Homme d'après (7)

## 2) Histologie du tube digestif

### a. Structure commune à tous les segments

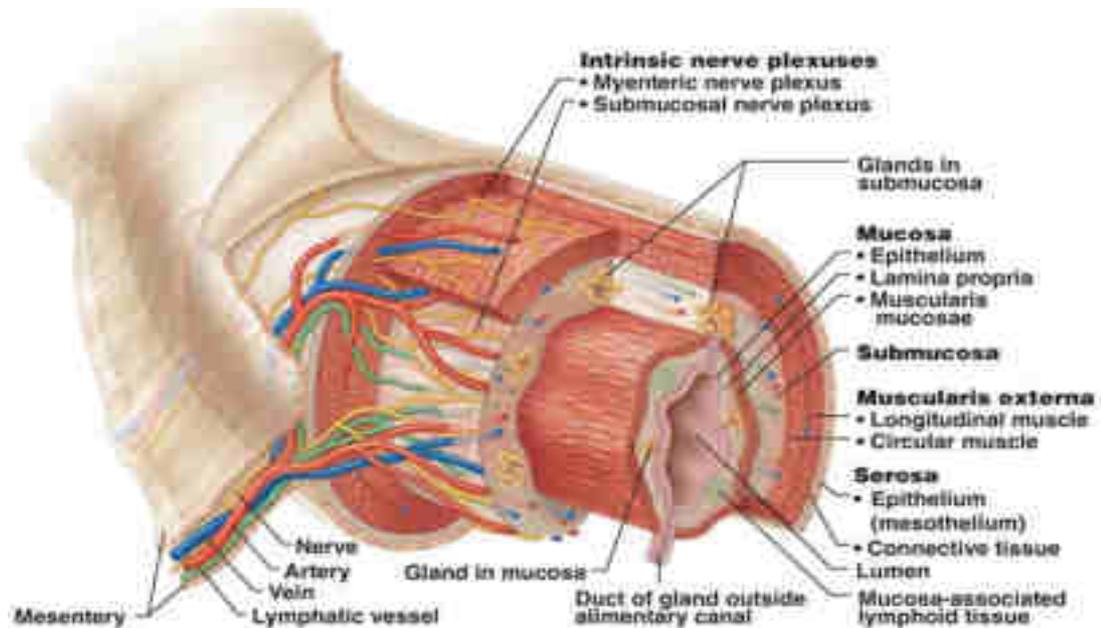


Figure 4. Schéma représentant l'histologie des tissus composant le tube digestif chez l'Homme (8)

De la lumière vers la périphérie, la paroi du tube digestif comporte quatre tuniques concentriques : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la tunique externe.

#### i. La muqueuse

Elle se compose d'un épithélium et d'un tissu conjonctif appelé le chorion ou lamina propria, vascularisé et innervé, riche en cellules immunitaires. Elle se termine par la musculaire-muqueuse (muscularis mucosae) qui est un tissu musculaire lisse.

#### ii. La sous muqueuse

Elle contient du tissu conjonctif dense et le plexus nerveux de Meissner qui régule la contraction des muscles lisses et contrôle les sécrétions des glandes.

#### iii. La musculuse

Elle est formée de tissu musculaire lisse disposées en deux couches, une interne circulaire, une externe longitudinale, entre lesquelles se trouve le plexus nerveux d'Auerbach qui l'innerve et contrôle la motricité du tube digestif.

#### iv. La tunique externe

C'est un tissu conjonctif lâche, appelé adventice au niveau œsophagien puis la séreuse (tissu conjonctif et mésothélium) qui va former le péritoine.

### **b. Particularités liées à la fonction propre de chaque segment**

#### i. La cavité buccale et le pharynx

La cavité buccale a un épithélium stratifié squameux et kératinisé au niveau des muqueuses masticatrices. Le pharynx est musculo-membraneux.

#### ii. L'œsophage

L'œsophage comporte un épithélium parvimenteux stratifié non kératinisé. Sa musculature est striée dans sa partie supérieure (contribue à la déglutition), lisse et striée dans sa partie moyenne, lisse dans la partie distale.

#### iii. L'estomac

La muqueuse présente un épithélium simple à cellules à mucus qui loge dans des replis les glandes gastriques sécrétant le suc gastrique : ce mucus protège les parois stomacales de l'acidité gastrique. La musculature est formée de plusieurs couches de fibres musculaires dont la disposition va permettre le brassage.

#### iv. L'intestin

Il compte plusieurs dispositifs qui vont amplifier la surface de contact entre les aliments et l'intestin grêle permettant une meilleure absorption : les villosités intestinales (plus transversales), les microvillosités entérocytaires et les valvules conniventes (replis de la sous-muqueuse). Son épithélium prismatique contient de nombreuses entérocytes (responsables de l'absorption, c'est-à-dire le passage des nutriments de la lumière de l'intestin vers le foie pour les glucides et les protéides, vers la lymphe pour les lipides et vers le sang), des cellules calciformes (qui élaborent le mucus) et des cellules de Paneth (qui contribuent à la défense de la muqueuse intestinale). La sous-muqueuse de l'intestin grêle est riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques.

## v. Le côlon

Il a une surface lisse, sans villosités et un épithélium riche en cellules calciformes.

## c. Glandes digestives

### i. Les glandes salivaires

Elles sont situées dans le chorion et le tissu conjonctif de la cavité buccale. Elles contiennent des lobules dont les cloisons renferment des canaux excréteurs.

### ii. Le foie

C'est un organe richement vascularisé qui possède de multiples fonctions que ce soit dans la détoxification du sang (par exemple : métabolisme des xénobiotiques, élimination de l'ammoniaque) dans la digestion (élaboration de la bile, transformation et stockage des nutriments...) ou la synthèse des protéines plasmatiques (facteurs de coagulation, transformation du cholécalférol en calciférol circulant...).

### iii. La vésicule biliaire

Les acides biliaires y sont stockés et sont libérés par contractions de la vésicule vers le duodénum.

### iv. Le pancréas

Il contient et produit des enzymes qui vont permettre la digestion et le stockage ou déstockage des aliments présents dans l'intestin grêle (insuline, glucagon, trypsine, amylase)

## 3) Physiologie de l'appareil digestif

L'appareil digestif permet l'ingestion d'aliments, leur digestion, l'absorption des nutriments dans le sang et l'élimination des déchets.

Un repas met 12 à 72 heures pour parcourir le tube digestif. Cette durée est variable d'un individu à l'autre avec une moyenne de 24 heures.

Les aliments et les liquides pénètrent dans l'appareil digestif par la cavité buccale. Les molécules simples qu'ils contiennent passent à travers la paroi de l'intestin grêle et du gros intestin (eau, vitamines, minéraux) et sont absorbées : elles passent dans le sang (exemple passage du fer ou du calcium) ou la lymphe. Les molécules complexes doivent être digérées et transformées en nutriments pour être absorbées. L'essentiel de l'absorption se fait au niveau de l'intestin grêle.

Il existe deux modes de dégradation des aliments dans le tube digestif : la digestion mécanique et la digestion chimique.

### **a. La digestion mécanique**

Elle a pour but de réduire la taille des aliments et d'augmenter la surface de contact avec les sécrétions digestives pour faciliter la digestion chimique.

Dans la bouche a lieu la mastication : les aliments sont broyés et mélangés à la salive pour devenir le bol alimentaire, c'est l'insalivation. Ceci va augmenter le contact avec les enzymes salivaires.

Ensuite le bol est dégluti dans le pharynx.

La déglutition se poursuit dans l'œsophage, organe de transit. Le péristaltisme, c'est-à-dire des mouvements de contractions et relâchements, fait progresser le bol.

L'étape suivante est le malaxage (brassage) : c'est le mélange du bol et du suc gastrique dans l'estomac pour obtenir le chyme avec un péristaltisme pour assurer la distribution du chyme à l'intestin grêle.

Des mouvements segmentaires dans l'intestin grêle mélangent le chyme aux sucs pour devenir le chyle (la majeure partie de l'absorption se fait dans l'intestin grêle vers le sang, les particules alimentaires sont alors assimilées par les cellules et fournissent l'énergie nécessaire au fonctionnement du corps). Des mouvements péristaltiques entraînent le chyle vers le côlon où se termine l'absorption.

Les éléments non absorbés le long de la paroi et les déchets produits par la digestion arrivent au niveau du rectum (péristaltisme) et seront éliminés dans les matières fécales. La défécation est la dernière étape.

## **b. La digestion chimique**

C'est la transformation des molécules complexes en nutriments, c'est-à-dire en molécules de petite taille, par l'action des sucs et des enzymes produits par le tube digestif. Elle se fait simultanément avec la digestion mécanique.

L'amylase salivaire produite par les glandes salivaires débute la digestion chimique (réduction des polysaccharides) avec la lipase salivaire.

Puis intervient l'estomac :

- Action des sucs gastriques, acides du fait de la sécrétion d'acide chlorhydrique
- Transformation par l'acide chlorhydrique du pepsinogène contenu dans les cellules principales de l'estomac en pepsine (forme active)
- Sécrétion du facteur intrinsèque de Castle qui permet l'absorption de la vitamine B12 au niveau du grêle

L'arrivée du chyme gastrique dans l'intestin provoque la sécrétion du suc pancréatique et de la bile. Ceux-ci vont agir sur les lipides. Le suc pancréatique contient des protéases qui vont hydrolyser les protéines, une amylase qui va hydrolyser l'amidon et une lipase qui va agir sur les triglycérides. Les sels biliaires enveloppent les acides gras pour former les micelles qui vont diriger les lipides vers la paroi intestinale pour être absorbés.

Les sucs intestinaux et les « enzymes de la bordure en brosse » des entérocytes achèvent la digestion. Dextrinase, maltase, sucrase, lactase catalysent l'hydrolyse des glucides. Peptidases et dipeptidases pour la digestion des protéines.

Au niveau du côlon se produit la dégradation des glucides non absorbés par l'intestin grêle par fermentation grâce à des bactéries en acides gras à chaîne courte. Le côlon contient plusieurs sortes de bactéries et des levures qui aident à la digestion.

## **II. La maladie de Crohn**

### **1) Définition**

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique polymorphe pouvant toucher n'importe quel segment du tube digestif et s'accompagner de manifestations non-digestives. Elle se caractérise par l'alternance de phases d'activité ou de poussées imprévisibles de durée et d'intensité variables selon les patients et de phases de rémission généralement asymptomatiques, parfois spontanées, pouvant durer plusieurs semaines, mois voire années.

Il existe 3 principaux phénotypes de la maladie : inflammatoire, structurant et pénétrant.

La maladie de Crohn semble être la conséquence d'une réponse inappropriée du système immunitaire inné et / ou adaptatif au microbiote intestinal chez des individus génétiquement prédisposés et sous l'influence de facteurs environnementaux.

### **2) Etiologie et facteurs influant sur la survenue de la maladie de Crohn**

Les causes et les mécanismes de survenue de la maladie de Crohn sont encore mal connus. Cependant il semblerait que certains facteurs génétiques et/ou environnementaux, combinés à un déséquilibre entre le système immunitaire et le microbiote intestinal vont influencer sur la survenue et l'évolution de la maladie. La maladie de Crohn serait donc une maladie auto-immune.

A l'heure actuelle, il n'existe aucun modèle d'étiologie et de processus pathologiques commun à toutes les formes de maladie de Crohn.

#### **a. Facteurs génétiques**

A ce jour, plus de 170 gènes prédisposant à la maladie de Crohn ont été répertoriés (9). Ce nombre évoluera sûrement encore et cela rend très difficile la réalisation d'un génotypage.

Le premier gène de prédisposition impliqué dans la survenue de la maladie de Crohn est CARD15/NOD2, présent sur le chromosome 16 q12. Le gène NOD2 code une protéine intracellulaire exprimée par les macrophages et les monocytes. Cette protéine permet la sécrétion d'enzymes

bactéricides comme l'alpha-défensine. Ces mutations, dont les 3 principales produisent des variants de la protéine NOD2 non fonctionnels (R702W, G908R et 1007fs (10)) induisent une réaction immunitaire inadaptée contre les bactéries du microbiote. Un déficit d'alpha-défensine permettrait aux bactéries intestinales d'envahir la muqueuse. Il y a donc des arguments génétiques impliquant le microbiote dans la maladie de Crohn. Les mutations modifient la réponse cellulaire des peptidoglycanes et influent donc sur la réponse immunitaire et inflammatoire. Lorsque NOD2/CARD15 est déficient, la sécrétion de peptides antibactériens par les cellules de Paneth, présentes dans les cryptes intestinales, est supprimée (11). . Les personnes hétérozygotes porteuses de ce polymorphisme ont 1,75 à 4 fois plus de risque de développer une maladie de Crohn. Ce risque est quant à lui multiplié par 11 à 27 chez les homozygotes. Parmi deux jumeaux avec le même ADN, un peut avoir une maladie de Crohn et pas l'autre : les gènes ne sont donc pas la seule cause de la maladie. Il a été estimé que le gène CARD15/NOD2 représente 20% de la prédisposition à la maladie de Crohn (12). Il n'est donc ni nécessaire, ni suffisant pour que la maladie s'exprime. Les polymorphismes NOD2/CARD15 sont d'importants prédictors de maladie iléale dont 32% seraient imputables aux trois variants de NOD2/CARD15. Ces polymorphismes ne sont cependant pas associés à une maladie périanale ou colique (13).

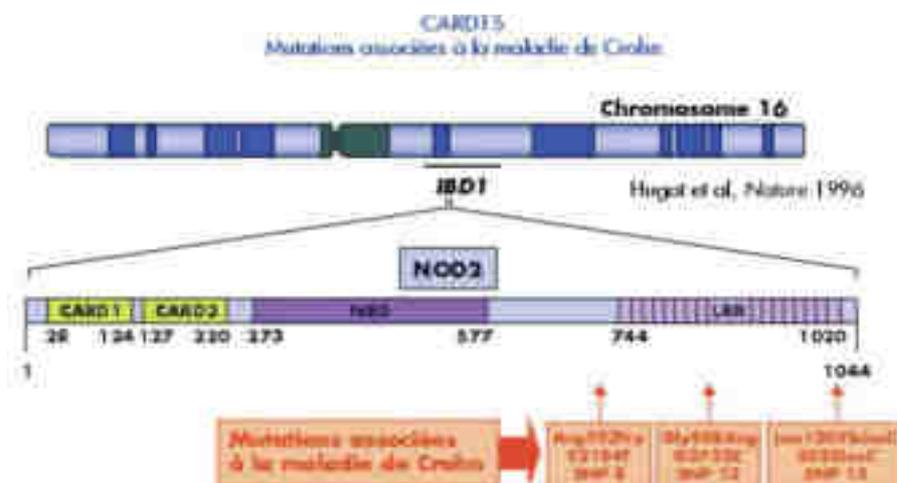


Figure 5 Structure du gène CARD15/NOD2(11)

La maladie de Crohn n'est pas une maladie héréditaire mais des études ont mis en évidence des gènes de prédisposition à la maladie de Crohn. En effet, 6 à 10% des cas présentent des antécédents familiaux (5). Si un patient est atteint de la maladie de Crohn, le risque de transmission à son enfant est faible, de 1 (14) à 3%. Par contre, si les deux parents sont atteints de MICI, le risque que leur enfant soit touché par la maladie de Crohn est de 30 (14) à 50%.

Des études à l'échelle du génome (15) (16) ont identifié des variants du gène ATG16L1 (Autophagy 16 Like 1) et une délétion en amont du gène IRGM (Immunity Related GTPase M) comme marqueurs de prédisposition génétique. Si la mise en cause du gène ATG16L1 semble certaine, celle du gène IRGM est plus discutée (17).

NOD2, ATG16L et IRGM sont des gènes clés de l'autophagie. L'autophagie est une voie de dégradation de bactéries intracellulaires parallèle au système endocyttaire classique. Des études bactériologiques ont montré l'implication de bactéries invasives à tropisme intestinal dans l'étiologie de la maladie de Crohn : MAP (Mycobactérium Avium Paratuberculosis) et AIEC (Adhérent Invasif Escherichia coli). Une altération du mécanisme d'autophagie chez des patients génétiquement prédisposés avec une mutation ATG16L1-T300A et/ou une délétion du gène IRGM pourrait entraîner un défaut de prise en charge de ces bactéries et favoriser leur persistance et aboutir à une inflammation chronique (18).

Des phénotypes HLA spécifiques de type I et II pourraient être associés à la maladie de Crohn (19). HLA-DQ2.2 serait présent chez 34% des patients atteints de la maladie de Crohn et peut constituer un facteur de risque génétique pour le développement de celle-ci (20). HLA-DQ8 confèrerait une protection contre l'apparition de la maladie de Crohn (20). Les phénotype HLA-DQ1A\*05 est quant à lui significativement associé à une perte de réponse au traitement anti-TNF utilisé dans la maladie de Crohn (21).

Le gène IL23R joue un rôle dans la différenciation des lymphocytes Th-17, sécrétant l'interleukine-17 qui entraîne ainsi une hyperproduction de cytokines. Certaines variantes de codage (relativement rares) protégeraient contre le développement des MICI par perte de fonction d'IL23R dans le processus inflammatoire : R381Q, G149R et V362I par exemple (22).

## **b. Facteurs environnementaux**

### **i. Tabac**

Le tabagisme est le principal facteur identifié déclenchant et aggravant de la maladie de Crohn. Il augmente le risque, le nombre et la sévérité des poussées. Il augmente également le risque de complications intestinales, le taux de chirurgie et diminue la réponse aux traitements (23) notamment par des modifications histologiques de l'intestin, une augmentation des cytokines pro-inflammatoires et une augmentation du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF ou Vascular Endothelial Growth Factor) (23). Le tabac est donc associé à des formes plus graves de la maladie et plus difficiles à traiter. Dès le diagnostic il est donc nécessaire de démarrer un sevrage tabagique. Les effets néfastes du tabac dans la maladie de Crohn sont plus fréquents chez la femme (24).

## **ii. Socio-économique**

L'augmentation rapide de l'incidence de la maladie de Crohn dans les pays en cours de développement et la prévalence plus haute dans les pays industrialisés laissent à penser que l'environnement socio-économique, c'est-à-dire le mode de vie occidental moderne, influe sur la survenue de la maladie : plus un pays se développe, plus la maladie est fréquente.

L'éventuel rôle des métaux lourds et nanoparticules reste encore à étudier (5).

## **iii. Alimentation**

L'influence du régime alimentaire sur le développement de la maladie de Crohn n'a pas été universellement prouvée pour le moment. Cependant, il existerait un lien entre les émulsifiants alimentaires type E466 (carboxyméthylcellulose) et certains additifs type E407 (carraghénanes) présents dans certains aliments transformés et le risque d'inflammation intestinale. La consommation d'émulsifiants favoriserait le développement de l'inflammation intestinale chronique chez des souris présentant certaines bactéries potentiellement pathogènes comme AIEC mais cela n'a pour l'heure pas été prouvé chez l'Homme (25). L'hypothèse avancée par les auteurs de l'étude est que les émulsifiants altèreraient la composition du mucus qui sépare l'intestin du microbiote. Cet effet pourrait également expliquer l'implication des microparticules dans la MC. Ces dernières sont de minuscules composés inorganiques présents notamment dans les aliments transformés, tels que le dioxyde de titane ou les aluminosilicates (26). Cependant, les résultats des études menées sur l'influence des microparticules dans l'activité de l'inflammation ne permettent pas pour l'heure de conclure. En effet, certaines études rapportent qu'un régime pauvre en microparticules exogènes engendre une amélioration significative de l'indice d'activité de la maladie de Crohn chez des personnes atteintes de MC iléale sous corticothérapie (27) mais d'autres études ne peuvent pas démontrer de relation de cause à effet (28).

Le régime alimentaire le plus à risque serait celui riche en graisse animale, sucre et édulcorants et pauvre en fibres (29).

## **iv. Appendicectomie**

L'implication de l'appendicectomie dans la maladie de Crohn est controversée. Le risque de maladie de Crohn serait augmenté chez les personnes ayant subi une appendicectomie, en particulier chez les jeunes adultes dans les cinq premières années suivant l'opération (30). Cependant, une autre étude parle d'un potentiel effet protecteur au long cours (plus de 15 ans après l'intervention) (31). Et selon Cosne et al, il n'y aurait pas de lien entre appendicectomie et gravité de la maladie mais l'intervention pourrait être associée à une maladie plus proximale et augmenter le risque de sténose (32). Des études

épidémiologiques plus poussées devront être entreprises pour clarifier l'effet de l'appendicectomie dans la survenue et l'évolution de la maladie de Crohn.

#### **v. Médicaments**

La prise répétée d'antibiotiques notamment durant l'enfance, pourrait également être un facteur de risque en induisant une dysbiose du microbiote intestinal (33).

#### **vi. Carence en vitamine D**

Il est complexe de déterminer si une carence en vitamine D est une cause ou une conséquence de la maladie de Crohn (34).

En effet, les patients atteints de MICI sont plus sujets à une carence en vitamine D car il ne peuvent pas efficacement former des micelles et des chylomicrons permettant l'absorption de la vitamine D dans le tube digestif (35).

Une étude de cohorte prospective de plus de 70 000 femmes montre que le quartile avec le taux sérique de 25(OH)D le plus élevé est associé à une réduction significative de 46% du risque de maladie de Crohn(34).

La carence en vitamine D pourrait être associée aux formes sévères de la maladie (36). En effet le gradient Nord-Sud pourrait notamment résulter d'un manque d'ensoleillement (34).

#### **i. Hyperperméabilité de la muqueuse intestinale**

La barrière intestinale est assurée par une couche de cellules épithéliales et du mucus, sécrété par les cellules caliciformes et qui tapisse leur surface apicale et la lamina propria. Cette barrière physique et chimique est efficace quand la perméabilité intestinale est régulière. Cette propriété de l'épithélium intestinal permet de maintenir à distance du milieu intérieur le contenu de la lumière intestinale notamment les bactéries du microbiote tout en facilitant l'absorption de l'eau et des nutriments et permettant ainsi l'homéostasie intestinale.

Le mucus est la première ligne de défense de la muqueuse contre les menaces (37). Il est principalement composé d'eau, de protéines mucopolysaccharides (les mucines) contenant la thréonine (acide aminé essentiel à la production de mucus). Un déficit en thréonine aura un impact sur la qualité de la sécrétion de mucus et donc sur l'intégrité fonctionnelle de la muqueuse intestinale.

Un défaut du mucus favorise les réactions immunitaires inappropriées induisant une réaction inflammatoire temporaire avec pour conséquence un éventuel déclenchement de troubles chroniques.

En situation pathologique, l'augmentation de la perméabilité qui autorise le passage de macro-molécules (antigènes lipopolysaccharides) voire de micro-organismes normalement présents dans la lumière intestinale, déclenche une réaction immunitaire au niveau de la lamina propria, activant les cellules dendridiques et ILC3 (réaction exacerbée de l'immunité locale). Ces cellules vont elles-mêmes induire une réponse contre des composants du microbiote attirant des cellules immunitaires qui vont induire une augmentation du recrutement de lymphocytes T et une production de cytokine pro inflammatoire (IL-12 et 13). Une inflammation se produit et la perméabilité de la paroi augmente. Les lipopolysaccharides vont traverser la paroi, passer dans la circulation et déclencher l'inflammation d'autres tissus.

Les cytokines augmentent la perméabilité intestinale à leur tour, entraînant un cercle vicieux entre activation du système inflammatoire muqueux et augmentation de la perméabilité intestinale, qui laisse passer les antigènes et bactéries du microbiote intestinal, activant en retour une réponse immunitaire contre les composants du microbiote intestinal (augmentation des lymphocytes T dans la muqueuse et augmentation de cytokines .... (38)

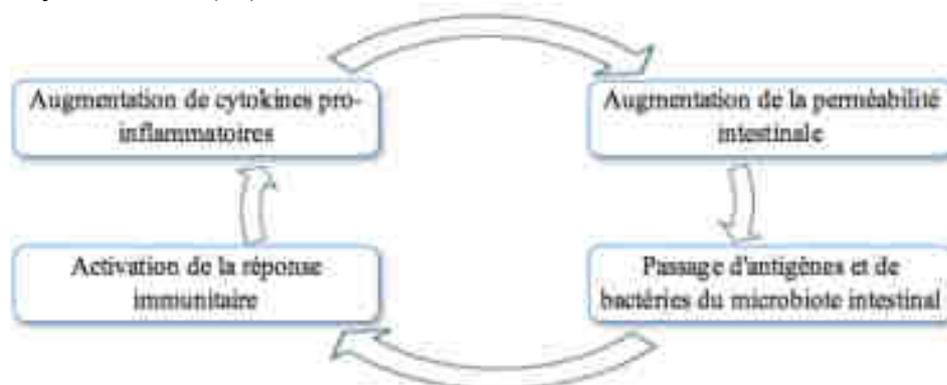


Figure 6 Schéma illustrant la relation entre activation du système inflammatoire muqueux et augmentation de la perméabilité intestinale d'après (38)

### **c. Facteurs immunitaires et microbiote intestinal**

La maladie de Crohn résulterait d'une réaction anormale du système immunitaire muqueux à des micro-organismes naturellement présents dans le tube digestif. Une des hypothèses avancées serait qu'un déséquilibre dans la composition du microbiote intestinal apparait sous l'influence de facteurs génétiques et/ou environnementaux, induisant une activation inappropriée de la réaction immunitaire intestinale.

Le microbiote intestinal contient environ  $10^{13}$  à  $10^{14}$  micro-organismes logés dans le tube digestif. Il comprend à 90% des bactéries (deux familles : les bacillota anciennement firmicutes et les bacteroïdetes), ainsi que des virus et des champignons non pathogènes qui vivent en symbiose dans l'intestin (39). Chaque individu a sa propre diversité d'espèces. Le microbiote intestinal est principalement localisé dans la lumière de l'intestin et surtout du côlon.

L'organisme est protégé des bactéries indésirables grâce à l'effet barrière du microbiote intestinal. Ce dernier aide le corps à distinguer les espèces amies (commensales) et ennemies (pathogènes). Il tapisse la muqueuse et empêche les pathogènes de passer et de coloniser l'intestin. Le microbiote intestinal exerce une stimulation permanente sur le système immunitaire : il en résulte une inflammation physiologique indispensable à l'activation du système immunitaire et qui permet le contrôle du microbiote intestinal. Système immunitaire et microbiote intestinal s'équilibrent : c'est une symbiose.

L'homéostasie du système immunitaire intestinal fait intervenir les lymphocytes T et les cellules régulatrices TREG qui, en situation saine, sécrètent des cytokines caractéristiques.

Notre système immunitaire tolère les constituants normaux du microbiote intestinal tout en étant capable de reconnaître et d'attaquer les agents pathogènes (réponse immunitaire innée et adaptative). 70 % des cellules immunitaires sont dans l'intestin.

Cet équilibre du microbiote intestinal peut être altéré fonctionnellement et/ou qualitativement (diminution de la biodiversité aux dépens des bacillota type *Faecalibacterium prasinii* qui ont une action anti-inflammatoire ; action sur la perméabilité de la muqueuse à certaines bactéries en excès type *Escherichia coli*) (40). Cette altération de la composition des communautés microbiennes intestinales est la dysbiose(41).

Un dérèglement du microbiote intestinal est fréquemment observé dans la maladie de Crohn. Il existe différentes hypothèses sur les causes de cette dysbiose. Elle pourrait être d'origine alimentaire, infectieuse, médicamenteuse (antibiotiques par exemple) ou liée à un défaut de développement de l'eubiose dans la petite enfance.

La dysbiose ainsi induite va rompre l'équilibre de la muqueuse intestinale aboutissant à une hyperperméabilité. Ceci facilite la colonisation de l'intestin par différents pathogènes qui vont aggraver l'inflammation intestinale basculant de physiologique à pathologique.

A l'heure actuelle, il n'est pas établi si la dysbiose est une cause ou une conséquence de la maladie de Crohn. La dysbiose apparaîtrait sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux mais jouerait elle-même un rôle dans le déclenchement, le maintien et/ou la sévérité de l'inflammation.

Des bactéries potentiellement pathogènes sont en excès. Elles vont produire des enzymes appelées mucinases qui leur permettent de traverser le mucus intestinal pour infecter les cellules sous-jacentes (du colon et de l'iléon) déclenchant une réaction immunitaire et une augmentation de l'inflammation. L'enzyme mucinase codée par le gène Vat-AIEC contribue à la virulence de souches d'*E. coli* pathogènes(42).

Chez 36 % des patients on retrouve une souche particulière d'*Escherichia coli* plus adhérente aux cellules de la paroi intestinale et plus invasive que les souches habituelles (AIEC) (40). Ces souches vont adhérer massivement à la muqueuse voire pénétrer les entérocytes. Les macrophages provoquent une forte synthèse de cytokines pro-inflammatoires  $TNF\alpha$ . La prévalence des AIEC dans la maladie de Crohn proviendrait de l'incapacité de la muqueuse à contrôler la colonisation par la bactérie (défaut de fonction des cellules de Paneth, défaut de sécrétion de peptides antimicrobiens, mutation de génotype NOD2...). Elles vont empêcher les autres espèces de s'installer. Les patients atteints de maladie de Crohn ont donc une diversité réduite de leur microbiote intestinal.

La modification du microbiote, perçue comme anormale est à l'origine d'une activation excessive du système immunitaire qui va attaquer les cellules épithéliales, sans doute avec une interaction de facteurs génétiques et environnementaux qui le pousserait à agir de la sorte. Ceci augmente le recrutement des lymphocytes TH-17 et la production de cytokines pro-inflammatoires ( $TNF\alpha$  par TH-1, interleukine 6, interleukine K, interleukine 23, interleukine 17 par TH-17).

Les localisations les plus fréquentes des lésions de la maladie de Crohn coïncident avec les zones où se trouve la plus haute densité de bactéries du tube digestif (iléon, côlon)(40). Chez les patients pour lesquels la chirurgie a été nécessaire le risque de rechute précoce serait d'autant plus important que les taux de *F. prausnitzii* est bas (40).

Une dysbiose est généralement aussi observée chez les parents au premier degré des patients atteints de la maladie de Crohn (43)

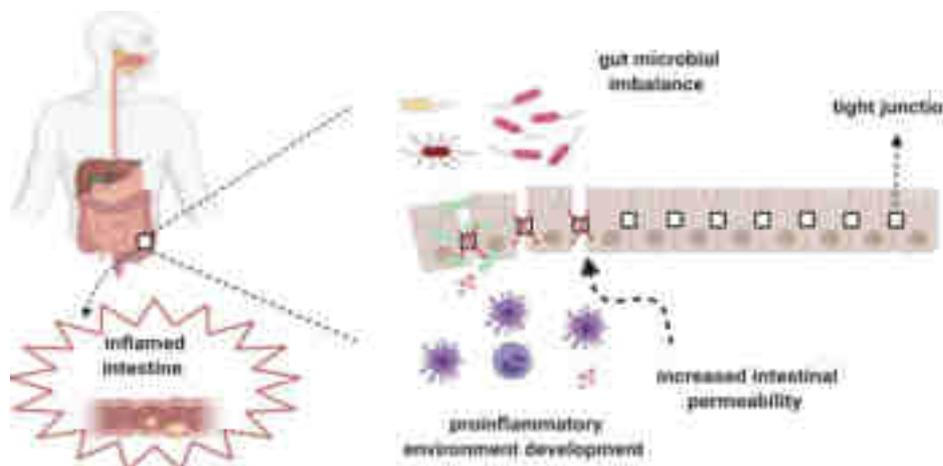


Figure 7 Microbiote et hyperperméabilité intestinale dans la maladie de Crohn (44)

### 3) Epidémiologie

L'incidence (nombre de nouveaux cas d'une maladie sur une période P) et la prévalence (nombre de cas d'une maladie à un moment T) de la maladie de Crohn ont augmenté dans le monde entier ces dernières décennies. En France, chaque année, il y a 8 nouveaux cas pour 100 000 habitants et près d'une personne sur 1 000 est touchée par la maladie (45).

Selon le schéma ci-dessous, l'incidence a augmenté de 22% dans le Nord-Ouest de la France principalement entre 1988 et 2007 et cela dans les deux sexes puis s'est stabilisée.

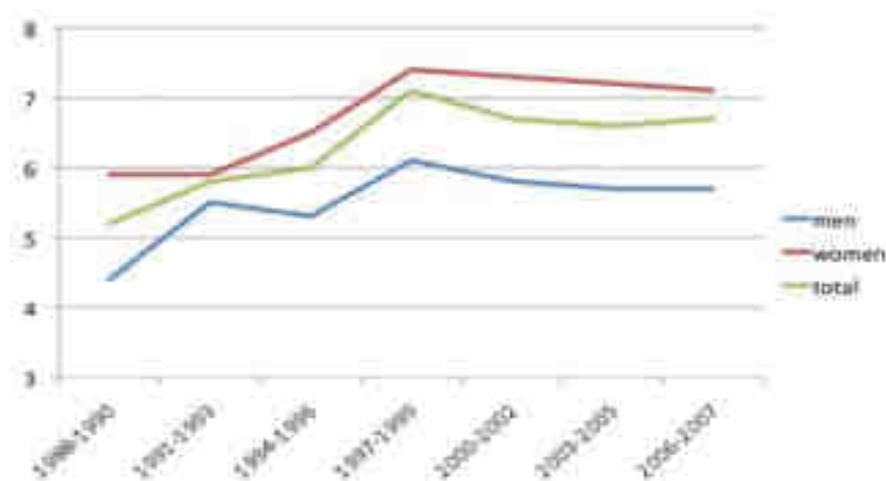


Figure 8. Incidence de la maladie de Crohn d'après le Registre EPIMAD (46)

Parmi les MICI, 10 à 15% touchent des enfants et 70% d'entre elles sont des maladies de Crohn (45) contre 25% pour les rectocolites hémorragiques et 5% pour les autres colites inflammatoires non caractéristiques.

En 2019, 273 100 personnes étaient prises en charge pour des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en France (47). La même année, en France, plus de 15 000 nouveaux patients ont été inscrits en ALD 24(48).

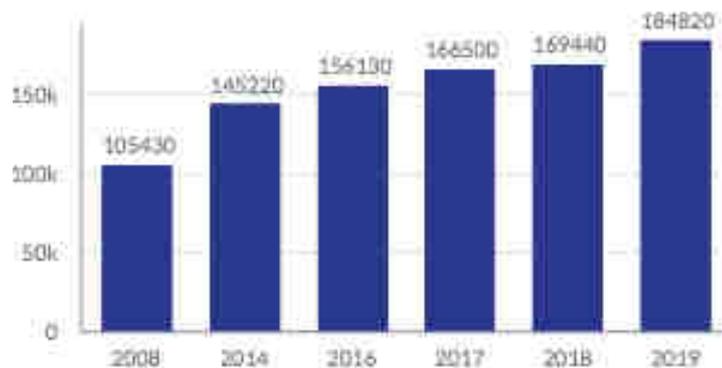


Figure 9 Evolution du nombre d'inscrits en ALD 24 entre 2008 et 2019(48)

### a. Sexe

Les femmes sont plus touchées que les hommes (13 femmes pour 10 hommes) (45). Ce taux est resté constant à 55% entre 2013 et 2019 selon l'Assurance maladie (8) (50) (51). Cette prévalence féminine dans la maladie de Crohn et dans la majorité des maladies auto-immunes pourrait avoir un lien avec les hormones sexuels : les œstrogènes réprimerait le rôle du module de transcription AIRE et donc le processus de tolérance centrale (52).

### b. Age

La maladie de Crohn peut survenir à tout âge. Cependant elle se manifeste généralement entre 20 et 30 ans. Il est à noter que 5% des formes se déclarent après 60 ans et que 8% des patients ont plus de 75 ans (8) (50) (51).

L'âge moyen et l'âge médian sont relativement constants entre 2013 et 2019 :

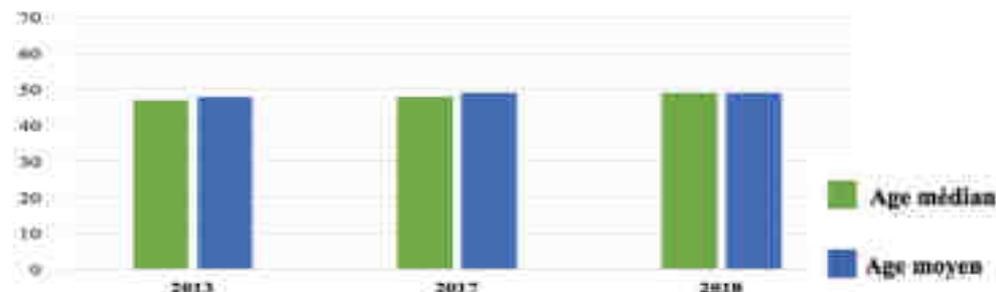


Figure 10 Evolution de l'âge médian et moyen de 2013 à 2018 d'après (8)(50)(51)

### c. Répartition géographique

Il existe un gradient Nord-Sud dans la répartition géographique de la maladie. Celui-ci est observable en France comme en Europe. La maladie de Crohn est plus fréquente dans les pays industrialisés. De plus, l'incidence augmente de manière importante dans les pays en voie d'industrialisation, notamment en Asie. En Corée du Sud, l'incidence de la maladie de Crohn est passée de 0,05 cas pour 100 000 habitants par an dans les années 1980 à 11,2 cas pour 100 000 habitants par an en 2005 (53). Il est cependant à noter que les méthodes de diagnostic se sont également améliorées au cours des années. Certaines populations seraient également plus touchées par la maladie de Crohn en raison de la présence d'une variation génétique (prévalence deux à quatre fois plus élevée dans la population juive ashkénaze par exemple (54)).

En 2017, l'Assurance maladie décrit 226 600 personnes prises en charge pour MICI (50). Dans le Grand-Est, 9 800 hommes (4,5%) et 12 000 femmes (4,8%) sont pris en charge pour MICI. C'est la quatrième

région en nombre de cas après, l’Ile-de-France, les Hauts-de-France et l’Auvergne-Rhône-Alpes. Cependant c’est la deuxième région en terme de pourcentage de la population pris en charge (4,7%) après les Hauts-de-France (5,3%). En 2018, l’Assurance maladie décrit 233 600 personnes prises en charge pour MICI (51). Dans le Grand-Est, 10 000 hommes (4,6%) et 12 300 femmes (4,9%), soit 22 300 personnes prises en charge pour MICI. C’est la quatrième région en nombre de cas après, l’Ile-de-France, les Hauts-de-France et l’Auvergne-Rhône-Alpes. Cependant c’est la deuxième région en terme de pourcentage de la population pris en charge (4,8%) après les Hauts-de-France (5,4%).

#### 4) Symptômes

L’inflammation peut être localisée à tous les niveaux du système digestif, de la bouche à l’anus, mais concerne le plus souvent la partie terminale de l’intestin grêle. L’anus est atteint dans presque la moitié des cas (abcès, fissures, fistules anales), l’iléon l’est dans environ un tiers des cas tout comme le côlon. Les lésions sont inégales, inflammatoires transmuraux et ulcéreuses. Ces ulcérations peuvent être plus au moins profondes. L’inflammation peut toucher une portion du tube digestif ou alterner des segments de muqueuse touchée avec des segments de muqueuse saine.

Les symptômes sont fonction de l’étendue, de la localisation et de l’intensité de l’inflammation et des lésions. Ils sont peu spécifiques et se manifestent lors des poussées au niveau digestif ou non digestif.

##### a. Symptômes digestifs

Les symptômes les plus fréquents sont des douleurs abdominales (spasmes, brûlures) et des diarrhées chroniques pouvant considérablement affecter la vie des patients. Ces manifestations cliniques peuvent s’accompagner d’autres symptômes digestifs tels que des nausées, des vomissements, des douleurs anales, des écoulements anaux de glaire ou de sang.

Les symptômes varient selon la localisation des lésions le long du tube digestif :

Segment touché	Symptômes pouvant être associés
Œsophage et partie proximale de l’intestin	Brûlures, reflux gastriques
Intestin grêle	Douleurs abdominales, vomissements, diarrhées
Côlon	diarrhées
Rectum	Saignements, sensation de « faux besoins », impériosité des selles
Anus	Brûlures anales, lésions ano-périnéales



Figure 11 Lésions primaires anopérinéales de la maladie de Crohn (54)

### **b. Symptômes non digestifs**

Un patient sur trois va développer des manifestations extra-digestives (55) pouvant être :

- Des atteintes rhumatologiques : douleurs articulaires périphériques ou axiales, généralement lors des poussées, de type sacro-iliite ou spondylarthrite ankylosante
- Des atteintes oculaires : uvéite (inflammation de la partie centrale des yeux)
- Des atteintes dermatologiques : aphtes buccaux, érythème noueux (boursoufflures dures, rouges et douloureuses sur les jambes et avant-bras), pyoderma gangrenosum
- Des atteintes chez l'enfant et l'adolescent : retard de croissance (cassure de la courbe de poids et de taille), retard de puberté
- Des troubles de la nutrition : perte d'appétit, amaigrissement
- Des atteintes hématologiques : anémie (fatigue, pâleur) le plus souvent par carence martiale pure le plus souvent mais parfois associée à une composante inflammatoire, thrombocytose
- Une atteinte hépatobiliaire : angiocholite (inflammation des voies biliaires), stéatose
- D'autres manifestations : fièvre, frissons, asthénie, troubles du sommeil

### **5) Complications de la maladie de Crohn**

L'évolution de la maladie de Crohn est variable d'une personne à l'autre. Elle peut se faire par poussées, plus ou moins rapprochées et d'intensité variable. Les poussées inflammatoires sont le plus souvent localisées sur les mêmes segments qui avec le temps peuvent développer des complications.

## a. Complications digestives

La maladie de Crohn n'est pas mortelle si elle est correctement prise en charge. Néanmoins, certaines complications peuvent être graves, voire mortelles si non traitées, et sont donc des urgences thérapeutiques pour lesquelles le patient doit être admis en service hospitalier.

Les complications peuvent être :

- La colite aigue grave (selles sanglantes plus de six fois par jour, anémie, amaigrissement, fièvre, ballonnements) : augmentation du risque de perforation du gros intestin et de péritonite
- La sténose intestinale (constipation, ballonnements, vomissement de matière fécale) : obstruction partielle ou complète de l'intestin, empêchant le transit intestinal et donc la défécation le plus souvent liée à une sténose inflammatoire (épaississement des parois entraînant une diminution du diamètre) et/ou cicatricielle d'un ou plusieurs segments intestinaux

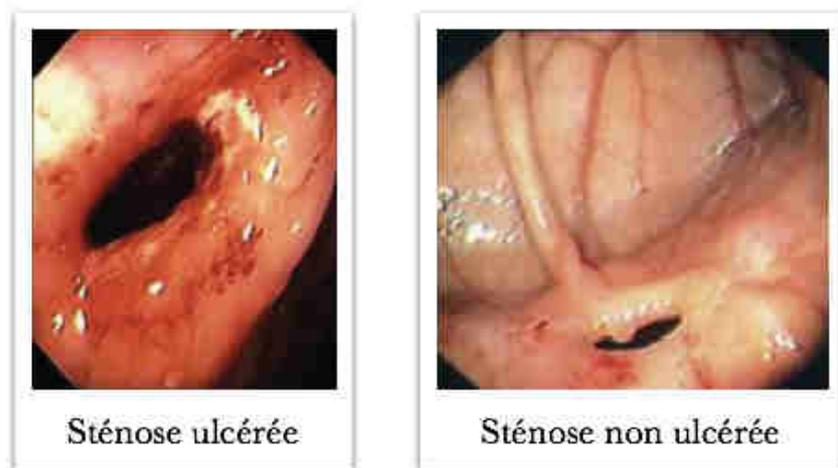


Figure 12 Sténoses vues par examens endoscopiques (56)

- La perforation intestinale : les parois de l'intestin peuvent se fissurer provoquant une infection dans la cavité abdominale ou la formation d'abcès
- Hémorragies digestives pouvant être sévères
- L'abcès intra-abdominal
- Les fistules : communication anormale entre le tube digestif et un autre organe (vessie ou peau par exemple) ou entre deux parties de l'intestin
- Les manifestations ano-périnéales invalidantes (fissures multiples, abcès récidivants, fistules complexes...)

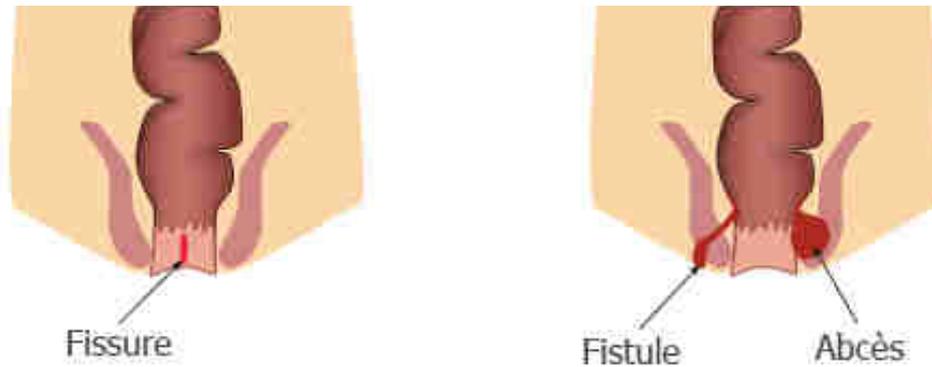


Figure 13. Schéma représentant les lésions ano-périnéales chez l'Homme (57)

## **b. Complications non digestives**

Les complications de la maladie de Crohn peuvent aussi être non digestives et alourdir la prise en charge des malades :

- Les carences vitaminiques et la dénutrition dues à la malabsorption des vitamines et nutriments. La dénutrition doit systématiquement être dépistée (selon les critères de diagnostic définis par l'ESPEN) et prise en charge.
- L'anémie liée à l'inflammation, à une carence en fer (fréquente), en vitamine B12 ou en acide folique (occasionnelle)
- La sarcopénie caractérisée par une perte progressive et généralisée de la masse, de la force et des fonction musculaires. Son évaluation permet de dépister la dénutrition et les patients à risque d'évolution péjorative (58). Ce facteur de sévérité (59) de la maladie de Crohn serait prédictif de chirurgie.
- La cholangite sclérosante
- La thrombose veineuse
- L'appendicite aiguë
- Les cancers (celui de l'intestin grêle et du côlon sont les plus fréquents)

## **6) Diagnostic**

La maladie de Crohn est une maladie dont on ne guérit pas aujourd'hui. Elle doit être diagnostiquée le plus rapidement possible afin de permettre une mise en route précoce des traitements. Cependant, le diagnostic est complexe et souvent posé tardivement du fait de la non spécificité des symptômes. Il est le plus souvent posé lors d'une phase de poussée. Il convient de faire un diagnostic différentiel afin d'éliminer les autres causes d'inflammations digestives possibles (rectocolite hémorragique, infection bactérienne, syndrome de l'intestin irritable...).

Si la maladie est suspectée, un avis spécialisé en gastroentérologie est nécessaire afin de réaliser les examens adaptés. Le diagnostic doit être pluridisciplinaire et repose généralement sur un bilan initial (interrogatoire et examen clinique), des examens biologiques, endoscopiques et des résultats d'imagerie.

La classification de Montréal est fréquemment utilisée. Ces critères représentent la répartition de la localisation digestive de la maladie de Crohn selon les critères L1 (atteinte uniquement de l'intestin grêle), L2 (atteinte uniquement du colon) et L3 (atteinte mixte grêlo-colique). Cette classification tient également compte de l'âge du patient au moment du diagnostic et du phénotype de la maladie.

	Montréal
Âge au diagnostic	A1 : < 17 ans
	A2 : 17-40 ans
	A3 : > 40 ans
Localisation	L1 : iléon +/- cæcum
	L2 : côlon seul
	L3 : iléon et côlon
	L4 : tube digestif haut*
Évolution	B1 : inflammatoire
	B2 : sténosante
	B3 : fistulisante
	P : maladie périnéale

Figure 14. Classification de Montréal dans la maladie de Crohn (60)

### a. Interrogatoire et examen clinique

Le bilan initial démarre par l'interrogatoire et l'examen du patient par le médecin. Il n'existe pas de modèle clinique type.

L'interrogatoire permet de mettre en évidence d'éventuels antécédents familiaux.

L'examen clinique s'appuie sur des signes digestifs, généraux et d'autres manifestations pouvant être révélatrices.

- Signes cliniques :

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées avec ou sans rectorragie
- Douleurs abdominales (spasmes, syndrome d'obstruction intestinale)
- Syndrome dysentérique
- Douleurs et/ou écoulements ano-périnéaux

- Signes généraux :
  - Anémie entraînant fatigue, pâleur, dyspnée
  - Amaigrissement, anorexie
  - Fièvre
  - Retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent

## **b. Examens biologiques**

Les examens biologiques consistent en des analyses sanguines, des analyses bactériologiques et parasitologiques des selles. Leur objectif est de mettre en évidence une anémie ou des carences en vitamines et micronutriments ainsi que de confirmer l'inflammation.

Les examens biologiques utiles au diagnostic sont :

- NFS (Numération Formule Sanguine) : recherche de l'anémie
- CRP (protéine C réactive) : recherche d'un syndrome inflammatoire
- Ferritinémie : recherche d'une carence martiale
- Créatinémie : recherche d'une néphropathie
- ALAT et gamma GT : évaluation de la fonction hépatique
- Albuminémie : trop faible signe une carence hépatique ou en apport alimentaire
- Vitamine B12 et folates sériques
- ASCA (Anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae) et pANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) qui sont des marqueurs spécifiques des MICI : différenciation entre la rectocolite hémorragique (pANCA plus fréquents) et la maladie de Crohn (ASCA plus fréquents) (61). Ces deux sérologies ne sont actuellement pas recommandées dans le diagnostic de routine de la maladie de Crohn (62).
- Coproculture et examen parasitologique des selles pour établir un diagnostic différentiel
- Eventuel dosage de la calprotectine fécale (63)

## **c. Examens endoscopiques**

L'iléo-coloscopie avec biopsie en zones malades et zones saines de la paroi intestinale permet de confirmer le diagnostic de maladie de Crohn ainsi que d'évaluer l'intensité de la maladie et l'étendue des lésions (fragilité de la paroi de l'intestin, ulcères). C'est l'examen de première intention en cas de suspicion de maladie de Crohn. Il dure environ 15 à 30 minutes et consiste à introduire par l'anus un tube souple muni d'une petite caméra pour examiner la paroi du rectum à la partie terminale de l'intestin grêle. Il doit être réalisé à jeûn après préparation de l'intestin et sous anesthésie générale.



Figure 15. Ulcérations sur la muqueuse digestive vues par iléoscopie(56)

En cas de localisation haute de la maladie, une endoscopie œso-gastro-duodénale (EOGD, ancienne appelée fibroscopie oeso-gastro-duodénale) avec biopsie étagée est privilégiée.

La vidéocapsule endoscopique, dans des cas de diagnostic plus difficiles, offre une meilleure exploration de l'intérieur de l'intestin grêle. Une petite capsule contenant une caméra et ressemblant à un comprimé doit être avalée par le patient. Celle-ci chemine alors le long du tube digestif jusqu'à être déféquée. Cette technique est indolore et pratiquée sans anesthésie.

La coloscopie est l'examen de référence permettant de visualiser l'inflammation (ulcérations superficielles ou profondes). Toutes les topographies sont possibles.

L'échoendoscopie anale met en évidence les abcès et les fistules.

L'endoscopie peut être associée à une biopsie (64). Elle va permettre l'analyse anatomopathologique des prélèvements.

#### **d. Techniques d'imagerie**

Les techniques d'imagerie permettent d'évaluer l'activité inflammatoire de la maladie de Crohn et les lésions lors d'une poussée, ainsi que de suivre l'évolution en fonction des thérapies appliquées, ce qui permettra d'adapter le protocole thérapeutique.

### **i. Echographie**

L'échographie abdomino-pelvienne (examen indolore réalisé avec un appareil à ultrasons) permet de mettre en évidence des fistules, des abcès, des perforations ou des sténoses de l'intestin.

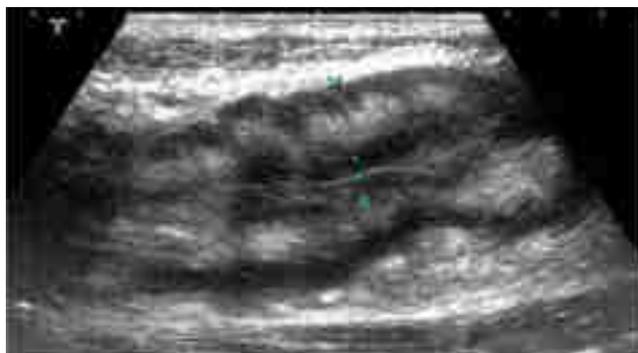


Figure 16 Atteinte transmurale de la paroi digestive en échographie lors d'une poussée (65)

### **ii. Scanner ou tomodensimétrie**

L'entéroscanner ou scanner abdomino-pelvien ou entérographie par tomodensitométrie (examen indolore réalisé avec un appareil à rayon X) peut déceler des complications (abcès, perforation, occlusion intestinale). Du fait de l'irradiation qu'il entraîne, son usage est réservé aux situations d'urgence liées à ces complications.



Figure 17. Scanner abdominal mettant en évidence l'aspect inflammatoire et épaissi de l'iléon terminal (4)

### **iii. IRM**

L'entéro-IRM ou IRM abdomino-pelvienne et l'IRM ano-périnéale sont des examens non invasifs qui permettent l'évaluation de l'étendue des lésions lors du bilan de la maladie de Crohn ainsi que dans le suivi et l'éventuelle mise en évidence de complications. Il est possible chez la femme enceinte car le

produit de contraste utilisé est non iodé (il faut éviter les trois premiers mois sauf si la balance bénéfice/risque le nécessite).

Afin d'étudier la dynamique des mouvements du tube digestif, il est possible d'utiliser le ciné-IRM.

#### iv. Transit baryté du grêle

Le transit baryté du grêle permet d'observer l'anatomie de l'appareil digestif et son dynamisme grâce à l'absorption d'une substance de contraste.

### 7) Prise en charge thérapeutique du patient

Il n'existe pas de traitement curatif de la maladie de Crohn. La thérapie consiste à contrôler les phases de poussée afin de maintenir une qualité de vie satisfaisante. Si la ou le patient(e) fume, la première mesure thérapeutique est l'arrêt du tabac.

Le choix du traitement dépend de l'activité de la maladie, sa sévérité, l'étendue des lésions, la présence ou non de complications, les éventuels facteurs de risque de récurrence.

La prise en charge est définie par le gastro-entérologue et est assurée par une équipe pluridisciplinaire (par exemple : médecin généraliste, pharmacien, diététicien...).

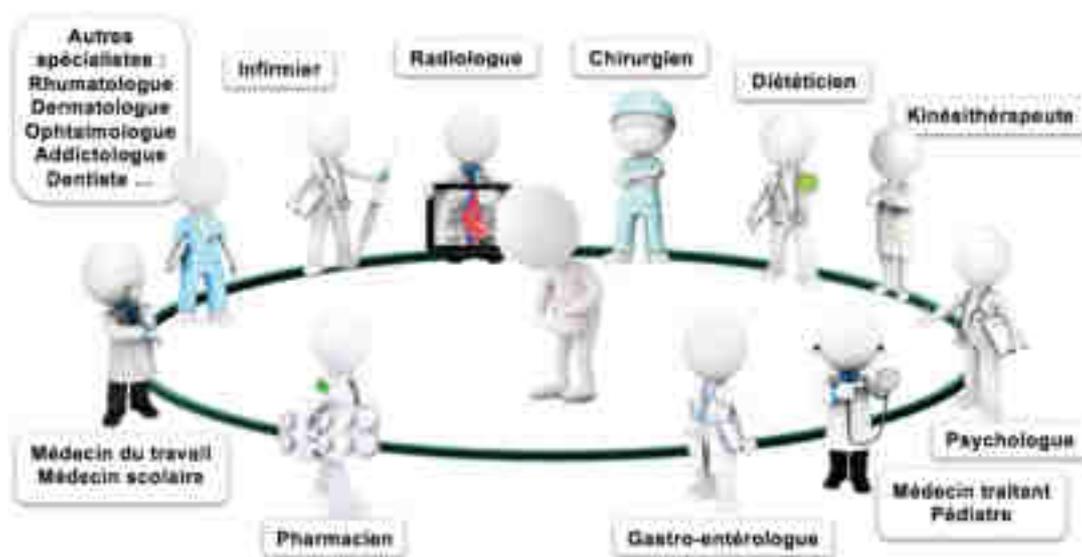


Figure 18 Illustration de certaines des spécialités entourant le patient dans la prise en charge de la maladie de Crohn d'après (66)

La maladie de Crohn est considérée par l'Assurance maladie comme une Affection de Longue Durée (ALD 24 « Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives »). Ce statut permet la prise en charge à 100% des examens et soins en rapport avec cette pathologie.

## **a. Objectifs du traitement**

Les objectifs pour le patient sont avant tout cliniques et visent la disparition des symptômes. Au-delà du contrôle de l'inflammation, le traitement vise à induire non seulement une rémission clinique durable, mais aussi à obtenir la cicatrisation des muqueuses ainsi qu'à prévenir les rechutes dans le but d'optimiser la qualité de vie du patient. L'inflammation ne disparaît généralement pas spontanément, un traitement précoce donne de meilleurs résultats qu'un traitement retardé. Le plus souvent, le traitement des lésions digestives va contrôler les lésions extra-digestives.

## **b. Prise en charge médicamenteuse**

Il existe différentes formes de la maladie de Crohn : légère, modérée, sévère voire très sévère. Cette évolution variable de la maladie implique une évolution variable des traitements.

Le traitement doit être le plus efficace possible par rapport à l'activité et l'évolution de la maladie. Il doit être adapté si le suivi de la maladie révèle que la réponse n'est pas optimale.

Deux types de traitement médicamenteux contre l'inflammation sont utilisés :

- Les traitements de crise qui visent à soulager le plus rapidement possible les symptômes du patient et mettre fin à la poussée
- Les traitements de fond destinés à limiter les phases de poussées et donc les complications, à permettre la cicatrisation des lésions de la muqueuse et à faire disparaître l'inflammation si possible

A ces traitements anti-inflammatoires s'ajoutent des traitements tels que des :

- Traitement symptomatiques : antalgiques, anti-diarrhéiques
- Traitement antibiotiques (métronidazole, ciprofloxacine par exemple (67)) en cas de suspicion d'infection ou de prise en charge d'abcès et/ou lésions ano-périnéales actives (pas d'efficacité démontrée sur l'induction systématique d'une rémission clinique (68))
- Traitement de potentielles carences : suppléments en vitamines et minéraux (fer, magnésium par exemple)
- Mises à jour vaccinale (33) avant un possible traitement immunosuppresseur (au moins 3 semaines avant ou 3 mois après) (69)

La prise en charge repose généralement sur un traitement pharmacologique basé sur la gravité de la maladie et de son phénotype sous-jacent. De manière générale, la stratégie thérapeutique est celle de l'intensification progressive.

La stratégie « step-up » (stratégie ascendante) fait successivement appelle aux dérivés salicylés puis aux corticoïdes puis aux immunosuppresseurs puis aux anti- TNF $\alpha$ . Il existe aussi un « step-up rapide » utilisable chez des patients ayant des facteurs d'évolution plus péjoratifs. Elle s'oppose à la stratégie « top-down » qui préconise l'usage d'immunosuppresseurs puis d'anti- TNF $\alpha$  (70)(71).

Des doses d'induction sont utilisées en phase aiguë de la maladie pour apaiser les symptômes. Elles sont suivies de doses d'entretien pour limiter les rechutes.

La détermination de la stratégie thérapeutique la plus adaptée pour l'induction de la rémission se base également sur le nombre annuel de poussées. En cas d'une poussée unique sur douze mois, les corticoïdes seuls pourront être suffisants. En cas de deux poussées annuelles ou plus, il sera généralement nécessaire de les associer à l'azathioprine, voire au méthotrexate ou à un anti-TNF.

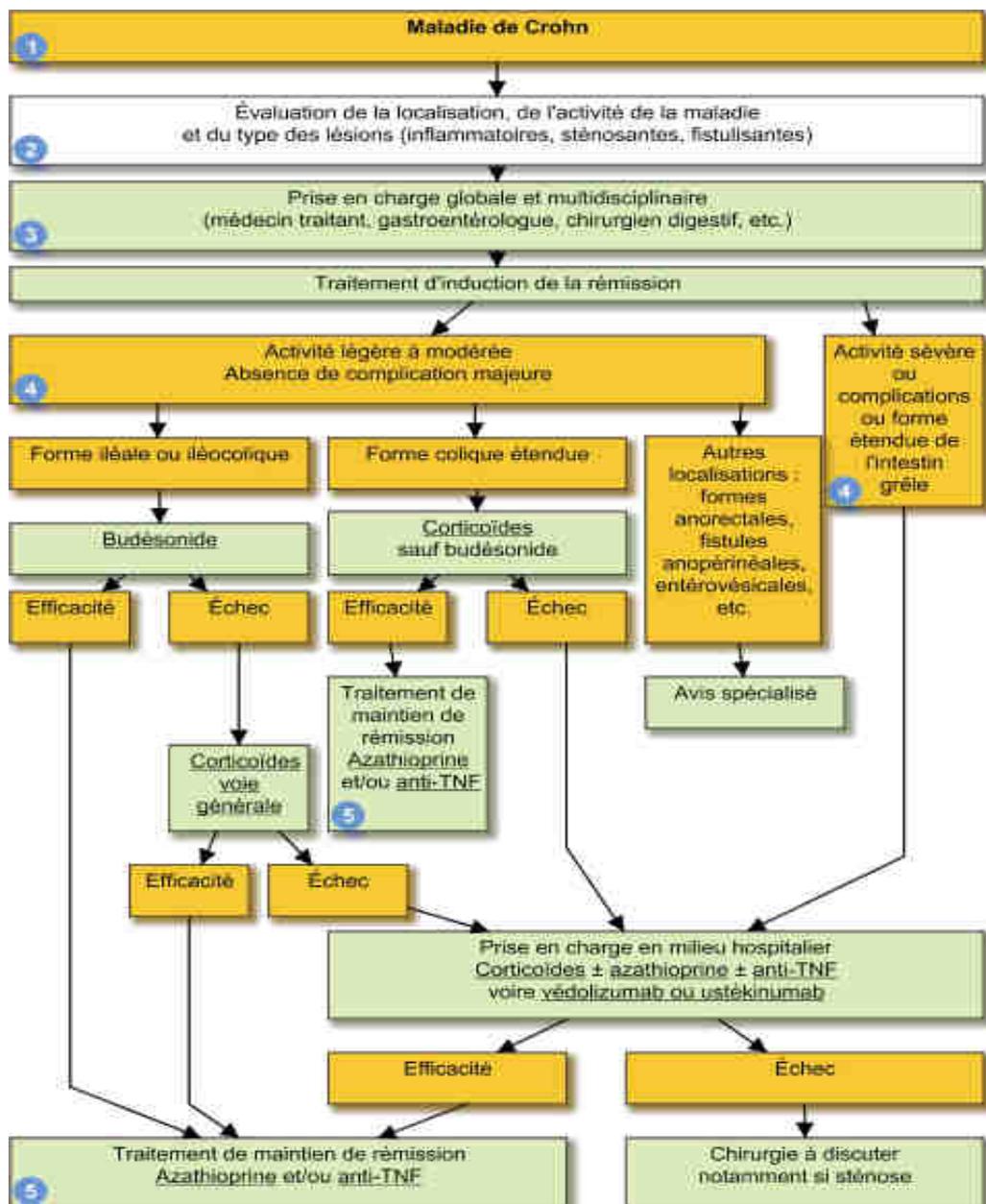


Figure 19. Schéma de la stratégie thérapeutique dans la prise en charge de la maladie de Crohn (72)

## **i. Dérivés salicylés**

Les 5-ASA (acide-5-aminosalicylique) sont des dérivés aminosalicylés administrés par voie orale à action anti-inflammatoire sur les muqueuses de l'intestin grêle et du côlon. Ils sont les plus anciens médicaments utilisés dans la maladie de Crohn. Deux molécules sont indiquées dans la maladie de Crohn : la mésalazine (Pentasa® Rowasa® Fivasa®) et la sulfasalazine (Salazopyrine®). Les dérivés aminosalicylés font partie des traitements recommandés dans les poussées mais peuvent parfois être utilisés en traitement d'entretien. Ils ont une excellente tolérance digestive et peuvent être pris de nombreuses années. Cependant, ils sont généralement moins efficaces que les corticoïdes. Leur rôle est donc aujourd'hui discuté et leur usage est donc plutôt réservé en cas de poussée de moins forte intensité. Ces molécules auraient un intérêt dans la prévention du cancer colorectal mais cette indication reste encore à confirmer (73). Elles sont aussi prescrites après une intervention chirurgicale où une partie de l'intestin a été enlevée pour diminuer le risque de rechute (74).

La sulfasalazine contient un sulfamide absent dans la mésalazine. Elle présente plus d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses notamment avec les antivitamine K.

## **ii. Corticoïdes**

Les corticoïdes ont une action anti-inflammatoire puissante : c'est un traitement d'attaque. Ces médicaments présentent cependant trop d'effet indésirables au long court pour être utilisés comme traitement d'entretien. Ils peuvent être à action locale ou systémique.

Les corticoïdes à action locale sont utilisés dans le traitement des poussées d'intensité légère à modérée par voie orale (budésonide avec les spécialités Mikicort® et Entocort® à action ciblée sur l'intestin grêle et la partie initiale du gros intestin) ou par voie rectale (betnesol en solution rectale). Les spécialités à administrer par voie rectale sont de préférence à appliquer le soir au coucher en position latérale (75).

Les corticoïdes à action systémique (prednisolone Solupred®, prednisone Cortancyl® ou Hydrocortancyl®, méthyl prednisolone Medrol® ou Solu-médrol®) sont utilisés dans le traitement des poussées d'intensité modérée à sévère par voie orale ou injectable. Ils sont généralement prescrits à raison d'1mg/kg/jour d'équivalent prednisone en 1 prise unique le matin avec le repas. Les corticoïdes ont un effet excitant. Leur prise est donc recommandée le matin afin de préserver le cycle nyctéméral du cortisol et d'éviter l'inactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Une fois obtenue la réponse clinique souhaitée, les posologies sont progressivement réduites chaque semaine. Il est recommandé de ne pas dépasser 3 mois de traitement en incluant la phase de décroissance des doses.

Certaines précautions d'emploi sont à expliquer au patient :

- Ne pas interrompre brutalement un traitement par corticoïdes (décroissance progressive des doses)
- Réévaluer régulièrement le traitement afin d'éviter les effets indésirables au long cours
- Risque de corticodépendance et de corticoresistance (rechute de la maladie en cas de baisse des doses de corticoïdes ou dans les trente jours suivant leur arrêt)
- Eviter les AINS car ils peuvent majorer le risque iatrogénique, notamment au niveau gastro-digestif et risquent de masquer une infection

Il existe des contre-indications à ce traitement :

- Les infections évolutives sévères
- Le glaucome et la cataracte
- Certaines maladies psychiatriques
- Les vaccins vivants atténués (*cf annexe n°1*)

Lorsque les corticoïdes sont utilisés à fortes doses, c'est-à-dire à des doses quotidiennes supérieures à 20mg d'équivalent prednisonne (*cf annexe n°2*) durant plus de deux semaines, ils diminuent significativement les défenses immunitaires et sensibilisent le patient aux infections.

Les effets indésirables sont doses-dépendants :

- Troubles psychiques (nervosité, insomnie, irritabilité, euphorie, boulimie)
- Effets oculaires (glaucome, cataracte) : en cas de traitement prolongé, il est recommandé de faire des examens ophtalmologiques réguliers
- Infections (si possible, arrêt au moins deux semaines avant une chirurgie ; ne pas arrêter brutalement son traitement en cas d'apparition de fièvre car cela peut déclencher une rechute et/ou une insuffisance surrénalienne mais consulter immédiatement)
- Insuffisance surrénalienne à l'arrêt du traitement (fatigue intense, douleurs abdominales ou musculaires)
- Prise de poids par stimulation de l'appétit
- Acné
- Augmentation de la pilosité
- Vergetures
- Ostéoporose et ostéonécrose (une supplémentation médicamenteuse en vitamine D et calcium est généralement mise en place)
- Retard de croissance

Grossesse et allaitement :

Les corticoïdes peuvent être utilisés durant toute la grossesse et pendant l'allaitement quel que soit leur voie d'administration, leur dosage et la durée du traitement selon le CRAT.

### iii. Immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs freinent les réactions excessives du système immunitaire dans la maladie de Crohn et donc l'inflammation. Il existe deux molécules utilisées dans la maladie de Crohn : l'azathioprine et le méthotrexate.

#### ➤ Azathioprine (Imurel®)

Cette molécule est une prodrogue de la 6-mercaptopurine (6-MP), analogue d'une base purique de l'ADN faisant partie des thiopurines.

La posologie quotidienne habituelle est de 2 à 3 mg/kg sous forme de comprimés à prendre pendant ou juste après le repas, mais jamais avec des produits laitiers. Il faut respecter un délai d'au moins 1 heure avant l'ingestion de ce dernier ou 2 heures après celui-ci.

La molécule azathioprine est indiquée dans les formes sévères chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants, ou pour lesquels un traitement utilisant de fortes doses de corticoïdes n'a pas suffi à provoquer la rémission (74). Les recommandations ECCO 2019 déconseillent l'utilisation des thiopurines en monothérapie en phase d'induction de la maladie de Crohn modérée à sévère (68). La corticodépendance est le fait que les symptômes de la maladie réapparaissent dès que les doses de corticoïdes sont diminuées. Le traitement par azathioprine peut n'atteindre sa pleine efficacité qu'au bout de plusieurs mois. Il ne peut donc pas résoudre une situation d'urgence et est donc utilisé comme traitement de fond.

Il existe des contre-indications à cette molécule :

- Les vaccins vivants atténués jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement (cf annexe n°1)
- Les inhibiteurs de la xanthine oxydase (par exemple l'allopurinol) : possibilité d'augmentation des risques de toxicité, notamment hématologique, de l'azathioprine.

Il existe des interactions médicamenteuses entre l'azathioprine et d'autres médicaments, notamment des antivitamines K par diminution de l'effet anticoagulant et donc une augmentation du risque

thromboembolique. Une augmentation de la fréquence des contrôles INR doit être observée dans cette situation.

Certains des effets indésirables possibles sont :

- Leucopénie et anémie
- Perte inhabituelle de cheveux
- Réactions d'hypersensibilité : syndrome grippal, éruption cutanée, douleurs articulaires, pancréatite
- Toxicité hépatobiliaire
- Baisse modérée de l'immunité (directement signaler au médecin toute apparition de fièvre ou présence de ganglions)
- Sensibilité au soleil : augmentation du risque de cancer (protection solaire SPF50+, consultations dermatologiques régulières)

Grossesse et allaitement :

Selon le CRAT, la poursuite du traitement est possible pendant la grossesse sur avis du prescripteur ainsi que pendant l'allaitement (faible passage dans le lait maternel). Cependant une réévaluation minutieuse du traitement est nécessaire en cas de désir de procréation afin de considérer la possibilité d'une alternative thérapeutique plus sûre (69).

➤ Méthotrexate (Imeth®, Metoject®, Izixate®, Nordimet®)

Le méthotrexate est un antifolate inhibant la dihydrofolate réductase d'action assez lente (76). Il est réservé aux formes évolutives, aux traitements difficiles (rechutes fréquentes, dépendance aux corticoïdes, association à une biothérapie) ou aux patients résistant à l'azathioprine. Il n'y a cependant pas de remboursement dans cette dernière indication.

Depuis mars 2021, les spécialités Metoject® en solution injectable en stylo prérempli sont désormais prises en charge dans le traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, seules ou en association avec des corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines. Cette prise en charge ne s'applique pas aux seringues préremplies.

La posologie habituelle est de 25mg en une prise hebdomadaire (per os ou injectable) en phase d'attaque puis il est possible de diminuer la dose jusqu'à 15mg par semaine en phase d'entretien. Il est important de sensibiliser les patients au risque de surdosage en leur expliquant que la prise est hebdomadaire et non quotidienne car le surdosage en méthotrexate peut être mortel.

La co-prescription d'acide folique (Spéciafoldine®) à raison de 5mg par semaine en une prise est recommandée 48h après l'administration du méthotrexate afin d'améliorer la tolérance à celui-ci.

Il existe des contre-indications à la prise de cette molécule :

- Triméthoprim (Bactrim®) : diminution de l'excrétion rénale du méthotrexate
- Acide acétylsalicylique si les doses de méthotrexate sont supérieures à 20mg par semaine : diminution de la clairance rénale du méthotrexate
- Probenécide
- Acitrétine (Soriatane®) : majoration de l'hépatotoxicité du méthotrexate
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère
- Vaccins vivants atténués (cf annexe n°1)
- Grossesse à tous les stades : mutagène avec risque d'anomalies fœtales

Il existe des interactions médicamenteuses de cette molécule avec :

- Les AINS lorsque les doses de méthotrexate sont supérieures à 20mg par semaine : diminution de la clairance rénale du méthotrexate
- Les pénicillines et les ciprofloxacines : augmentation de la toxicité propre du méthotrexate par inhibition de sa sécrétion tubulaire rénale
- Les inhibiteurs de la pompe à protons si les doses de méthotrexate sont supérieures à 20mg par semaine : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale

Les effets indésirables liés au traitement par méthotrexate sont doses dépendants :

- Troubles digestifs : douleurs abdominales, nausées, vomissements
- Augmentation des enzymes hépatiques
- Aphtes et stomatite (dose trop forte)
- Chute de cheveux
- Photosensibilisation
- Atteintes hématologiques : leucopénie, thrombopénie
- Atteintes hépatiques : cytolysé hépatique
- Atteintes pulmonaires : pneumopathie interstitielle hyperémianté (toux sèche, dyspnée importante et fièvre d'apparition rapide) de prise en charge urgente car pouvant engager le pronostic vital
- Atteintes cutanées sévères

Grossesse et allaitement :

La prise de méthotrexate est contre-indiquée pendant la grossesse. Il faut s'assurer qu'une contraception efficace est mise en place pendant le traitement. Chez l'homme, un délai de trois mois après la durée du traitement par méthotrexate doit être respecté avant l'arrêt de toute contraception (les spermatozoïdes ont environ 70 jours de développement). Chez la femme, une conception est possible la journée suivant la fin du traitement (élimination plasmatique du méthotrexate en une vingtaine d'heures).

➤ Darvadstrocel (Alofisel® )

ALOFISEL® est un médicament de thérapie cellulaire réservé à l'hôpital sous forme de suspension injectable à 5 millions de cellules par millilitre. Il est indiqué dans le traitement des fistules périanales complexes chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active/légèrement active, lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie. Son principe actif est constitué de cellules souches mésenchymateuses humaines adultes allogéniques amplifiées d'origine adipeuse. Il a le statut de médicament orphelin et fait donc l'objet de surveillances supplémentaires(78).

**iv. Biothérapies immunomodulatrices : anti-TNF, anti-interleukine et anti-intégrine**

Ces thérapies seront développées dans la partie III.4).

**v. Probiotiques**

La recherche dans ce domaine en est à ses débuts. Pourraient-ils prendre le relais des bactéries du microbiote intestinal qui ne peuvent plus jouer leur rôle du fait de la dysbiose. Les résultats des recherches ne sont pas probants pour le moment mais des études in vitro ont montré que *Escherichia coli* « NISSLE 1917 » exerce un effet inhibiteur sur l'adhésion et l'invasion des souches AIEC (79). Une autre étude clinique sur un petit groupe d'individus a quant à elle démontré que cette souche probiotique diminuerait de 40% le taux de rechute chez des sujets atteints de maladie de Crohn (80).

La levure *Saccharomyces boulardii* serait efficace dans la prévention ou la diminution de la durée de la diarrhée associée à la prise d'antibiotiques chez les sujets atteints de la maladie de Crohn (81).

## vi. Thalidomide

Dans le Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC), l'utilisation de thalidomide est possible dans le « traitement de la maladie de Crohn active, sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par corticoïdes, immunosuppresseurs ou anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés »(82). Le CPC, anciennement appelé Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) a été obtenu en 2015 dans cette indication puis renouvelé en 2019 et 2022 pour une durée de 3 ans (83). Le thalidomide a d'abord été utilisé comme sédatif à partir de 1952 mais a été retiré du marché quelques années plus tard car hautement tératogène. La molécule a ensuite obtenu une AMM en association avec d'autres molécules dans le traitement de certains myélomes multiples en 2008. Elle présente aussi des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et potentiellement anti-tumorales, d'où son utilité dans le traitement de la maladie de Crohn (82). L'ANSM donne comme exemple dans la maladie de Crohn des doses d'attaque de 1,5 à 2,5mg/kg/jour suivi d'une dose d'entretien minimale efficace (82). L'utilisation du thalidomide s'accompagne d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) avec un Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) dû à son potentiel tératogène. Le thalidomide est donc contre-indiqué chez les femmes enceintes, en âge de procréer si les conditions du PPG ne sont pas remplies ou si la patiente est dans l'incapacité de respecter les règles de contraception exigées.

### c. Prise en charge chirurgicale

Malgré les traitements pharmacologiques, certains patients, notamment ceux résistant aux traitements médicamenteux, devront subir une intervention chirurgicale. Deux patients sur trois sont contraints de procéder à une intervention chirurgicale dans les 10 années suivant le diagnostic (84). La chirurgie n'est pas curative et les patients doivent poursuivre un traitement continu même après l'intervention pour éviter les récurrences. Pour les formes inflammatoires la chirurgie est indiquée en cas d'échec du traitement médical ou en cas d'effets indésirables trop gênants. Elle peut être motivée par l'apparition de complications. Pour les formes perforantes et abcédées la chirurgie est recommandée à un stade précoce. C'est aussi le cas pour les formes sténosantes avec des symptômes et sans signe inflammatoire (85).

Les interventions majoritairement réalisées sont :

- L'ablation de la partie de l'intestin à l'origine des complications : résection iléo-caecale, stricturoplastie (en cas de sténose), colectomie subtotal ou totale et anastomose iléo-rectale (le plus souvent réalisées par coelioscopie)
- Le traitement des abcès et la suppression des fistules notamment dans les atteintes ano-périnéales

La chirurgie peut également être une urgence en cas de complications aiguës (perforation intestinale, sténose intestinale serrée avec occlusion, péritonite, hémorragie...) et nécessiter une stomie.

La stomie est un abouchement chirurgical d'un organe creux à la peau. Dans la maladie de Crohn, c'est une entérostomie qui peut être réalisée avec une dérivation des selles. La stomie va permettre de mettre au repos un segment pathologique et l'évacuation des matières en cas de syndrome occlusif.

L'appareillage peut être un système à une pièce (monobloc avec un support solidaire de la poche dont l'ensemble doit être retiré à chaque changement) ou deux (bi-bloc avec un support pouvant rester en place plusieurs jours tout en changeant plus régulièrement la poche). En cas de déchirement de la paroi intestinale par exemple, la stomie va être temporaire pour permettre à l'intestin de cicatriser (assez fréquent chez les patients atteints de maladie de Crohn). Elle peut aussi être définitive quand le système digestif est trop détérioré. Elle concerne des patients de plus en plus jeunes (86).

#### **d. Prise en charge diététique et nutritionnelle**

Le risque de carence en fer et en vitamine D et le risque de dénutrition sont importants chez les patients atteints de formes sévères de la maladie de Crohn et peuvent entraîner une fatigue du patient. L'alimentation ne guérit pas une poussée. Elle sera adaptée individuellement en fonction des symptômes ressentis. En phase de rémission, elle sera la plus variée possible : le patient peut manger de tout raisonnablement. Il est donc important d'encourager une bonne hygiène de vie avec une alimentation équilibrée, de s'adapter à sa fatigue. En phase de poussée il est conseillé de modifier son alimentation pour limiter les symptômes. Dans les formes sténosantes, il est d'usage de faire un régime faible en résidus et laitages afin de réduire les diarrhées, les douleurs abdominales ainsi que le risque d'occlusion. Le régime faible en résidus consiste à réduire les aliments riches en fibres afin de soulager la digestion et d'améliorer la cicatrisation des muqueuses. La durée recommandée est généralement de quatre à six semaines.

Les FODMAPs (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols) sont des glucides osmotiques à chaîne courte qui ne sont pas complètement absorbés dans l'intestin grêle. Ils absorbent l'eau et sont fermentés par des bactéries. Cela produit des gaz pouvant engendrer ballonnements et flatulences. Un régime pauvre en FODMAPs aurait un impact favorable sur les symptômes digestifs des patients atteints de maladie de Crohn (87). (88). Cependant il reste encore à le comparer à d'autres régimes alimentaires spécifiques et à établir s'il doit être réalisé sur la durée ou non. En effet, un régime pauvre en FODMAPs pourrait aussi réduire l'apport de substances prébiotiques et donc avoir un impact négatif sur la composition du microbiote intestinal (diminution de la quantité des

souches bénéfiques *Bifidobacterium* et *Faecalibacterium prausnitzii*) déjà appauvri par la maladie de Crohn (44).

D'autres régimes alimentaires (sans gluten, sans lactose, SDC) semblent également améliorer les symptômes digestifs mais diminuent aussi les apports en prébiotiques (44).

Le régime d'exclusion de la maladie de Crohn (CDED) est basé sur l'éviction d'aliments potentiellement pro-inflammatoires, l'exclusion d'aliments hautement transformés et l'utilisation d'aliments supposés anti-inflammatoires (œufs, blanc de poulet, poisson maigre, riz blanc par exemple) (89). Le CDED semble réunir à la fois diminution des symptômes de la maladie de Crohn et impact bénéfique sur le microbiote (44). Cependant son usage isolé risque d'entraîner un apport en protéines et en fer insuffisant (pas de viandes rouges, ni de produits laitiers) aggravant l'anémie préexistante chez certains patients atteints de la maladie de Crohn.

La nutrition entérale exclusive induit une rémission et une cicatrisation des muqueuses, elle est recommandée en traitement de première intention chez les enfants et adolescents atteints de la maladie de Crohn (88). Ce moyen de nutrition reste parfois difficile à réaliser pendant plusieurs semaines.

Une alternative possible est alors l'association d'un régime d'exclusion de la maladie de Crohn (CDED) complété par une nutrition entérale partielle (PEN) en deux phases de 6 semaines : la première, plus restrictive visant à induire une rémission et une seconde, augmentant la flexibilité du régime afin d'améliorer l'observance (88). En 12 semaines, l'association CDED et PEN a des effets bénéfiques sur la calprotectine fécale et induit une correction de la dysbiose compositionnelle et fonctionnelle mais sa durée n'est pas suffisante pour obtenir une correction complète (90)(91).

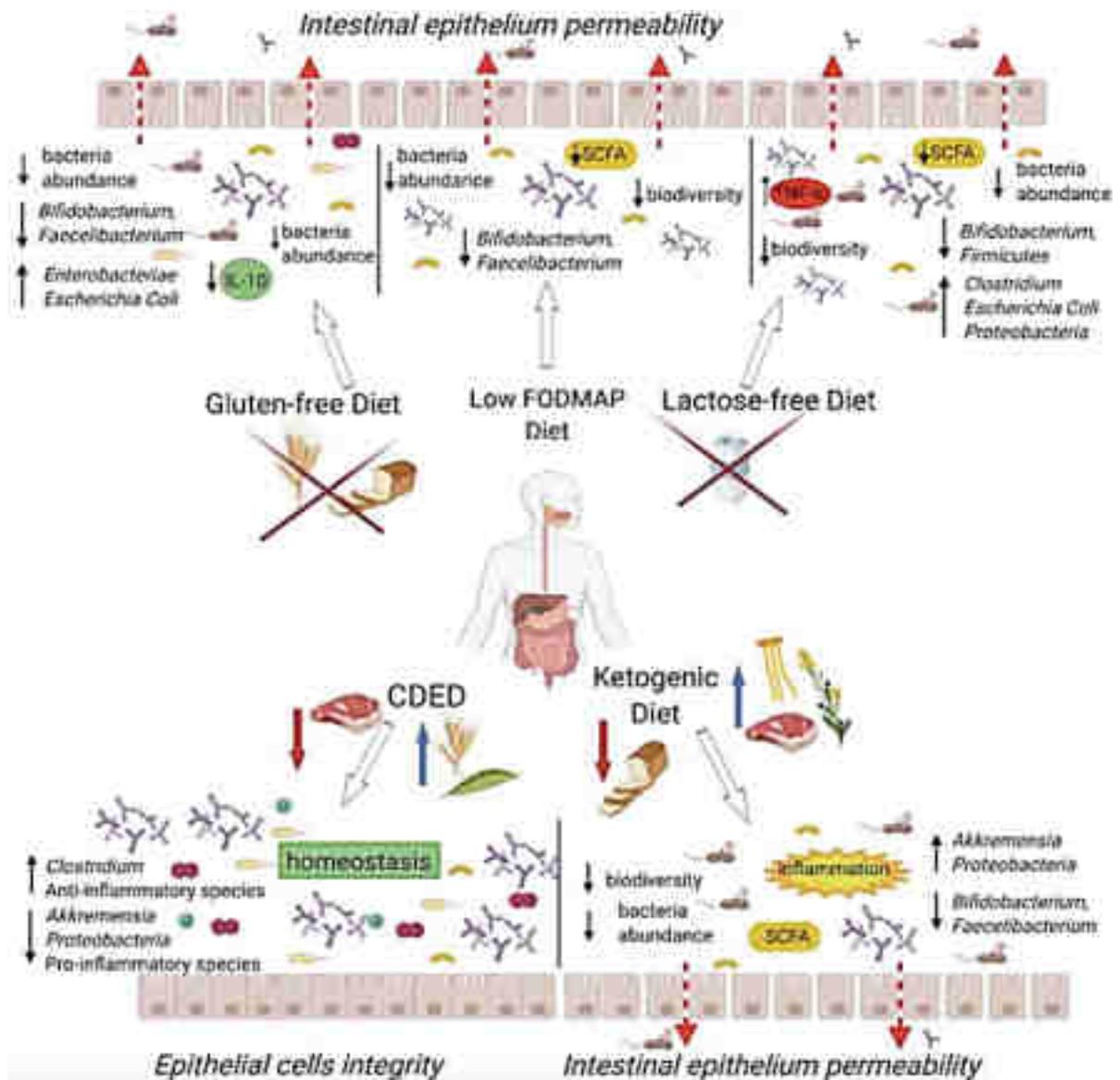


Figure 20 Impact des régimes alimentaires spécifiques dans la maladie de Crohn (44)

Les suppléments en acides gras oméga-3 et en probiotiques pourraient avoir un intérêt dans la pathologie mais ceux-ci ne sont pour l'instant pas recommandés.

Il n'existe pas d'études cliniques par rapport à l'efficacité d'un régime strict à faible teneur en sucres. Il faut se méfier de certains produits « sans sucre » dont la saveur sucrée est due à des polyols pouvant entraîner des diarrhées (92).

### i. Carence en fer / anémie

Pour corriger une carence en fer pouvant être due à un défaut d'absorption ou d'apport, une supplémentation per os (Tardyferon®, Timoferol®, Fumafer®...) peut être envisagée mais celle-ci est souvent mal tolérée au niveau digestif. Il est donc fréquent d'administrer du fer par voie intraveineuse mais uniquement en hospitalisation ambulatoire car aucune spécialité n'est disponible à l'officine.

## ii. Carence en vitamines B

La supplémentation en vitamine B9 (acide folique) est possible par voie orale (Spéciafoldine®).

La supplémentation de vitamine B12 peut être administrée par voie orale (Vitamine B12® Gerda) ou par injection intramusculaire (Vitamine B12® Lavoisier). Elle est systématique chez les patients opérés de l'iléon terminal

## iii. Dénutrition

En plus de la mauvaise absorption des aliments, la maladie de Crohn peut entraîner une perte d'appétit liée aux douleurs et symptômes digestifs importants. La dénutrition doit systématiquement être dépistée et prise en charge. Des compléments nutritionnels oraux (CNO) peuvent être prescrits. Certaines des denrées destinées à des fins médicales peuvent être spécifiquement fabriquées pour les besoins nutritionnels des patients atteints de la maladie de Crohn (Modulen IBD® chez les patients de plus de 5 ans par exemple (93)(94)). En cas de dénutrition importante, une alimentation entérale ou parentérale peut être envisagée.

## e. Education thérapeutique du patient

Selon l'OMS, « L'éducation thérapeutique a pour objectif d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend les activités organisées, y compris le soutien psycho-social. Cela a pour but de les aider (ainsi que leur famille) à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge afin de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie ».

L'organisation d'ETP nécessite l'obtention d'une autorisation de l'ARS. Elle doit se faire sur plusieurs séances encadrées par des professionnels de soins formés à l'ETP.

Quelques conseils au patient :

- Ne pas arrêter son traitement sans avis médical. Le patient ne doit pas envisager de prendre son traitement uniquement pendant les phases de poussées. Le traitement d'entretien va permettre de limiter les récurrences. Le patient doit également faire part au médecin d'un désir de procréation afin d'adapter le traitement si besoin.

- Arrêter le tabagisme : l'abstinence tabagique est primordiale, des substituts nicotiques peuvent accompagner le patient pour se sevrer si nécessaire. L'effet bénéfique est observé dès la première année avec un risque de rechute divisé par deux (95).
- Toujours informer les professionnels de santé des traitements en cours
- Respecter les rythmes des consultations et examens médicaux
- Identifier les aliments potentiellement aggravants et les exclure un temps de l'alimentation pour voir les effets
- Prévenir son entourage familial de consulter précocement en cas de symptômes digestifs évocateurs
- Suivre les recommandations vaccinales
- Pratiquer une activité physique d'endurance pour la qualité de vie

Il faut s'assurer que le patient a une bonne compréhension de la maladie et du traitement en particulier en ce qui concerne les règles d'asepsie, les modalités d'injections sous-cutanées pour les biothérapies ainsi que la conduite à tenir en cas d'infection.

#### **f. Prise en charge psychologique**

La maladie de Crohn est chronique et peut donc être lourde pour le patient. Il est important de prendre en compte le retentissement psychologique de la maladie. Celle-ci peut impacter la vie quotidienne ainsi que les relations familiales ou sociales du malade. Une prise en charge psychologique de ce dernier peut donc s'avérer nécessaire. Il faut expliquer au patient que sauf exceptions, la maladie est compatible avec une vie quasi normale.

L'utilisation de techniques de relaxation et de respiration peut aider à gérer le stress lié à la maladie et permettre au patient de se réappropriier son corps.

L'Association François Aupetit (AFA), permet aux patients de s'informer et d'échanger entre eux pour ne pas se sentir isolés. Elle met à leur disposition des fiches thématiques pour une meilleure gestion de la maladie au quotidien (carnet de suivi, carnet de nutrition ...).

La journée mondiale des MICI à lieu tous les 19 mai afin de sensibiliser à la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Cette journée permet d'informer et de porter la voix des malades à travers diverses actions menées (96).

## 8) Evaluation et suivi de la maladie de Crohn

Chaque patient est particulier. Après avoir posé le diagnostic de la maladie de Crohn, le gastro-entérologue va établir un score de sévérité et d'étendue des lésions.

### a. Indices d'évaluation de l'évolutivité

#### i. **Indice CDAI (cf annexe n°3)**

L'indice CDAI (Crohn's Disease Activity Index) est un index d'évolutivité et d'activité de la maladie. Il recueille les données du patient sur sept jours consécutifs notamment l'évolution de son poids. C'est le score le plus utilisé dans les essais cliniques mais son calcul reste compliqué pour la pratique quotidienne (97).

Interprétation de l'index clinicobiologique CDAI :

- Score inférieur à 150 : rémission / maladie de Crohn inactive
- Score entre 150 et 220 : activité légère
- Score entre 220 et 450 : activité modérée
- Score supérieur à 450 : maladie de Crohn sévère

#### ii. **Indice HBI (cf annexe n°4)**

Le score de Harvey Bradshaw (HBI) est un indice clinique d'évaluation de l'activité de la maladie de Crohn, c'est une utilisation simplifiée de l'indice CDAI. Les données sont recueillies par le médecin sur les 24 heures précédant la consultation. Cet indice ne prend donc pas en compte les éventuelles fluctuations d'un jour à l'autre (98).

Interprétation de l'indice HBI :

- Score inférieur à 4 : maladie non active
- Score entre 4 et 8 : activité légère de la maladie
- Score entre 9 et 12 : activité modérée de la maladie
- Score supérieur à 12 : activité sévère de la maladie

### iii. Indice CDEIS

L'indice CDEIS est un index de la sévérité des lésions intestinales provoquées par la maladie de Crohn. Le score va de 0 (absence de lésion) à 44 (lésions les plus sévères). Un score CDEIS inférieur ou égal à 7 illustre une rémission endoscopique.

### iv. Autres indices

- Indice IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
- Indice de Rutgeerts : indice endoscopique d'évaluation du risque de récurrence clinique après résection iléocolique
- Score de Lehmann
- Critères de Montréal

## **b. Surveillances dans le suivi de la maladie de Crohn**

Chez les patients en rémission, la surveillance a pour but de dépister précocement une poussée de la maladie de Crohn. En cas de suspicion de poussée, il faut pratiquer une coproculture pour éliminer une cause infectieuse puis faire une iléocoloscopie ou un dosage de calprotectine fécale (protéine produite par les neutrophiles, moins invasif). Les examens biologiques doivent se poursuivre pour effectuer un bilan nutritionnel du patient, associé à un relevé du poids lors de la consultation. Il en est de même pour les examens endoscopiques (l'iléoscopie est l'examen de référence) et d'imagerie pour permettre une évaluation objective de l'évolution des lésions. L'entéroscanner n'est pas recommandé pour la surveillance et l'évaluation de l'efficacité des traitements du fait de l'irradiation qu'il entraîne.

L'entéro-IRM est privilégié pour évaluer l'activité.

Il convient d'apprendre au patient à évaluer les douleurs et le nombre de selles non moulées pour le suivi de la maladie.

La surveillance de la maladie est indispensable pour adapter le traitement, juger de son efficacité et contrôler l'éventuelle apparition d'effets indésirables voire de complications.

### i. Surveillances liées à un traitement par corticoïdes

- Une surveillance rapprochée de la glycémie chez les patients diabétiques : effet hyperglycémiant des corticoïdes
- Une surveillance de la tension artérielle chez les patients hypertendus : effet hypertenseur des corticoïdes par rétention hydrosodée
- Une surveillance osseuse par tomodensitométrie et une éventuelle supplémentation en calcium et en vitamine D : risque d'ostéoporose cortisonique
- Une surveillance par INR renforcée chez les patient sous traitement anticoagulant
- Une surveillance oculaire : risque de cataracte « cortico-induite »

### ii. Surveillances liées à un traitement par immunosuppresseurs

- Une surveillance hépatique par dosage des transaminases mensuel les trois premiers mois puis trimestriel si suffisant (cytolyse hépatique à caractère pathologique si les transaminases sont plus de deux fois supérieures à la norme) : éventuelle toxicité hépatique
- Une surveillance hématologique par hémogramme : risque de diminution des globules blancs, des plaquettes et/ou des globules rouges

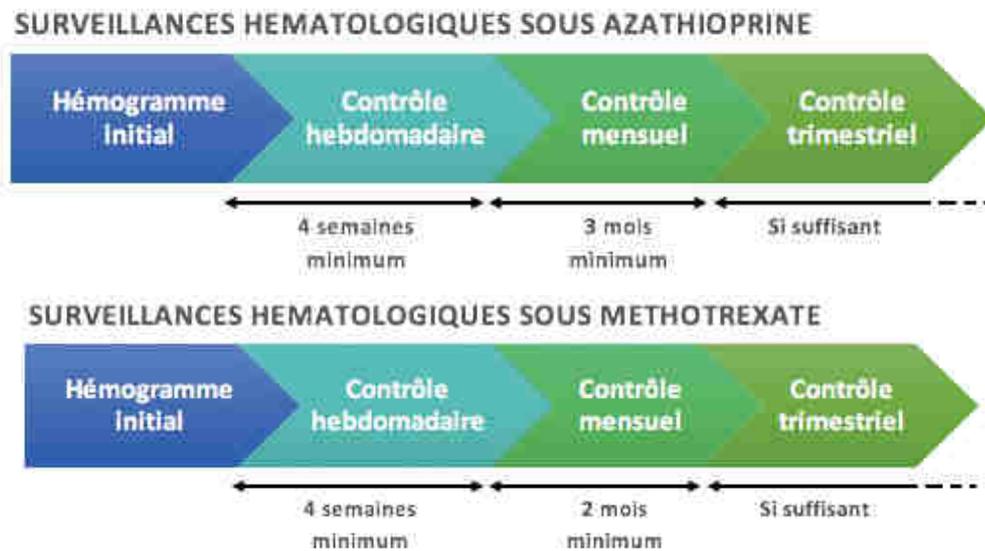


Figure 21 Fréquence des hémogrammes dans le suivi du traitement par immunosuppresseur d'après (99)(100)(101)

- Une surveillance d'absence d'infection pulmonaire par radiographie du thorax à l'initiation du traitement et de tout autre risque infectieux : augmentation de la sensibilité aux infections notamment opportunistes

- Une surveillance rénale surtout en cas d'association à d'autres médicaments neurotoxiques : créatinémie à l'initiation du traitement puis mensuellement les 3 premiers mois de traitement puis toutes les 4 à 12 semaines les mois suivants
- Une surveillance par INR renforcée chez les patients sous traitement anticoagulant

### **iii. Surveillances liées à un traitement par anti-TNF $\alpha$**

Il n'y a actuellement aucun consensus officiel sur les examens de surveillance biologique ainsi que leur fréquence lors des traitements par anti-TNF $\alpha$ .

Cependant en pratique, l'infliximab nécessite une surveillance par prélèvement sanguin avant la réalisation d'une nouvelle injection ainsi que la surveillance d'absence d'infection (notamment respiratoire) avant pendant et après le traitement (les anti-TNF $\alpha$  régulent l'inflammation et influent sur la réaction immunitaire et leur élimination peut prendre jusqu'à six mois).

### **III. Biothérapies et biosimilaires**

A la fin du XX<sup>ème</sup> siècle et surtout au XXI<sup>ème</sup> sont apparus les bDMARD ou biomédicaments. L'arrivée des biothérapies représente une avancée majeure. Les premières biothérapies utilisées dans la maladie de Crohn ont été les anti- TNF $\alpha$ . Toutefois, ces biomédicaments présentent des limites. De nouvelles molécules arrivent pour y répondre.

#### **1) Les biothérapies**

##### **a. Définition**

Les biothérapies correspondent à l'« ensemble des thérapeutiques basées sur l'utilisation de molécules conçues à partir d'un organisme vivant ou de ses produits » (loi n°2997-248 du 26 février 2007).

Elles recouvrent :

- Les thérapeutiques cellulaires
- Les thérapeutiques tissulaires
- Les thérapeutiques géniques
- Les thérapies utilisant des médicaments copiant des molécules naturelles du corps humain (anticorps)

Les anticorps sont des protéines de défense de notre système immunitaire. Ils sont dits monoclonaux lorsqu'ils sont spécifiquement fabriqués à partir de cellules identiques (des clones) pour traiter une pathologie en ciblant spécifiquement un épitope précis. Les anticorps monoclonaux et leurs dérivés sont l'un des outils majeurs des biothérapies. Ils sont spécialement conçus pour agir de façon sélective sur des cibles présélectionnées. Dans la maladie de Crohn, ils visent des molécules impliquées dans le dérèglement de la réaction immunitaire et dans l'inflammation chronique de l'intestin.

Elles ne peuvent pas pour le moment être administrées per os car elles seraient détruites par l'acidité gastrique et les sucs digestifs. Elles sont donc utilisées par voie injectable (en officine par voie sous cutanée au moyen de seringues ou stylos préremplis, qui seront éliminés via la filière DASRI).

##### **b. Nomenclature**

La nomenclature repose sur un préfixe, deux radicaux et une terminaison (102).

Le préfixe personnalise le biomédicament.

Le premier radical définit la cible de l'anticorps monoclonal. « -l(i)- » pour le système immunitaire.

Le second radical l'origine de l'anticorps :

- « -(m)o- » : anticorps murin
- « -xi- » : anticorps chimérique (humain à 60%) avec les parties constantes des chaînes lourdes et légères d'anticorps humains greffées respectivement sur les parties variables lourdes et légères d'un anticorps murin
- « -zu- » : anticorps humanisé à 90% (meilleure tolérance par l'organisme) avec des parties hypervariables d'un anticorps murin greffées sur une immunoglobuline humaine.
- « -(m)u- » : anticorps humain à 100%

La terminaison « -mab » vient de l'abréviation Monoclonal Anti-Bodies et définit l'appartenance à la classe des anticorps monoclonaux

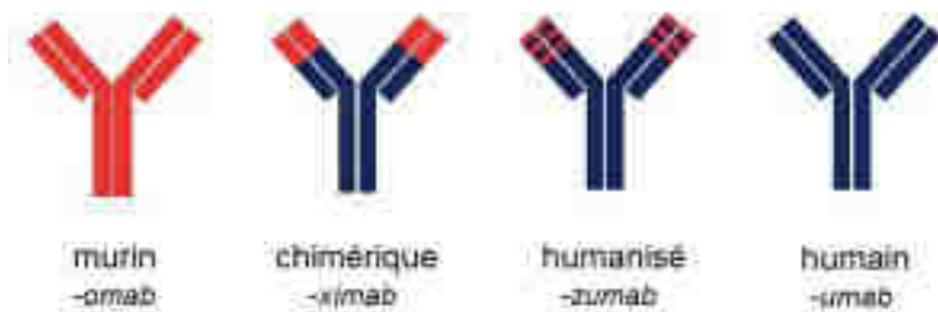


Figure 22 Nomenclature des anticorps monoclonaux selon leur origine(103)

### **c. Législation**

En France, la fabrication et l'utilisation des biothérapies sont encadrées par l'ANSM grâce à des procédés de fabrication et de contrôle parfaitement établis.

### **d. Procédés de fabrication**

Les médicaments biologiques sont des molécules de haut poids moléculaire dont la structure est complexe et hétérogène. Leur production se fait par la culture de cellules vivantes et fait appel aux biotechnologies.

La fabrication de biothérapies nécessite de modifier le patrimoine génétique de bactéries ou de cellules animales. Celles-ci sont cultivées dans des bioréacteurs afin de se multiplier. Une fois la protéine recherchée produite, celle-ci est extraite puis purifiée. Ce mode de production est plus complexe que celui d'un médicament « traditionnel » et donc plus coûteux. Cela explique que le coût des biothérapies soit si élevé.

Les anticorps monoclonaux peuvent être produits par la technique dite des hybridomes.

La technique des hybridomes a été mise au point par Georges Köhler et César Milstein. Ils ont reçu en 1984 le prix Nobel pour leurs recherches.

L'antigène d'intérêt est injecté dans une souris pour engendrer une immunisation afin d'isoler le lymphocyte B capable de synthétiser l'anticorps recherché. Une fois isolés, les lymphocytes B sont fusionnés avec des cellules de myélomes déficientes en thymidine kinase et hypoxanthine guanine phosphoribosyl-transférase. Les hybridomes sont ensuite mis en culture et dilués puis sélectionnés en analysant le surnageant par test ELISA à la recherche des anticorps spécifiques recherchés.

Les anticorps monoclonaux sont produits par des cellules (bactéries, levures...) choisies et cultivées pour leur capacité à produire un anticorps en particulier.

Un clone cellulaire (cellule immunitaire rigoureusement identique) est exposé à une protéine dite cible contre laquelle il va fabriquer des anticorps, comme dans une réaction immunitaire.

Dans la maladie de Crohn les anticorps monoclonaux ciblent les protéines impliquées dans la réaction immunitaire anormale (facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ ) soit en les neutralisant directement, soit en bloquant leur récepteur membranaire.

Les biothérapies peuvent aussi être produites par la technique de l'ADN recombinant (cas de l'ustékinumab (104)). Cette technique introduit un gène dans une cellule afin de produire l'anticorps recherché.

#### **e. Intérêts**

Les biothérapies permettent l'amélioration sans précédent des symptômes et de la qualité de vie des patients. Leur rôle est de stopper les crises, de mener à la rémission et de permettre la guérison de la muqueuse intestinale et la résolution de la fistulation périanale.

La probabilité de recevoir un traitement par anti-TNF $\alpha$  en France dans les 5 années suivant le diagnostic serait d'environ 50% dans la maladie de Crohn (105).

L'utilisation des anti-TNF- $\alpha$  a considérablement changé la vie des patients atteints de MICI. Progressivement, ces patients ont quitté les unités spécialisées d'hospitalisation conventionnelle vers des unités d'hospitalisation de jour et vers une prise en charge exclusivement ambulatoire (principalement en consultation). Ces thérapies ont ainsi permis l'amélioration de l'observance des traitements.

#### **f. Limites**

Certains patients ne répondent pas au traitement d'induction ou perdent la réponse après une amélioration initiale

La persistance des signes cliniques après l'initiation des anti-TNF peut être secondaire à une authentique non-réponse primaire aux anti-TNF ou à une initiation trop tardive sur des lésions anciennes cicatricielles non accessibles à un traitement médicamenteux ou à des manifestations fonctionnelles sans inflammation digestive

Les anticorps monoclonaux sont actuellement administrés uniquement par injection sous-cutanée ou par perfusion intraveineuse car ces protéines seraient détruites en per os par les sucs digestifs.

Ces spécialités, de par leur coût et leur technicité, sont prescrites à l'hôpital.

L'usage d'anticorps monoclonaux peut augmenter le risque de vulnérabilité à certaines maladies et infections (par exemple tuberculose, hépatite B et C, cancer de la peau, infections dentaires) (106). Ceci nécessite des surveillances régulières tout au long du traitement et la recherche d'absence de maladies infectieuses avant la prescription du médicament.

Leur utilisation doit s'accompagner d'une surveillance de leurs effets secondaires notamment infectieux. Le monitoring des biothérapies aura pour objectif l'adaptation du traitement aux différentes phases de la maladie.

## 2) Les biosimilaires

### a. Définition

Selon la HAS, un médicament biosimilaire est « un médicament qui, comme tout médicament biologique, est produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci. Son efficacité et ses effets indésirables sont équivalents à ceux de son médicament biologique de référence » (107).

Afin d'obtenir l'AMM, les biosimilaires doivent répondre à des exigences réglementaires strictes. Le médicament biosimilaire doit démontrer que sa qualité pharmaceutique, son efficacité et sa tolérance (effets indésirables) sont cliniquement équivalents à ceux du médicament biologique de référence. Une légère variabilité entre le médicament de référence et le médicament biosimilaire peut être permise uniquement s'il est établi scientifiquement qu'elle ne modifie ni la sécurité ni l'efficacité du biosimilaire. Cette variabilité peut être due à la variabilité naturelle de la source biologique et/ou au procédé de fabrication propre à chaque fabricant (108).

Lors d'un traitement par un biosimilaire, les conditions d'instauration, de suivi de l'efficacité et des effets indésirables sont les mêmes que celles du médicament biologique de référence.

Exemple :

<b>Anticorps</b>	<b>Médicament biologique de référence</b>	<b>Médicaments biologiques similaires</b>
Infliximab	REMICADE®	FLIXABI®, INFLECTRA®, REMSIMA®, ZESSLY®.

Contrairement à un médicament générique, un biosimilaire est fabriqué à partir de système vivant, alors que le générique est fabriqué à partir de système chimique.

### b. Intérêts

Les biosimilaires présentent un avantage économique par rapport aux biothérapies de référence. En effet, lorsque le brevet tombe dans le domaine public, une concurrence se crée entre les biosimilaires, moins chers et le princeps. Le princeps diminue généralement aussi son prix. Cela permet de baisser le coût du traitement. Ceci est un enjeu majeur pour garantir un large accès à l'innovation en matière de biothérapie pour tous les patients. Il est à noter que le taux de remboursement des biothérapies est à ce jour de 65 ou 100%, les biosimilaires engendrent donc des économies pour notre système de santé.

Exemple de l'HUMIRA® :

En 2015 : Une boîte de deux seringues ou deux stylos d'HUMIRA® 40mg coutait 940,90€(109)

En 2021 (après la sortie de cinq biosimilaires) : une boîte de deux seringues ou deux stylos d'HUMIRA® 40mg coute 557,23€

Open Medic est une base de données sur les médicaments remboursables qui établit la liste des dix médicaments qui ont coûté le plus cher à la Sécurité Sociale en 2016 : l'HUMIRA® arrive en tête.

De plus, la mise sur le marché des biosimilaires augmente le nombre de médicaments disponibles et limite donc le risque de rupture de stocks. L'accès des patients à leur traitement est donc facilité (107).

### **c. Législation et règles de substitution**

A ce jour, le pharmacien ne peut pas substituer un médicament biologique à un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires de l'ANSM. En effet, un biosimilaire n'est pas un générique.

Cependant, les biosimilaires sont interchangeableables parmi la liste des médicaments biosimilaires de l'ANSM sur décision du médecin et de son patient.

D'après la HAS, « selon la réglementation, la prescription d'un médicament biologique s'effectue en dénomination commune et en nom de marque ».

L'interchangeabilité est un acte médical qui consiste à remplacer un médicament biologique par un autre qui lui est similaire, dans le même objectif thérapeutique (110).

Pour l'agence européenne du médicament, tous les médicaments biosimilaires d'un même médicament de référence, autorisés par l'union européenne, sont interchangeableables (111).

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2022, les médecins libéraux conventionnés sont incités à la prescription de biosimilaires, notamment ceux de l'adalimumab dans la maladie de Crohn (110).

Les conditions de substitution par le pharmacien sont régies par arrêté (112).

Il est à noter que le pharmacien peut, depuis 2022, substituer biothérapie et biosimilaire dans deux groupes, celui du filgrastim et le pegfilgrastim. Ces deux groupes n'ont cependant pas d'indication dans la maladie de Crohn. En cas de substitution, le pharmacien doit informer le patient et le prescripteur. La substitution n'est possible que si le prescripteur n'a pas inscrit la mention contraire et que si le coût de la biothérapie délivrée n'est pas supérieur à celui de celle substituée (113).

### 3) Choix d'une biothérapie et bilan préthérapeutique

#### a. Critère de choix

Les biothérapies dans la stratégie thérapeutique contre la maladie de Crohn ne font pas partie des premières lignes thérapeutiques mises en place contre la maladie. Elles interviennent généralement en cas d'échec de la corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs ou d'impossibilité d'utiliser ces médicaments.

#### b. Bilan préalable

Les conditions d'instauration et de suivi (efficacité, effets indésirables) du traitement par un biosimilaire sont les mêmes que celles du médicament biologique de référence.

Nota bene : penser à prévenir le dentiste lors de certains soins dentaires pour une éventuelle prescription préventive d'antibiotiques, voire à suspendre le traitement en cas de soins dentaires plus importants.

### 4) Spécialités biothérapeutiques utilisées dans la maladie de Crohn

#### a. Anti-TNF $\alpha$

Les biothérapies utilisées dans la maladie de Crohn sont des anticorps monoclonaux chimériques ou humains qui vont bloquer l'action du TNF- $\alpha$  (facteur de nécrose tumorale) et donc la réaction inflammatoire. Cette cytokine pro-inflammatoire majeure naturellement présente dans l'organisme humain est produite par les macrophages. La transcription du TNF- $\alpha$  est activée par le NF $\kappa$ B (Nuclear Factor kappa B). Le TNF- $\alpha$  joue un rôle central dans le développement de l'inflammation. Dans la maladie de Crohn sa production est accrue.

Ils ont une AMM dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, les MICI, la spondylarthrite et le psoriasis cutané. Leur utilisation a révolutionné la prise en charge des maladies chroniques inflammatoires, dont la maladie de Crohn.

Ces médicaments biologiques de référence et leur biosimilaires sont des médicaments d'exception nécessitant une prescription initiale hospitalière (PIH). Le renouvellement est possible par les

spécialistes en ville. La PIH doit être annuelle pour certaines spécialités comme REMSIMA® (114)(115)(116).

L'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) recommande l'utilisation d'inhibiteurs du TNF pour induire une rémission chez les patients atteints de la maladie de Crohn modérée à sévère qui n'ont pas répondu au traitement conventionnel (69)

### **i. Infiximab**

Le médicament princeps est le REMICADE®. C'est le premier anticorps anti-TNF $\alpha$  commercialisé en 1999. Depuis sa commercialisation, des biosimilaires ont été mis sur le marché : FLIXABI®, INFLECTRA®, REMSIMA®, ZESSLY®.

#### A. Classe pharmaceutique

L'infiximab est un anticorps monoclonal TNF- $\alpha$  chimérique constitué à 25% du domaine variable d'une immunoglobuline de souris et à 75% du fragment constant d'une IgG1 humaine.

REMICADE et ses biosimilaires sont indiqués dans le traitement de la maladie de Crohn active (117):

- Modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré
- Fistulisée, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive)
- Sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. REMICADE® a été étudié uniquement en association avec un traitement conventionnel immunosuppresseur.

#### B. Mécanismes d'action

L'infiximab va se fixer avec une grande affinité à la fois sur les formes soluble et transmembranaire d'une cytokine pro-inflammatoire (facteur de nécrose tumoral TNF- $\alpha$ ) mais pas à la lymphotoxine  $\alpha$  (TNF- $\beta$ ).

### C. Posologie habituelle

L'infliximab s'administre par perfusion intraveineuse (lyophilisat à reconstituer avec du sérum physiologique dans le flacon) en milieu hospitalier en présence d'un médecin spécialisé. La posologie habituelle est de 5mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 puis toutes les 8 semaines en doses d'entretien. La perfusion dure initialement deux heures puis peut éventuellement être raccourcie chez des patients ayant bien tolérés au moins trois perfusions. Une surveillance de une à deux heures après la perfusion est nécessaire avec un équipement d'urgence en raison du risque de réaction aiguë à la perfusion (Cf. précautions d'emploi).

L'infliximab reste détectable dans le sérum pendant huit à douze semaines.

Le traitement n'est pas poursuivi s'il n'y a pas de réponse après la deuxième dose (maladie de Crohn active modérée à sévère) ou troisième dose (maladie de Crohn active fistulée).

Le schéma posologique peut être modifié pour optimiser la thérapie d'un individu. Dans le cas d'un patient présentant de faibles taux résiduels d'Infliximab et des anticorps anti-médicament à faible titre ou absents : l'entretien, l'intensification de l'administration d'Infliximab peuvent améliorer les résultats cliniques (augmentation de chaque perfusion à 10mg /kg ou en raccourcissant l'intervalle de dosage à quatre ou six semaines)

Si l'administration par perfusion n'est réalisée qu'en milieu hospitalier, l'infliximab existe également en seringues et stylos pré-remplis (REMSIMA®) pouvant être administrés quatre semaines après la dernière des deux perfusions intraveineuses. La dose recommandée dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, est de 120mg de REMSIMA® toutes les deux semaines (118).

### D. Contre-indications

Les contre-indications au traitement par infliximab sont les suivantes (117):

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Patients atteints de tuberculose ou d'autres infections sévères (sepsis, abcès, infections opportunistes)
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (Classe III ou IV selon la classification NYHA)

## E. Effets indésirables

Les effets indésirables très fréquents (1 cas sur 10 ou plus) de l'infliximab sont les suivants (117):

- Infection virale (grippe, HPV par exemple)
- Céphalées
- Infections des voies respiratoires hautes, sinusites
- Douleurs abdominales, nausées
- Réactions liées à la perfusion, douleur

## F. Précautions d'emploi

### ➤ GROSSESSE

En cas de grossesse, des modifications de posologie peuvent être faites afin de maintenir les bénéfices du traitement tout en essayant de limiter l'exposition du l'enfant à naître. Infliximab peut traverser le placenta à partir du deuxième trimestre : l'arrêt temporaire du médicament de ce moment jusqu'à l'accouchement est donc souvent recommandé en cas de rémission prolongée. En cas de preuves d'une activité continue de la maladie ou en cas d'une maladie précédemment réfractaire ou complexe, le rapport bénéfice/risque favorise souvent la poursuite du traitement. Le passage transplacentaire ne semble pas nuire au développement du nourrisson à court terme. Une étude du Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires digestives (GETAID) a observé un taux de rechute intra (14%) ou post-partum précoce (32%) relativement élevé chez les mères ayant arrêté le traitement avant la semaine 30. Des études observationnelles d'Europe du Nord, décrivent quant à elles une augmentation du risque relatif (Odds Ratio) de césariennes (OR = 1,50), de naissances prématurées (OR = 1,48), d'enfants nés de petite taille pour l'âge gestationnel (OR = 2,79) et de faible poids à la naissance (OR = 2,03) chez les femmes exposées à l'infliximab pendant la grossesse par rapport aux femmes exposées uniquement aux immunomodulateurs et/ou aux corticoïdes (119). En raison de son inhibition du  $TNF_{\alpha}$ , l'infliximab administré pendant la grossesse pourrait affecter les réponses immunitaires normales du nouveau-né(120). L'infliximab peut être détecté dans le sang de celui-ci jusqu'à 12 mois après la naissance. Du fait du risque d'infection, les vaccins vivants ne doivent pas être administrer, sauf exception, au cours de la première année de vie en cas d'exposition à l'infliximab durant la grossesse(121).

### ➤ RISQUES LIES A LA PERFUSION ET HYPERSENSIBILITE

Les perfusions d'infliximab peuvent provoquer des réaction aigues telles que des chocs anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité retardée. En cas de réaction anaphylactique lors de l'administration du médicament, la perfusion doit être immédiatement arrêtée. Afin de contrer ce risque, des équipements

d'urgence doivent être disponibles (adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes et assistance respiratoire). Les patients à nouveau traités après une longue période sans administration d'infliximab sont les plus sujets à des réactions d'hypersensibilité retardée : ils doivent être étroitement surveillés (117).

#### ➤ RISQUES INFECTIEUX

Le facteur de nécrose tumorale modifie la réaction inflammatoire ainsi que les réponses immunitaires à médiation cellulaire. L'utilisation d'anti-TNF et donc d'infliximab peut masquer la symptomatologie d'une infection et augmenter le risque d'infection sévère (tuberculose, sepsis, infections fongiques invasives, infections opportunistes...) (117).

Il est recommandé aux patients d'être à jour de leurs vaccinations avant l'instauration du traitement par infliximab car les patients traités ne peuvent pas recevoir de vaccin vivants durant leur traitement (118).

#### G. Coût (cf annexe n°7)

#### **ii. Adalimumab**

Le médicament princeps est l'HUMIRA® (Liste I, laboratoire Abbvie). Depuis sa commercialisation, des biosimilaires ont été mis sur le marché : AMGEVITA®, AMSPARITY®, HUKYNDRA®, HULIO®, HYRIMOZ®, IDACIO®, IMRALDI®, YUFLYMA®.

#### A. Classe pharmaceutique

L'Humira® possède une AMM dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez :

- Les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré
- Les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un traitement nutritionnel de première intention et un corticoïde et/ou un immunomodulateur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

## B. Mécanismes d'action

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain qui se fixe spécifiquement sur une cytokine pro-inflammatoire : le facteur de nécrose tumoral. Cette fixation bloque l'interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire. L'adalimumab module également les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF comme les variations des taux des molécules d'adhésions responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1 et ICAM-1).

## C. Posologie habituelle

L'adalimumab est commercialisé sous forme de seringues ou stylos unidoses préremplis en trois dosages : 20, 40 et 80 mg.

La posologie recommandée chez l'adulte dans la maladie de Crohn est d'une injection de 80mg à la semaine 0, puis 40mg à la semaine 2. L'induction peut se faire à 160mg suivie de 80mg deux semaines plus tard, puis une dose d'entretien de 40mg toutes les deux semaines s'il est nécessaire d'obtenir une réponse plus rapide au traitement.

Après le traitement d'induction, la posologie recommandée est d'une injection à 40mg toutes les deux semaines car c'est la durée de demi-vie de la molécule. En cas de diminution de la réponse au traitement, la posologie peut être augmentée à 80mg toutes les deux semaines.

Des concentrations sériques de médicaments plus élevées sont associées à de meilleurs résultats en terme de rémission clinique, guérison endoscopique et rémission histologique plus profonde.

Chez les patients qui ne répondent pas, l'augmentation de la fréquence d'administration à une fois par semaine s'est avérée efficace pour recapturer la réponse dans la maladie de Crohn.

La posologie chez l'enfant est à considérer en fonction du poids. La dose d'induction sera de 40mg à la semaine 0 et de 20 mg à la semaine 2 chez les enfants de moins de 40kg et de 80mg à la semaine 0 et de 40 mg à la semaine 2 chez les enfants de plus de 40kg (les doses administrées par perfusion peuvent être doublées si une réponse plus rapide au traitement est nécessaire). La dose d'entretien sera de 20mg toutes les deux semaines chez les moins de 40kg et de 40mg toutes les deux semaines chez les plus de 40kg (122).



Figure 23 Schéma des posologies pédiatriques d'Humira® d'après (122)

#### D. Effet indésirables

Il existe des effets indésirables :

- Infections : augmentation du risque de certaines infections (tuberculose, infections opportunistes, aggravation d'hépatites B non traitées). La molécule est donc contre indiquée en cas de tuberculose évolutive ou autres infections sévères
- Éruptions cutanées
- Céphalées
- Immunisation : développement d'anticorps dirigés contre le médicament entraînant une baisse de leur efficacité

#### E. Contre-indications

Les contre-indications au traitement par inflixumab sont les suivantes (123) :

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Patients atteints de tuberculose évolutive ou d'autres infections sévères (sepsis, infections opportunistes)
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère (Classe III ou IV selon la classification NYHA)

#### F. Précautions d'emploi

Humira® en flacon a été arrêté en janvier 2019 40mg/0,8mL mais il existe plusieurs alternatives en solution injectable en seringue préremplie ou stylo prérempli.

##### ➤ Conservation

Le médicament est à conserver dans le réfrigérateur (+4°C) ou 14 jours à température ambiante, à l'abri de la lumière dans sa boîte d'origine.

Afin de rendre l'injection moins désagréable, le médicament est à sortir du réfrigérateur au moins 30 minutes avant l'injection

##### ➤ Grossesse et allaitement

L'utilisation d'adalimumab est possible durant toute la durée de la grossesse si cela est justifié pour contrôler la maladie. Les enfants de mères traitées par anti-TNF- $\alpha$  durant leur grossesse doivent être considérés comme immunodéprimés pendant les 6 mois qui suivent la dernière injection maternelle (pas de vaccination par vaccin vivant atténué).

Adalimumab semble préférable à l'infliximab en cas de grossesse car son taux de transport dans le placenta est inférieur à celui de ce dernier et parce qu'il est éliminé plus rapidement de la circulation des nourrissons. L'allaitement est possible durant le traitement selon le CRAT (124).

### G. Législation

Les spécialités contenant de l'adalimumab sont des médicaments d'exception soumis à prescription initiale hospitalière. Leur prescription initiale et leur renouvellement sont réservés aux spécialistes en hépato-gastro-entérologie, rhumatologie, pédiatrie, médecine interne, dermatologie ou ophtalmologie. Le renouvellement est également restreint à ces spécialités mais peut être fait par un médecin de ville.

### H. Coût (cf annexe n°7)

## **b. Anti-intégrine**

### **i. Vedolizumab**

#### A. Classe pharmaceutique

Le vedolizumab (ENTYVIO®) est un inhibiteur sélectif de la molécule d'adhésion leucocytaire ayant obtenu une AMM dans la maladie de Crohn en 2014.

L'ENTYVIO® est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel et à au moins un anti-TNF. Ce médicament est soumis à prescription initiale hospitalière annuelle d'un gastro-entérologue hépatologue ou d'un spécialiste en médecine interne.

#### B. Mécanismes d'action

Le vedolizumab est un anticorps monoclonal humanisé immunosuppresseur sélectif de l'intestin. Il se lie spécifiquement à l'intégrine  $\alpha_4\beta_7$  de certains lymphocytes, la bloque et inhibe leur adhésion à la molécule-1 d'adhérence cellulaire d'adressine de muqueuse (MAdCAM-1). L'intégrine  $\alpha_4\beta_7$  est une molécule clef permettant le passage des lymphocytes des vaisseaux sanguins vers la muqueuse digestive. Au cours de la maladie de Crohn, le recrutement de ces lymphocytes est anormalement élevé ce qui amplifie et perpétue l'inflammation intestinale.

### C. Posologie habituelle

La spécialité pour perfusion est réservée à l'usage hospitalier. Sa posologie d'induction est une perfusion intraveineuse de 300mg aux semaines 0, 2 et 6, puis toutes les 8 semaines. Ces administrations durent environ 30 minutes et la dose administrée n'est pas basée sur le poids. Il est possible de passer en injection sous-cutanée de 108mg après au moins 2 perfusions avec une administration toutes les deux semaines. La première injection sous-cutanée est réalisée dans une structure de soin adaptée à cause du risque d'hypersensibilité (125).

Les spécialités ENTYVIO® sont à conserver au à une température comprise entre 2 et 8 degrés celsius.

### D. Contre-indications

Les contre-indications au traitement par védolizumab sont les suivantes (126):

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Infection sévères (tuberculose, septicémie, infection à cytomégalovirus, listériose, infections opportunistes)

### E. Effets indésirables

Les effets indésirables très fréquents (au moins 1 cas sur 10) sont :

- Rhinopharyngite
- Céphalées
- Arthralgie

### F. Précautions d'emploi

L'utilisation du vedolizumab peut entraîner des réactions liées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité. Les vaccins vivants et oraux doivent être évités durant le traitement. Ce dernier augmente le risque d'infections : une carte patient est à remettre en début de traitement, elle rappelle notamment les signes généraux possibles d'infection ainsi que ceux de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) potentiellement fatale.

### G. Coût (cf annexe n°7)

## c. Anti-interleukine

### i. Ustékinumab

#### A. Classe pharmaceutique

L'ustékinumab (STELARA®) est un Immunosuppresseur inhibiteur d'interleukine. Il est indiqué depuis 2016 dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF $\alpha$ , ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements (127).

#### B. Mécanismes d'action

L'ustékinumab est une anti-interleukine et un anticorps monoclonal bivalent igG1kappa entièrement humain. Il cible la sous-unité protéique p40 de l'interleukine-12 et de l'interleukine-23 en se liant à elles et bloque leur activité en empêchant leur liaison à leur récepteur protéique IL-12Rbeta1.

#### C. Posologie habituelle

Le schéma posologique de l'induction est fixe : une perfusion intraveineuse d'environ 6mg/kg (adaptation selon le poids du patient) à la semaine 0 en milieu hospitalier suivie d'une dose sous-cutanée de 90mg à la semaine 8 puis injection en sous-cutanée toutes les 8 à 12 semaines

Poids corporel du patient au moment de l'administration	Dose recommandée*	Nombre de flacons de 130 mg de STELARA
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg à ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

\* Environ 6 mg/kg

Figure 24 Posologies initiales de STELARA® selon le poids

Le dosage 130mg est administré uniquement par voie intraveineuse sur un délai d'au moins 1 heure.

La demi-vie d'élimination de l'ustékinumab varie entre 14,9 et 45,6 jours (128).

La première injection sous-cutanée doit être réalisée sous la surveillance d'un professionnel de santé. Le patient peut être formé à la technique d'auto-injection (129).

En l'absence d'amélioration après 4 mois de traitement, l'arrêt doit être envisagé (129).

#### D. Effets indésirables

Il existe des effets indésirables :

- Risque d'infection
- Risque d'hypersensibilité : éruption cutanée et urticaire de type allergique
- Céphalées
- Vertiges
- Nausées
- Douleurs musculaires et articulaires

#### E. Précautions d'emploi

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée durant la grossesse. Une contraception efficace doit être utilisée chez la femme en âge de procréer durant le traitement et jusqu'à 15 semaines après son arrêt. En cas de grossesse sous ce médicament, l'enfant doit être considéré comme immunodéprimé pendant les 15 semaines suivant la dernière injection maternelle. L'allaitement sous ce traitement est à éviter en l'absence de données.

Le médicament est à conserver dans son emballage d'origine au réfrigérateur (+2 ; +8°C) puis sorti au moins 30 minutes avant l'injection

#### F. Législation

Médicament d'exception soumis à prescription initiale hospitalière réservée à certains spécialistes dont les gastro-entérologues de validité illimitée. Le renouvellement est restreint à certains spécialistes en gastro-entérologie hospitaliers ou de ville.

#### G. Coût (cf annexe n°7)

## 5) Quelques nouvelles pistes biothérapeutiques dans le traitement de la maladie de Crohn

### a. Certolizumab pegol

Le certolizumab pegol (CIMZIA®) est indiqué dans le traitement des symptômes de la maladie de Crohn aux Etats-Unis, au Canada et en Suisse. Il n'a à ce jour pas d'AMM dans la maladie de Crohn en France (130).

Depuis 2006, le certolizumab pegol ne dispose pour le moment que d'une ATU nominative en France dans l'indication maladie de Crohn. Il est réservé aux patients en phase de poussée malgré l'utilisation de l'ensemble des traitements disponibles (corticoïdes, immunosuppresseurs, anti-TNF $\alpha$ , vedolizumab et ustékinumab) (130).

En pratique, ce traitement peut être prescrit hors AMM sous certaines conditions (130):

- Uniquement en cas de maladie de Crohn en poussée malgré l'utilisation de l'ensemble des traitements disponibles
- Le patient doit être informé de la prescription hors AMM du médicament
- La bibliographie du certolizumab pegol doit être jointe au dossier médical

### b. Golimumab

Le Golimumab (SIMPONI®) n'a pas d'AMM pour la maladie de Crohn. Cependant, cet anti-TNF a montré dans certaines études qu'il permettrait d'obtenir une rémission clinique soutenue chez un patient sur deux, particulièrement quand il est associé à un immunosuppresseur et si la cause de l'arrêt du premier anti-TNF $\alpha$  est l'intolérance (131).

### c. Guselkumab

Le guselkumab est commercialisé sous le nom TREMFYA®.

C'est un anticorps monoclonal IgG1 $\lambda$  humain se liant spécifiquement à l'interleukine 23 (IL-23). Le guselkumab empêche la liaison d'IL-23 à son récepteur et inhibe donc la voie de signalisation cellulaire d'IL-23 et ainsi la libération des cytokines pro-inflammatoires (132).

A ce jour, le guselkumab n'a obtenu d'AMM que dans le traitement du psoriasis en plaques et du rhumatisme psoriasique.

Les essais de phase II d'essai clinique sont encourageants dans la maladie de Crohn active modérée à sévère (133). L'étude GALAXI-1 est encore en cours et prévoit une disponibilité des données pour 2025.

#### **d. Risankizumab**

SKYRIZI® (risankizumab) est un anticorps monoclonal inhibiteur de l'interleukine 23. Commercialisé depuis 2020 en France, il n'a pour le moment en France qu'une AMM en seringues ou stylos préremplis de 150mg dans le traitement du psoriasis. Risankizumab est disponible en France en Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) avec comme critères d'octroi l'«entretien de la rémission induite par Skyrizi 90mg/ml solution pour perfusion en flacon, chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance aux traitements conventionnels et à tous les traitement biologiques commercialement disponibles » (134). Dans le traitement de la maladie de Crohn, SKYRIZI® a obtenu une AMM en octobre 2022 au Canada (135).

Une AMM européenne à été obtenue en novembre 2022 pour la maladie de Crohn (136)

Les études de phases III ADVANCE et MOTIVATE montrent l'efficacité de risankizumab comme traitement d'induction dans la maladie de Crohn (133).

En avril 2023, la HAS rend un « avis favorable à l'inscription de SKYRIZI® 360 mg, solution injectable en cartouche et de SKYRIZI® 600 mg, solution à diluer pour perfusion dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF $\alpha$  ou qui ont une contre-indication médicale à ces traitements » (avis défavorable chez les patients naïfs d'anti-TNF) (137).

#### **e. Mirikizumab**

Le mirikizumab est un anticorps monoclonal humanisé igG4 ciblant la sous-unité 19 de l'interleukine 23. La phase II des essais cliniques a montré des résultats encourageants. La phase III est en cours avec des résultats prévus pour 2027 (138).

## **IV. Monitoring des biothérapies**

La surveillance des auto-anticorps contre les anticorps humanisés et la performance de leur réponse clinique va permettre d'ajuster le traitement (variation de posologie, changement de molécule) avec pour objectifs à long terme pour le patient atteint de maladie de Crohn de prévenir les rechutes et d'éviter de nouvelles lésions.

### **1) Quelques définitions**

Le monitoring est un ensemble de techniques permettant d'analyser, de contrôler, de surveiller notamment en médecine les réactions physiopathologiques d'un patient.(139)

Le monitoring des biothérapies est la surveillance puis l'évaluation de la réponse au traitement afin de l'adapter aux objectifs fixés. Il permet d'augmenter la sécurité et l'efficacité des biothérapies, en particulier lorsque l'adaptation des dosages est complexe. Il s'agit donc d'optimiser les bienfaits du traitement de la maladie de Crohn tout en minimisant ses effets secondaires.

Le Therapeutic Drug Monitoring (TDM) ou suivi thérapeutique des médicaments est l'évaluation de la concentration sérique des médicaments et des anticorps anti-médicament (140). Le TDM permet l'adaptation de la prise en charge des patients atteints de MICI et est davantage utilisé en pratique clinique dans la perspective de prévenir la perte de réponse et d'assurer une utilisation optimale des médicaments biologiques (141). Il permet le contrôle durable de la maladie sans aggravation. Selon une étude réalisée chez des patients atteints de la maladie de Crohn, dans le groupe de patients avec optimisation de traitement par TDM, 73,6% d'entre eux ont atteint ce maintien contre 55,9% dans le groupe de patients recevant un traitement standard. Les effets indésirables n'ont quant à eux été signalés que chez 60% des patients du groupe TDM contre 63% du groupe de traitement standard (142).

La pharmacocinétique est l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme. Elle regroupe quatre phases : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (143).

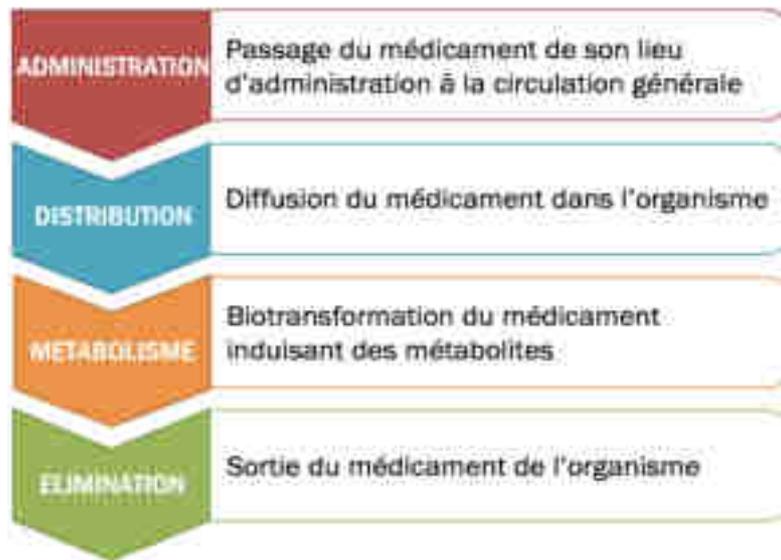


Figure 25 Schéma représentant les différentes étapes de la pharmacocinétique d'un médicament d'après la référence (143)

La pharmacocinétique d'un médicament est variable d'un patient à l'autre, même à un stade identique de la maladie. Il s'agit donc de trouver la bonne dose pour chaque patient.

Le TDM offre une fenêtre sur la pharmacocinétique individuelle du patient et aide au choix de la meilleure option thérapeutique, que ce soit en cas de perte de réponse au traitement (TDM réactif) ou en suivi périodique dans le traitement d'entretien pour éviter cette perte de réponse et optimiser le traitement (TDM proactif) (128)(144).

Le TDM réactif est devenu la norme dans la prise en charge thérapeutique par anti-TNF. De plus en plus d'études montrent des résultats qui accréditent l'utilisation proactive du TDM. Néanmoins, nombre d'entre elles présentent des limites méthodologiques, compliquant la mise en pratique de changements dans la prise en charge clinique. Il est pour l'heure encore difficile de prouver que le TDM proactif est associé à de meilleurs résultats thérapeutiques. Celui-ci, en revanche, s'avère être un outil utile dans la prise en charge des patients suspectés de perte de réponse. Son utilité dans la pratique actuelle laisse espérer une évolution des recommandations quant à son usage (141). L'impact de la mesure des concentrations sériques des médicaments et de leurs anticorps est moins établi pour le védolizumab et l'ustékimumab que pour les anti-TNF (128). Pour ces nouveaux agents, une relation exposition-réponse a été établie mais les valeurs cibles du TDM restent à être déterminées.

## **2) Surveillance thérapeutique et évaluation de la réponse**

En plus des outils cliniques, biologiques classiques et d'imagerie, le clinicien dispose désormais de nouvelles techniques de dosage pour le TDM des biothérapies.

## a. Techniques de dosage

Les dosages les plus courants sont les ELISA, le radio-immunos dosage et le dosage de changement de mobilité homogène (144).

### i. ELISA

Le dosage immuno-enzymatique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) est couramment utilisé pour quantifier un antigène dans un échantillon et donc quantifier les concentrations des biothérapies dans le sang. Cette technique utilise des anticorps spécifiques qui se lient au médicament cible. Les anticorps utilisés sont couplés à une enzyme qui va réagir avec un substrat pour générer un produit coloré : c'est une réaction chromogène détectable par spectrophotométrie.

Il existe plusieurs types de tests ELISA (direct, indirect, compétitif et sandwich). Le test le plus utilisé pour mesurer les anticorps anti-infliximab (ATI) est le test immunoenzymatique en phase solide ou en sandwich : le sérum du patient est ajouté sur une plaque enduite de l'anti-TNF. Le test ELISA sandwich permet de doser le taux sérique d'anti-TNF et les anticorps anti-TNF (145). Les test ELISA sont « peu coûteux », cliniquement validé et facile à utiliser (146).

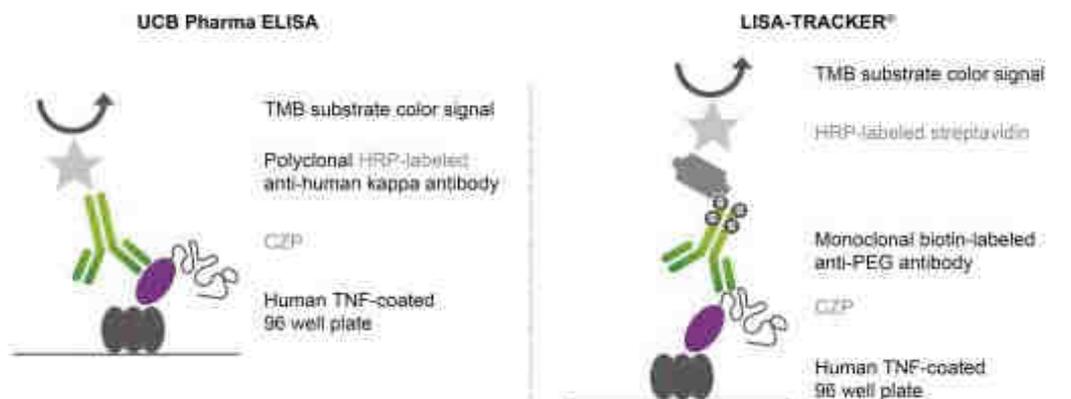


Figure 26 Schéma comparatif d'un test LISA-TRACKER et d'un test ELISA utilisés pour le TDM d'un patient traité par certolizumab pegol(144)

La principale faiblesse de la technique ELISA est liée à la difficulté de donner avec fiabilité un taux d'anticorps anti-TNF lorsque le taux de médicament anti-TNF est détectable dans le sérum (145). Cela est dû au fait que les anticorps anti-TNF peuvent se complexer avec l'anti-TNF et donc diminuer le taux d'anticorps anti-TNF libres dosables (145). Le test ELISA surestime le taux d'anticorps anti-TNF et peut donc entraîner de faux positifs dus à leur liaison à d'autres immunoglobulines sériques non spécifiques à l'anti-TNF (146). Bien qu'étant plus rapide que la plupart des autres tests, son délai (jusqu'à huit heures), est malgré tout un inconvénient d'où le développement de tests plus rapides avec des résultats obtenus en 20 minutes (144).

Le laboratoire Théradiag a développé une gamme de test ELISA pour le monitoring des biothérapies : la gamme LISA TRACKER (147). Ces tests sont calibrés selon les standards internationaux de l’OMS et permettent de doser le médicament et les éventuels auto anticorps anti-médicament. Ces dosages peuvent s’utiliser pour des biothérapies et des biosimilaires utilisés dans les MICI ainsi que dans certaines autres maladies inflammatoires chroniques et en oncologie.

Ben Horin et son équipe ont mis au point un test ELISA permettant de séparer les deux dosages sans gêne technique grâce à un antigène particulier avec une chaîne légère lambda (145).

## ii. HPLC-HMSA

Le dosage HPLC (chromatographie en phase liquide à haute performance) permet de séparer et quantifier les composants d’un échantillon et peut donc mesurer les concentrations sanguines de biothérapies.

La technique HMSA (Homogenous Mobility Shift Assay) compare des temps de rétention et permet de doser sans interférence les taux d’anti-TNF ainsi que ceux de leurs anticorps anti-médicament (148). C’est un système en phase fluide utilisant la SE-HPLC (Size-Exclusion High Performance Liquid Chromatography (149)), ce qui permet de détecter les anticorps anti-médicament de faible affinité (150). Cette technique a été mise au point aux Etats-Unis par le laboratoire Prometheus et n’est pour l’heure pas commercialisée en France (145).

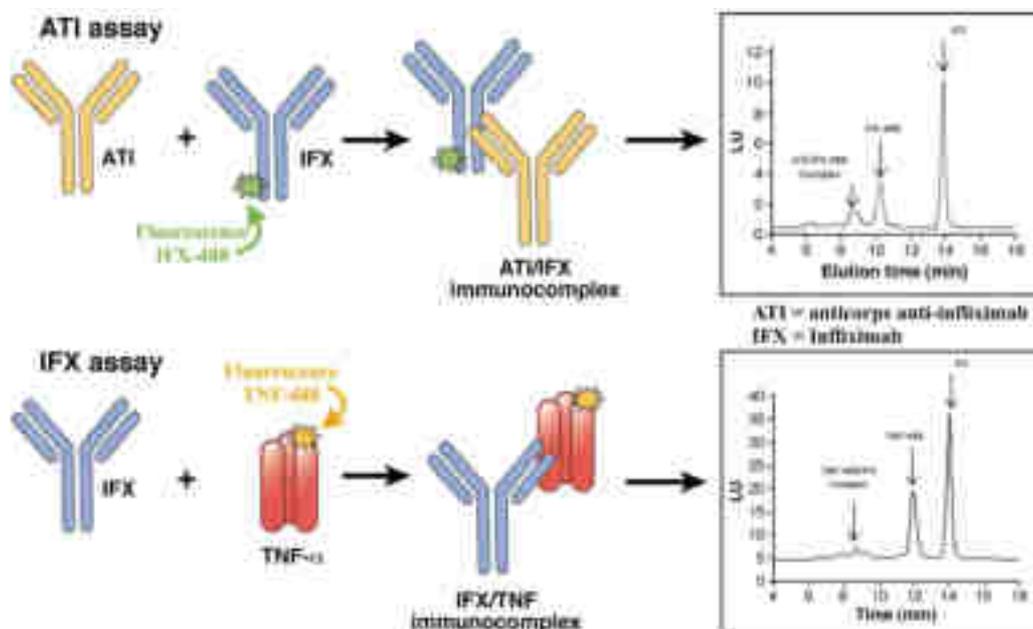


Figure 27 Principe du test HMSA du laboratoire Prometheus d’après (151)

La méthode HMSA est couteuse et encombrante (146). Elle peut cependant dissocier le médicament et son anticorps anti-médicament. Cette technique est plus significativement sensible que le test ELISA dans la détection d’anticorps anti-médicaments, en particulier en présence de concentrations sériques de médicament élevées (152).

### iii. Autres techniques de dosage

La technique Radio-Immunologique en phase fluide (RAI) n'est utilisée que principalement dans les essais cliniques des équipes de Copenhague (145). De plus, elle pourrait présenter des problèmes de biosécurité dus à l'utilisation de substances radioactives (153). Son usage en clinique ne se fait donc qu'à certains degrés de radioactivité (145). Cette méthode par compétition permet également de doser séparément anti-TNF et anticorps anti-TNF grâce à la mesure de la radioactivité émise.

La technique RGA (Reporter Gene Assay ou immuno-essai du gène rapporteur) détecte l'activité du TNF. Certaines études montrent que le RGA semble bien fonctionner en clinique, d'autre estime que cette technique surestime les taux d'anticorps anti-TNF et pourrait donc entraîner des faux positifs (145).

La technologie CLIA est un système d'immunoanalyse par chimiluminescence. Sa plateforme permet le chargement continu d'échantillons (méthode moins chronophage que la méthode manuelle ELISA). Il existe 3 types de dosage CLIA dont le dosage ECLIA (ElectroChemiLuminescence ImmunoAssay) qui permet le dosage sérique d'infliximab et d'anticorps antimédicaments (154). Le laboratoire Théradiag a commercialisé des tests i-Tracker® (cf annexe n°8) avec un marquage CE. Les tests i-Tracker Clia Infliximab et Adalimumab ont montré une très bonne corrélation pour la quantification du taux de médicament par rapport aux méthodes ELISA associées (155). Les données obtenues mettent en évidence qu'un test entièrement automatisé pour le TDM pourrait réduire les coûts et améliorer la prise en charge des patients atteints de MICI notamment grâce à des délais d'exécution plus courts (155).

Le dosage par spectrométrie de masse (LC-MS/MS) est une chromatographie en phase liquide associée à une spectrométrie de masse permettant de mesurer les concentrations sanguines des médicaments.

La présence sérique de l'anti-TNF interfère potentiellement avec la réaction immunologique et entraînerait une sous-estimation de la quantité d'anticorps anti-médicament en circulation (156). De plus, la formation de complexes anti-TNF et anticorps anti-TNF peut diminuer le taux sérique d'anticorps antimédicament libre dosable (145)

Les point of care tests (POCT) sont des tests diagnostiques de laboratoire médical destinés à être effectués à proximité directe du patient (cabinets médicaux, pharmacies, centres médicaux, urgences, laboratoires professionnels hospitaliers ou non...) à la condition de disposer des résultats dans un délai bref (maximum 60 minutes). Ces tests sont conçus pour pouvoir être également utilisés par les non professionnels médicaux : des infirmiers, des aides médicaux, les patients eux-mêmes, les proches du

patients... La majorité des POCT sont de type immunologique : tests d'agglutination, tests ELISA, tests immuno-optiques, tests d'immunochromatographie (157).

## b. Comparaison des techniques de dosage

Type	Drug-tolerant	ADA Titer	Laboratories Using Commercial Kits or In-House Developed Assays for TDM
ELISA <sup>1</sup>	No	µg/mL	Theradiag/Alpha, France; Grifols, Spain; Matriks Biotek, Turkey; Immundiagnostik AG, Germany; Miraca, USA; R-Biopharm AG, Germany
ELISA <sup>2</sup>	Yes	ng/mL	KU Leuven, Belgium
AHLC	Yes	µg/mL	Tel-Aviv University, Israel
HMSA	Yes	U/mL	Prometheus, USA
ECLIA	Yes	ng/mL	LabCorp/Esoterix, USA; Janssen, USA
RIA	No	U/mL	Sanquin, Netherlands; Biomonitor A/S, Denmark
SRA LC-MS/MS	Yes	U/mL	Mayo Clinic, USA
Bioassays <sup>3</sup>	Yes	NA	Biomonitor A/S, Denmark (RGA); Israel Institute of Technology, Haifa, Israel (ITBR)

ADA : antidrug antibodies  
TDM : therapeutic drug monitoring  
ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay  
AHLC: antihuman lambda chain antibody  
HMSA: homogeneous  
U : units / NA : not applicable  
ECLIA : electro-chemiluminescence immunoassay  
RIA : radioimmunoassay  
SRA LC-MS/MS : Selective Reaction Monitoring Liquid Chromatography Mass Spectrometry/Mass Spectrometry  
RGA : reporter-gene assay  
ITBR : infliximab-tumor necrosis factor binding reduction ratio  
ITBR : infliximab-tumor necrosis factor ratio

<sup>1</sup>First-generation; <sup>2</sup>Affinity-capture-elution methodology; <sup>3</sup>Functional immune-based assays

Figure 28 TDM des anticorps antimédicaments(158)

Méthode	Avantages	Inconvénients
ELISA	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Appareils accessibles</li> <li>✓ Rapide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Interférence potentielle par l'IFX sérique lors du dosage d'ATI</li> </ul>
RIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Peu d'interférence par l'IFX sérique lors du dosage d'ATI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Manipulation de substances radioactives</li> <li>✓ Longs temps d'incubation</li> </ul>
HMSA	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Peu d'interférence par l'IFX sérique lors du dosage d'ATI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Appareils coûteux</li> </ul>
Analyse de l'activité biologique de l'IFX	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Quantifie l'action biologique de l'IFX</li> <li>✓ S'applique possiblement à d'autres agents anti-TNF-α</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Biométhode complexe exigeant beaucoup de manipulations</li> <li>✓ Impossible de distinguer une absence d'IFX d'une présence d'IFX neutralisés par des ATI</li> </ul>

Figure 29 Avantages et inconvénients des méthodes de TDM dans le dosage sérique de l'infliximab et de ses anticorps anti-médicament(153)

Le choix du test de dosage utilisé dépend généralement du coût, de la disponibilité et de l'expertise du médecin (158).

## a. Fréquence des dosages de surveillances

Les taux résiduels d'infliximab doivent être dosés juste avant une nouvelle perfusion. Ce n'est pas nécessaire pour l'adalimumab en cas de réponse clinique car les taux sériques restent relativement constants entre deux injections (159). En cas de perte de réponse de l'adalimumab, il est alors conseillé de faire le dosage au moment de cette perte de réponse ou juste avant une injection.

### 3) Evolution de la prise en charge thérapeutique en cas de traitement inadapté

#### a. Causes possibles de modifications de traitement

##### i. Echec thérapeutique

Les causes de l'échec d'un traitement par un premier anti-TNF $\alpha$  peuvent se classer en deux catégories selon le délai de défaut d'efficacité du traitement :

- Une non-réponse primaire lorsque ce dernier apparaît dès la phase d'induction (échec primaire)
- Une perte de réponse ou échappement secondaire lorsque ce dernier apparaît pendant la phase d'entretien (échec secondaire)

L'échappement thérapeutique est la disparition ou diminution de l'action d'une thérapeutique après une période d'efficacité (160).

La phase d'induction se caractérise par une charge inflammatoire significative (taux de protéine C-réactive plus élevé), une albumine plus faible, une clairance accrue des médicaments notamment dans les selles (140). L'optimisation précoce de la prise en charge par biothérapie pourrait prévenir la non-réponse primaire et l'immunogénicité (146).

##### A. Non réponse primaire aux biothérapies

La non réponse primaire aux anti-TNF $\alpha$  a longtemps été définie par des critères cliniques : absence d'amélioration des symptômes, impossibilité de sevrage aux corticoïdes.

Le dosage plasmatique peut désormais également être utilisé. En effet le défaut d'efficacité peut aussi traduire une posologie insuffisante. Dans ce cas, cela se traduira par des concentrations plasmatiques insuffisantes. Ce dosage est cependant peu utilisé à l'heure actuelle dans le cadre des non-réponses primaires.

Chez 10 à 40% des patients, une résistance primaire au traitement anti-TNF est observée (162).

Une étude a montré que des concentrations minimales d'infliximab plus faibles et des taux anticorps anti-médicaments plus élevés seraient prédictifs de non réponse primaire (163).

## B. Perte de réponse aux biothérapies (échec secondaire)

Une perte de réponse au traitement peut apparaître chez des patients traités par biothérapies ayant initialement répondu au traitement, c'est-à-dire à la phase d'induction. Des signes cliniques vont alors réapparaître pendant la phase d'entretien.

La perte de réponse est fréquente sous anti-TNF : elle est estimée à 13% par an pour l'infliximab et 20% par an pour l'adalimumab (128). Chez 40% des malades, une perte de réponse au cours de la première année après une réponse initiale est observée (162).

De faibles concentrations sériques minimales en médicament sont associées à de moins bons résultats cliniques et notamment à la perte de réponse secondaire (105)

Lors d'une perte de réponse au traitement il est important de déterminer les mécanismes qui en sont responsables avant d'envisager une deuxième ligne thérapeutique.

L'immunogénicité est le développement d'anticorps anti-médicament, elle est dû au fait que le système immunitaire reconnaît des parties des médicaments comme non-soi. L'utilisation de traitements anti-TNF $\alpha$  peuvent engendrer la production d'anticorps dirigés contre eux. La présence de ces anticorps anti-médicaments est significativement associée à un risque plus élevé de perte de réponse clinique et à des taux sériques de médicaments plus faibles. Les patients atteints de MICI traités par infliximab et présentant des anticorps anti-médicament ont un risque relatif groupé de perte de réponse clinique 3,2 fois plus élevé que ceux n'ayant pas d'anticorps anti-médicaments (165). La présence d'anticorps anti-médicament augmente également le risque de réactions d'intolérance au produit. Ces anticorps peuvent être transitoires (disparition avec le temps et pas forcément synonymes de clinique plus mauvaise) ou être permanents (apparition principalement au cours de la première année de traitement). Des taux importants et persistants d'anticorps anti-infliximab engendrent une perte de réponse permanente(166).

Une immunisation est observée chez 10 à 15% des patients traités régulièrement par inflixumab et chez plus de 50% des patients ayant reçu un traitement épisodique (162)

L'ustékinumab est moins immunogène que les anti-TNF (taux d'anticorps anti-UST rapporté de 2,3%) (167).

Les études scientifiques menées à ce jour n'ont pour le moment pas mis en lumière de relation entre la perte de réponse et des mutations génétiques.

## **ii. Défauts de tolérance**

Les motifs d'arrêt de traitement peuvent être également dus à son intolérance : réaction d'hypersensibilité immédiate ou retardée (le plus fréquemment), dermatoses paradoxales, affections démyélinisantes, lupus induit (rarement).

Un traitement par anti-TNF peut décompenser des affections chroniques (VIH, cancer par exemple) qui doivent donc être préalablement recherchées avant le traitement (168).

De plus, l'apparition d'effets paradoxaux est possible. Les effets paradoxaux sont des manifestations habituellement traitées par les anti-TNF mais qui surviennent sous ce traitement notamment alors que la maladie est bien contrôlée.

## **iii. Autres causes de modification du traitement**

Un traitement par biothérapie peut être modifié malgré une clinique satisfaisante en raison de l'âge du patient, d'un éventuel projet ou d'une grossesse. Un défaut d'observance peut également engendrer une modification du traitement.

L'intérêt d'un passage d'un traitement par voie intraveineuse à sous-cutanée est d'éviter l'effet nocebo. L'effet nocebo est l'effet négatif d'un traitement induit non pas par la molécule elle-même mais par les attentes du patient (169). Lors d'un changement d'une biothérapie intraveineuse en milieu médical vers des auto-injections sous-cutanées, il faut bien vérifier l'observance du patient (demande plus d'autonomie du patient). Ce changement ne doit être proposé que chez des patients à des doses d'entretien classiques. Le passage en voie sous-cutanée devra se faire au plus tard 8 semaines après la dernière perfusion avec des variations possibles selon le médecin et selon le patient. Dans certains cas le changement du mode d'administration est discutable. En effet, si la dose d'entretien administrée par voie intraveineuse est supérieure à celle prévue dans l'AMM de la voie sous-cutanée, soit le patient doit être traité hors AMM par voie sous-cutanée, soit les doses décrites par l'AMM de la voie sous-cutanée risquent de ne pas être suffisantes. En cas de rechute après un changement d'IV vers SC, le spécialiste peut proposer un retour vers la forme IV ou une optimisation des doses.

## **b. Choix de l'optimisation du traitement de première ligne**

### **i. Stratégie thérapeutique classique**

La stratégie thérapeutique classique repose sur l'activité de la maladie et donc sur les symptômes du patient. La surveillance et la coopération du patient sont indispensables pour obtenir le meilleur rapport bénéfice/risque.

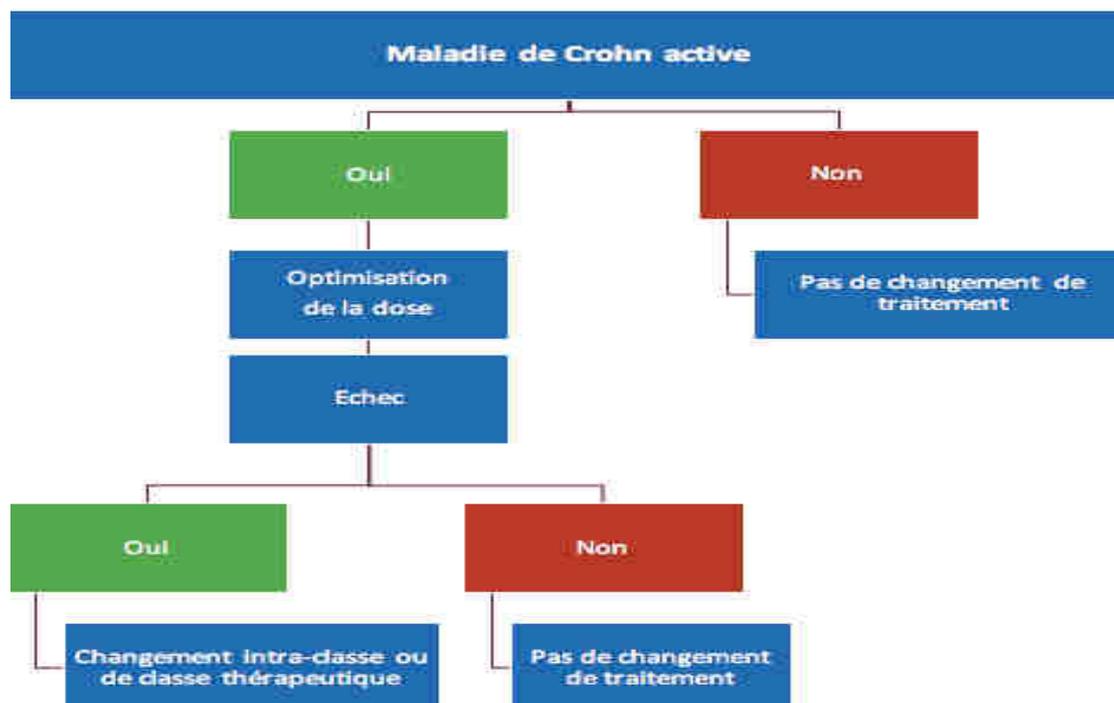


Figure 30 Algorithme de la stratégie thérapeutique classique des biothérapies dans le traitement de la maladie de Crohn d'après (105)

Il est à noter que les symptômes ne sont pas toujours l'exact reflet de l'état inflammatoire. Il est donc intéressant de prendre en compte d'autres critères pour l'optimisation du traitement (marqueurs inflammatoires comme la VS ou CRP, taux sérique du médicament).

### **ii. Stratégies optimisées par monitoring**

En 2017, l'American Gastroenterology Association (AGA) a recommandé le TDM pour aider au choix de traitement chez les patients atteints de MICI active et traités par anti-TNF (161).

Les recommandations de l'AGA concernant le TDM réactif d'un traitement anti-TNF dans les MICI actives sont les suivantes (161) (144):

- Infliximab : concentration minimale suggérée supérieure à 5 µg/mL
- Adalimumab : concentration minimale suggérée supérieure ou égale à 7,5 µg/mL

Les recommandations de l'American College of Gastroenterology (ACG) concernant le TDM réactif pour les produits biologiques sont les suivantes (161):

- Infliximab : concentrations minimales suggérées :
  - o Plus de 20 à 25 µg/mL à la semaine 2
  - o Plus de 15 à 20 µg/mL à la semaine 6
  - o 7 à 10 µg/mL à la semaine 14
  - o 5 à 10 µg/mL en phase d'entretien
- Adalimumab : concentration minimale suggérée de 8 à 12 µg/mL à la semaine 4 puis en phase d'entretien

Pour le moment, l'AGA ne donne pas de ligne directrice concernant le TDM proactif (144).

Une autre étude a mis en évidence que des concentrations minimales d'adalimumab inférieures à 8,3µg/mL à la semaine 4 s'associaient à un risque plus élevé de présence d'anticorps anti-médicaments à la semaine 12 (170).

L'étude PANTS décrit les concentrations optimales de médicament à la semaine 14 permettant de maintenir la rémission la semaine 14 et à la semaine 54 (171) :

- Infliximab : 7mg/L
- Adalimumab : 12mg/L

Il existe cependant de grandes variabilités individuelles concernant les concentrations sériques de médicaments, d'autant plus marquées en phase d'induction que d'entretien. Une stratégie d'intensification est possible afin d'atteindre les taux sériques d'anti-TNF souhaités (augmentation des doses ou réduction des intervalles d'administration).

Un dosage indétectable d'anti-TNF sérique et l'absence d'anticorps anti-TNF doit engendrer une optimisation thérapeutique par augmentation des doses injectées, par raccourcissement des délais entre deux administrations ou par les deux. Cette optimisation est fréquente puisqu'elle concernera plus d'un patient sur deux traité par anti-TNFα dans le cadre de la maladie de Crohn (105).

Avant tout changement de biothérapie pour une autre, le médecin doit être convaincu de l'échec du premier. Le choix d'un traitement de seconde ligne est complexe. Il faut bien analyser les différentes cirières de choix avant de prendre une décision.

Si des anticorps anti-TNF sont présents, il faut chercher à savoir si ceux-ci sont transitoires ou permanents. Si les anticorps anti-TNF sont permanents, l'optimisation n'est pas la solution.

Si le taux d'anticorps anti-médicament est très élevé, il y aura une perte de réponse bien plus élevée que si ce taux est bas.

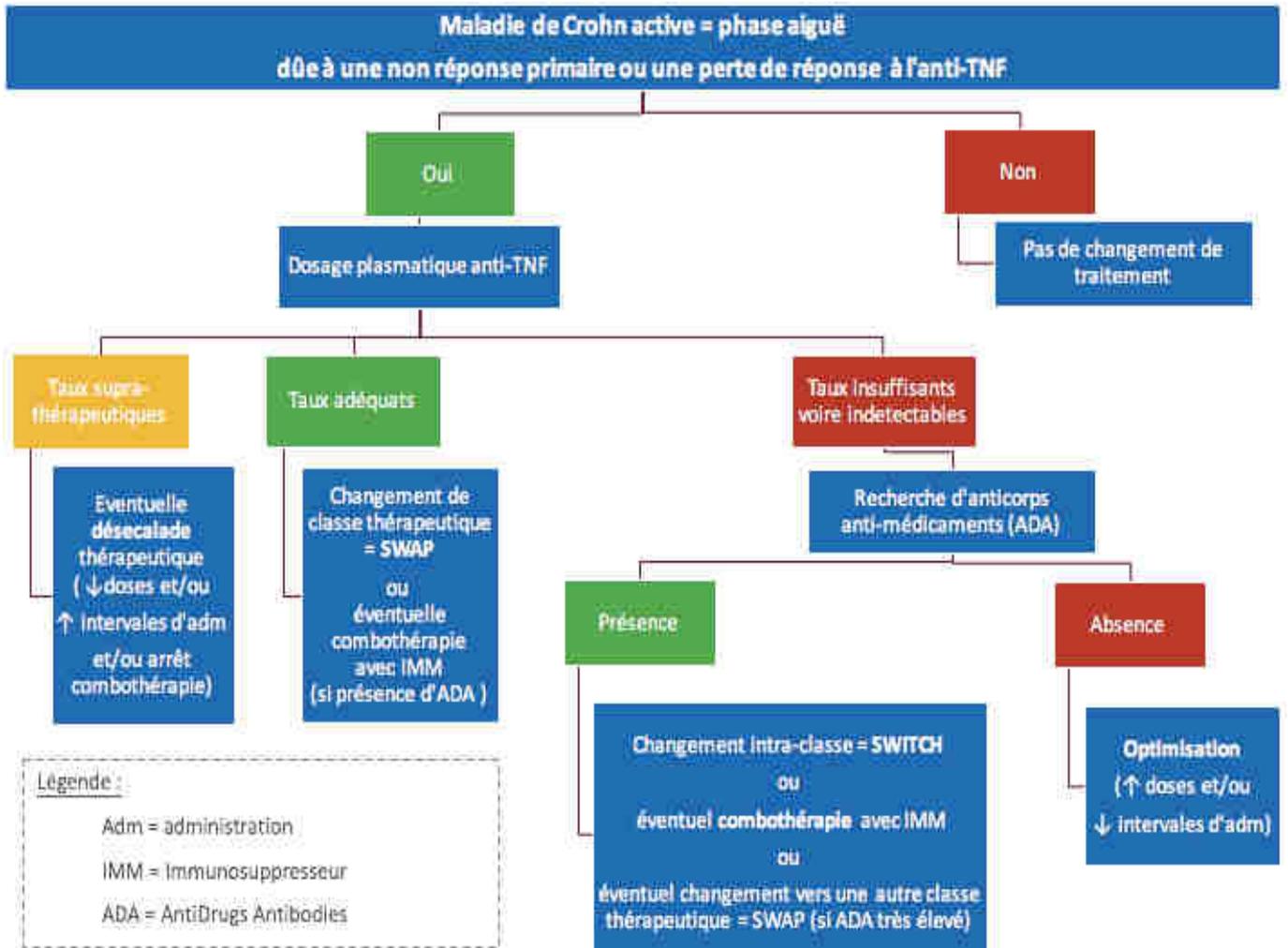


Figure 31 Algorithme de la stratégie thérapeutique utilisant le monitoring des biothérapies en cas de non réponse ou perte de réponse dans le traitement de la maladie de Crohn par anti-TNF d'après (105)(158)(172)(173)

### iii. Désescalade thérapeutique

La désescalade thérapeutique peut se faire (174):

- Pour des raisons médicales : infections, cancers, intolérances, grossesse
- Selon la volonté du patient
- Pour des raisons sociales : coût, couverture maladie, changement de pays

La désescalade peut s'envisager chez des patients atteints de la maladie de Crohn en rémission clinique et endoscopique durables avec des biomarqueurs traduisant cette rémission.

Le TDM permet de détecter d'éventuelles doses supra-thérapeutiques de biothérapies et d'envisager dans ce cas une désescalade thérapeutique pour l'optimisation du traitement.

Selon plusieurs études, environ 20% des patients traités par anti-TNF pourraient justifier d'une désescalade thérapeutique. Cette désescalade peut se faire par une diminution des doses administrées, par une augmentation de l'intervalle entre deux administrations voire par l'arrêt du traitement par anti-TNF (145).

### **c. Choix d'une stratégie thérapeutique de deuxième ligne**

Après l'échec d'un traitement par anti-TNF en première ligne se pose la question d'un traitement de deuxième ligne.

#### **i. Stratégies « switch » et « swap »**

Le « Switch » est le changement d'un anti-TNF par un autre. Cette stratégie est la plus adaptée lorsqu'il n'y a pas d'anti-TNF sériques et beaucoup d'anticorps anti-TNF (meilleure stratégie que l'intensification dans ce cas).

Le « Swap » est le changement d'un anti-TNF par une autre classe thérapeutique. Cette stratégie est la plus adaptée en cas de perte de réponse malgré un taux d'anti-TNF élevé et l'absence d'anticorps anti-TNF (meilleurs résultats qu'une optimisation).

De plus, à ce jour, aucun essai clinique ne compare changement intra-classe et changement pour une autre classe en deuxième ligne.

Le dosage des taux résiduels d'anti-TNF et des anticorps anti-médicament peut être utilisé pour guider la stratégie d'optimisation selon les recommandations ECCO 2014 (175). Des taux sériques bas d'adalimumab sans anticorps anti-médicament sont prédictifs d'une bonne réponse clinique à l'optimisation (favorable dans 67% de ces cas) (176). Lorsque les taux sériques d'adalimumab sont bas et associés à un taux d'anticorps anti-médicament détectables, il est plus judicieux de procéder à un changement thérapeutique vers l'infliximab.

#### **ii. Combothérapie**

A la mise en place du traitement de deuxième ligne, il est important de savoir si celle-ci sera une monothérapie ou une combothérapie (105). La combothérapie permet un bénéfice pharmacologique par action synergique et immunologique (177).

Il existe en pratique trois cas dans les MICI qui peuvent conduire à une combothérapie entre anti-TNF et immunosuppresseur (177):

- Cas d'un malade n'ayant reçu ni d'anti-TNF, ni d'immunosuppresseur
- Cas d'un malade traité par immunosuppresseur classique mais dont la réponse au traitement est insuffisante
- Cas d'un malade répondant initialement au traitement par anti-TNF en monothérapie mais ayant eu une perte de réponse due à l'immunogénicité

Une association thérapeutique, par exemple entre un nouvel anti- TNF $\alpha$  et un immunosuppresseur, est conseillée en cas d'immunisation contre un premier anti-TNF $\alpha$  (105). Cela permet d'améliorer l'efficacité du traitement et de réduire l'immunogénicité.

En cas d'emballement immunogène, l'introduction d'un immunosuppresseur afin de réduire le taux d'anticorps est possible. Il faut tenir compte du fait que la réponse à l'immunosuppresseur est lente (généralement 4 mois), cette technique est donc adaptée chez des patients dont la maladie de Crohn est modérément active sans facteurs péjoratifs.

En cas de combothérapie, le dosage sérique permet de savoir si on peut enlever l'un des traitements médicamenteux. Par exemple, en cas de traitement par anti-TNF si le taux sérique est dans les recommandations il est possible d'arrêter l'Imurel® sans risque de rechute alors que si le taux est indétectable ce serait une erreur d'arrêter l'Imurel®.

L'étude SONIC montre que l'utilisation de thérapies combinées d'immunomodulateurs avec un anti-TNF limiterait la formation d'anticorps anti-médicaments anti-TNF. Elle décrit que des anticorps dirigés contre l'infliximab sont détectés à la semaine 30 chez 0,9% des patients traités par thérapie combinée (aziathropine et infliximab) alors qu'ils le sont chez 14,6% des patients recevant uniquement l'infliximab (178).

L'association infliximab-aziathropine permet, comme le montre l'histogramme ci-dessous, d'avoir plus de patients en rémission en l'absence d'utilisation de corticoïdes.

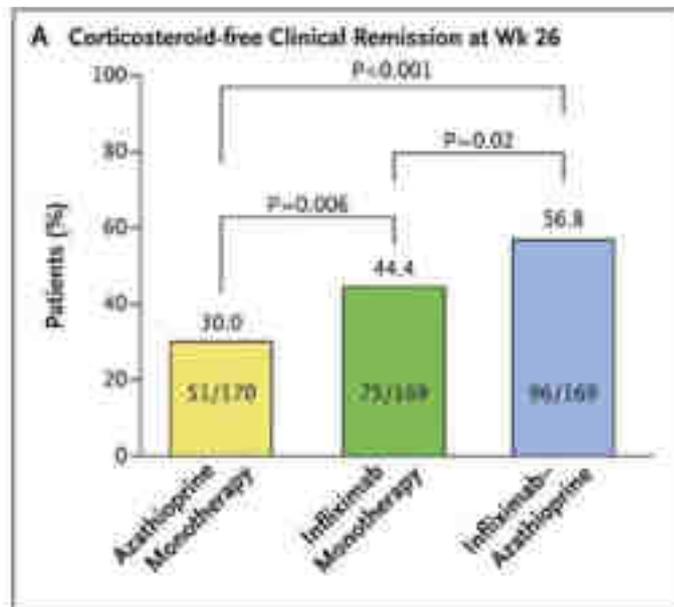


Figure 32 Histogramme des patients présentant une rémission clinique sans corticostéroïde à la semaine 26 (178)

Après immunisation contre un premier anti-TNF, la combothérapie est recommandée avec le deuxième anti-TNF (105).

#### 4) Intérêts du monitoring des biothérapies dans la maladie de Crohn

##### a. Intérêts médicaux

Le monitoring permet d'évaluer l'efficacité du traitement et son éventuelle optimisation. Il permet également de détecter précocement les rechutes avant leur aggravation et les éventuelles complications au long cours. Les dosages permettent aussi d'atteindre des concentrations cibles permettant de limiter certains effets indésirables du traitement.

Les dosages pharmacologiques des biothérapies permettent de comprendre la cause de la perte de réponse et donc d'orienter le choix du traitement de deuxième ligne. Ce changement peut se faire au sein de la même classe ou entre deux classe thérapeutiques différentes.

Le monitoring permet un éventuel remplacement thérapeutique par un autre anti-TNF $\alpha$ . Un délai minimum d'un à deux mois est recommandé entre l'administration de l'ancien et celle du nouvel anti-TNF.

L'augmentation des doses et la diminution des délais entre deux administrations peuvent permettre de récupérer à court terme une réponse clinique dans 70 à 80% des patients répondeurs primaires. Cependant cette récupération baisse à 40% des cas à moyen terme (145).

Des études démontrent que des concentrations sériques plus élevées d'anti-TNF sont associées à des résultats thérapeutiques favorables à court et long terme (rémission clinique et endoscopique) (140). Une corrélation positive est décrite entre la concentration sérique d'adalimumab et le taux de rémission dans la maladie de Crohn (165).

Une étude de 2022 présente des résultats encourageants après 52 semaines sous suivi TDM avec un taux de maintien de rémission significativement plus élevé que le groupe traité par stratégie classique (142).

La plupart des données disponible pour le TDM concernent le premier anti-TNF commercialisé : l'infliximab (144).

L'étude d'optimisation TAXIT (Trough Level Adapted Infliximab Treatment) a comparé deux stratégies thérapeutiques : l'une basée sur la clinique et l'autre basée sur un taux sérique d'anti-TNF cible. Les concentrations résiduelles d'Infliximab devaient être comprises entre 3 et 7 µg/mL afin d'inclure le patient dans l'étude.

L'étude TAXIT effectuée auprès de 275 patients en rémission clinique (CRP < 5mg/L) montrent les résultats suivants :

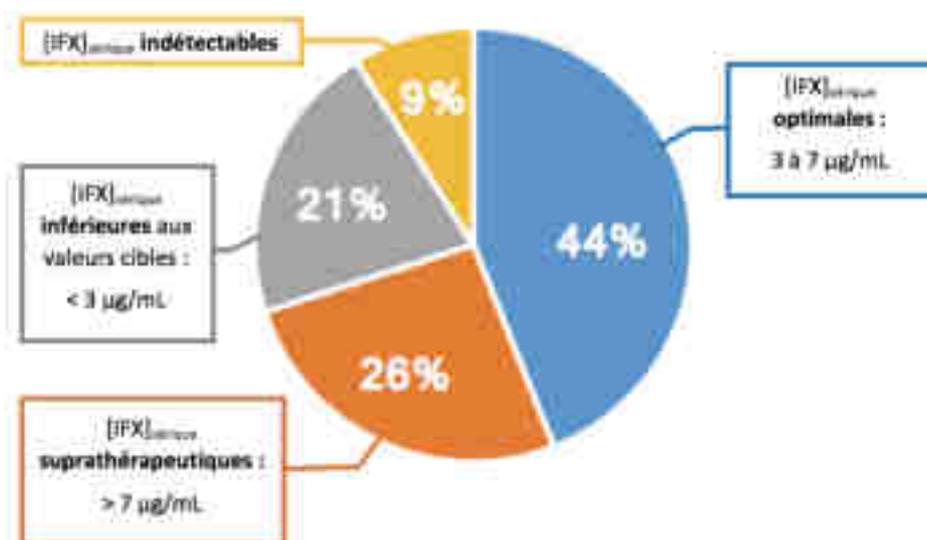


Figure 33 Répartition des patients en rémission clinique selon leur concentration sérique en Infliximab (IFX) d'après (180)

Chez les patients ayant atteint la concentration cible d'Infliximab, aucun réajustement de doses nécessaire.

Chez les patients avec des concentrations supra-thérapeutiques, l'intervalle entre l'administration de deux administrations a été prolongé.

Chez ces patients n'atteignant pas la concentration cible, la posologie a été augmentée pour atteindre l'objectif de concentration optimale.

Les patients avec des taux sériques d'anti-TNF supérieurs aux critères ont dû baisser leurs doses. Cette désescalade n'a pas induit l'apparition de symptômes, la rémission clinique a été conservée et CRVP n'a pas été modifiée. Les patients en rémission profonde avec des taux minimaux supra-thérapeutiques d'infliximab pourraient baisser leur posologie car les taux de rechute se sont avérés faibles. La réduction de dose se traduit par une proportion similaire de patients en rémission mais avec une réduction de 28% des coûts associés aux médicaments.

Après un an d'étude, les résultats ne montrent pas de différence significative de rémission clinique entre les deux groupes. Cependant, ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que l'optimisation thérapeutique a en quelque sorte déjà été réalisée avant l'inclusion dans l'étude puisque les taux sériques d'anti-TNF ont été modifiés en amont de l'étude afin d'arriver dans les concentrations cible d'anti-TNF afin d'inclure les patients dans l'étude.

Les patients suivis par monitoring n'ont pas eu recours à la chirurgie durant la première année de l'étude, contrairement aux patients suivis selon la clinique.

Les patients suivis par monitoring avaient trois fois moins d'anticorps anti-médicament que ceux suivis par la clinique.

Parmi les patients ayant un taux d'infliximab indétectable, 75% étaient positifs aux anticorps anti-infliximab. Il est intéressant de noter que ces patients sont tout de même en rémission clinique.

Les patients avec une concentration cible d'infliximab  $< 3 \mu\text{g/mL}$  avaient une CRP significativement plus élevée (médiane à 2,7mg/L) par rapport aux patients dans l'intervalle cibles et ceux au-dessus de l'intervalle (respectivement 1,5 et 1,2 mg/l). Les concentrations cibles d'infliximab sont inversement corrélées au taux de CRP.

Il est cependant à noter que trois ans après l'essai TAXIT, plus de 75% des patients des deux groupes étaient toujours traités par infliximab. Toutefois, la stratégie basée sur le dosage sériel d'infliximab est significativement associée à moins d'arrêt de traitement par anti-TNF au cours de l'année suivant l'essai (181).

La surveillance des concentrations minimales de médicaments et des anticorps dirigés contre les médicaments pourrait aider à déterminer si les patients sont susceptibles de répondre au traitement initié. Le TDM des biothérapies permettrait de rationaliser les choix thérapeutiques notamment grâce aux algorithmes thérapeutiques (182).

L'optimisation de concentrations minimales cibles dans un traitement par infliximab permet, par réduction des doses, une réduction du coût des médicaments chez des patients en phase d'entretien sans altérer le taux de rémission et donc une utilisation plus efficace de ces thérapie (183).

Des données en faveur du TDM sont également disponible pour l'adalimumab. L'essai randomisé PAILOT (Pediatric Crohn's Disease Adalimumab Level-base Optimization Treatment) montre que la surveillance proactive des concentrations minimales d'adalimumab et l'optimisation des doses et intervalles d'administration entraînent des taux de rémission clinique sans corticostéroïdes significativement plus élevés que la surveillance réactive chez des patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn (182).

La majorité des preuves en faveur du TDM tourne principalement autour des anti-TNF. Des études sur les biothérapies vedolizumab et ustekinumab existent mais sont plus récentes et moins nombreuses (141).

L'étude ERELATE a montré une relation entre taux sérique de védolizumab et réponse clinique positive chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique (184). Les tests de référence dans les études cliniques de dosage des taux sériques de védolizumab sont des tests ELISA (185). Cependant une étude comparative entre tests de référence et cinq tests commerciaux (Grifols, Immundiagnostic, Progénika, Sanquín, Théradiag) a révélé que ces derniers étaient appropriés pour surveiller les concentrations sériques de vedolizumab et celles de leurs anticorps antimédicament sous condition de garder le même test tout au long de la surveillance (variation des valeurs absolues entre tests de référence et tests commerciaux (186)). L'interprétation du résultat doit néanmoins se faire avec prudence pour les données du dosage d'anticorps antimédicament en présence de védolizumab (186).

Des essais cliniques visant à comparer les différentes méthodes de surveillance des taux sériques d'ustékinumab rapportent une concordance entre les tests ELISA mais des variations entre les tests HMSA et les tests ELISA. Les recommandations cliniques des taux sériques d'ustékinumab cible devront préciser le type de test utilisé pour la surveillance (187).

## **b. Intérêts économiques**

En 2013, 710 millions d'euros (0,5% des dépenses annuelles tous régimes confondus) ont été dépensés par l'Assurance maladie pour la prise en charge des MICI (49):

- 313 millions d'euros pour les soins de ville
- 336 millions d'euros pour les dépenses hospitalières
- 61 millions d'euros pour les prestations en espèces (indemnités journalières maladie, accidents de travail/maladies professionnelles, maternité et invalidité)

La dépense annuelle moyenne remboursée est estimée à 3 000 € par personne (régime général et sections locales mutualistes).

En 2017, 994 millions d'euros (0,6% des dépenses annuelles tous régimes confondus) ont été dépensés par l'Assurance maladie pour la prise en charge des MICI (50):

- 484 millions d'euros pour les soins de ville
- 435 millions d'euros pour les dépenses hospitalières
- 75 millions d'euros pour les prestations en espèces (indemnités journalières maladie, accidents de travail/maladies professionnelles, maternité et invalidité)

La dépense annuelle moyenne remboursée est estimée à 3 750 € par personne (régime général et sections locales mutualistes). Entre 2013 et 2017 cette dépense annuelle a augmenté de 25%.

En 2018, 994 millions d'euros (0,5% des dépenses annuelles tous régimes confondus) ont été dépensés par l'Assurance maladie pour la prise en charge des MICI (51):

- 524 millions d'euros pour les soins de ville (53%)
- 388 millions d'euros pour les dépenses hospitalières (39%)
- 82 millions d'euros pour les prestations en espèces : indemnités journalières maladie, accidents de travail/maladies professionnelles, maternité et invalidité (8%)

La dépense annuelle moyenne remboursée est estimée à 3 630 € par personne (Régime Général + Sections Locales Mutualistes).

Le coût annuel des anti-TNF est d'environ 10 000 euros par patient, cette thérapie représente aujourd'hui l'essentiel du coût des MICI (188)

Des indicateurs financiers existent :

- QALY (Quality Adjusted Life Years) : cet indice représente le gain en année de vie ajustées par la qualité (189). Certains pays ont défini des seuils d'acceptabilité du coût d'un médicament par QALY gagné : ce n'est pas le cas de la France (174).
- ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)(189) : cet indice représente le coût d'un médicament par rapport à son efficacité, c'est-à-dire par rapport à l'indice QUALY

Une étude de cohorte a comparé durant une année deux stratégies chez des patients atteints de la maladie de Crohn ne répondant plus au traitement par infliximab : l'une basée sur l'augmentation empirique des doses et l'autre sur des dosages sériques de médicament. Les résultats montrent que la stratégie basée sur les tests est la moins coûteuse des deux. Le QALY est lui comparable pour les deux stratégies (190).

Des études soutiennent déjà un bénéfice économique du monitoring à l'heure des biosimilaires (en particulier pour le TDM réactif) (191). L'une d'entre elles montre qu'une stratégie basée sur le monitoring et utilisant un arbre décisionnel pour l'évolution du traitement a un coût inférieur de 34 % à celui d'une stratégie s'appuyant sur l'intensification des doses d'infliximab toujours sans effet négatif sur l'efficacité clinique de la prise en charge (192). D'avantages d'études seront nécessaire pour valider l'intérêt du TDM.

Les traitements par biothérapies sont fréquemment confrontées à des échecs thérapeutiques pouvant être dûs à un sous-dosage de médicaments ou l'apparition d'anticorps anti-médicament (193). Le TDM permettrait d'anticiper et de mieux comprendre ces échecs afin de ne pas utiliser de biothérapies coûteuses n'aidant pas à la rémission du patient. Le monitoring des biothérapies permet également l'amélioration de l'orientation vers le traitement de deuxième ligne le plus adapté (éventuellement en combothérapie afin d'éviter la formation d'anticorps anti-médicament) et donc à nouveau de ne pas utiliser de biothérapie onéreuse dans des conditions inadaptées.

Si le TDM devient une recommandation cela pourrait accroître le développement de méthodes de test plus rapides et moins chères. Si ces recommandations évoluent cela permettrait aussi modifier la prise en charge de ces techniques de dosage par les systèmes de santé et étendre son utilisation à des patients n'ayant pas les ressources nécessaires pour l'achat de ces TDM.

## **5) Limites**

L'identification de normes de taux sériques optimum de médicament, le délai entre l'échantillonnage et les résultats ainsi que l'interprétation des différents tests sont des obstacles à la généralisation des TDM

dans la pratique clinique. Une harmonisation des tests TDM pourrait être une des clefs de cette généralisation (194).

L'étude de stratégie française TAILORIX compare deux stratégies thérapeutiques sous traitement par REMICADE® : une stratégie clinique (augmentation des doses si symptômes) et une stratégie en prenant en compte l'inflammation (dosage sérique de la protéine C, de la calprotectine et des taux de médicament dans le sang). Les résultats parus en 2016 n'ont, contre toute attente, pas montrés de différences significatives entre les deux groupes. A l'issue de ces résultats, la recommandation n'est pas l'optimisation pour tous les patients. Les dosages ne sont pas remboursés et sont considérés comme intéressants uniquement en cas de perte de réponse clinique.

En France, les tests ELISA dans le suivi thérapeutique de la maladie de Crohn sont à ce jour considérés comme hors nomenclature et ne sont donc pas remboursés par la sécurité sociale. Leur coût pour le patient est d'environ 100 à 150 euros (145).

En 2020, l'ECCO estime qu'il n'y a pas à ce jour suffisamment de preuves pour recommander le TDM proactif afin d'améliorer les résultats cliniques par rapport aux thérapeutiques habituelles chez les patients atteints de maladie de Crohn en rémission clinique traités par anti-TNF(69). Il en est de même pour le TDM réactif chez les patients en perte de réponse(69). Il reste tout de même à noter que l'absence de preuve ne signifie pas nécessairement absence de bénéfice. Des études supplémentaires et illustrant significativement un potentiel bénéfice devront être réalisées avant que le TDM ne devienne une recommandation (195).

## Conclusion

La maladie de Crohn est une maladie qui touche environ une personne sur mille en France (196). Elle est souvent diagnostiquée entre 20 et 30 ans mais elle peut se révéler à tout âge. Cette pathologie n'est décrite que depuis une centaine d'années, ce qui peut en partie expliquer que son étiologie ne soit pas entièrement élucidée. L'âge de la population touchée, l'absence de traitement curatif et les risques de complications à long terme font de la maladie de Crohn un enjeu de santé publique important. Les patients atteints peuvent être régulièrement rencontrés à l'officine et il est important de savoir les renseigner et les conseiller afin d'optimiser leur prise en charge. Le pharmacien joue un rôle au sein de l'équipe pluridisciplinaire entourant le patient. Il doit être vigilant quant à l'association des différents traitements que prend celui-ci. L'objectif thérapeutique est d'obtenir une cicatrisation complète et définitive des lésions intestinales le plus tôt possible pour éviter des lésions irréversibles et permettre une meilleure qualité de vie du patient. Actuellement, la prise en charge thérapeutique vise à traiter la réponse immunitaire excessive au niveau du tube digestif pendant les phases de poussées et à maintenir les phases de rémission par un traitement d'entretien. L'arsenal thérapeutique est de plus en plus performant et peut aujourd'hui modifier l'histoire naturelle de la maladie de Crohn en visant la cicatrisation des lésions et réduire l'impact négatif de la maladie.

Le développement des biothérapies a révolutionné la prise en charge des patients atteints de la maladie de Crohn. Leur coût en fait cependant un poids économique pour le système de santé, leurs effets secondaires ne sont pas négligeables, leur utilisation peut se heurter à un processus d'immunisation et certains sujets ne répondent pas à ces traitements. Le monitoring de ces biothérapies dans le suivi thérapeutique de la maladie de Crohn vise l'optimisation de l'utilisation des biothérapies grâce à une médecine personnalisée. Il faut s'ouvrir à d'autres approches pour assurer un meilleur futur aux patients atteints de maladie de Crohn. Dans le cadre de « France 2030 », le gouvernement s'est fixé pour objectif de faire de la France le premier pays européen pour le développement et la production de nouveaux biomédicaments grâce à une stratégie d'accélération « biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes » (186). La création de l'IHU Infiny du CHRU de Nancy en septembre 2023 est un des exemples de collaboration entre chercheurs, professionnels de santé et patients dans un projet de mobilisation autour de la maladie et de développement au niveau national et international (198).

Les enjeux de la recherche sont considérables :

- Mieux comprendre les traitements actuels et réduire leur complexité, leurs effets indésirables, notamment la diminution des défenses immunitaires contre certaines pathologies et l'augmentation du risque de lymphome pouvant être induit par un traitement anti-TNF $\alpha$

- Identifier des marqueurs prédictifs pour prédire la réponse à la thérapie et les évènements indésirables ou pour anticiper la non réponse au traitement.
- Développer de nouveaux médicaments agissant sur de nouvelles cibles comme cibler la protéine AGR2 ou le microbiote et avoir des traitements à effet sélectif
- Mettre au point des tests ou dosages pour choisir la meilleure thérapeutique en fonction de la cible afin d'optimiser la balance coût/efficacité

Il appartient ainsi aux acteurs de cette évolution d'avoir pour ambition de permettre au patient d'entrevoir la perspective d'une guérison grâce à l'amélioration de la détection de la maladie et grâce à l'élaboration de traitements précoces et curatifs.

In fine, l'enjeu majeur sera probablement le développement de meilleurs outils pour prévenir la maladie en amont de son déclenchement et donc pour élucider les causes de la maladie de Crohn.

## Annexes

### Annexe n°1 : Liste vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont issus d'agents infectieux atténués et créent une infection atténuée qui va induire une protection immunitaire proche de la réaction naturelle. Il sont à réaliser au moins 3 semaines avant le début des immunosuppresseurs ou 3 mois après le arrêt (70)

- Dengue (Dengvaxia®, non disponible en France)
- Fièvre jaune (Stamaril®)
- Rougeole, Oreillons, Rubéole (Priorix®n M-M-RV Vaxpro®)
- Rotavirus (Rotarix®, Rotateq®)
- Vaccin oral contre la poliomyélite (Sabin®, non disponible en France)
- Varicelle (Varilix®, Varivax®)
- Zona (Zostavax®)
- BCG (Vaccin BCG®)

Traitements considérés comme immunosuppresseurs (70):

- Corticoïde > 20mg/j d'équivalent prednisolone depuis plus de 2 semaines
- Azathioprine et 6-mercaptopurine
- Méthotrexate
- Ciclosporine, mycophénolate mofétil
- Anti-TNF
- Védolizumab et ustékinumab

### Annexe n°2 : Equivalence entre corticoïdes

1mg de prednisone	= 1mg de prednisolone
	= 0,15 mg de bétaméthasone
	= 0,8 mg méthylprednisolone

Annexe n°3 : Index de CDAI (199)

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
<b>Nombre de selles liquides ou molles</b>									2	
<b>Douleurs abdominales :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>* absentes = 0</li> <li>* légères = 1</li> <li>* moyennes = 2</li> <li>* intenses = 3</li> </ul>									2	
<b>Bien-être général :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>* bon = 0</li> <li>* moyen = 2</li> <li>* médiocre = 3</li> <li>* mauvais = 4</li> <li>* très mauvais = 5</li> </ul>									2	
<b>Autres manifestations :</b>										
arthralgies ou arthralgies									20	
FSB ou urtica									20	
Erythème noueux, pyoderma, agnès furculé									20	
fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
autre fistule intestinale									20	
fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
<b>Traitement antidiarrhéique</b> (loperamide ou opioïde) <ul style="list-style-type: none"> <li>* non = 0</li> <li>* oui = 1</li> </ul>									30	
<b>Masse abdominale :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>* absente = 0</li> <li>* douloureuse = 1</li> <li>* certaine = 5</li> </ul>									10	
<b>Hématocrite* :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>* homme : 43 - Hématocrite</li> <li>* femme : 42 - Hématocrite</li> </ul>									6	
<b>Poids* :</b> 100 kg (1 - Poids actuel / Poids théorique)										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction.										
									<b>TOTAL</b>	

Annexe n°4 : Index de Harvey-Bradshaw(199)

	Valeur
<b>Bien-être général :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>* bon = 0</li> <li>* moyen = 1</li> <li>* médiocre = 2</li> <li>* mauvais = 3</li> <li>* très mauvais = 4</li> </ul>	
<b>Douleurs abdominales :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>* absentes = 0</li> <li>* légères = 1</li> <li>* moyennes = 2</li> <li>* intenses = 3</li> </ul>	
<b>Selles liquides :</b> nombre/jour	
<b>Masse abdominale :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>* absente = 0</li> <li>* douloureuse = 1</li> <li>* certaine = 2</li> <li>* certaine avec distension</li> </ul>	
<b>Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale :</b> 1 point par item présent	
<b>Score (= somme)</b>	

## Annexe n°5 : Classification NYHA

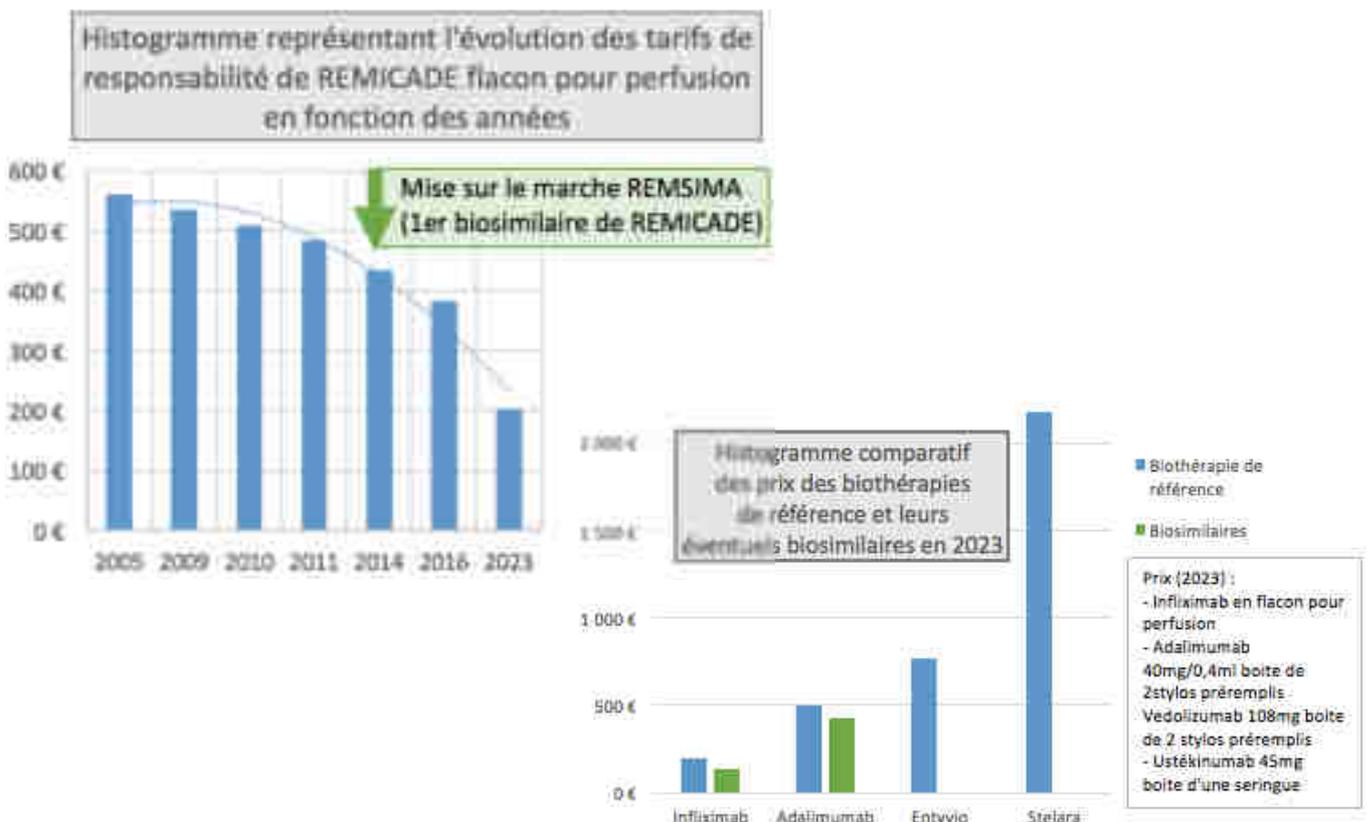
Stade I NYHA	Stade II NYHA	Stade III NYHA	Stade IV NYHA
<b>Caractéristiques</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas de symptômes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptômes pour effort important</li> <li>Réduction modérée de l'activité physique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptômes à l'effort</li> <li>Réduction marquée de l'activité physique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptômes au repos</li> <li>Limitation sévère de l'activité physique</li> </ul>

Figure 34 Stades fonctionnels NYHA (New-York Heart Association) de l'insuffisance cardiaque (200)

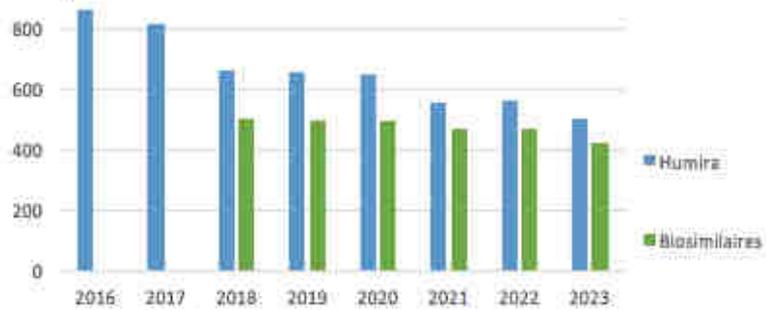
## Annexe n°6 : Tableau récapitulatif des biothérapies ayant une AMM dans la maladie de Crohn et leurs éventuels biosimilaires

Anticorps	Médicament biologique de référence	Médicaments biologiques similaires
Infliximab	REMICADE®	FLIXABI®, INFLECTRA®, REMSIMA®, ZESSLY®.
Adalimumab	HUMIRA®	AMGEVITA®, HULIO®, HYRIMOZ®, IDACIO®, IMRALDI®, YUFLYMA®
Védolizumab	ENTYVIO®	/
Utékinmab	STELARA®	/

## Annexe n°7 : Tableaux récapitulatifs des biothérapies ayant une AMM dans la maladie de Crohn et leurs éventuels biosimilaires d'après (201)



Histogramme représentant l'évolution des tarifs de responsabilité de l'HUMIRA 40mg/ml (boite de 2 stylos préremplis) et ses biosimilaires en fonction des années



**Annexe n°8 : Tests i-Tracker® commercialisés par Theradiag utilisable dans la prise en charge de la maladie de Crohn**

Tests commercialisés en 2020 :	Tests commercialisés en 2021 :
- <b>i-Tracker® Infliximab</b>	- i-Tracker® Vedolizumab
- <b>i-Tracker® Anti-infliximab</b>	- i-Tracker® Anti-vedolizumab
- <b>i-Tracker® Adalimumab</b>	- i-Tracker® Usktékinumab
- i-Tracker® Anti-Adalimumab	- i-Tracker® Anti-Ustékinumab

## Bibliographie

1. contact P du contact N du. CREGG. 2019 [cité 18 nov 2020]. MICI – Historique des MICI. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/historique-des-mici/>
2. Каграманова АВ, Валерьевна КА, Кныазев ОВ, Владимирович КО, Парфенов АИ, Иванович ПА. Crohn disease: before and after 1932 year. *Terapevticheskii arkhiv*. 30 mars 2023;95(2):193-7.
3. VIDAL [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Maladie de Crohn - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn.html>
4. Maladie de Crohn | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/maladie-de-crohn-0>
5. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
6. H. Netter F. atlas d'anatomie humaine. 6ème édition. Elsevier masson; 2014. 531 p.
7. PATHOLOGIES COLORECTALES [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ihu-strasbourg.eu/info-patient/pathologies/pathologies-colorectales/>
8. Boucher P. Physiologie de la digestion. 2017.
9. Inserm [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
10. Wang X, Qin L, Cao J, Zhao J. Impact of NOD2/CARD15 polymorphisms on response to monoclonal antibody therapy in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. déc 2016;32(12):2007-12.
11. Felley C. Les apports de NOD2/CARD15 dans la prise en charge de la maladie de Crohn. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 1 nov 2006;13(6):429-32.
12. FMC-HGE [Internet]. 2003 [cité 5 déc 2021]. Mutations du gène CARD15 et maladie de Crohn. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2003-paris/mutations-du-gene-card15-et-maladie-de-crohn/>
13. TARIQ AHMAD. The Molecular Classification of the Clinical Manifestations of Crohn's Disease. avr 2002;854.
14. Ma MICI : Fonder une famille | Centre des Maladies de l'Appareil Digestif [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.gastroenterologue-toulouse.fr/informations-aux-patients/les-pathologies/mici/ma-mici-fonder-une-famille/>
15. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/gene-de-susceptibilite-la-maladie-de-crohn-et>
16. Kee BP, Ng JG, Ng CC, Hilmi I, Goh KL, Chua KH. Genetic polymorphisms of ATG16L1 and IRGM genes in Malaysian patients with Crohn's disease. *J Dig Dis*. janv 2020;21(1):29-37.
17. Teimoori-Toolabi L, Samadpoor S, Mehrtash A, Ghadir M, Vahedi H. Among autophagy genes, ATG16L1 but not IRGM is associated with Crohn's disease in Iranians. *Gene*. 30 oct 2018;675:176-84.
18. Salem M, Ammitzboell M, Nys K, Seidelin JB, Nielsen OH. ATG16L1: A multifunctional susceptibility factor in Crohn disease. *Autophagy*. 3 avr 2015;11(4):585-94.
19. Mahdi BM. Role of HLA typing on Crohn's disease pathogenesis. *Annals of Medicine and Surgery*. 1 sept 2015;4(3):248-53.
20. Bosca-Watts MM, Minguez M, Planelles D, Navarro S, Rodriguez A, Santiago J, et al. HLA-DQ: Celiac disease vs inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 7 janv 2018;24(1):96-103.
21. FMC-HGE [Internet]. [cité 1 oct 2023]. HLA DQ1A\*05: vers un schéma thérapeutique

- personnalisé dans les MICI? Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/breves-congres/jfhod-2022/hla-dq1a05-vers-un-schema-therapeutique-personnalise-dans-les-mici/>
22. Sewell GW, Kaser A. Interleukin-23 in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Implications for Therapeutic Intervention. *J Crohns Colitis*. 11 mai 2022;16(Suppl 2):ii3-19.
  23. Chen Y, Wang Y, Shen J. Role of environmental factors in the pathogenesis of Crohn's disease: a critical review. *Int J Colorectal Dis*. déc 2019;34(12):2023-34.
  24. Masson E. EM-Consulte. [cité 5 déc 2021]. Tabagisme, sevrage tabagique et maladie de Crohn. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1057525/resume/tabagisme-sevrage-tabagique-et-maladie-de-crohn>
  25. #. Salle de presse | Inserm. 2020 [cité 3 nov 2021]. Les émulsifiants alimentaires augmentent le pouvoir pathogène de certaines bactéries et le risque d'inflammation intestinale. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/les-emulsifiants-alimentaires-augmentent-le-pouvoir-pathogene-de-certaines-bacteries-et-le-risque-dinflammation-intestinale/41250/>
  26. Hansen T, Duerksen DR. Enteral Nutrition in the Management of Pediatric and Adult Crohn's Disease. *Nutrients*. 26 avr 2018;10(5):537.
  27. Lomer MCE, Thompson RPH, Powell JJ. Fine and ultrafine particles of the diet: influence on the mucosal immune response and association with Crohn's disease. *Proc Nutr Soc*. févr 2002;61(1):123-30.
  28. Lomer MCE, Grainger SL, Ede R, Catterall AP, Greenfield SM, Cowan RE, et al. Lack of efficacy of a reduced microparticle diet in a multi-centred trial of patients with active Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. mars 2005;17(3):377-84.
  29. Rahmouni O, Dubuquoy L, Desreumaux P, Neut C. Microbiote intestinal et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Med Sci (Paris)*. 1 nov 2016;32(11):968-73.
  30. Zhang L, Hu C, Zhang Z, Liu R, Liu G, Xue D, et al. Association between prior appendectomy and the risk and course of Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. mars 2023;47(3):102090.
  31. Fantodji C, Jantchou P, Parent ME, Rousseau MC. Appendectomy and risk for inflammatory bowel disease: effect of age and time post appendectomy – a cohort study. *BMJ Open Gastroenterol*. 28 juill 2022;9(1):e000925.
  32. Cosnes J, Seksik P, Nion-Larmurier I, Beaugier L, Gendre JP. Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 28 févr 2006;12(8):1235-42.
  33. McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, Rowland V, Harries TH, Armstrong D, et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-18.
  34. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al. Higher Predicted Vitamin D Status Is Associated With Reduced Risk of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. mars 2012;142(3):482-9.
  35. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 15 juill 2020;12(7):2097.
  36. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 31 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/lassociation-entre-le-statut-de-la-vitamine-d>
  37. Demouveau B, Gouyer V, Magnien M, Plet S, Gottrand F, Narita T, et al. La structure des mucines conditionne les propriétés viscoélastiques des gels de mucus. *Med Sci (Paris)*. 1 oct 2018;34(10):806-12.
  38. FMC-HGE [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien/)
  39. Inserm [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
  40. FMC-HGE [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Microbiote et MICI. Disponible sur:

<https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/microbiote-et-mici/>

41. Normand S, Secher T, Chamailard M. La dysbiose, une nouvelle entité en médecine ? *Med Sci (Paris)*. 1 juin 2013;29(6-7):586-9.
42. Inserm [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Maladie de Crohn : une arme bactérienne dévoilée · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/maladie-crohn-arme-bacterienne-devoilee/>
43. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. mai 2011;60(5):631-7.
44. Starz E, Wzorek K, Folwarski M, Kaźmierczak-Siedlecka K, Stachowska L, Przewłócka K, et al. The Modification of the Gut Microbiota via Selected Specific Diets in Patients with Crohn's Disease. *Nutrients*. 22 juin 2021;13(7):2125.
45. Comprendre la maladie de Crohn [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/definition-facteurs-favorisants>
46. Connaître les dernières données EPIMAD – Observatoire National des MICI [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/epimad-le-plus-grand-registre-de-malades-au-monde/connaitre-les-donnees-epimad/>
47. 2019\_fiche\_maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales.pdf [Internet]. [cité 29 sept 2023]. Disponible sur: [http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2021/12/2019\\_fiche\\_maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales.pdf](http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2021/12/2019_fiche_maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales.pdf)
48. LES MICI EN FRANCE – Observatoire National des MICI [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/les-mici-en-france/>
49. Etat-des-MICI-en-2013.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2015/06/Etat-des-MICI-en-2013.pdf>
50. Maladies\_inflammatoires\_chroniques\_intestinales\_fiche\_2017.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: [http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2020/07/Maladies\\_inflammatoires\\_chroniques\\_intestinales\\_fiche\\_2017.pdf](http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2020/07/Maladies_inflammatoires_chroniques_intestinales_fiche_2017.pdf)
51. Maladies\_inflammatoires\_chroniques\_intestinales\_fiche\_2018.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: [http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2021/04/Maladies\\_inflammatoires\\_chroniques\\_intestinales\\_fiche\\_2018.pdf](http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2021/04/Maladies_inflammatoires_chroniques_intestinales_fiche_2018.pdf)
52. Dragin N, Panse RL, Berrih-Aknin S. Prédilection aux pathologies auto-immunes - Les hommes ne manquent pas « d'Aire ». *Med Sci (Paris)*. 1 févr 2017;33(2):169-75.
53. Aniwaniwan S, Park SH, Loftus EV. Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. sept 2017;46(3):463-80.
54. Kenny EE, Pe'er I, Karban A, Ozelius L, Mitchell AA, Ng SM, et al. A Genome-Wide Scan of Ashkenazi Jewish Crohn's Disease Suggests Novel Susceptibility Loci. *PLOS Genetics*. 8 mars 2012;8(3):e1002559.
55. FMC-HGE [Internet]. [cité 19 nov 2020]. Lésions anopérinéales de la maladie de Crohn (LAP). Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/lesions-anoperineales-de-la-maladie-de-crohn-lap/>
56. Les symptômes extra-digestifs : Afa Crohn RCH [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/comprendre-la-maladie/les-symptomes-extra-digestifs/>
57. Balamane A. L'apport de l'endoscopie dans le diagnostic de la maladie de Crohn [Internet]. Powerpoint présenté à; 2013 oct 6 [cité 13 juill 2023]. Disponible sur: <http://www.sahgeed.com/upload/files/RCCMC2013/6-BALAMANE.pdf>
58. Abscesses, fistules et fissures - Chirurgie Viscerale Saint-Etienne [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chirurgie-viscerale-saint-etienne.com/proctologie/abcès-fistules-fissures/>
59. FMC-HGE [Internet]. [cité 5 déc 2021]. La sarcopénie radiologique, facteur pronostic de l'évolution de la maladie de Crohn? Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/breves-congres/jfhod-2017/la-sarcopenie-radiologique-facteur-pronostic-de-levolution-de-la-maladie-de-crohn/>
60. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/la->

sarcopenie-au-diagnostic-t-elle-un-impac

61. Hugot JP, Martinez-Vinson C, Viala J, Cézard JP. Particularités des MICI chez l'enfant. In: Lévy P, éditeur. Post'U FMC-HGE [Internet]. Paris: Springer Paris; 2011 [cité 24 nov 2020]. p. 95-104. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0237-4\\_11](http://link.springer.com/10.1007/978-2-8178-0237-4_11)
62. CHUV [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Diagnostic différentiel des maladies inflammatoires de l'intestin. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/ial/ial-home/professionnels-de-la-sante/laboratoire-de-diagnostic/archives/autoimmunité/diagnostic-differentiel-des-maladies-inflammatoires-de-lintestin>
63. FMC-HGE [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des complications (Reco ECCO-ESGAR 2019). Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/diagnostic-initial-suivi-des-mici-et-detection-des-complications-reco-ecco-esgar-2019/>
64. Haute Autorité de Santé - Intérêt du dosage de calprotectine fécale pour le diagnostic de rechute de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) chez des sujets ne présentant ni évacuation fécale sanglante ni élévation de la concentration sérique de protéine C réactive [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2854253/fr/interet-du-dosage-de-calprotectine-fecale-pour-le-diagnostic-de-rechute-de-maladie-inflammatoire-chronique-intestinale-mici-chez-des-sujets-ne-presentant-ni-evacuation-fecale-sanglante-ni-elevation-de-la-concentration-serique-de-protéine-c-reactive](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2854253/fr/interet-du-dosage-de-calprotectine-fecale-pour-le-diagnostic-de-rechute-de-maladie-inflammatoire-chronique-intestinale-mici-chez-des-sujets-ne-presentant-ni-evacuation-fecale-sanglante-ni-elevation-de-la-concentration-serique-de-protéine-c-reactive)
65. Larousse É. Définitions : biopsie - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 13 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/biopsie/9460>
66. FMC-HGE [Internet]. [cité 13 oct 2021]. Imagerie en coupe dans la maladie de Crohn hors périmée. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/imagerie-en-coupe-dans-la-maladie-de-crohn-hors-perinee/>
67. Maladie de Crohn : quel traitement ? [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/traitement>
68. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 20 juin 2023]. Médicaments en cas de maladie intestinale inflammatoire - Troubles gastro-intestinaux. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladie-intestinale-inflammatoire/m%C3%A9dicaments-en-cas-de-maladie-intestinale-inflammatoire>
69. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 1 janv 2020;14(1):4-22.
70. CREGG [Internet]. [cité 20 juin 2023]. Fiches de recommandations : Vaccinations et MICI sous immunosuppresseurs. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/vaccinations-et-mici-sous-immunosuppresseurs/>
71. Faure DP. Quand débiter rapidement un traitement anti-TNF dans la maladie de Crohn ? :27.
72. Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, Riviere P, Laharie D, Paul S, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Biologics During Induction to Prevent Primary Non-Response. *J Crohns Colitis*. mai 2020;14(4):542-56.
73. VIDAL - Crohn (maladie de) - Prise en charge [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/3751/crohn\\_maladie\\_de/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/3751/crohn_maladie_de/prise_en_charge/)
74. FMC-HGE [Internet]. 2009 [cité 27 oct 2021]. Place des 5-ASA dans le traitement des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2009-paris/place-des-5-asa-dans-le-traitement-des-maladies-inflammatoires-cryptogenetiques-de-lintestin-2/>
75. VIDAL [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Les traitements de la maladie de Crohn. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/medicaments.html>
76. VIDAL [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Les traitements de la maladie de Crohn. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/medicaments.html>
77. VIDAL [Internet]. [cité 5 déc 2021]. IMUREL 25 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/imurel-25-mg-cp-pellic-65149.html>
78. VIDAL [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Maladie de Crohn : ALOFISEL, médicament de thérapie cellulaire pour les fistules anales complexes et résistantes. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/actualites/25887-maladie-de-crohn-alofisel-medicament-de-therapie-cellulaire-pour-les-fistules-anales-complexes-et-resistantes.html>

79. Boudeau J, Glasser AL, Julien S, Colombel JF, Darfeuille-Michaud A. Inhibitory effect of probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on adhesion to and invasion of intestinal epithelial cells by adherent-invasive *E. coli* strains isolated from patients with Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;18(1):45-56.
80. SGI. Probiotiques pour la Maladie inflammatoire de l'intestin [Internet]. Société gastro-intestinale | [www.mauxdeventre.org](http://www.mauxdeventre.org). [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <https://badgut.org/centre-information/sujets-de-a-a-z/probiotiques-pour-la-mii/?lang=fr>
81. SGI. Probiotiques pour la Maladie inflammatoire de l'intestin [Internet]. Société gastro-intestinale | [www.mauxdeventre.org](http://www.mauxdeventre.org). [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://badgut.org/centre-information/sujets-de-a-a-z/probiotiques-pour-la-mii/?lang=fr>
82. [thalidomide\\_celgene\\_reco\\_rtu\\_autosaisine\\_has\\_sem\\_cteval480.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/thalidomide_celgene_reco_rtu_autosaisine_has_sem_cteval480.pdf) [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/thalidomide\\_celgene\\_reco\\_rtu\\_autosaisine\\_has\\_sem\\_cteval480.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/thalidomide_celgene_reco_rtu_autosaisine_has_sem_cteval480.pdf)
83. ATU/RTU - Thalidomide - ANSM [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/thalidomide-bms-50-mg-gelule>
84. Opération | ma vie avec la MICI [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://ma-vie-avec-mici.ch/traitement/operation#gref>
85. Chirurgie de la maladie de Crohn (Recommandations ECCO-ESCP - 2017) – FMC-HGE [Internet]. [cité 5 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/chirurgie-de-la-maladie-de-crohn-recommandations-ecco-2017/>
86. Acteurs de Santé [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Maladie de Crohn : avec une stomie tout est possible. Disponible sur: <https://www.acteursdesante.fr/maladie-de-crohn-avec-une-stomie-tout-est-possible/1614/>
87. Popa SL, Pop C, Dumitrascu DL. Diet Advice for Crohn's Disease: FODMAP and Beyond. *Nutrients*. 6 déc 2020;12(12):3751.
88. Yan J, Wang L, Gu Y, Hou H, Liu T, Ding Y, et al. Dietary Patterns and Gut Microbiota Changes in Inflammatory Bowel Disease: Current Insights and Future Challenges. *Nutrients*. 27 sept 2022;14(19):4003.
89. Hébuterne - Nutrition et MICI quoi de neuf .pdf [Internet]. [cité 22 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2022/07/Mode%CC%80le-045\\_023\\_HEBUTERNE.pdf](https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2022/07/Mode%CC%80le-045_023_HEBUTERNE.pdf)
90. Matuszczyk M, Meglicka M, Wiernicka A, Jarzębicka D, Osiecki M, Kotkowicz-Szczur M, et al. Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease. *J Clin Med*. 17 juill 2022;11(14):4146.
91. Verburgt CM, Dunn KA, Ghiboub M, Lewis JD, Wine E, Sigall Boneh R, et al. Successful Dietary Therapy in Paediatric Crohn's Disease is Associated with Shifts in Bacterial Dysbiosis and Inflammatory Metabotype Towards Healthy Controls. *J Crohns Colitis*. 15 sept 2022;17(1):61-72.
92. CREGG [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Fiches de recommandations : Alimentation et MICI. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/alimentation-et-mici/>
93. VIDAL [Internet]. [cité 16 juill 2023]. MODULEN IBD Nutrim - Parapharmacie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/modulen-ibd-nutrim-44527.html>
94. Modulen IBD [Internet]. GETAID. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/modulen-ibd>
95. Épidémiologie et facteurs de risque des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 31 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/epidemiologie-et-facteurs-de-risque-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin/>
96. afa Crohn RCH : Journée mondiale des MICI du 19 mai [Internet]. AFA. [cité 1 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/se-mobiliser/nos-campagnes-de-communication/jmm2022/>
97. CREGG [Internet]. [cité 1 oct 2023]. Fiches de recommandations : Évaluation de l'activité des Maladies de Crohn. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/evaluation-de-l->

activite-des-maladies-de-crohn/

98. Indice de Harvey Bradshaw [Internet]. GETAID. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/scores/harvey-bradshaw>
99. CREGG [Internet]. [cité 24 sept 2023]. Fiches de recommandations : Surveillance sous immunosuppresseurs et anti-TNF. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/surveillance-sous-immunosuppresseurs-et-anti-tnf/>
100. Moussata D, Bourreille A, Cadiot G, Faure P. IMUREL® (azathioprine) PURINETHOL® (6-mercaptopurine).
101. Méthotrexate : Ledertrexate®, Méthotrexate®, Metoject®, Nordimet®, Novatrex® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-methotrexate-ledertrexate-methotrexate-metoject-nordimet-novatrex>
102. VIDAL [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Recommandations Biomédicaments immunomodulateurs (et autres anticorps et protéines de fusion). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/biomedicaments-immunomodulateurs-et-autres-anticorps-et-proteines-de-fusion-4042.html>
103. Type d'anticorps monoclonaux [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Septembre 2021] [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: [https://acthera.univ-lille.fr/co/04\\_type.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html)
104. Anamorphik S. CREGG. 2019 [cité 15 sept 2023]. MICI – Les étapes du traitement médical. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-etapes-du-traitement-medical/>
105. FMC-HGE [Internet]. [cité 17 oct 2021]. Quel traitement après échec d'un premier anticorps anti-TNF ? Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/quel-traitement-apres-echec-dun-premier-anti-tnf/>
106. Les anticorps monoclonaux - VIDAL [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/biotherapie-biosimilaire/anticorps-monoclonaux.html>
107. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Les médicaments biosimilaires. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires)
108. biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\_fr.pdf [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf)
109. VIDAL [Internet]. [cité 18 oct 2021]. HUMIRA (adalimumab) : désormais remboursable dans le traitement de l'arthrite active liée à l'entésite. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/16198-humira-adalimumab-desormais-remboursable-dans-le-traitement-de-l-arthrite-active-liee-a-l-enthesite.html>
110. VIDAL [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Génériques et médicaments biosimilaires : médicaments biosimilaires. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/generiques-et-medicaments-biosimilaires-medicaments-biosimilaires-id13307.html>
111. Aliko S. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU. :2.
112. Arrêté du 29 septembre 2022 complétant l'arrêté du 12 avril 2022 fixant la liste des groupes biologiques similaires substituables par le pharmacien d'officine et les conditions de substitution et d'information du prescripteur et du patient telles que prévu au 2° de l'article L. 5125-23-2 du code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046343961>
113. Substitution de certains médicaments biosimilaires : conditions et champ d'application [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/substitution-de-certains-medicaments-biosimilaires-conditions-et-champ-d-application>
114. Meddispar - 3400930199350 - REMSIMA [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/REMSIMA-120-B-1/\(type\)/name/\(value\)/remsima/\(cip\)/3400930199350#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/REMSIMA-120-B-1/(type)/name/(value)/remsima/(cip)/3400930199350#nav-buttons)
115. Meddispar - 3400930141779 - AMGEVITA [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/AMGEVITA-40-B->

- 2/(type)/name/(value)/amgevita/(cip)/3400930141779#nav-buttons
116. Meddispar - 3400930042687 - HUMIRA [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/HUMIRA-40-B-2/\(type\)/name/\(value\)/humira/\(cip\)/3400930042687#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/HUMIRA-40-B-2/(type)/name/(value)/humira/(cip)/3400930042687#nav-buttons)
117. anx\_153797\_fr.pdf [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211115153797/anx\\_153797\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211115153797/anx_153797_fr.pdf)
118. VIDAL [Internet]. [cité 18 nov 2022]. REMSIMA 120 mg sol inj en seringue préremplie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/remsim-120-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-208077.html>
119. VIDAL [Internet]. [cité 5 oct 2021]. REMICADE 100 mg pdre p sol diluer p perf. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/remicade-100-mg-pdre-p-sol-diluer-p-perf-14286.html>
120. CT-19167\_REMICADE\_PIC\_REEV\_AvisDef\_CT19167.pdf [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19167\\_REMICADE\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT19167.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19167_REMICADE_PIC_REEV_AvisDef_CT19167.pdf)
121. Actualité - L'utilisation de vaccins vivants atténués, comme le ROR ou BCG, doit être différée chez les enfants de mères traitées par infliximab pendant la grossesse ou l'allaitement - ANSM [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lutilisation-de-vaccins-vivants-attenues-comme-le-ror-ou-bcg-doit-etre-differee-chez-les-enfants-de-meres-traitees-par-infliximab-pendant-la-grossesse-ou-lallaitement>
122. VIDAL [Internet]. [cité 22 sept 2023]. HUMIRA 20 mg sol inj en seringue préremplie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/humira-20-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-187161.html>
123. anx\_154189\_fr.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211216154189/anx\\_154189\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211216154189/anx_154189_fr.pdf)
124. www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id\_article=430#:~:text=L'adalimumab est un anticorps, sont notamment d'ordre infectieux. [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: [http://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=430](http://www.le-crat.fr/spip.php?page=article&id_article=430)
125. Védolizumab sous-cutané : ENTYVIO® 108 mg, solution injectable par voie sous-cutanée : seringue ou stylo pré remplis [Internet]. GETAID. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/vedolizumab-sous-cutane-entyvio-108-mg-solution-injectable-par-voie-sous-cutanee-seringue-ou-stylo-pre-remplis>
126. VIDAL [Internet]. [cité 5 oct 2021]. ENTYVIO 108 mg sol inj en seringue préremplie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/entyvio-108-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-213022.html>
127. Ustekinumab : STELARA® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lustekinumab-stelara>
128. Restellini S, Afif W. Update on TDM (Therapeutic Drug Monitoring) with Ustekinumab, Vedolizumab and Tofacitinib in Inflammatory Bowel Disease. J Clin Med. 17 mars 2021;10(6):1242.
129. VIDAL [Internet]. [cité 28 nov 2022]. STELARA. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/stelara-41808.html>
130. Certolizumab Pegol : CIMZIA® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/certolizumab-pegol-cimzia>
131. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/efficacite-et-tolerance-du-golimumab-dans-la-ma>
132. tremfya-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_fr.pdf)
133. Réponse précoce aux anti-IL-23 au cours de la maladie de Crohn [Internet]. [cité 7 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/ecco/2021/ej/reponse-precoce-anti-il23-cours-maladie-crohn>
134. ATU/RTU - Skyrizi - ANSM [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/skyrizi>
135. SKYRIZI\_PM\_FR.pdf [Internet]. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur:

- [https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/SKYRIZI\\_PM\\_FR.pdf](https://www.abbvie.ca/content/dam/abbvie-dotcom/ca/fr/documents/products/SKYRIZI_PM_FR.pdf)
136. Risankizumab : SKYRIZI® [Internet]. GETAID. [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/risankizumab-skyrizi>
137. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 24 sept 2023]. SKYRIZI (risankizumab) - Maladie de Crohn. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3426348/fr/skyrizi-risankizumab-maladie-de-crohn](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3426348/fr/skyrizi-risankizumab-maladie-de-crohn)
138. Le mirikizumab de Lilly a satisfait au critère d'évaluation principal ainsi qu'aux critères d'évaluation secondaires d'une étude de phase II, notamment quant à la réduction des lésions gastro-intestinales [Internet]. [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.lilly.ca/fr-CA/nouvelles/communiqués-de-presse/19.05.22-mirikizumab-resultats-semaine-des-maladies-digestives>
139. MONITORING : Définition de MONITORING [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/monitoring>
140. Papamichael K, Castele NV, Ferrante M, Gils A, Cheifetz AS. Therapeutic Drug Monitoring During Induction of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Defining a Therapeutic Drug Window. *Inflammatory Bowel Diseases*. 1 sept 2017;23(9):1510-5.
141. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: The dawn of reactive monitoring - PMC [Internet]. [cité 29 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8515794/>
142. Syversen SW, Jørgensen KK, Goll GL, Brun MK, Sandanger Ø, Bjørlykke KH, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Maintenance Infliximab Therapy on Disease Control in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 21 déc 2021;326(23):2375-84.
143. VIDAL [Internet]. [cité 17 nov 2022]. Id9441. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id9441-id9441.html>
144. Vande Castele N, Feagan BG, Wolf DC, Pop A, Yassine M, Horst SN, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Crohn Disease: A Theoretical Construct to Apply Pharmacokinetics and Guidelines to Clinical Practice. *Inflamm Bowel Dis*. 14 oct 2020;27(8):1346-55.
145. FMC-HGE [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Dosages sériques des anti-TNF et de leurs anticorps. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/dosages-seriques-des-anti-tnf-et-de-leurs-anticorps/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/dosages-seriques-des-anti-tnf-et-de-leurs-anticorps/)
146. Papamichael K, Cheifetz AS. Use of anti-TNF drug levels to optimise patient management. *Frontline Gastroenterol*. oct 2016;7(4):289-300.
147. Theradiag - LISA TRACKER [Internet]. Theradiag. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.theradiag.com/lisa-tracker/>
148. INESSS-Avis\_analyses\_bm-fev16\_Essai\_HPLC-HMSA\_Immunoessai.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Fevrier\\_2016/INESSS-Avis\\_analyses\\_bm-fev16\\_Essai\\_HPLC-HMSA\\_Immunoessai.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Fevrier_2016/INESSS-Avis_analyses_bm-fev16_Essai_HPLC-HMSA_Immunoessai.pdf)
149. Wang SL, Hauenstein S, Ohrmund L, Shringarpure R, Salbato J, Reddy R, et al. Monitoring of adalimumab and antibodies-to-adalimumab levels in patient serum by the homogeneous mobility shift assay. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 5 mai 2013;78-79:39-44.
150. Shmais M, Regueiro M, Hashash JG. Proactive versus Reactive Therapeutic Drug Monitoring: Why, When, and How? *Inflamm Intest Dis*. 6 sept 2021;7(1):50-8.
151. Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic Drug Monitoring of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 oct 2012;10(10):1079-87.
152. Lodhia N, Rao S. Updates in therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 7 juin 2022;28(21):2282-90.
153. article\_lapointe\_hetu.pdf.
154. Xiong Y, Mizuno T, Colman R, Hyams J, Noe JD, Boyle B, et al. Real-World Infliximab

- Pharmacokinetic Study Informs an Electronic Health Record-Embedded Dashboard to Guide Precision Dosing in Children with Crohn's Disease. *Clin Pharmacol Ther.* juin 2021;109(6):1639-47.
155. Admin S. European Crohn's and Colitis Organisation - ECCO - P241 Advantages of a fully automated chemiluminescent method for therapeutic drug monitoring (TDM) of anti-TNF $\alpha$  in patients with Inflammatory Bowel Diseases [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstracts/item/p241-advantages-of-a-fully-automated-chemiluminescent-method-for-therapeutic-drug-monitoring-tdm-of-anti-tnf-in-patients-with-inflammatory-bowel-diseases.html>
156. SQBC [Internet]. [cité 29 sept 2023]. SQBC | Suivi thérapeutique pharmacologique des patients sous infliximab. Disponible sur: <http://sqbc.qc.ca/article2-Suivi-therapeutique-pharmacologique-des-patients-sous-infliximab>
157. Revue Medicale Suisse [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Diagnostic des maladies infectieuses : place des «point of care tests» (POCT). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-152/diagnostic-des-maladies-infectieuses-place-des-point-of-care-tests-poct>
158. Papamichail K, Cheifetz AS. Practical Use of Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Therapy in IBD. *PRACTICAL GASTROENTEROLOGY.* 2017;7.
159. FMC-HGE [Internet]. [cité 16 nov 2022]. Dosages sériques des anti-TNF et de leurs anticorps. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/dosages-seriques-des-anti-tnf-et-de-leurs-anticorps/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/dosages-seriques-des-anti-tnf-et-de-leurs-anticorps/)
160. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=observance%20th%C3%A9rapeutique&page=2>
161. Martins C de A, Garcia KS, Queiroz NSF. Multi-utility of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel diseases. *Front Med (Lausanne).* 28 juill 2022;9:864888.
162. FMC-HGE [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Comment prendre en charge un malade en perte de réponse aux anti-TNF ? Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/comment-prendre-en-charge-un-malade-en-perte-de-reponse-aux-anti-tnf/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/comment-prendre-en-charge-un-malade-en-perte-de-reponse-aux-anti-tnf/)
163. Bar-Yoseph H, Levhar N, Selinger L, Manor U, Yavzori M, Picard O, et al. Early drug and anti-infliximab antibody levels for prediction of primary nonresponse to infliximab therapy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2018;47(2):212-8.
164. [hpg-313146-40468-therapeutic\\_drug\\_monitoring\\_tdm\\_vers\\_un\\_usage\\_raisonne\\_et\\_raisonnable-g.pdf](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/therapeutic_drug_monitoring_tdm_vers_un_usage_raisonne_et_raisonnable-g.pdf).
165. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of Antibodies to Infliximab on Clinical Outcomes and Serum Infliximab Levels in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* janv 2013;108(1):40-7.
166. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol.* 1 juin 2013;108(6):962-71.
167. Verdon C, Vande Casteele N, Heron V, Germain P, Afif W. Comparison of Serum Concentrations of Ustekinumab Obtained by Three Commercial Assays in Patients with Crohn's Disease. *J Can Assoc Gastroenterol.* 31 mars 2020;4(2):73-7.
168. FMC-HGE [Internet]. 2012 [cité 15 sept 2023]. Tolérance aux biothérapies. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2012-paris/textes-postu-2012-paris/tolerance-aux-biotherapies/>
169. FMC-HGE [Internet]. [cité 7 août 2023]. Quelle place reste-t-il aux biothérapies intraveineuses ? Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2023/quelle-place-reste-t-il-aux-biotherapies-intraveineuses/>
170. Influence of early adalimumab serum levels on immunogenicity and long-term outcome of anti-TNF naive Crohn's disease patients: the usefulness of rapid testing - Verstockt - 2018 - *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.14943>
171. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of

- anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 1 mai 2019;4(5):341-53.
172. Roblin X, Nancey S. Dosage des biothérapies dans les MICI : quel intérêt en pratique clinique ? *Hépatogastro- & Oncologie Digestive*. 1 déc 2016;23(3):17-26.
173. 02-INESSS\_Detection\_adalimumab\_anticorps\_anti-adalimumab\_elisa.pdf [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse\\_biomedicale/Octobre\\_2017/02-INESSS\\_Detection\\_adalimumab\\_anticorps\\_anti-adalimumab\\_elisa.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Octobre_2017/02-INESSS_Detection_adalimumab_anticorps_anti-adalimumab_elisa.pdf)
174. presentation-l-bouillet-2018\_1527776014837-pdf.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2021]. Disponible sur: [https://secteur-sante.univ-grenoble-alpes.fr/medias/fichier/presentation-l-bouillet-2018\\_1527776014837-pdf](https://secteur-sante.univ-grenoble-alpes.fr/medias/fichier/presentation-l-bouillet-2018_1527776014837-pdf)
175. FMC-HGE [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Mise à jour 2014 des recommandations ECCO sur la maladie de Crohn. Quoi de neuf? Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/mise-a-jour-2014-des-recommandations-ecco-sur-la-maladie-de-crohn-quoi-de-neuf/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/mise-a-jour-2014-des-recommandations-ecco-sur-la-maladie-de-crohn-quoi-de-neuf/)
176. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/les-taux-seriques-dadalimumab-et-danticorps>
177. FMC-HGE [Internet]. [cité 17 nov 2022]. Risques et avantages de la Combithérapie. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/risques-et-avantages-de-la-combitherapie/>
178. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *New England Journal of Medicine*. 15 avr 2010;362(15):1383-95.
179. Chiu YL, Rubin DT, Vermeire S, Louis E, Robinson AM, Lomax KG, et al. Serum Adalimumab Concentration and Clinical Remission in Patients with Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 1 mai 2013;19(6):1112-22.
180. Castele NV, Ferrante M, Assche GV, Ballet V, Compernelle G, Steen KV, et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 1 juin 2015;148(7):1320-1329.e3.
181. Mucosal Healing and Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases Receiving Clinic-Based vs Trough Concentration-Based Dosing of Infliximab - PubMed [Internet]. [cité 29 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29203225/>
182. Vincent T. Intérêt du suivi immunologique des biothérapies anti-TNF. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 mai 2022;2022(542):59-62.
183. Vande Castele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 1 juin 2015;148(7):1320-1329.e3.
184. Vande Castele N, Sandborn WJ, Feagan BG, Vermeire S, Dulai PS, Yarur A, et al. Real-world multicentre observational study including population pharmacokinetic modelling to evaluate the exposure-response relationship of vedolizumab in inflammatory bowel disease: ERELATE Study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2022;56(3):463-76.
185. Measuring Serum Vedolizumab and Vedolizumab Antibodies: Comp... : Therapeutic Drug Monitoring [Internet]. [cité 29 sept 2023]. Disponible sur: [https://journals.lww.com/drug-monitoring/fulltext/2023/04000/measuring\\_serum\\_vedolizumab\\_and\\_vedolizumab.15.aspx](https://journals.lww.com/drug-monitoring/fulltext/2023/04000/measuring_serum_vedolizumab_and_vedolizumab.15.aspx)
186. Measuring Serum Vedolizumab and Vedolizumab Antibodies: Comparison of Commercial Assays with the Vedolizumab Clinical Development Assay - PubMed [Internet]. [cité 29 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36788448/>
187. Verdon C, Vande Castele N, Heron V, Germain P, Afif W. Comparison of Serum Concentrations of Ustekinumab Obtained by Three Commercial Assays in Patients with Crohn's Disease. *J Can Assoc Gastroenterol*. avr 2021;4(2):73-7.
188. FMC-HGE [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Apport des biosimilaires et des nouvelles biothérapies dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Disponible sur:

- [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/apport-des-biosimilaires-et-des-nouvelles-biotherapies-dans-le-traitement-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/apport-des-biosimilaires-et-des-nouvelles-biotherapies-dans-le-traitement-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin/)
189. Hernie-Vitic A. Haute Autorité de santé. 2014;76.
  190. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BG. A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* juin 2013;11(6):654-66.
  191. Ricciuto A, Dhaliwal J, Walters TD, Griffiths AM, Church PC. Clinical Outcomes With Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Crohns Colitis.* 15 nov 2018;12(11):1302-15.
  192. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial - PubMed [Internet]. [cité 29 sept 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23878167/>
  193. Vincent T. Intérêt du suivi immunologique des biothérapies anti-TNF. *Revue Francophone des Laboratoires.* 1 mai 2022;2022(542):59-62.
  194. Papamichael K, Afif W, Drobne D, Dubinsky MC, Ferrante M, Irving PM, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: unmet needs and future perspectives. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 1 févr 2022;7(2):171-85.
  195. Torres J, Bonovas S, Fiorino G. Proactive TDM for Crohn's Disease Patients in Clinical Remission Under Anti-TNF Treatment: Current State of Evidence. *Journal of Crohn's and Colitis.* 1 sept 2020;14(9):1338-9.
  196. [guide\\_medecin\\_crohn\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf) [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide\\_medecin\\_crohn\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf)
  197. Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes | entreprises.gouv.fr [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.entreprises.gouv.fr/fr/industrie/biotherapies-et-bioproduction-de-therapies-innovantes>
  198. IHU Infiny lauréat de l'appel à projet « France 2030 » [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Disponible sur: <https://ihu-nancy.org/actualites/ihu-infiny-laureat-de-lappel-a-projet-france-2030>
  199. Bonnaud G. Évaluation de l'activité des Maladies de Crohn. :4.
  200. [tableau\\_prise\\_en\\_charge\\_therapeutique\\_ics\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/tableau_prise_en_charge_therapeutique_ics_web.pdf) [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/tableau\\_prise\\_en\\_charge\\_therapeutique\\_ics\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/tableau_prise_en_charge_therapeutique_ics_web.pdf)
  201. [201702071023100.MSD\\_EtudeRemicade1.pdf](https://www.apmnews.com/documents/201702071023100.MSD_EtudeRemicade1.pdf) [Internet]. [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: [https://www.apmnews.com/documents/201702071023100.MSD\\_EtudeRemicade1.pdf](https://www.apmnews.com/documents/201702071023100.MSD_EtudeRemicade1.pdf)

## MONITORING DES BIOTHERAPIES DANS LE SUIVI THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE DE CROHN

Mémoire de diplôme d'état de docteur en pharmacie soutenu le 22 Novembre 2023

### RESUME :

La maladie de Crohn est une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) évoluant par poussées inflammatoires imprévisibles de durée, de fréquence et d'intensité extrêmement variables selon les patients. Ces phases de poussée sont espacées par des phases de rémission généralement asymptomatiques. La maladie de Crohn est une pathologie dont on ne guérit pas : il n'existe pas de traitement curatif. Les traitements visent à soulager les poussées et à prévenir les rechutes. L'arrivée des biothérapies a permis une avancée considérable dans la prise en charge des patients mais elles présentent encore certaines limites. Le monitoring des biothérapies et de leurs biosimilaires permet de s'assurer de leur efficacité tout au long du traitement et par conséquent d'optimiser la prise en charge du patient et sa qualité de vie ainsi que de modérer le coût de ces biothérapies. Le monitoring des biothérapies dans le suivi thérapeutique de la maladie de Crohn vise l'optimisation de l'utilisation des biothérapies grâce à une médecine personnalisée.

Crohn's disease is a Chronic Inflammatory Bowel Disease (IBD) characterised by unpredictable inflammatory outbreaks of extremely variable duration, frequency and intensity according to the patients. These flare-ups are followed by remission without symptom. Crohn's disease can't be cured. Treatments are designed to relieve flare-ups and prevent relapses. The arrival of biotherapies has allowed a major advance in the management of patients but still have some limits. The monitoring of biotherapies and their biosimilars ensures their effectiveness throughout the treatment and therefore optimize the patient's management and his quality of life and moderate the cost of these biotherapies. The monitoring of biotherapies in the therapeutic follow-up of Crohn's disease aims to optimize the use of biotherapies through personalized medicine.

### MOTS CLES :

Maladie de Crohn – Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin – Monitoring – Biothérapies – Biosimilaires – Anti-TNF – Thérapeutic Drug Monitoring – ELISA – HMSA - CLIA

### JURY :

- Président : Pr. Philippe Boucher (professeur)
- Directeur : M. Jérôme Terrand (maître de conférence)
- Autre membre du jury : M. Pierre Fritz (pharmacien titulaire)