République Algérienne Démocratiques Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Badji Mokhtar Annaba

Faculté de Médecine - département de Médecine

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

L'Efficacité comparée des anti-TNF alpha dans le traitement des MICI

Service gastro-entérologie chu Annaba

ENCADREMENT :

Nom & Prénom de l'enseignant	Faculté	Département	Spécialité
Pr CHETTAB	Médecine	Médecine	Gastro-Entérologie

EQUIPE DE TRAVAIL :

Nom & Prénom de l'étudiant	Faculté	Département	Niveau
BOUMAZA AMIRA	Médecine	Médecine	7eme année
REHAILI CHAIMA	Médecine	Médecine	7eme année

Année universitaire 2025-2026

Remerciement

PR Chettab

Nous exprimons nos profondes reconnaissances et notre sincère gratitude à notre encadrante, Pr Chettab , pour sa précieuse contribution à la réalisation de ce travail. Nous la remercions vivement pour ses remarques pertinentes, ses conseils avisés, ses encouragements constants et la qualité de son accompagnement tout au long de ce projet. Nous lui sommes particulièrement reconnaissantes pour sa disponibilité, sa rigueur scientifique, sa bienveillance et la confiance qu'elle nous a accordée. Ses orientations judicieuses et son soutien indéfectible ont grandement contribué à la réussite de ce mémoire et à l'atteinte de résultats pertinents et de qualité. Qu'elle trouve ici l'expression de notre profond respect, de notre sincère gratitude et de notre haute considération.

Dédicace

Je tiens d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux Qui m'a inspiré , Qui m'a guidé dans le bon chemin et Qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce travail. Que puis-je dire : الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات
À mes merveilleux parents : BORNI NADJETTE & REHAILI HOCINE
M'a fierté et ma source de vie .... aucun mot ne saurait exprimer l'amour incommensurable que je vous porte , ni la reconnaissance que je vous dois , pour vos sacrifices , votre dévouement et votre soutien.
Vous êtes une source d'inspiration , ma fierté et la plus belle bénédiction de ma vie .vous êtes ceux qui méritent , plus que quiconque , les félicitations de cette réussite جزاكم الله عني خير الجزاء
À ma chère tante MANANA
À celle qui m'a élevée, à celle dont le souvenir n'a jamais quitté mon esprit…
À ma chère tante, celle qui a été bien plus qu'une tante pour moi, celle qui méritait pleinement le nom de maman.
Que Dieu t'accorde Sa miséricorde et te récompense de la meilleure des récompenses pour tout ce que tu as fait pour moi, pour mon éducation, pour tes veillées, tes sacrifices, ta fatigue et pour tout l'amour que tu m'as donné.
J'aurais tellement voulu que tu sois là aujourd'hui, à mes côtés, pour voir ce jour dont j'ai tant rêvé. Ton absence me fait mal, mais ton souvenir ne m'a jamais quittée. Je sais, au fond de mon cœur, que tu aurais été la première à me féliciter, la première à partager ma joie et la première à être fière de moi.
À ma chère famille,
À vous qui avez toujours été mon soutien, ma force et mon refuge…
À vous qui avez partagé mes peines, mes doutes, mes efforts, mais surtout ma joie en ce jour si précieux.
Mon chèr oncle : mouhamed et rebah ( ) رحمه الله
A mes sœur : khadidja, nadjoua , wahiba mariem , adel , lyemna , mouhamed lamine et mes neveux fourat et siradj , layane , rabouha , ilyane
Du plus petit au plus grand, je vous adresse mes remerciements les plus sincères et toute ma gratitude. Merci pour votre présence, votre amour, vos encouragements et pour avoir toujours été là, à mes côtés. Je vous aimes
M**es chères amies:** amira , aya , asma , takoua ..
À celles qui ont partagé avec moi sept années de ma vie, sept années de rêves, de rires, de larmes, de stress, de réussites et de souvenirs que je garderai précieusement dans mon cœur.

Rehaili Chaima

Dédicace

Certaines personnes marquent notre vie par leur présence, leur amour, leurs sacrifices et leur soutien. Ce travail est naturellement dédié.

À Allah, pour m'avoir guidée, donné la force de surmonter les difficultés et permis d'atteindre cette étape de mon parcours. À Lui toute louange et toute reconnaissance.

À moi-même, pour ma persévérance, mes efforts et ma volonté de toujours avancer. Ce mémoire représente l'aboutissement de plusieurs années de travail et d'investissement.

À mon très cher père, Youcef , et à ma très chère mère, Assia ; Merci pour votre amour, vos sacrifices, vos prières et votre soutien inconditionnel. Vous avez toujours été ma source de force et

d'encouragement. Je vous suis profondément reconnaissante et fière de vous avoir à mes côtés. Que Dieu vous protège et vous accorde santé et bonheur.

À mes chères sœurs, Imene et Doua ;Merci pour votre présence, votre affection et votre soutien. Votre place dans ma vie est précieuse, et je vous souhaite tout le bonheur et la réussite.

À la mémoire de mon **très cher grand-père**, Guendouz Hacene , رحمه الله

Ton absence laisse un vide immense, mais ton amour et les souvenirs que tu nous as laissés resteront à jamais gravés dans mon cœur. J'aurais aimé te voir partager avec moi ce moment siimportant. Que Dieu t'accorde Sa miséricorde, t'accueille dans Son vaste paradis et fasse de cette réussite une œuvre dont la récompense te parvienne.

À mes chères amies; Hadil ; Chaima ; Rania ; Miso ; khouloud ;Manel ;Yousra ….

Merci pour tous les moments partagés, les rires, les souvenirs et les encouragements qui ont rendu ces années plus belles et plus enrichissantes. Votre présence et votre amitié ont été d'une grande valeur pour moi. Je vous souhaite à chacun beaucoup de bonheur, de réussite et de belles choses pour l'avenir.

Enfin, à toutes celles et tous ceux qui ont contribué, par leur aide, leurs conseils ou leurs encouragements, à la réalisation de ce travail, je leur adresse mes plus sincères Remerciements.

Boumaza Amira

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique

AAN : Anticorps antinucléaires

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Anti-TNF / Anti-TNF α : Anti-Tumor Necrosis Factor alpha

ATG16L1 : Autophagy-related 16-like 1 (gène de susceptibilité)

CARD15 : Caspase Recruitment Domain-containing protein 15 (ancienne appellation de NOD2)

CCR : Cancer colorectal

CDAI : Crohn's Disease Activity Index

CDEIS : Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMV : Cytomégalovirus

COVID : Coronavirus Disease

COX : Cyclo-oxygénase

CRP : C-Reactive Protein (protéine C-réactive)

CTE : Entéro-scanner (CT-Entérographie)

EBV : Epstein-Barr Virus

ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation

EQ-5D : EuroQol-5 Dimensions

ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase

ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

EUA : Examen sous anesthésie

FID : Fosse iliaque droite

FMC : Formation médicale continue

GBD : Global Burden of Disease

GC : Glucocorticoïdes

GETECCU : Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa

GWAS : Genome-Wide Association Study

HBI : Harvey-Bradshaw Index

HGE : Hépato-gastro-entérologie

HLA : Human Leukocyte Antigen

HNF4A : Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha (gène de susceptibilité)

HPV : Human Papillomavirus

HR : Hazard Ratio

HSV : Herpes Simplex Virus

HTA : Hypertension artérielle

IBD-U : Inflammatory Bowel Disease-Unclassified (colite inclassée)

IBDQ : Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

IC95 : Intervalle de confiance à 95 %

IFN-γ : Interféron gamma

IGRA : Interferon-Gamma Release Assay

IL : Interleukine (IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-23)

IRM / MRE : Imagerie par résonance magnétique / Entéro-IRM

IUS : Intestinal Ultrasound (échographie intestinale)

JAK / JAK-STAT : Janus Kinase / voie Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription

LAP : Lésions ano-périnéales

MC : Maladie de Crohn

MEI : Manifestations extra-intestinales

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MLCK : Myosin Light Chain Kinase

NFS : Numération formule sanguine

NLR : NOD-Like Receptor

NOD2 : Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2

PANTS : Personalised Anti-TNF Therapy in Crohn's disease Study

PRR : Pattern Recognition Receptor

RCH / RCUH : Rectocolite hémorragique (ulcéro-hémorragique)

SF-36 : Short Form-36 (questionnaire de qualité de vie)

STRIDE : Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease

TDM : Tomodensitométrie

TLR : Toll-Like Receptor

TNF / TNF-α : Tumor Necrosis Factor alpha

UGD : Ulcère gastroduodénal

VCE : Vidéocapsule endoscopique

VS : Vitesse de sédimentation

LISTE DES TABLEAUX

1 Répartition des patients selon le type de MICI

2 Répartition des patients selon l'âge au diagnostic (n = 70)

3 Répartition des patients selon le sexe (n = 70)

4 Répartition du diagnostic (MC / RCUH) selon le sexe (n = 70)

5 Répartition des patients selon l'origine géographique (n = 70)

7 Répartition des patients en fonction des antécédents chirurgicaux

8 Répartition des patients selon les antécédents familiaux de MICI

9 Répartition des patients selon les facteurs favorisants

10 Répartition topographique des lésions chez les patients avec la classification de Montréal

11 Répartition des patients selon le phénotype de la MICI (n = 70)

12 Répartition des patients selon les manifestations extra-digestives

13 Répartition des patients selon les manifestations ano-périnéales

14 Répartition des patients selon les complications (n = 50 patients avec complication)

15 Répartition des patients selon les traitements antérieurs

16 Répartition des patients selon la molécule d'anti-TNFα (n = 70)

17 Répartition selon les indications de la biothérapie en fonction du type de MICI

18 Répartition des patients selon la date de début de l'anti-TNFα (n = 70)

19 Répartition des patients selon l'amélioration clinique sous anti-TNF

20 Répartition des patients selon l'amélioration biologique sous anti-TNFα

21 Syndrome inflammatoire biologique persistant (n = 70)

22 Répartition des patients selon l'amélioration radio-endoscopique

24 Répartition des effets indésirables sous anti-TNFα (n = 70)

25 Manifestations cutanées causées par les anti-TNFα selon la maladie et le sexe

26 Manifestations hématologiques causées par les anti-TNFα selon la maladie et le sexe

27 Manifestations articulaires causées par les anti-TNFα selon la maladie et le sexe

28 Répartition des patients selon la non-réponse primaire et secondaire aux anti-TNFα

29 Répartition des patients selon le recours à l'optimisation thérapeutique (n = 70)

30 Répartition des patients selon les critères d'optimisation (n = 7 patients avec critères documentés)

31 Répartition des patients selon la durée avant le 1er échec (n = 7)

32 Répartition des patients selon l'évolution (rémission, poussée, décès)

LISTE DE FIGURES

1 Répartition des patients selon l'âge au diagnostic

2 Répartition du diagnostic (MC / RCUH) selon le sexe

3 Répartition des patients selon l'origine géographique

4 Répartition des patients en fonction des antécédents médicaux

5 Répartition des patients en fonction des antécédents chirurgicaux

6 Répartition des patients selon les facteurs favorisants

7 Répartition topographique des lésions selon la classification de Montréal

8 Répartition des patients selon le phénotype de la MICI

9 Répartition des patients selon les manifestations extra-digestives

10 Répartition des patients selon les complications de la MICI

11 Répartition des patients selon les traitements antérieurs

12 Répartition des patients selon la molécule d'anti-TNFα

13 Répartition selon les indications de la biothérapie en fonction du type de MICI
14 Répartition des patients selon la date de début de l'anti-TNFα
15 Répartition des patients selon l'amélioration clinique sous anti-TNFα
16 Amélioration biologique et syndrome inflammatoire persistant sous anti-TNFα
17 Répartition des patients selon l'amélioration radio-endoscopique
18 Effets indésirables selon la maladie et selon le sexe
19 Répartition des patients selon les effets indésirables sous anti-TNFα
20 Manifestations cutanées causées par les anti-TNFα selon la maladie et le sexe
21 Manifestations hématologiques causées par les anti-TNFα selon la maladie et le sexe
22 Manifestations hématologiques (NFS) sous anti-TNFα
23 Manifestations articulaires causées par les anti-TNFα selon la maladie et le sexe

24 Infections causées par les anti-TNFα selon le type de MICI et le sexe

25 Répartition des patients selon les critères d'optimisation

26 Répartition des patients selon la durée avant le 1er échec, avant initiation des anti-TNFα

27 Répartition des patients selon l'évolution (rémission, poussée, décès)

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS 5

LISTE DES TABLEAUX 7

LISTE DE FIGURES 9

PARTIE THEORIQUE 17

CHAPITRE I : DESCRIPTION DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI) 18

I Introduction Générale..... 19

II. Épidémiologie 21

A. Répartition mondiale, prévalence et incidence des MICI 21

1. À l'échelle mondiale 21

2. En Europe 22

3. En Asie 22

4. En Amérique 23

5. En Afrique 23

B. Répartition des MICI en fonction de l'âge, du sexe et des conditions socio-économiques 23

1. Répartition selon l'âge 23

2. Répartition selon le sexe 24

3. Répartition selon les conditions socio-économiques 24

.3. Physiopathologie 24

A. Modification de la barrière épithéliale 25

1. Structure et fonction de la barrière intestinale 25

2. Altérations de la barrière dans les MICI 25

3. Rôle des cytokines dans la dysfonction épithéliale 26

B. Microbiote intestinal 26

1. Composition et fonctions du microbiote 26

2. Dysbiose dans les MICI 26

3. Interactions microbiote-immunité 27

C. Réponse immunitaire 27

1. Immunité innée 27

2. Immunité adaptative 28

3. Voies de signalisation 28

D. Place du TNF-α dans la cascade inflammatoire 29

1. Structure et production du TNF-α 29

2. Récepteurs et signalisation 29

3. Rôle pathogène dans les MICI 29
4. Justification thérapeutique des anti-TNF 30
I.4. Étiopathogénie 30
A. Facteurs génétiques 30
1. Susceptibilité génétique et agrégation familiale 30
2. Gènes de susceptibilité identifiés 31
3. Voies de signalisation impliquées 31
B. Facteurs immunologiques 32
1. Dérégulation de la réponse immunitaire 32
2. Immunité innée 32
3. Immunité adaptative 32
C. Facteurs d'environnement 33
1. Tabac 33
2. Appendicectomie 33
3. Autres facteurs environnementaux 33
I.5. Anatomopathologie 34
1. Maladie de Crohn 34
1.1. Examen macroscopique 34
1.2. Examen microscopique 35
2. Rectocolite hémorragique 36
I.6. Critères diagnostiques des MICI 38
A. Maladie de Crohn (MC) 38
1. Signes cliniques 38
a. Signes digestifs 38
b. Type de présentation 39
c. Évaluation et classification de l'activité 40
2. Classification de Montréal 42
2. Lésions ano-périnéales 43
2.1. Classification des lésions ano-périnéales 44
2.2. Évaluation des lésions ano-périnéales 44
2.3. Traitement des lésions ano-périnéales 44
3. Manifestations extra-intestinales 45
3.1. Classification des MEI 45
3.2. Prise en charge des MEI 46
4. Examens complémentaires 46
a. Biologie 47

b. Imagerie radiologique de la MC 47
c. Endoscopie 48
d. Histologie 49
B. Rectocolite Hémorragique (RCH) 49
1. Signes cliniques 50
a. Signes digestifs 50
b. Type de présentation 50
c. Évaluation et classification de l'activité 51
2. Lésions ano-périnéales 53
3. Manifestations extra-intestinales 53
4. Examens complémentaires 54
a. Biologie 54
b. Imagerie radiologique du RCH 54
c. Endoscopie 54
d. Histologie 55
Classification de Montréal de la RCH 56
C. Colites Inclassées (IBD-U) 56
1. Définition et terminologie 56
2. Épidémiologie 57
3. Critères diagnostiques 57
I.7. Formes Cliniques 58
. Formes évolutives 58
A. Selon l'intensité de la poussée 58
B. Selon la réponse au traitement 59
1. Forme corticosensible : 59
2. Formes topographiques 60
A. Maladie de Crohn 60
B. Rectocolite hémorragique 61
3. Formes anatomiques 61
A. Maladie de Crohn 61
B. Rectocolite hémorragique 62
4. Formes selon le terrain 62
A. Selon l'âge 62
B. Selon le sexe 62
C. Selon la grossesse 62
D. Selon les comorbidités 63

I.8. Complications et évolution 63
A. Complications digestives 63
1. Sténoses 63
2. Fistules 64
3. Abcès 65
4. Cancer colorectal (CCR) 66
B. Complications extra-intestinales 67
1. Manifestations articulaires (20-30%) 67
2. Manifestations cutanées (10-15%) 67
3. Manifestations oculaires (5-10%) 67
4. Manifestations hépatobiliaires (5-10%) 67
5. Autres manifestations 68
C. Impact sur la qualité de vie 68
1. Impact physique 68
2. Impact psychologiques 68
3. Impact social 68
4. Impact sur la vie quotidienne 68
5. Facteurs influençant la qualité de vie 69
6. Prise en charge 69
Chapitre II : Prise en charge thérapeutique des MICI **69**
II.1. Objectifs thérapeutiques 69
1. Contrôle de l'inflammation 70
2. Cicatrisation muqueuse 70
3. Prévention des complications 71
4. Amélioration de la qualité de vie 72
II.13.C. Switch intra-classe 94
PARTIE PRATIQUE 98
I. Objectifs de l'étude : 101
Objectif général : 101
Objectifs spécifiques : 101
II. Matériel et méthodes : 101
1. Type de l'étude : 101
2. Cadre de l'étude : 101
3. Population étudiée : 102
4. Critères d'inclusion : 102
5. Critères d'exclusion : 102

6. Recueil des données : 102
7. Variables étudiées : 102
8. Analyse statistique : 103
III. Résultats : 104
A. Données épidémiologiques : 104
1. Type de MICI : 104
2. Âge au diagnostic : 105
3. Sexe : 106
4. Répartition de la maladie en fonction du sexe : 107
5. Répartition selon la région géographique : 108
B. Données cliniques : 109
1. Antécédents médicaux : 109
2. Antécédents chirurgicaux : 110
3. Statut tabagique : 111
4. Antécédents familiaux de MICI : 111
5. Facteurs favorisants : 112
C. Caractéristiques de la MICI : 113
1. Localisation : 113
2. Phénotype de la MICI : 115
3. Manifestations extra-digestives : 116
4. Manifestations ano-périnéales : 117
5. Complications : 118
D. Prise en charge : 119
1. Traitements antérieurs : 119
2. Molécule d'anti-TNFα : 120
3. Indications de la biothérapie selon le type de MICI ; 121
4. Date de début des anti-TNFα : 123
E. Évolution de la maladie sous anti-TNFα : 125
1. Amélioration clinique : 125
2. Amélioration biologique : 127
3. Amélioration radio-endoscopique : 129
4. Effets indésirables sous anti-TNFα : 131
a) Manifestations cutanées : 133
b) Manifestations hématologiques : 134
c) . Manifestations articulaires : 135
d) . Infections : 137

5. Non-réponse primaire et non-réponse secondaire : 138
6. Recours à l'optimisation thérapeutique : 139
7. Critères d'optimisation : 140
8. Durée avant le premier échec : 141
9. Évolution finale : 142
IV. Discussion 144
A. Données épidémiologiques : 144
B. Données cliniques : 146
C. Caractéristiques de la MICI : 147
D. Prise en charge : 149
E. Évolution de la maladie sous anti-TNFα : 150
V. Conclusion : 157
VI. Références bibliographiques : 158
ANNEXES 171
RESUME ……173

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : DESCRIPTION DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI)

I Introduction Générale

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) constituent un groupe d'affections inflammatoires chroniques du tube digestif, caractérisées par une évolution prolongée, des périodes d'activité entrecoupées de phases de rémission, et un retentissement parfois majeur sur l'état général, la qualité de vie et le pronostic fonctionnel des patients. Elles regroupent essentiellement la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), auxquelles s'ajoutent les formes non classables, généralement désignées sous le terme de colites inclassées ou IBD-U (inflammatory bowel disease-unclassified). L'incidence et la prévalence des MICI ont fortement augmenté au cours des dernières décennies à l'échelle mondiale, faisant de ces pathologies un enjeu majeur de santé publique, tant dans les pays industrialisés que dans les régions en transition épidémiologique (1)

Sur le plan physiopathologique, les MICI résultent d'une interaction complexe entre une susceptibilité génétique, des facteurs environnementaux, des anomalies de la barrière intestinale, des perturbations du microbiote et une réponse immunitaire muqueuse inappropriée. Cette dysrégulation conduit à une inflammation chronique persistante de la paroi digestive. Parmi les médiateurs centraux de cette réponse inflammatoire figure le tumor necrosis factor alpha (TNF-α), cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle clé dans l'activation des cellules immunitaires, la production d'autres médiateurs de l'inflammation et l'entretien des lésions muqueuses. Le TNF-α représente ainsi une cible thérapeutique privilégiée, à l'origine du développement des anti-TNF alpha, qui ont profondément modifié l'histoire naturelle des MICI.

La maladie de Crohn est une MICI pouvant atteindre l'ensemble du tube digestif, de la cavité buccale à la région anale, avec une prédilection pour l'iléon terminal et le côlon. Elle se caractérise par une atteinte segmentaire, discontinue et souvent transmurale, expliquant la survenue fréquente de complications structurelles telles que les sténoses, les fistules, les abcès et les atteintes périnéales. La présentation clinique est variable et dépend de la localisation, de l'étendue et du phénotype de la maladie, associant classiquement douleurs abdominales, diarrhée chronique, amaigrissement, syndrome inflammatoire biologique et parfois manifestations extra-digestives. Les recommandations européennes récentes insistent sur

l'importance d'une stratégie de prise en charge précoce, adaptée au niveau d'activité de la maladie et au risque de progression, dans une optique de contrôle durable de l'inflammation et de prévention des lésions irréversibles.(2)

La rectocolite hémorragique correspond à une inflammation chronique limitée au côlon, débutant de façon quasi constante au rectum et s'étendant de manière continue vers l'amont sur une longueur variable. Contrairement à la maladie de Crohn, l'atteinte inflammatoire y est essentiellement muqueuse, ce qui explique le tableau clinique dominé par les diarrhées glairo-sanglantes, l'urgence défécatoire, les rectorragies et le ténesme. L'évolution peut être marquée par des (3) poussées répétées, parfois sévères, nécessitant une escalade thérapeutique. Les données récentes confirment que la RCH demeure une maladie chronique potentiellement invalidante, exposant à un risque de complications locales, d'altération de la qualité de vie et, dans certaines situations, de colectomie.(4)

Dans un certain nombre de cas, les critères cliniques, endoscopiques, histologiques et radiologiques ne permettent pas de distinguer avec certitude une maladie de Crohn d'une rectocolite hémorragique. Ces situations relèvent alors des colites inclassées ou IBD-U. Cette catégorie diagnostique concerne principalement les atteintes coliques à présentation atypique, mixte ou insuffisamment discriminante. Chez l'enfant comme chez l'adulte, le diagnostic peut évoluer au cours du suivi, justifiant une réévaluation périodique à la lumière de nouvelles données cliniques, endoscopiques ou histologiques. La reconnaissance de cette entité est importante, car elle influence le choix thérapeutique, la surveillance et le conseil pronostique.

Le diagnostic des MICI repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques et radiologiques. L'iléocolonoscopie avec biopsies multiples constitue l'examen de référence pour l'évaluation de l'atteinte intestinale, tandis que l'imagerie de l'intestin grêle, notamment l'entéro-IRM, est particulièrement utile dans la maladie de Crohn afin d'évaluer l'étendue des lésions et la présence de complications. L'analyse histopathologique permet de préciser la nature de l'inflammation, sa distribution et, dans certains cas, la présence de granulomes épithélioïdes non caséeux, éléments en faveur de la maladie de Crohn. Cette démarche diagnostique rigoureuse est indispensable pour orienter la stratégie thérapeutique et assurer un suivi adapté.(5)

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge des MICI a connu une évolution considérable avec l'avènement des biothérapies, et plus particulièrement des **anti-TNF alpha**. Ces agents biologiques, parmi lesquels figurent l'infliximab et l'adalimumab, agissent en neutralisant le TNF-α circulant et membranaire, entraînant une diminution de l'inflammation intestinale. Ils ont démontré leur efficacité dans l'induction et le maintien de la rémission clinique, la cicatrisation muqueuse, la réduction des hospitalisations et la diminution du recours aux corticoïdes. Dans la maladie de Crohn, ils occupent une place majeure dans les formes modérées à sévères, fistulisantes, corticodépendantes ou compliquées. Dans la rectocolite hémorragique, ils constituent également une option thérapeutique importante dans les formes sévères ou réfractaires aux traitements conventionnels.

L'intérêt des **anti-TNF alpha** ne réside pas seulement dans l'amélioration symptomatique, mais aussi dans leur capacité à modifier potentiellement l'évolution à long terme de la maladie. Néanmoins, leur efficacité peut être limitée par l'apparition d'une perte secondaire de réponse, souvent liée à l'immunogénicité, à une exposition sous-optimale ou à la sévérité de la maladie. Leur emploi impose en outre une surveillance rigoureuse en raison du risque d'effets indésirables, notamment infectieux. Dans ce contexte, l'évaluation de leur efficacité en pratique courante demeure essentielle pour mieux définir leur place dans l'arsenal thérapeutique des MICI.

Ainsi, les MICI constituent des pathologies chroniques complexes, dont la prise en charge repose sur une compréhension fine de la physiopathologie, une classification précise et une stratégie thérapeutique individualisée. L'étude de l'efficacité des anti-TNF alpha s'inscrit dans cette logique de médecine fondée sur les preuves, visant à optimiser la prise en charge des patients atteints de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique et à améliorer leur pronostic à court et à long terme(1)

II. Épidémiologie

A. Répartition mondiale, prévalence et incidence des MICI

1. À l'échelle mondiale

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) constituent un problème de santé publique mondial, avec une

augmentation constante de leur fardeau épidémiologique au cours des dernières décennies. Les dernières données issues de l'étude *Global Burden of Disease* (GBD) estiment à environ **4,9 millions** le nombre de cas de MICI dans le monde en 2019, avec une prévalence globale standardisée sur l'âge de l'ordre de **0,2% à 0,3%** de la population générale.(2)

La prévalence et l'incidence des MICI varient considérablement selon les régions géographiques. Les pays industrialisés d'Amérique du Nord, d'Europe, d'Océanie et d'Asie développée (notamment le Japon) présentent les taux de prévalence les plus élevés, dépassant souvent **300 à 400 cas pour 100 000 habitants** pour l'ensemble des MICI. En revanche, les pays en développement, notamment en Afrique, en Asie du Sud-Est et en Amérique latine, affichent des taux nettement plus faibles, bien qu'une augmentation rapide soit observée depuis les années 1990.

L'incidence globale des MICI est estimée à environ **9,7 nouveaux cas pour 100 000 personnes-années**, avec des variations importantes selon les sous-types : la maladie de Crohn (MC) présente une incidence moyenne de **4,0/100 000**, tandis que la rectocolite hémorragique (RCH) est d'environ **5,0/100 000**. Ces tendances reflètent une transition épidémiologique marquée par une stabilisation de l'incidence dans les pays occidentaux et une augmentation significative dans les pays en cours d'industrialisation(5)

2. En Europe

L'Europe figure parmi les régions les plus touchées par les MICI, avec des prévalences parmi les plus élevées au monde. Les données récentes indiquent une prévalence globale des MICI de l'ordre de **348 pour 100 000 habitants**, avec des variations importantes entre les pays. La Norvège, l'Allemagne, le Royaume-Uni et les pays scandinaves rapportent des prévalences particulièrement élevées, pouvant dépasser **500 cas pour 100 000 habitants** pour la RCH et **300 cas pour 100 000** pour la MC

L'incidence européenne des MICI varie entre **10,5 et 46,14 pour 100 000 personnes-années**, selon les régions et les sous-types. Une tendance à la stabilisation, voire à une légère diminution de l'incidence, est observée dans plusieurs pays d'Europe occidentale, tandis que les pays d'Europe centrale et orientale connaissent encore une augmentation. Cette hétérogénéité s'explique en partie par des différences dans les facteurs environnementaux, les habitudes de vie et l'accès aux soins(6)

3. En Asie

L'Asie présente un profil épidémiologique contrasté. Les pays industrialisés d'Asie de l'Est, notamment le Japon, la Corée du Sud et Singapour, présentent des taux de prévalence et d'incidence en augmentation rapide, reflétant une « occidentalisation » des modes de vie et des facteurs de risque. En revanche, de nombreux pays d'Asie du Sud et du Sud-Est, comme l'Inde, le Pakistan ou le Vietnam, présentent encore des taux relativement faibles, bien qu'une émergence progressive soit signalée.

Les données récentes indiquent une incidence des MICI en Asie comprise entre **1,37 et 1,5 pour 100 000 personnes-années**, nettement inférieures à celle enregistrée en Europe ou en Amérique du Nord. Cependant, la tendance à la hausse est particulièrement marquée dans les pays en développement, où l'industrialisation, l'urbanisation et les modifications des habitudes alimentaires et d'hygiène contribuent à l'émergence des MICI (5)

4. En Amérique

L'Amérique du Nord (États-Unis et Canada) demeure l'une des régions les plus touchées par les MICI, avec une prévalence estimée à **286 cas pour 100 000 habitants** pour la RCH et **319 cas pour 100 000** pour la MC au Canada. Aux États-Unis, la prévalence dépasse**0,7%** de la population, soit plus de **3 millions** de patients adultes.

En Amérique latine, les MICI sont historiquement moins fréquents, mais une augmentation significative de l'incidence est enregistrée depuis les années 1990, notamment au Brésil, en Argentine et au Mexique. Cette évolution s'inscrit dans le cadre d'une transition épidémiologique liée à l'industrialisation, à l'urbanisation et à l'adoption de modes de vie occidentalisés.(7)

5. En Afrique

L'Afrique présente les taux de prévalence et d'incidence les plus faibles au monde, bien que des données récentes révèlent une émergence progressive des MICI, notamment dans les zones urbaines et les pays en développement rapide. Les études épidémiologiques sont encore limitées sur le continent africain, mais des registres en Afrique du Sud, au Maroc, en Tunisie et en Égypte ont rapporté une augmentation du nombre de cas observés.

Les données disponibles indiquent une incidence des MICI en Afrique comprise entre **0,21 et 3,67 pour 100 000 personnes-années** , avec

une prédominance de la RCH par rapport à la MC. Cette situation pourrait s'expliquer par des facteurs environnementaux, infectieux, génétiques et des différences dans l'accès aux soins et au diagnostic. (8)

B. Répartition des MICI en fonction de l'âge, du sexe et des conditions socio-économiques

1. Répartition selon l'âge

Les MICI peuvent survenir à tout âge, mais l'incidence présente une **pic principal entre 20 et 30 ans**, suivi d'un second pic plus modéré entre **50 et 70 ans**. Cette distribution bimodale est aussi bien respectée pour la maladie de Crohn que pour la rectocolite hémorragique, bien que des variations existent selon les régions et les sous-types.

Les MICI pédiatriques représentent une proportion croissante des cas, avec une incidence en augmentation dans les pays en développement. Par ailleurs, le vieillissement de la population des patients atteints de MICI est une tendanceémergente, avec des implications importantes pour la prise en charge, notamment en raison de la fragilité accumulée et des comorbidités associées(9)

2. Répartition selon le sexe

Les données épidémiologiques montrent des variations selon le sexe, bien que les résultats soient parfois contradictoires selon les régions et les études. Globalement, la **rectocolite hémorragique** semble légèrement plus fréquente chez les **hommes**, tandis que la **maladie de Crohn** est plus fréquente chez les **femmes**, avec un ratio d'environ **1,2 à 1,5 femme pour 1 homme** .

Aux États-Unis, les analyses récentes des données NHANES (2021-2023) révèlent une prévalence légèrement plus élevée chez les femmes (**17,2%**) par rapport aux hommes (**15,9%**). Ces différences pourraient s'expliquer par des facteurs hormonaux, immunitaires, environnementaux et comportementaux, bien que les mécanismes précis restent à élucider (6,10)

3. Répartition selon les conditions socio-économiques

La relation entre le statut socio-économique et les MICI est complexe et fait l'objet de débats. Les données révèlent que les MICI sont plus fréquentes dans les pays à **indice de développement socio-économique (SDI) élevé**, ce qui reflète l'impact des facteurs environnementaux, des modes de vie et de l'industrialisation.

Au sein des pays, des disparités socio-économiques sont

enregistrées. Aux États-Unis, la prévalence des MICI est plus élevée chez les individus ayant un niveau d'éducation supérieur et un revenu plus élevé, tandis que les patients issus de milieux défavorisés présentent des taux plus élevés d'hospitalisation, de complications et de mortalité. Des études menées en Israël et en Europe confirment que le faible statut socio-économique est associé à un moins bon accès aux soins, à un retard diagnostique et à des enjeux cliniques moins favorables

Les déterminants sociaux de la santé, notamment l'accès à l'assurance maladie, l'insécurité alimentaire, le logement et le stress psychosocial, jouent un rôle important dans les disparités observées. Ces données soulignent la nécessité de stratégies de prévention, de dépistage précoce et de prise en charge équitable pour réduire les inégalités dans les MICI.(11)

I.3. Physiopathologie

La physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) est complexe et multifactorielle, résultant de l'interaction entre une susceptibilité génétique, des facteurs environnementaux, une altération du microbiote intestinal, une dysfonction de la barrière épithéliale et une réponse immunitaire muqueuse inappropriée. Cette interaction aboutit à une inflammation chronique persistante, responsable des lésions digestives et des manifestations cliniques observées. Les principaux mécanismes impliqués comprennent la modification de la barrière épithéliale, la dysbiose intestinale, la dérégulation de la réponse immunitaire et le rôle central du TNF-α dans la cascade inflammatoire.(12)

A. Modification de la barrière épithéliale

1. Structure et fonction de la barrière intestinale

La barrière épithéliale intestinale constitue la première ligne de défense contre les antigènes luminaux, les micro-organismes et les toxines. Elle est composée d'une couche unicellulaire de cellules épithéliales (entérocytes, cellules de Goblet, cellules de Paneth, cellules M et cellules entéro-endocrines), reliées par des **jonctions serrées** (tight junctions), des **jonctions adhérentes** et des **desmosomes**. Cette barrière est recouverte d'un **mucus protecteur** sécrété par les cellules de Goblet, enrichi en **peptides antimicrobiens** (défensines, cathélicidines, lysozyme) produits par les cellules de Paneth, et baigné par des IgA sécrétoires.

La fonction principale de cette barrière est de maintenir une perméabilité sélective, permettant l'absorption des nutriments et de

l'eau tout en empêchant le passage des antigènes microbiens et des toxines (13)

2. Altérations de la barrière dans les MICI

Chez les patients atteints de MICI, cette barrière est altérée à plusieurs niveaux. Une **augmentation de la perméabilité intestinale** est observée, permettant le passage d'antigènes bactériens et de composants microbiens (peptidoglycanes, lipopolysaccharides, polysaccharides) dans la sous-muqueuse, où ils activent le système immunitaire. Cette hyperperméabilité est liée à des anomalies structurales et fonctionnelles des jonctions serrées, notamment une **up-régulation de la claudine-2** (protéine formant des pores) et une **down-régulation des claudines-1, -5 et -8** (protéines d'étanchéité), conduisant à une désorganisation de l'architecture des jonctions.

Par ailleurs, une **augmentation de l'apoptose des cellules épithéliales** est observée dans la maladie de Crohn active, contribuant à la rupture de la continuité épithéliale. La sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens par les cellules de Goblet et de Paneth est également diminuée, réduisant la protection contre les pathogènes.

Ces altérations de la barrière épithéliale favorisent la**translocation bactérienne**, l'**activation immunitaire** et l'**entretien de l'inflammation chronique**. Des études récentes ont montré que la dysfonction de la barrière précède souvent l'inflammation, suggérant qu'elle pourrait être un événement initiateur dans la pathogenèse des MICI.(14)

3. Rôle des cytokines dans la dysfonction épithéliale

Les cytokines pro-inflammatoires, notamment le **TNF-α**, l'**IFN-γ**, l'**IL-1β**, l'**IL-6** et l'**IL-13**, jouent un rôle majeur dans la dysfonction de la barrière épithéliale. Le TNF-α, en particulier, induit la dégradation des protéines des jonctions serrées (ZO-1, occludine, claudines) via l'activation de la **myosin light chain kinase (MLCK)** et la voie **NF-κB**, augmentant ainsi la perméabilité intestinale. L'IL-13, surexprimée dans la rectocolite hémorragique, induit également une augmentation de la claudine-2 et une apoptose accrue des cellules épithéliales. Ces mécanismes créent un **cercle vicieux** : la dysfonction de la barrière favorise l'inflammation, qui en retour aggrave la dysfonction épithéliale.(12)

B. Microbiote intestinal

1. Composition et fonctions du microbiote

Le microbiote intestinal, constitué de bactéries, virus, champignons et parasites non pathogènes, joue un rôle essentiel dans l'homéostasie

intestinale, la digestion, la synthèse de vitamines (K, B12) et la modulation du système immunitaire. Il est composé de plus de **10^{13} micro-organismes**, soit autant que le nombre de cellules humaines, et son génome (microbiome) est 100 fois plus grand que le génome humain.

Les principales phyla bactériens sont les **Firmicutes** (60-70%), les **Bacteroidetes** (20-30%), les **Actinobacteria** et les **Proteobacteria**. Le microbiote produit des métabolites essentiels, notamment les **acides gras à chaîne courte** (AGCC) comme le butyrate, le propionate et l'acétate, qui nourrissent les cellules épithéliales, renforcent la barrière intestinale et modulent l'immunité.(15)

2. Dysbiose dans les MICI

Chez les patients atteints de MICI, une **dysbiose intestinale** est observée, caractérisée par une **diminution de la diversité microbienne**, une **réduction des bactéries protectrices** (notamment *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) et une **augmentation des bactéries pro-inflammatoires** (comme *Escherichia coli* adhérent-invasif, *Fusobacterium varium*)

Cette dysbiose est à la fois **cause et conséquence** de l'inflammation intestinale. Elle peut résulter d'une altération de la barrière épithéliale, d'une diminution de la sécrétion de mucus, d'une dérégulation de l'immunité innée ou de facteurs environnementaux (alimentation riche en graisses, antibiotiques, tabac, stress). Inversement, la dysbiose aggrave l'inflammation en favorisant la translocation bactérienne, l'activation immunitaire et la production de médiateurs pro-inflammatoires

Des études récentes ont montré que la dysbiose dans les MICI est associée à une **altération du métabolisme des AGCC**, notamment une diminution du butyrate, essentiel à la nutrition des cellules épithéliales et à la régulation immunitaire. Par ailleurs, certaines bactéries pro-inflammatoires, comme *E. coli* adhérent-invasif, adhèrent et pénètrent l'épithélium, déclenchant une réponse immunitaire exacerbée.(2)

3. Interactions microbiote-immunité

Le microbiote interagit en permanence avec le système immunitaire intestinal. Les bactéries commensales, comme *F. prausnitzii*, induisent la production d'**IL-10**, une cytokine anti-inflammatoire, et favorisent la différenciation des lymphocytes T régulateurs (Treg). En revanche, les bactéries pathobiontes activent les récepteurs de reconnaissance de motifs (TLR, NLR), déclenchant la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1β, IL-6).

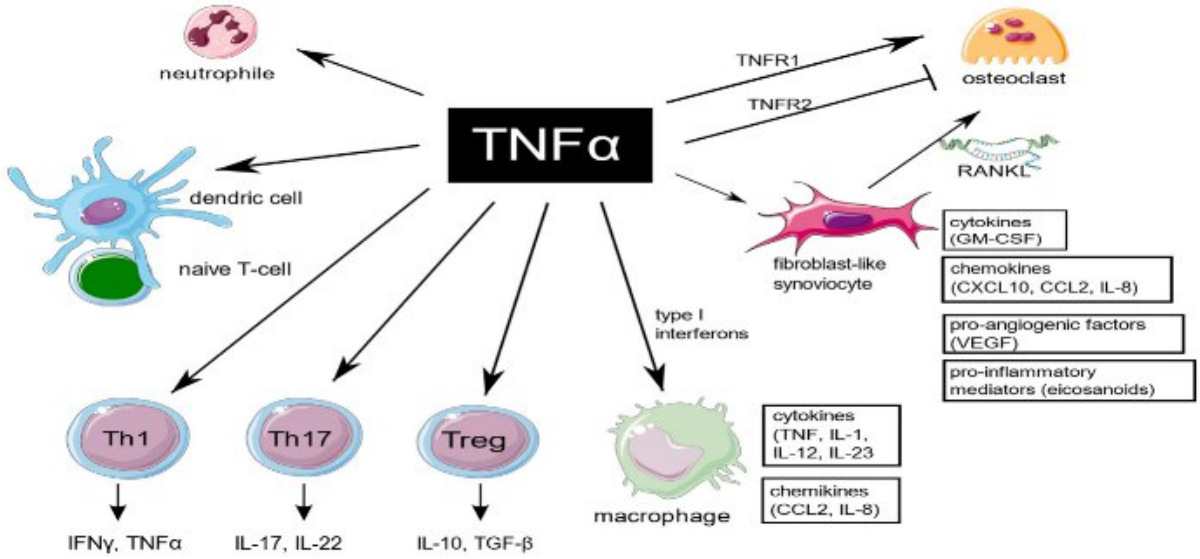
Ces observations ouvrent des pistes thérapeutiques, notamment l'utilisation de **probiotiques**, de **prébiotiques**, de **postbiotiques** (AGCC) ou de **transplantation de microbiote fécal** .(16)

C. Réponse immunitaire

1. Immunité innée

L**'immunité innée** est activée par la reconnaissance des motifs microbiens (PAMP : pathogen-associated molecular patterns) par les **récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR)**, tels que les **récepteurs de type Toll (TLR)** et les **récepteurs NOD-like (NLR)**, exprimés par les cellules épithéliales, les macrophages, les cellules dendritiques et les neutrophiles.

Cette activation conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-23) et au recrutement de cellules immunitaires (neutrophiles, monocytes, macrophages, cellules NK). Les **cellules de Paneth** sécrètent des défensines, qui ont une activité antimicrobienne. Les **macrophages** et les **cellules dendritiques** jouent un rôle central dans la présentation des antigènes et la différenciation des lymphocytes T.Les **cellules lymphoïdes innées (ILC)** produisent également des cytokines pro-inflammatoires (IFN-γ, IL-23), amplifiant la réponse immunitaire.(17)



2. Immunité adaptative

L**'immunité adaptative** est également dérégulée, avec une activation excessive des lymphocytes T helper (Th1, Th17) dans la maladie de Crohn, et des lymphocytes Th2-like dans la rectocolite hémorragique.

Dans la **maladie de Crohn**, les cellules **Th1** produisent de l'**IFN-γ**, de l'**IL-2** et du **TNF-β**, tandis que les cellules **Th17** sécrètent de l'**IL-17**, de l'**IL-21** et de l'**IL-22**, favorisant l'inflammation et le recrutement de

neutrophiles. Dans la **rectocolite hémorragique**, une réponse de type **Th2-like** est observée, avec production d'**IL-5**, d'**IL-13** et de **TNF-α**

Les **lymphocytes B** sont également activés, produisant des anticorps (IgG, IgA) et contribuant à la réponse immunitaire. Les **lymphocytes T régulateurs (Treg)**, qui produisent de l**IL-10** et du **TGF-β**, sont souvent diminués ou dysfonctionnels, réduisant la tolérance immunitaire.(18)

3. Voies de signalisation

Plusieurs voies de signalisation intracellulaire sont impliquées dans la réponse immunitaire des MICI, notamment les voies **NF-κB**, **MAPK**, **JAK/STAT** et **PI3K/Akt**. La voie **NF-κB**, en particulier, est un régulateur majeur de l'inflammation, activant la transcription de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1β, IL-6), des molécules d'adhésion et des enzymes pro-inflammatoires (COX-2, iNOS).(19)

D. Place du TNF-α dans la cascade inflammatoire

1. Structure et production du TNF-α

Le **tumor necrosis factor alpha (TNF-α)** est une cytokine pro-inflammatoire majeure, appartenant à la famille des TNF. Il est produit principalement par les **macrophages activés**, les **cellules dendritiques**, les **lymphocytes T**, les **cellules NK** et les **cellules épithéliales intestinales** en réponse à la stimulation microbienne.

Le TNF-α existe sous deux formes : une forme **membranaire** (mTNF-α) et une forme **soluble** (sTNF-α), toutes deux biologiquement actives. (20)

2. Récepteurs et signalisation

Le TNF-α agit via deux récepteurs membranaires, **TNFR1 (p55)** et **TNFR2 (p75)**, exprimés par de nombreuses cellules immunitaires et épithéliales. L'activation de TNFR1 déclenche principalement des voies pro-inflammatoires et pro-apoptotiques, tandis que TNFR2 est plutôt impliqué dans la survie cellulaire et la régulation immunitaire.

La signalisation du TNF-α active plusieurs voies intracellulaires, notamment les voies **NF-κB**, **MAPK** (ERK, JNK, p38) et **JAK/STAT**, conduisant à la production d'autres cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, IL-6, IL-12, IL-23), à l'activation des cellules immunitaires, au recrutement de neutrophiles et à l'induction de l'apoptose des cellules épithéliales.

3. Rôle pathogène dans les MICI

Le TNF-α contribue à l'inflammation chronique de plusieurs façons :

Amplification de la réponse immunitaire : il induit la production d'autres cytokines pro-inflammatoires et de molécules d'adhésion, favorisant le recrutement et l'activation des cellules immunitaires.

Dysfonction de la barrière épithéliale : il induit la dégradation des protéines des jonctions serrées (ZO-1, occludine, claudines) et augmente la perméabilité intestinale via l'activation de la MLCK.

Apoptose des cellules épithéliales : il induit la mort cellulaire programmée, contribuant à la rupture de la barrière épithéliale.

Angiogenèse et fibrose : il favorise la néovascularisation et la fibrose, contribuant aux lésions chroniques.

Activation de la voie NF-κB : il active NF-κB, qui en retour augmente la production de TNF-α, créant un **cercle vicieux inflammatoire** (15)

4. Justification thérapeutique des anti-TNF

En raison de son rôle central dans l'amplification et le maintien de l'inflammation, le TNF-α constitue une cible thérapeutique majeure. Les **anti-TNF alpha** (infliximab, adalimumab, golimumab) neutralisent cette cytokine, réduisant l'inflammation, favorisant la cicatrisation muqueuse et améliorant les symptômes cliniques. Des études récentes suggèrent que les anti-TNF contribuent également à la **restauration de la barrière épithéliale** en réduisant la perméabilité intestinale et en favorisant la restitution épithéliale.(12)

I.4. Étiopathogénie

L'étiopathogénie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) reste incomplètement élucidée, mais les données actuelles suggèrent qu'elle résulte de l'interaction complexe entre une **susceptibilité génétique**, des **facteurs immunologiques**, des **facteurs environnementaux** et des **anomalies du microbiote intestinal**. Cette interaction aboutit à une réponse immunitaire inappropriée vis-à-vis des antigènes du microbiote, chez des individus génétiquement prédisposés, conduisant à une inflammation chronique persistante. (21)

A. Facteurs génétiques

1. Susceptibilité génétique et agrégation familiale

Il existe une **forte composante génétique** dans la pathogenèse des

MICI. Les études épidémiologiques montrent que les parents au premier degré d'un patient atteint de MICI ont un risque augmenté de **6 à 15 fois** de développer la maladie, avec un risque absolu d'environ **5 à 10%**. Le risque est plus élevé pour la maladie de Crohn (MC) que pour la rectocolite hémorragique (RCH), avec une augmentation de **15 à 42 fois** pour la MC et de **7 à 17 fois** pour la RCH en cas d'antécédent familial au premier degré.(22)

L'agrégation familiale est observée dans **15 à 35%** des cas, avec une concordance plus élevée chez les jumeaux monozygotes (30-50% pour la MC, 10-20% pour la RCH) que chez les jumeaux dizygotes (5-10% pour la MC, 0-5% pour la RCH). Ces données confirment une forte contribution génétique à la pathogenèse des MICI.

2. Gènes de susceptibilité identifiés

Plus de **200 à 300 loci de susceptibilité** aux MICI ont été identifiés par des études d'association pangénomique (GWAS), dont beaucoup sont impliqués dans la reconnaissance bactérienne, l'autophagie, la voie NF-κB et la régulation immunitaire.

Le **gène NOD2/CARD15** (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2), situé sur le chromosome 16q, est le premier gène de susceptibilité identifié pour la MC en 2001. Il code pour une protéine intracellulaire exprimée par les monocytes, les macrophages et les cellules de Paneth, impliquée dans la reconnaissance des composants bactériens (peptidoglycanes) et la régulation de la voie NF-κ B (22)

Trois mutations majeures de NOD2 (R702W, G908R et 1007fs) sont associées à la MC, avec un risque relatif de **2 à 4** pour les hétérozygotes et de **20 à 40** pour les homozygotes ou hétérozygotes composites. Ces mutations sont corrélées à une **localisation iléo-caecale**, une **présentation sténosante et fistulisante**, un **début précoce** et un **recours accru à la chirurgie et aux immunosuppresseurs** .

D'autres gènes de susceptibilité ont été identifiés, notamment :

- **IL23R** (récepteur de l'IL-23), impliqué dans la différenciation des lymphocytes Th17.
- **ATG16L1** et **IRGM**, impliqués dans l'autophagie.
- **PTGER4**, **TYK2**, **JAK2**, impliqués dans la signalisation immunitaire.
- **HLA-DRB1** , associé à la RCH.

Ces gènes expliquent environ **20 à 25%** de l'héritabilité de la MC,

suggérant que d'autres facteurs génétiques et environnementaux restent à découvrir.(5)

3. Voies de signalisation impliquées

Les gènes de susceptibilité aux MICI sont impliqués dans plusieurs voies de signalisation clés

Reconnaissance bactérienne : NOD2, TLR, NLR.

Autophagie : ATG16L1, IRGM.

Voie NF-κB : NOD2, TNFAIP3.

Signalisation cytokinique : IL23R, JAK2, TYK2.

Fonction de barrière épithéliale : ECM1, HNF4A.

Ces voies sont essentielles pour la reconnaissance des pathogènes, la régulation de l'inflammation et la maintenance de l'homéostasie intestinale.(23)

B. Facteurs immunologiques

1. Dérégulation de la réponse immunitaire

Les MICI sont caractérisées par une **dérégulation de la réponse immunitaire intestinale** , avec une activation excessive et inappropriée du système immunitaire muqueux vis-à-vis des antigènes du microbiote, chez des individus génétiquement prédisposés. Cette réponse implique à la fois l'**immunité innée** et l'**immunité adaptative** .

2. Immunité innée

L'immunité innée est activée par la reconnaissance des motifs microbiens (PAMP) par les **récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR)**, tels que les **récepteurs de type Toll (TLR)** et les **récepteurs NOD-like (NLR)**, exprimés par les cellules épithéliales, les macrophages et les cellules dendritiques.

Les **cellules de Paneth** sécrètent des **défensines**, qui ont une activité antimicrobienne. Les **macrophages** et les **cellules dendritiques** jouent un rôle central dans la présentation des antigènes et la différenciation des lymphocytes T. Les **cellules lymphoïdes innées (ILC)** produisent des cytokines pro-inflammatoires (IFN-γ, IL-23), amplifiant la réponse immunitaire.(24)

3. Immunité adaptative

L'immunité adaptative est également dérégulée, avec une activation excessive des lymphocytes T helper (Th1, Th17) dans la MC, et des lymphocytes Th2-like dans la RCH.

Dans la **MC**, les cellules **Th1** produisent de l'**IFN-γ** , de l'**IL-2** et du **TNF-**

β, tandis que les cellules **Th17** sécrètent de l'**IL-17**, de l'**IL-21** et de l'**IL-22**, favorisant l'inflammation et le recrutement de neutrophiles. Dans la **RCH**, une réponse de type **Th2-like** est observée, avec production d'**IL-5**, d'**IL-13** et de **TNF-α** (25)

C. Facteurs d'environnement

De nombreux facteurs environnementaux ont été évoqués dans la pathogenèse des MICI, mais seuls le **tabac** et l'**appendicectomie** ont un rôle clairement établi. D'autres facteurs, comme les **antibiotiques**, les **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**, les **contraceptifs oraux**, l'**alimentation**, la **carence en vitamine D** et le **mode de vie urbain**, ont également été impliqués

1. Tabac

Le tabac a des **effets opposés** sur la MC et la RCH. Il est un **facteur de risque** pour la MC, augmentant le risque de **1,5 à 2 fois**, et est associé à une **forme plus sévère**, avec un recours accru aux immunosuppresseurs et à la chirurgie. En revanche, le tabac est **protecteur** pour la RCH, réduisant le risque de **0,5 à 0,7 fois**, et l'arrêt du tabagisme augmente le risque de poussée de RCH.

Les mécanismes de ces effets opposés restent mal élucidés, mais pourraient impliquer des modifications du microbiote, de la barrière épithéliale et de la réponse immunitaire.(4)

2. Appendicectomie

L'**appendicectomie** est un **facteur protecteur** pour la RCH, réduisant le risque de **0,3 à 0,5 fois**, surtout lorsqu'elle est réalisée avant 20 ans pour une appendicite vraie (et non pour des douleurs fonctionnelles). En revanche, son rôle dans la MC est moins clair, avec certaines études suggérant une augmentation modeste du risque.

Le mécanisme protecteur pourrait être lié à la suppression d'un réservoir de lymphocytes ou à des modifications du microbiote intestinal.(26)

3. Autres facteurs environnementaux

D'autres facteurs environnementaux ont été impliqués dans la pathogenèse des MICI :

- **Antibiotiques** : L'exposition aux antibiotiques, surtout durant l'enfance, augmente le risque de MICI (risque relatif de **1,2 à 2,0**), probablement via des modifications du microbiote.

AINS : La prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est associée à un risque accru de poussée de MICI et à une aggravation de l'inflammation.

Contraceptifs oraux : L'utilisation de contraceptifs oraux augmente modérément le risque de MICI (risque relatif de**1,2 à 1,5**), surtout chez les femmes fumeuses.

Alimentation : Une alimentation riche en graisses, en sucres raffinés et en aliments transformés, et pauvre en fibres, est associée à un risque accru de MICI

Carence en vitamine D : La carence en vitamine D est associée à un risque accru de MICI et à une activité plus sévère de la maladie

Mode de vie urbain : Le mode de vie urbain est associé à un risque accru de MICI, probablement via des modifications du microbiote, de l'hygiène et de l'exposition aux pathogènes

Allaitement maternel : L'allaitement maternel est protecteur pour les MICI, réduisant le risque de **0,5 à 0,7 fois** .

Infection par Helicobacter pylori : L'infection par H. pylori est associée à un risque réduit de MICI, suggérant un rôle protecteur.

Pollution : La pollution aux métaux lourds et aux nanoparticules est suspectée de jouer un rôle dans le développement des MICI, mais cela n'a pas été clairement démontré.(26)

Ces facteurs environnementaux interagissent avec la susceptibilité génétique et le microbiote pour moduler le risque de MICI(4)

I.5. Anatomopathologie

L'anatomopathologie joue un rôle essentiel dans le diagnostic et la différenciation des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Elle permet de caractériser la nature, la distribution et l'étendue des lésions, ainsi que d'évaluer l'activité et la chronicité de l'inflammation. Les deux entités principales, la **maladie de Crohn (MC)** et la **rectocolite hémorragique (RCH)** , présentent des caractéristiques histologiques distinctes, bien que des zones de chevauchement existent. (27)

1. Maladie de Crohn

La maladie de Crohn se caractérise par une atteinte**segmentaire**, **discontinue** et **transmurale** du tube digestif, pouvant toucher n'importe quel segment de la bouche à l'anus, avec une prédilection pour l'iléon terminal et le côlon.

1.1. Examen macroscopique

L'examen macroscopique révèle des lésions **asymétriques**, **discontinues**, avec des **intervalles de muqueuse saine** (lésions en « sauts de puce »). Les lésions prédominent au niveau du **bord mésentérique** de l'intestin.

Les lésions typiques comprennent :

Ulcérations aphtoïdes : petites ulcérations superficielles, arrondies, entourées d'une zone érythémateuse, souvent observées au stade précoce.

Ulcérations linéaires ou en « rail de chemin de fer » : ulcérations profondes, longitudinales, parallèles à l'axe de l'intestin.

Ulcérations fissuraires : ulcérations profondes, transmurales, pouvant atteindre la séreuse et être à l'origine de fistules et d'abcès.

Épaississement de la paroi intestinale : dû à l'inflammation transmurale, à la fibrose et à l'hyperplasie lymphoïde.

Sténoses : rétrécissements de la lumière intestinale, liés à l'inflammation et à la fibrose.

Fistules et abcès : complications transmurales, fréquentes dans la MC.

Aspect en « pavé » : muqueuse irrégulière, avec des ilots de muqueuse saine séparés par des ulcérations et des fissures.

1.2. Examen microscopique

L'examen microscopique révèle des lésions **transmurales**, intéressant toutes les couches de la paroi intestinale (muqueuse, sous-muqueuse, musculeuse, séreuse).

Les caractéristiques histologiques typiques comprennent :

Au niveau de la muqueuse :

Atteinte discontinue et focale : l'inflammation est variable d'un fragment à l'autre, avec des zones de muqueuse saine alternant avec des zones inflammatoires. **Infiltrat inflammatoire chronique** : infiltrat lymphoplasmocytaire dense de la *lamina propria*, avec des lymphocytes, des plasmocytes, des macrophages et des éosinophiles.

Granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires sans nécrose caséeuse : présence de granulomes dans **30 à 60%** des cas, plus fréquents dans les formes iléales et fistulisantes. Ces granulomes sont constitués de cellules épithélioïdes, de cellules

géantes multinucléées et de lymphocytes, sans nécrose centrale. Ils sont très évocateurs de la MC, mais non pathognomoniques.

Ulcérations fissuraires : ulcérations profondes, transmurales, pouvant atteindre la séreuse.

Hyperplasie lymphoïde : agrégats lymphoïdes dans la muqueuse et la sous-muqueuse.

Au niveau de la sous-muqueuse, de la musculeuse et de la séreuse :

Inflammation transmurale : l'infiltrat inflammatoire s'étend à toutes les couches de la paroi.

Fibrose sous-muqueuse : épaississement de la sous-muqueuse par dépôt de collagène.

Lymphangiectasies : dilatation des vaisseaux lymphatiques dans la sous-muqueuse et la musculeuse

Atteinte des vaisseaux sanguins : vascularite, thrombose.

1.3. Critères diagnostiques

Le diagnostic de MC repose sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques. Histologiquement, la présence de **granulomes épithélioïdes à distance des cryptes rompues**, d'**ulcérations fissuraires** et d'une **inflammation transmurale** est très évocatrice. Cependant, ces lésions ne sont pas toujours présentes, et le diagnostic peut être difficile dans les formes précoces ou limitées (28)

2. Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique se caractérise par une atteinte **continue**, **homogène**, **symétrique** et **superficielle** du côlon, débutant toujours au rectum et s'étendant vers l'amont sans intervalle de muqueuse saine. (29)

2.1. Examen macroscopique

L'examen macroscopique révèle des lésions **continues**, **symétriques**, sans intervalle de muqueuse saine.

Les lésions typiques comprennent :

Érythème et friabilité de la muqueuse: muqueuse rouge, granitée, saignant facilement au contact (signe du « verre dépoli »).

Ulérations superficielles : ulcérations peu profondes,

irrégulières, limitées à la muqueuse, avec un fond grisâtre ou hémorragique.

Pseudo-polypes ou polypes inflammatoires : ilots de muqueuse régénérative, surélevés, entourés de zones ulcérées. Ils sont fréquents dans les formes chroniques.

Atteinte continue : les lésions s'étendent de façon continue du rectum vers l'amont, sans zone de muqueuse saine. L'atteinte peut être rectale seule (proctite), recto-sigmoïdienne, gauche ou pancolique.

Absence de sténoses, de fistules ou d'abcès: contrairement à la MC, la RCH ne donne pas de lésions transmurales.

Muqueuse hémorragique et exsudative : dans les formes sévères, on observe de larges ulcérations, une muqueuse hémorragique et un exsudat purulent.

Dans les formes sévères (colite aiguë grave), on observe une **muqueuse nécrotique**, des **ulcérations profondes** et un risque de **perforation** .(30)

2.2. Examen microscopique

L'examen microscopique révèle une atteinte **superficielle** , limitée à la **muqueuse** et à la **sous-muqueuse superficielle** , sans atteinte transmurale.

A. Au niveau de la muqueuse :

Atteinte continue et homogène: l'inflammation est diffuse et uniforme sur tous les fragments biopsiques, sans intervalle de muqueuse saine.

Distorsion architecturale des cryptes : les cryptes sont irrégulières, branchées, atrophiques, avec une réduction de la densité cryptique et une perte de parallélisme. C'est un critère de chronicité.

Plasmocytose basale : infiltration par des plasmocytes à la base de la *lamina propria*, en dessous des cryptes. C'est un critère majeur de chronicité et de différenciation avec les colites aiguës infectieuses.

Infiltrat inflammatoire diffus : infiltrat lymphoplasmocytaire dense de la *lamina propria*, avec des lymphocytes T et B, des plasmocytes, des macrophages, des éosinophiles et des neutrophiles.

Abcès cryptiques : accumulation de polynucléaires

neutrophiles dans la lumière des cryptes, avec destruction de l'épithélium cryptique. C'est un critère d'activité.

Cryptite : présence de polynucléaires neutrophiles au sein de l'épithélium des cryptes. C'est un critère d'activité.

Déplétion en mucines : diminution de la sécrétion de mucus par les cellules de Goblet.

Ulcérations superficielles : perte de substance de l'épithélium, remplacée par un tissu de granulation avec des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des vaisseaux néoformés.

Régénération épithéliale : dans les formes chroniques, on observe une hyperplasie des cryptes, avec des cryptes en forme de « massue » ou « bouteille ».

Absence de granulomes épithélioïdes : contrairement à la MC, les granulomes sont rares ou absents dans la RCH. Des microgranulomes peuvent être observés autour des cryptes rompues, mais ils ne sont pas épithélioïdes.

B. Au niveau de la sous-muqueuse :

Inflammation limitée : l'inflammation est superficielle, sans atteinte transmurale.

Absence de fibrose profonde : contrairement à la MC, la fibrose est limitée à la sous-muqueuse superficielle.(27)

2.3. Critères diagnostiques

Le diagnostic de RCH repose sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques. Histologiquement, la présence d'une **inflammation continue**, d'une **distorsion architecturale des cryptes**, d'une **plasmocytose basale** et d'**abcès cryptiques** est très évocatrice. L'absence de granulomes épithélioïdes et de lésions transmurales permet de distinguer la RCH de la MC.(18)

I.6. Critères diagnostiques des MICI

A. Maladie de Crohn (MC)

Le diagnostic de la maladie de Crohn (MC) repose sur un faisceau d'arguments **cliniques biologiques**, **endoscopiques** , **radiologiques** et **histologiques** . Il n'existe pas de critère diagnostique unique ou pathognomonique.

1. Signes cliniques

La présentation clinique de la MC est variable, dépendant de la localisation, de l'étendue, du comportement de la maladie et de la présence de complications. Les symptômes peuvent être digestifs ou

extra-digestifs, et évoluent par poussées entrecoupées de périodes de rémission.(31)

a. Signes digestifs

Les signes digestifs sont dominants et constituent le motif de consultation le plus fréquent. Ils incluent :

1/ Douleurs abdominales : présentes dans **70 à 90%** des cas, elles sont le symptôme le plus fréquent. Elles sont typiquement localisées dans la fosse iliaque droite (atteinte iléale), mais peuvent être diffuses ou localisées selon le siège des lésions. Elles sont souvent post-prandiales, crampoïdes, liées à l'inflammation, à la distension intestinale ou à la présence de sténoses.

2/ Diarrhée : présente dans **60 à 80%** des cas, elle est définie par une augmentation de la fréquence et de la liquidité des selles pendant plus de **4 semaines** . Elle peut être :

Aqueuse : en cas d'atteinte iléale avec malabsorption des sels biliaires (diarrhée cholérétique) ou stéatorrhée par malabsorption des graisses.

Graisseuse (stéatorrhée) : en cas d'atteinte de l'étendue du grêle avec malabsorption des graisses.

Sanglante : en cas d'atteinte colique, avec des selles glairo-sanglantes.

Syndrome dysentérique : plus rare, il est observé dans les formes coliques, avec des selles sanglantes, glaireuses, accompagnées de ténesme et d'urgence rectale. Il peut mimer une rectocolite hémorragique.

3/ Altération de l'état général : présente dans **30 à 50%** des cas, elle se manifeste par :

Perte de poids : 5-10 kg en moyenne, liée à l'anorexie, à la malabsorption, à la diarrhée et à l'hypercatabolisme inflammatoire.

Asthénie : fatigue intense, liée à l'anémie, à l'inflammation et à la dénutrition.

Anorexie : perte d'appétit, fréquente lors des poussées

Fièvre : 38-39°C, lors des poussées inflammatoires, des abcès ou des complications infectieuses.

4/ Nausées et vomissements : observés dans les formes sténosantes ou obstructives, notamment en cas d'atteinte du grêle proximal ou de sténose iléale.

5/ Lésions anopérinéales : présentes dans **25 à 40%** des cas au

diagnostic, elles peuvent être révélatrices dans **10 à 15%** des cas. Elles incluent des **fissures anales** (profondes, atypiques, indolores), des **abcès anopérinéaux** , des **fistules anales** (complexes, récidivantes) et des **sténoses** .

6/ Masse abdominale : palpable dans **10 à 20%** des cas, elle correspond à un plastron inflammatoire ou à un abcès, notamment dans les formes iléocaecales.(32)

b. Type de présentation

La MC peut se présenter sous différentes formes cliniques, selon le mode de début et l'évolution :

Forme commune : la plus fréquente (60-70% des cas), elle associe douleurs abdominales, diarrhée chronique et altération de l'état général, avec une évolution par poussées.

Forme pseudo-appendiculaire : révèle la maladie dans **10 à 15%** des cas, surtout chez l'enfant et l'adulte jeune. Elle se manifeste par une douleur aiguë de la fosse iliaque droite, une fièvre et un syndrome inflammatoire, mimant une appendicite aiguë. Elle correspond souvent à une iléite terminale aiguë.

Forme sténosante : caractérisée par des douleurs post-prandiales intenses, des vomissements, un ballonnement abdominal et des signes d'occlusion intestinale subaiguë ou aiguë. Elle est liée à la fibrose et à l'hypertrophie musculaire.

Forme fistulisante : caractérisée par la présence de fistules entéro-entériques, entéro-vésicales, entéro-cutanées, entéro-vaginales ou anopérinéales. Elle peut se compliquer d'abcès intra-abdominaux ou anopérinéaux.

Forme anopérinéale isolée : rare (5-10% des cas), elle se manifeste par des lésions anopérinéales sans symptômes digestifs hauts. Elle est souvent retardée au diagnostic.

Forme extra-digestive révélatrice : rare, la MC peut se révéler par des manifestations extra-digestives (articulaires, cutanées, oculaires) avant l'apparition des symptômes digestifs

Forme asymptomatique : rare, découverte fortuitement lors d'examens endoscopiques ou radiologiques(33)

c. Évaluation et classification de l'activité

L'évaluation de l'activité de la MC est essentielle pour guider le traitement, surveiller l'évolution et évaluer la réponse thérapeutique. Elle repose sur des **scores cliniques**, des **marqueurs biologiques**, des

scores endoscopiques et des **scores radiologiques**.

1. Scores cliniques :

Deux scores cliniques sont principalement utilisés pour évaluer l'activité de la MC

Crohn's Disease Activity Index (CDAI) : développé par Best en 1976, c'est le score de référence dans les essais cliniques. Il évalue l'activité de la maladie sur **7 jours** et inclut **8 paramètres** pondérés

- Nombre de selles liquides ou molles par jour (×2)
- Douleurs abdominales (cotées de 0 à 3) par jour (×5)
- Bien-être général (coté de 0 à 4) par jour (×7)
- Présence de complications (×20) : arthralgies, érythème noueux, uvéite, abcès, fistules, fissures
- Prise d'antidiarrhéiques (×30)
- Présence d'une masse abdominale (×10)
- Hématocrite (×6)
- Perte de poids (×1)

Interprétation :

CDAI < 150 : rémission

- CDAI 150-220 : activité légère à modérée
- CDAI 220-450 : activité modérée à sévère
- CDAI > 450 : activité très sévère

Le CDAI est précis mais complexe, nécessitant un carnet de 7 jours, ce qui limite son utilisation en pratique courante. Il est surtout utilisé dans les essais cliniques.

Harvey-Bradshaw Index (HBI) : développé en 1984, c'est une version simplifiée du CDAI, utilisée en pratique clinique courante. Il évalue l'activité de la maladie sur **24 heures** et inclut **5 paramètres** :

Bien-être général (0-4)

- Douleurs abdominales (0-3)
- Nombre de selles liquides par jour
- Présence d'une masse abdominale (0-3)
- Complications (1 point par complication : arthralgies, érythème noueux, uvéite, abcès, fistules, fissures)

Interprétation :

HBI < 5 : rémission

- HBI 5-7 : activité légère
- HBI 8-16 : activité modérée
- HBI > 16 : activité sévère

Le HBI est simple, rapide et corrélé au CDAI (CDAI ≈ HBI × 8), mais il peut sous-estimer l'activité dans les formes fistulisantes et anopérinéales. Il est recommandé en pratique courante. **Limites des scores cliniques :** Ni le CDAI ni le HBI ne corrèlent parfaitement avec les marqueurs objectifs d'inflammation (CRP, calprotectine, endoscopie), car ils sont influencés par des facteurs psychologiques et fonctionnels. Ils doivent donc être complétés par des marqueurs biologiques et des scores endoscopiques.(31)

2. Marqueurs biologiques :

Les marqueurs biologiques de l'inflammation sont utilisés pour évaluer l'activité de la MC et surveiller la réponse thérapeutique :

CRP (C-reactive Protein) : élevée dans **50 à 70%** des cas en poussée, elle corrèle modérément avec l'activité endoscopique. Un taux > 10 mg/L est évocateur d'une poussée.

Calprotectine fécale : élevée dans **80 à 90%** des cas en poussée, elle corrèle mieux avec l'activité endoscopique que la CRP. Un taux > 250 µg/g est très évocateur d'une poussée inflammatoire. Un taux < 100 µg/g est en faveur d'une rémission endoscopique.

VS (vitesse de sédimentation) : élevée dans **40 à 60%** des cas en poussée.

Albuminémie : diminuée dans les formes sévères ou dénutries.

Hémoglobine : diminuée en cas d'anémie inflammatoire ou carentielle.(2)

3. Scores endoscopiques :

CDEIS (Crohn's Disease Endoscopique Index of Severity) : score endoscopique de référence, évaluant l'étendue et la sévérité des lésions (ulcérations, sténoses, surface atteinte). Il est complexe et surtout utilisé dans les essais cliniques.

SES-CD (Simple Endoscopique Score for Crohn's Disease) : version simplifiée du CDEIS, utilisée en pratique courante. Il évalue 4 paramètres (ulcérations, surface ulcérée, surface

atteinte, sténoses) dans 5 segments iléocoliques.

4. Scores radiologiques :

MaRIA (Magnetic Resonance Index of Activity) : score radiologique basé sur l'IRM, évaluant l'épaississement pariétal, l'œdème, les ulcérations et le rehaussement. Il corrèle avec le HBI et le CDAI.(34)

2. Classification de Montréal

La **classification de Montréal**, proposée en 2005 et révisée en 2013, est le système de classification phénotypique le plus utilisé pour la MC. Elle permet de standardiser la description de la maladie, de guider le traitement et de comparer les séries de patients. La classification de Montréal repose sur **3 axes** : l' **âge au diagnostic (A)** , la **localisation (L)** et le **comportement (B)** , avec un modificateur **p** pour les lésions anopérinéales.

A. Âge au diagnostic (A) :

A1 : ≤ 16 ans (forme pédiatrique)

A2 : 17-40 ans (forme de l'adulte jeune)

A3 : > 40 ans (forme de l'adulte tardif)

B. Localisation (L) :

L1 : iléale (atteinte de l'iléon terminal, avec ou sans atteinte caecale)

L2 : colique (atteinte du côlon, sans atteinte iléale)

L3 : iléocolique (atteinte de l'iléon et du côlon)

L4 : atteinte digestive haute isolée (œsophage, estomac, duodénum, jéjunum). L4 peut être ajouté à L1-L3 en cas d'atteinte associée.

C. Comportement (B) :

B1 : non sténosant, non pénétrant (forme inflammatoire)

B2 : sténosant (présence de sténoses, avec ou sans inflammation)

B3 : pénétrant (présence de fistules, d'abcès, avec ou sans inflammation)

Modificateur p (lésions anopérinéales) :

p : présence de lésions anopérinéales (fissures, abcès, fistules anales). Ce modificateur peut être ajouté à B1-B3.

Exemple : Un patient observé à 25 ans, avec une atteinte iléocolique, un comportement sténosant et des fistules anales, sera classé : **A2 L3 B2p** .

La classification de Montréal est dynamique : un patient peut évoluer d'un phénotype à un autre au cours du temps (par exemple, de B1 à B2 ou B3). (35)

2. Lésions ano-périnéales

Les lésions ano-périnéales (LAP) sont une complication fréquente et sévère de la maladie de Crohn (MC), touchant **30 à 40%** des patients au cours de l'évolution de la maladie, et pouvant être révélatrices dans **10 à 20%** des cas. Elles sont plus fréquentes dans les formes iléocoliques (L3) et sont associées à un pronostic plus sévère, avec un risque d'accumulation de fistules, d'abcès, de sténoses, d'incontinence anale et d'invalidité.(36)

2.1. Classification des lésions ano-périnéales

Les LAP sont classées en **lésions primaires** (ulcérations, fissures) et **lésions secondaires** (fistules, abcès, sténoses).

A. Lèsions primaires :

Fissures anales : profondes, atypiques, indolores, latérales, multiples, récidivantes. Elles sont différentes des fissures idiopathiques (postérieures, douloureuses).

Ulcérations anales : profondes, atypiques, indolores, souvent multiples.

Œdème et hypertrophie des plis anaux : fréquents, associés à l'inflammation chronique.

B. Lésions secondaires : Fistules anales : complexes, récidivantes, multiples, avec ou sans abcés associés. Elles peuvent être :

- **Trans-sphinctériennes** (les plus fréquentes)
- **Inter-sphinctériennes**
- **Supra-sphinctériennes**
- **Extra-sphinctériennes** (les plus sévères)

Abcès anopérinéaux : chauds, douloureux, fébriles, souvent récidivants.

Sténoses anales : rares, liées à l'inflammation chronique et à la fibrose.

Incontinence anale : liée à l'atteinte sphinctérienne.

Cavités périanales : séquelles de fistules drainées.(36)

2.2. Évaluation des lésions ano-périnéales

L'évaluation des LAP repose sur :

Examen clinique : inspection, palpation, recherche de fistules, d'abcès, de sténoses. Score **PDAI (Perianal Disease Activity Index)** pour quantifier l'activité.

IRM pelvienne : examen de référence pour évaluer l'étendue des fistules, des abcés et de l'atteinte sphinctérienne. Sensibilité > 90%.

Échographie endo-anale : alternative à l'IRM, surtout pour les fistules simples. Sensibilité 80-90%.

Examen sous anesthésie (EUA) : parfois nécessaire pour évaluer les fistules complexes et mettre en place des sétons(37)

2.3. Traitement des lésions ano-périnéales

Le traitement des LAP est **médico-chirurgical** , associé :

Traitement médical :

- **Anti-TNF alpha** (infliximab, adalimumab) en première intention, avec un taux de fermeture des fistules de 50-60% à 1 an.
- **Immunosuppresseurs** (azathioprine, méthotrexate) en association.
- **Antibiotiques** (ciprofloxacine, métronidazole) en phase aiguë.

Traitement chirurgical :

- **Mise à plat des abcés** : en urgence.
- **Drainage par séton** : pour les fistules complexes.
- **Techniques d'épargne sphinctérienne** : LIFT (Ligation of Intersphincteric Fistula Tract), plug, colle biologique.
- **Proctectomie** : en dernier recours pour les formes sévères réfractaires.(36)

3. Manifestations extra-intestinales

Les manifestations extra-intestinales (MEI) sont fréquentes dans les MICI, touchant **30 à 40%** des patients, et sont plus fréquentes dans la MC que dans la RCH. Elles peuvent précéder, accompagner ou suivre les symptômes digestifs, et impacter significativement la qualité de vie.

3.1. Classification des MEI

Les MEI sont classés en **3 catégories** selon leur relation avec l'activité intestinale :

A. Manifestations évoluant en parallèle avec l'inflammation intestinale :

Arthrite périphérique : touche les grosses articulations (genoux, coudes), asymétrique, migratrice. Corrèle avec l'activité intestinale. Prévalence : 10-20%.

Épisclérite : inflammation de l'épisclére, rougeur oculaire, douleur légère. Corrèle avec l'activité intestinale. Prévalence : 5-10%.

Stomatite aphteuse : ulcérations buccales récidivantes. Corrèle avec l'activité intestinale. Prévalence : 5-10%.

Érythème noueux : nodules douloureux, rouges, sur les membres inférieurs. Corrèle avec l'activité intestinale. Prévalence : 5-15%.

B. Affections associées mais indépendantes de l'activité intestinale :

Spondylarthrite ankylosante : atteinte axiale, raideur matinale, douleur lombaire. Indépendante de l'activité intestinale. Prévalence : 2-5%.

Sacro-iliaque : inflammation des articulations sacro-iliaques. Indépendante de l'activité intestinale. Prévalence : 5-10%

Uvéite antérieure : inflammation de l'uvée, douleur oculaire, photophobie, baisse de vision. Indépendante de l'activité intestinale. Prévalence : 2-5%.

Pyoderma gangrenosum : ulcérations cutanées nécrotiques, douloureuses. Indépendant de l'activité intestinale. Prévalence : 1-5%.

Cholangite sclérosante primitive : plus fréquente dans la RCH, inflammation des voies biliaires. Indépendante de l'activité intestinale. Prévalence : 1-5%.

C. Autres manifestations :

Ostéopénie/ostéoporose : fréquente (70% des cas), liée à l'inflammation, aux corticoïdes et à la malabsorption. 3

Néphrolithiase : calculs oxaliques (atteinte iliale) ou uriques (déshydratation). Prévalence : 5-10%.

Lithiase biliaire : liée à la malabsorption des sels biliaires (atteinte iliale). Prévalence : 5-10%.

Anémie : carentielle (fer, B12, folates) ou inflammatoire. Prévalence : 30-50%.

Thromboembolie : risque d'accumulation de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire (2-3 fois plus élevée).

Hépatopathie : stéatose, hépatite auto-immune, granulomes hépatiques.(38)

3.2. Prise en charge des MEI

La prise en charge des MEI repose sur :

Contrôle de l'inflammation intestinale : souvent amélioré les MEI de type 1.

Traitements spécifiques :

- **Corticoïdes** : pour les MEI sévères.
- **Immunosuppresseurs** : azathioprine, méthotrexate.
- **Biothérapies** : anti-TNF, anti-IL-12/23, anti-IL-23.

Surveillance :

- **Ophtalmologique** (uvée) : annuel.
- **Rhumatologique** (spondylarthrite) : annuel.
- **Dermatologique** (pyoderma) : selon besoin.
- **Densitométrie osseuse** : tous les 2-3 ans.(39)

4. Examens complémentaires

Le diagnostic de MC repose sur un faisceau d'arguments **biologiques** , **radiologiques** , **endoscopiques** et **histologiques** .

a. Biologie

Les examens biologiques recherchent des signes d'inflammation, d'anémie, de dénutrition et excluent d'autres causes de symptômes.

A. Marqueurs de l'inflammation :

CRP (C-reactive protein) : élevée dans 50-70% des cas en poussée. Seuil : > 10 mg/L.

VS (vitesse de sédimentation) : élevée dans 40-60% des cas. Seuil : > 20 mm/h.

Calprotectine fécale : élevée dans 80-90% des cas, corrèle avec l'activité endoscopique.

- < 50 µg/g : normal
- 50-250 µg/g : zone grise
- > 250 Âµg/g : évocateur d'inflammation organique

B. Numération formule sanguine (NFS) :

Anémie : fréquente (30-50%), carentielle (fer, B12, folates) ou inflammatoire.

Hyperleucocytose : en cas de poussée ou d'abcès.

Thrombocytose : réactionnelle à l'inflammation.

C. Bilan nutritionnel :

Albuminémie : diminuée dans les formes sévères ou dénutries.

Fer, ferritine, transferrine : carence martiale.

Vitamine B12, folates : carence en cas d'atteinte iléale.

Vitamine D : carence fréquente.

D. Bilan hépatique :

Transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT : élevées en cas d'atteinte hépatobiliaire.

E. Sérologies infectieuses :

Tuberculose (IDR, IGRA) : avant initiation des anti-TNF.

Hépatites B et C, VIH, EBV, CMV: avant immunosuppresseurs. (40)

b. Imagerie radiologique de la MC

L'imagerie est essentielle pour évaluer l'étendue, la gravité et les complications de la MC, surtout pour l'intestin grêle non accessible à l'endoscopie.

A. Entéro-IRM (MRE) :

Examen de référence pour l'évaluation de l'intestin grêle.

Permet d'évaluer l'épaississement pariétal, l'œdème, les ulcérations, les sténoses, les fistules et les abcès.

Score **MaRIA** pour quantifier l'activité.

Sensibilité : 90-95%, spécificité : 85-90%.

B. Entéro-TDM (CTE) :

Alternative à l'IRM, plus rapide, mais irradiante.

Utile en urgence (abcès, occlusion).

Sensibilité : 85-90%, spécificité : 80-85%.

C. Échographie intestinale (IUS) :

Non invasif, non irradiant, utile pour le suivi.

Évaluez l'épaississement pariétal, la vascularisation, les

complications.

Sensibilité : 80-85%, spécificité : 75-80%.

D. IRM pelvienne :

Examen de référence pour les lésions ano-périnéales.

Évaluez les fistules, les abcès, l'atteinte sphinctérienne.

E. Transit baryté de l'intestin grêle :

Ancien examen, moins utilisé, remplacé par l'IRM et le TDM.

c. Endoscopie

L'endoscopie est essentielle pour le diagnostic, l'évaluation de l'activité et le suivi de la MC.

A. Iléo-coloscopie avec biopsies :

Examen de première intention.

Permet de visualiser le côlon et l'iléon terminal.

Biopsies multiples (segments atteints et sains) pour l'histologie.

Signes endoscopiques : lésions discontinues, ulcérations aphtoïdes, linéaires, fissuraires, aspect en « pavé », sténoses.

B. Endoscopie haute (gastroscopie) :

En cas de symptômes élevés (douleurs épigastriques, vomissements).

Recherche d'atteinte œsogastroduodénale.

C. Entéroscopie :

Pour l'exploration de l'intestin grêle proximal.

Permet des biopsies et des gestes thérapeutiques.

D. Vidéocapsule endoscopique (VCE) :

Pour l'exploration de l'intestin grêle non accessible.

Utile en cas de suspicion de MC avec iléo-coloscopie normale.

Contre-indiquée en cas de sténose connue (risque de rétention).

d. Histologie

L'histologie est essentielle pour confirmer le diagnostic et exclure d'autres causes.

A. Biopsies endoscopiques :

Multiples (segments atteints et sains).

Signes histologiques : inflammation transmurale, granulomes épithélioïdes (30-60%), ulcérations fissuraires, distorsion

architecturale.

B. Pièces de résection chirurgicale :

En cas de chirurgie, permet une analyse complète de la paroi(41)

B. Rectocolite Hémorragique (RCH)

La rectocolite hémorragique (RCH), également appelée colite ulcéreuse, est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin caractérisée par une inflammation **continue**, **superficielle** et **limitée au côlon**, débutant toujours au rectum et s'étendant vers l'amont sans intervalle de muqueuse saine. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments **cliniques**, **biologiques**, **endoscopiques** et **histologiques**, après exclusion des causes infectieuses et autres colites. (42)

1. Signes cliniques

La présentation clinique du RCH est variable, dépendante de l'étendue, de la gravité et de l'activité de la maladie. Les symptômes sont essentiellement digestifs, avec des manifestations extra-intestinales possibles.

a. Signes digestifs

Les signes digestifs sont dominants et constituent le motif de consultation le plus fréquent. Ils incluent :

Diarrhée sanglante (hématochézie) : présente dans **90 à 95%** des cas, c'est le symptôme cardinal de la RCH. Elle est définie par des selles liquides ou molles, mélangées au sang rouge vif, des glaires et du pus. La fréquence varie de 3-5 selles/jour (formes légères) à > 10 selles/jour (formes sévères).

Urgences défécatoires (ténesme) : présentes dans **80 à 90%** des cas, elles sont liées à l'atteinte rectale et se manifestent par un besoin impérieux et douloureux de déféquer, avec émission de petites quantités de sang et de glaires.

Faux besoins : fréquents, surtout dans les formes rectales, avec émission de sang et de glaires sans selles.

Douleurs abdominales : présentes dans **50 à 70%** des cas, elles sont typiquement localisées dans la fosse iliaque gauche ou en hypogastre, à type de crampes ou de coliques, soulagées par la défécation.

Syndrome dysentérique : diarrhée sanglante fréquente, associée, ténesme, faux besoins et douleurs abdominales.

Altération de l'état général : présente dans **30 à 50%** des cas lors des poussées sévères, elle se manifeste par :

- **Fièvre** : 38-39°C, lors des poussées sévères.
- **Asthénie** : fatigue intense, liée à l'anémie et à l'inflammation.
- **Perte de poids** : moins fréquente que dans la MC, mais possible dans les formes sévères.
- **Anorexie** : perte d'appétit.

Rectorragies isolées : parfois révélatrices, surtout dans les formes rectales.(43)

b. Type de présentation

La RCH peut se présenter sous différentes formes cliniques, selon le mode de début et l'évolution :

Forme commune : la plus fréquente (70-80% des cas), elle associe diarrhée sanglante, ténesme et douleurs abdominales, avec une évolution par poussées.

Forme rectale (rectite) : limitée au rectum (E1), elle se manifeste par des rectorragies, du ténesme et des faux besoins, sans diarrhée majeure.

Forme gauche : atteinte jusqu'à l'angle gauche (E2), avec diarrhée sanglante et douleurs de la fosse iliaque gauche.

Forme étendue (pancolite) : atteinte au-delà de l'angle gauche (E3), avec diarrhée sanglante abondante, altération de l'état général et risque de complications.

Forme sévère (colite aiguë grave) : présente dans **15 à 20%** des cas, elle se manifeste par > 6 selles sanglantes/jour, fièvre, tachycardie, anémie, VS élevée et risque de perforation.

Forme fulminante : rare, avec toxicité systémique, distension abdominale et risque élevé de colectomie.

c. Évaluation et classification de l'activité

L'évaluation de l'activité de la RCH est essentielle pour guider le traitement, surveiller l'évolution et évaluer la réponse thérapeutique. Elle repose sur des **scores cliniques**, des **marqueurs biologiques** et des **scores endoscopiques** .

Scores cliniques et endoscopiques d'activité des MICI

Score	Maladie	Paramètres évalués	Interprétation
CDAI (Crohn's Disease Activity Index)	Maladie de Crohn	8 items pondérés sur 7 jours : nb. de selles, douleur abdominale, bien-être général, complications, prise d'antidiarrhéiques, masse abdominale, hématocrite, perte de poids	< 150 : rémission | 150-220 : légère à modérée | 220-450 : modérée à sévère | > 450 : très sévère
HBI (Harvey-Bradshaw Index)	Maladie de Crohn	5 items simplifiés évalués sur 24 h (version simplifiée du CDAI, usage courant)	< 5 : rémission | 5-7 : légère | 8-16 : modérée | > 16 : sévère
Score de Mayo clinique	Rectocolite hémorragique	3 items sur 24 h : fréquence des selles, rectorragies, appréciation globale du médecin (score 0-9)	0-2 : rémission | 3-5 : activité légère | 6-9 : activité modérée à sévère
Score endoscopique de Mayo	Rectocolite hémorragique	Aspect endoscopique de la muqueuse, coté de 0 à 3	0 : normal | 1 : érythème/friabilité légère | 2 : ulcérations superficielles | 3 : ulcérations spontanées, saignement (≤1 = rémission endoscopique)
Truelove & Witts	Rectocolite hémorragique	Fréquence des selles sanglantes, fièvre, tachycardie, anémie, VS	Légère : <4 selles/j | Modérée : 4-6 selles/j | Sévère : ≥6 selles/j + ≥1 signe systémique

Sources : Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Gastroenterology. 1976;70(3):439-44. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet. 1980;1(8167):514. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. N Engl J Med. 1987;317(26):1625-9. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Br Med J. 1955;2(4947):1041-8.

1. Scores cliniques :

Score de Mayo clinique (0-9) : le plus utilisé en pratique courante et dans les essais cliniques. Il évalue 3 paramètres sur 24 heures :

- **Fréquence des selles** (0-3) :
  - 0 = normal
  - 1 = 1-2 selles de plus que la normale
  - 2 = 3-4 selles de plus
  - 3 => 4 selles de plus
- **Sang dans les selles** (0-3) :
  - 0 = absent
  - 1 = traces
  - 2 = sang évident
  - 3 = sang majoritaire
- **Appréciation globale du médecin** (0-3) :
  - 0 = normal
  - 1 = légèrement anormal
  - 2 = modérément anormal

3 = sévèrement anormal

Interprétation :

- Score 0-2 : rémission
- Score 3-5 : activité légère
- Score 6-9 : activité modérée à sévère

Score de Truelove et Witts: ancienne partition, encore utilisé pour définir la sévérité des poussées :

- **Légère** : < 4 selles/j sanglantes, pas de fièvre, pas de tachycardie, pas d'anémie, VS < 30 mm/h.
- **Modérée** : 4-6 selles/j sanglantes, signes systémiques minimes.
- **Sévère** : ≤ 6 selles/j sanglantes + au moins 1 signe de sévérité (fièvre ≤ 37,8°C, tachycardie ≤ 90/min, anémie ≤ 10,5 g/dL, VS ≤ 30 mm/h).

2. Marqueurs biologiques :

CRP : élevée dans 50-70% des cas en poussée.

Calprotectine fécale : élevée dans 80-90% des cas, corrèle avec l'activité endoscopique.

NFS : anémie, thrombocytose.

Albuminémie : diminuée dans les formes sévères.

3. Scores endoscopiques :

Score endoscopique de Mayo (0-3) :

- 0 = muqueuse normale
- 1 = érythème, friabilité légère
- 2 = érythème, friabilité marquée, ulcérations superficielles
- 3 = ulcérations spontanées, souffle (44)

2. Lésions ano-périnéales

Contrairement à la maladie de Crohn, les lésions ano-périnéales sont **rares** dans la RCH (< 5% des cas). Lorsqu'elles sont présentes, elles sont généralement bénignes et liées à l'inflammation rectale :

Fissures anales : superficielles, postérieures, douloureuses.

Hémorroïdes : fréquentes, liées au ténesme et à la diarrhée.

Abcès périanaux : rares, sauf en cas de surinfection.

Fistules anales : très rares, doivent faire suspecter une MC ou une surinfection.

La présence de lésions complexes ano-périnéales (fistules, abcès récidivants) doit faire remettre en question le diagnostic de RCH et évoquer une MC ou une colite inclassée.(45)

3. Manifestations extra-intestinales

Les manifestations extra-intestinales (MEI) sont fréquentes dans la RCH, touchant **20 à 30%** des patients, et sont plus fréquentes dans les formes étendues (pancolite).

A. Manifestations évoluant en parallèle avec l'inflammation intestinale :

Arthrite périphérique : 10-15%, grosses articulations, asymétrique.

Épisclérite : 5-10%, rougeur oculaire.

Stomatite aphteuse : 5-10%, ulcérations buccales.

Érythème noueux : 5-10%, nodules douloureux.

B. Affections associées mais indépendantes de l'activité intestinale :

Spondylarthrite ankylosante : 2-5%, atteinte axiale.

Sacro-iléite : 5-10%.

Uvéite antérieure : 2-5%, douleur oculaire, photophobie.

Pyoderma gangrenosum : 1-5%, ulcérations cutanées.

Cholangite sclérosante primitive : 1-5%, plus fréquente dans la RCH que dans la MC.

C. Autres manifestations :

Ostéopénie/ostéoporose : 50-70%.

Néphrolithiase : 5-10%.

Anémie : 30-50%.

Thromboembolie : risque accru (2-3 fois).(46)

4. Examens complémentaires

Le diagnostic de RCH repose sur un faisceau d'arguments **biologiques**, **radiologiques**, **endoscopiques** et **histologiques**.

a. Biologie

Les examens biologiques recherchent des signes d'inflammation, d'anémie, de dénutrition et excluent d'autres causes de symptômes.

Marqueurs de l'inflammation : CRP, VS, calprotectine fécale (> 250 µg/g).

NFS : anémie, thrombocytose.

Bilan nutritionnel : albumine, fer, vitamine D.

Bilan hépatique : transaminases, phosphatases alcalines (recherche de cholangite).

Sérologies infectieuses : tuberculose, hépatites, VIH avant immunosuppresseurs.

Coprocultures : pour exclure les infections (Salmonella, Shigella, Campylobacter, C. difficile).

b. Imagerie radiologique du RCH

L'imagerie est moins essentielle que dans la MC, mais utile en cas de complications ou pour évaluer l'étendue.

Échographie abdominale : épaississement colique pariétal, utile pour le suivi.

IRM pelvienne : en cas de complications (abcès, fistules rares).

TDM abdomino-pelvien : en urgence (colite aiguë grave, perforation).

Transit baryté : ancien examen, moins utilisé.

c. Endoscopie

L'endoscopie est l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation de la RCH.

Coloscopie totale avec iléoscopie et biopsies :

- Examen de première intention.
- Signes endoscopiques : inflammation continue depuis le rectum, érythème, friabilité, ulcérations superficielles, pseudopolypes, absence d'intervalle de muqueuse saine.
- Biopsies multiples (segments atteints et sains) pour l'histologie.

Sigmoïdoscopie : en cas de poussée sévère (risque de perforation).

Score endoscopique de Mayo : pour évaluer la gravité.

d. Histologie

L'histologie est essentielle pour confirmer le diagnostic et exclure d'autres causes.

Biopsies endoscopiques :

- Inflammation superficielle, limitée à la muqueuse.
- Distorsion architecturale des cryptes.
- Plasmocytose basale.

- Abcès cryptiques.
- Absence de granulomes épithélioïdes (sauf microgranulomes autour des cryptes rompues).

Pièces de colectomie : en cas de chirurgie.(47)

Classification de Montréal de la RCH

Classification de Montréal - Rectocolite hémorragique (axes E / S)

Axe	Catégorie	Définition
Étendue (E)	E1	Rectite (limitée au rectum)
	E2	Colite gauche (jusqu'à l'angle colique gauche)
	E3	Pancolite (au-delà de l'angle colique gauche)
Sévérité (S)	S0	Rémission clinique
	S1	Légère
	S2	Modérée
	S3	Sévère

Source : Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55(6):749-53.

La classification de Montréal repose sur l'étendue **(E)** et la **gravité (S)** :

A. Étendue (E) :

E1 : rectite (limitée au rectum)

E2 : colite gauche (jusqu'à l'angle gauche)

E3 : pancolite (au-delà de l'angle gauche)

B. Sévérité (S) :

S0 : rémission clinique

S1 : léger

S2 : modérée

S3 : sévère

Exemple : Une pancolite sévère sera classée : **E3 S3** .(48)

C. Colites Inclassées (IBD-U)

1. Définition et terminologie

Les **colites inclassées** , également désignées sous le terme **IBD-U (Inflammatory Bowel Disease-Unclassified)** , correspondant à des situations cliniques où le diagnostic de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) est établi, mais où il n'est pas possible

de distinguer formellement une **maladie de Crohn (MC)** d'une **rectocolite hémorragique (RCH)** sur la base des critères cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques disponibles.

Le terme **IBD-U** a été introduit en 2005 par le World Congress of Gastroenterology pour concevoir les cas pré-chirurgicaux ou la présentation clinique, l'évaluation endoscopique et les biopsies suggèrent une MICI, mais où la différenciation entre MC et RCH n'est pas faisable. Le terme **colite indéterminée** est parfois utilisé, notamment pour les pièces de colectomie, mais IBD-U est préféré en pratique courante.(49)

2. Épidémiologie

Les colites inclassées représentent **5 à 15%** de l'ensemble des MICI, avec une incidence variable selon les études et les populations. Dans la cohorte prospective Epi-IBD 2025, les IBD-U représentaient **8,5%** de l'ensemble des patients MICI, avec une incidence stable sur le long terme.(50)

3. Critères diagnostiques

Le diagnostic d'IBD-U est un diagnostic **d'élimination** , posé après l'exclusion des autres causes de colite (infectieuses, ischémiques, médicamenteuses, néoplasiques) et après un bilan complet incluant clinique, biologie, endoscopie, imagerie et histologie.

A. Critères cliniques et endoscopiques évocateurs d'IBD-U :

Atteinte colique isolée : sans atteinte du grêle ou de l'étage supérieur.

Présentation atypique :

- L'inflammation continue mais avec des zones d'épargne rectale (épargne rectale).
- Les lésions segmentaires avec inflammation persistent.
- Variabilité de la gravité des lésions entre les segments coliques.

Absence de critères formels de MC: pas de granulomes épithélioïdes, pas de lésions transmurales, pas de fistules, pas d'atteinte du grêle à l'imagerie.

Absence de critères formels de RCH: pas d'atteinte continue depuis le rectum, pas de plasmocytose basale typique, pas d'abcès cryptiques diffus.

B. Critères histologiques évocateurs d'IBD-U :

Inflammation chronique de la muqueuse colique.

Distorsion architecturale des cryptes.

Absence de granulomes épithélioïdes typiques de la MC.

Absence de plasmocytose basale diffuse typique de la RCH.

Présence de microgranulomes autour des cryptes rompues (non spécifiques).

C. Critères radiologiques :

Absence d'atteinte du grêle à l'entéro-IRM ou à l'entéro-TDM.

Absence de fistules, d'abcès ou de sténoses typiques de la MC. (51)

I.7. Formes Cliniques

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) peuvent se présenter sous différentes formes cliniques, selon l'intensité de la poussée, la réponse au traitement, la localisation anatomique, le comportement de la maladie et le terrain du patient.(52)

Formes évolutives

A. Selon l'intensité de la poussée

1. Forme légère :

Maladie de Crohn :

- Patient ambulatoire
- Tolère l'alimentation orale
- Pas de signes toxiques
- Pas de défense abdominale
- Pas de masse abdominale
- Pas d'obstruction intestinale
- CDAI < 220 ou HBI < 8

Rectocolite hémorragique :

- < 4 selles sanglantes/jour
- Pas de fièvre
- Pas de tachycardie
- Pas d'anémie significative
- VS < 30 mm/
- Score de Mayo clinique : 3-5

2. Forme modérée

Maladie de Crohn :

- Patient entre les formes légère et sévère
- Échec du traitement des formes légères
- CDAI 220-450 ou HBI 8-16

Rectocolite hémorragique :

- 4-6 selles sanglantes/jour
- Signes systémiques minimes
- Score de Mayo clinique : 6-9

3. Forme sévère :

Maladie de Crohn :

- Fièvre > 38°C
- Tachycardie > 90/min
- Anémie (Hb < 10,5 g/dL)
- VS > 30 mm/h
- Perte de poids > 5 kg
- CDAI > 450 ou HBI > 16

Rectocolite hémorragique (Colite aiguë grave) :

- ≥ 6 selles sanglantes/jour
- Fièvre ≥ 37,8°C
- Tachycardie ≥ 90/min
- Anémie ≤ 10,5 g/dL
- VS ≥ 30 mm/h
- Score de Truelove et Witts : sévère(53)

4. Forme fulminante :

Maladie de Crohn :

- Douleurs abdominales intenses
- Occlusion intestinale
- Abcès ou péritonite
- État septique

Rectocolite hémorragique :

- > 10 selles sanglantes/jour
- Toxicité systémique

- Distension abdominale
- Risque élevé de colectomie en urgence(54)

B. Selon la réponse au traitement

1. Forme corticosensible :

Réponse complète aux corticoïdes

Rémission clinique obtenue

Sevrage possible sans rechute

2. Forme corticodépendante :

Nécessite des corticoïdes au long cours

Rechute à l'arrêt ou à la diminution des doses

Dose minimale efficace > 10 mg/j de prednisone

3. Forme corticorésistante :

Absence de réponse aux corticoïdes

Aggravation sous corticothérapie

Nécessite une escalade thérapeutique (immunosuppresseurs, biothérapies)

4. Forme réfractaire :

Échec de plusieurs lignes de traitement

Incluant immunosuppresseurs et biothérapies

Peut nécessiter une chirurgie(54)

2. Formes topographiques

A. Maladie de Crohn

Classification de Montréal - Maladie de Crohn (axes A / L / B)

Axe	Catégorie	Définition
Âge au diagnostic (A)	A1	≤ 16 ans (forme pédiatrique)
	A2	17-40 ans (adulte jeune)
	A3	> 40 ans (adulte tardif)
Localisation (L)	L1	Iléale (atteinte de l'iléon terminal ± caecum)
	L2	Colique
	L3	Iléocolique (forme la plus fréquente)
	L4	Digestive haute isolée (associable à L1-L3)
Comportement (B)	B1	Non sténosant, non pénétrant (inflammatoire)
	B2	Sténosant
	B3	Pénétrant (fistulisant)
Modificateur	p	Atteinte anopérinéale (associable à B1-B3)

Source : Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55(6):749-53 - référentiel repris par Gordon H et al., ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2024;18(10):1531-55.

Classification de Montréal (localisation) :

- **L1 : Iléale** (30-40%)
  - Atteinte de l'iléon terminal
  - Diarrhée, douleurs FID, masse iléo-cæcale
- **L2 : Colique** (20-30%)
  - Atteinte du côlon uniquement
  - Diarrhée sanglante, douleurs abdominales
- **L3 : Iléocolique** (40-50%)
  - Atteinte de l'iléon et du côlon
  - Forme la plus fréquente
- **L4 : Digestive haute** (< 5%)
  - Œsophage, estomac, duodénum, jéjunum
  - Douleurs épigastriques, vomissements

B. Rectocolite hémorragique

Classification de Montréal (étendue) :

- **E1 : Rectite** (30-40%)
  - Limitée au rectum
  - Rectorragies, ténesme, faux besoins
- **E2 : Colite gauche** (30-40%)
  - Jusqu'à l'angle gauche
  - Diarrhée sanglante, douleurs FIG
- **E3 : Pancolite** (20-30%)
  - Au-delà de l'angle gauche
  - Diarrhée sanglante abondante, altération de l'état général(55)
  -

3. Formes anatomiques

A. Maladie de Crohn

Classification de Montréal (comportement) :

- **B1 : Non sténosant, non pénétrant** (50-60%)
  - Forme inflammatoire pure
  - Ulcérations, érythème, œdème
- **B2 : Sténosant** (20-30%)
  - Sténoses fibreuses

- Occlusion intestinale, douleurs post-prandiales

B3 : Pénétrant (20-30%)

- Fistules, abcès
- Fistules entéro-entériques, entéro-vésicales, entéro-cutanées

p : Atteinte anopérinéale (30-40%)

- Fissures, fistules, abcès anaux
- Peut être associée à B1, B2 ou B3

B. Rectocolite hémorragique

Forme superficielle :

- Inflammation limitée à la muqueuse
- Pas de complications transmurales

Forme compliquée :

- Mégacôlon toxique (5-10%)
- Perforation (1-5%)
- Hémorragie massive (1-5%)
- Dysplasie ou cancer colorectal (risque accru à long terme) (56)

4. Formes selon le terrain

A. Selon l'âge

Forme pédiatrique (< 17 ans) :

- 10-15% des cas
- Formes souvent plus sévères
- Retard de croissance et de puberté possibles

Forme de l'adulte jeune (17-40 ans) :

- Pic de fréquence
- Formes typiques

Forme de l'adulte tardif (> 40 ans) :

- 10-15% des cas
- Diagnostic plus difficile
- Comorbidités plus fréquentes

Forme du sujet âgé (> 60 ans) :

- 5-10% des cas

- Formes souvent plus sévères
- Risque infectieux accru

B. Selon le sexe

Femme :

- MC plus fréquente (F/H = 1,2-1,5)
- RCH moins fréquente (F/H = 0,8-1)
- Impact de la grossesse, contraceptifs oraux

Homme :

- RCH plus fréquente après 45 ans
- Formes plus sévères de MC anopérinéale

C. Selon la grossesse

Poussée pendant la grossesse : 30-50% des cas

Risque accru :

- Accouchement prématuré
- Petit poids de naissance
- Fausse couche (si poussée active)

D. Selon les comorbidités

Formes avec manifestations extra-intestinales (30-40%) :

- Articulaires, cutanées, oculaires, hépatobiliaires

Formes avec comorbidités :

- Diabète, hypertension, obésité
- Prise en charge plus complexe(57)

I.8. Complications et évolution

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des maladies chroniques évolutives, pouvant entraîner des complications digestives et extra-intestinales, avec un impact significatif sur la qualité de vie des patients.(58)

A. Complications digestives

1. Sténoses

Définition :

Rétrécissement de la lumière intestinale

Obstruction partielle ou complète du transit

Épidémiologie :

Maladie de Crohn : 20-30% des patients

RCH : rares (sauf cancer sous-jacent)

Mécanismes :

Inflammation aiguë (œdème, spasme)

Fibrose chronique (dépôt de collagène)

Hypertrophie musculaire

Localisation :

Iléon terminal (MC) : 50-60%

Côlon (MC) : 20-30%

Anastomoses chirurgicales : 10-20%

Symptômes :

Douleurs abdominales post-prandiales

Vomissements

Ballonnement abdominal

Constipation ou diarrhée

Signes d'occlusion intestinale

Diagnostic :

Entéro-IRM : épaississement pariétal, fibrose

Entéro-TDM : sténose, dilatation en amont

Échographie intestinale : épaississement > 3 mm

Endoscopie : impossible de franchir la sténose

Traitement :

Médical : corticoïdes, immunosuppresseurs, anti-TNF

Endoscopique : dilatation par ballonnet

Chirurgical : résection, anastomose, bypass(59)

2. Fistules

Définition :

Communication anormale entre deux organes ou entre l'intestin et la peau

Épidémiologie :

Maladie de Crohn : 20-40% des patients

RCH : très rares (< 5%)

Types de fistules :

A. Fistules entéro-entériques : (30-40%)

Entre deux anses intestinales

Souvent asymptomatiques

B. Fistules entéro-vésicales : (5-10%)

Entre l'intestin et la vessie

Pneumaturie, infections urinaires récidivantes

C. Fistules entéro-cutanées : (5-10%)

Entre l'intestin et la peau

Écoulement fécal ou purulent

D. Fistules entéro-vaginales : (5-10%)

Entre l'intestin et le vagin

Écoulement fécal ou gazeux par le vagin

E. Fistules anopérinéales : (30-40%)

Fissures, fistules, abcès anaux

Douleurs, écoulement, incontinence

Diagnostic :

IRM pelvienne (fistules anopérinéales)

Entéro-IRM ou **Entéro-TDM** (fistules abdominales)

Endoscopie : recherche de l'orifice interne

Traitement :

Médical : anti-TNF alpha (infliximab, adalimumab) en première intention

Chirurgical : drainage, séton, techniques d'épargne sphinctérienne (LIFT, plug, colle)

Combinaison : médical + chirurgical (60)

3. Abcès

Définition :

Collection purulente localisée

Épidémiologie :

Maladie de Crohn : 10-20% des patients

RCH : rares

Localisation :

Abcès intra-abdominaux (péri-coliques, péri-intestinaux)

Abcès anopérinéaux

Abcès hépatiques (rares)

Symptômes :

Fièvre > 38°C

Douleurs abdominales intenses

Masse abdominale sensible

Altération de l'état général

Diagnostic :

Échographie abdominale : collection liquidienne

Entéro-TDM ou **IRM** : abcès, gaz, rehaussement

Bilan biologique : CRP élevée, hyperleucocytose

Traitement :

Antibiotiques : ciprofloxacine + métronidazole

Drainage : percutané (guidé par imagerie) ou chirurgical

Anti-TNF alpha : après contrôle de l'infection(60)

4. Cancer colorectal (CCR)

Épidémiologie :

RCH : risque accru de 2-5 fois

MC colique : risque accru de 2-3 fois

Incidence : 1-2% à 10 ans, 5-10% à 20 ans

Facteurs de risque :

Durée de la maladie > 8-10 ans

Étendue de l'atteinte (pancolite > colite gauche > rectite)

Activité inflammatoire chronique

Cholangite sclérosante primitive associée

Antécédents familiaux de CCR

Dysplasie visible ou invisible

Surveillance :

Coloscopie avec biopsies étagées :

- Début : 8-10 ans après le diagnostic
- Intervalle : tous les 1-3 ans selon le risque
- Chromoendoscopie recommandée

Marqueurs : calprotectine, CRP

Traitement :

Dysplasie de bas grade : surveillance rapprochée ou résection endoscopique

Dysplasie de haut grade : colectomie totale

Cancer invasif : chirurgie carcinologique, chimiothérapie (60)

B. Complications extra-intestinales

Les manifestations extra-intestinales (MEI) touchent **30-40%** des patients atteints de MICI.

1. Manifestations articulaires (20-30%)

Arthrite périphérique :

- Grosses articulations (genoux, coudes)
- Asymétrique, migratrice
- Corrèle avec l'activité intestinale

Spondylarthrite ankylosante :

- Atteinte axiale
- Raideur matinale, douleur lombaire
- Indépendante de l'activité intestinale

Sacro-iléite :

- Inflammation des articulations sacro-iliaques
- Douleurs fessières

2. Manifestations cutanées (10-15%)

Érythème noueux :

- Nodules douloureux, rouges, membres inférieurs
- Corrèle avec l'activité intestinale

Pyoderma gangrenosum :

- Ulcérations cutanées nécrotiques, douloureuses
- Indépendant de l'activité intestinale

3. Manifestations oculaires (5-10%)

Épisclérite :

- Rougeur oculaire, douleur légère
- Corrèle avec l'activité intestinale

Uvéite antérieure :

- Douleur oculaire, photophobie, baisse de vision

- Indépendante de l'activité intestinale
- Urgence ophtalmologique

4. Manifestations hépatobiliaires (5-10%)

Cholangite sclérosante primitive :

- Inflammation des voies biliaires
- Plus fréquente dans la RCH
- Risque accru de cancer des voies biliaires

Stéatose hépatique :

- Fréquente, surtout en cas de corticothérapie

Hépatite auto-immune : rare

5. Autres manifestations

Ostéopénie/ostéoporose : 50-70%

Néphrolithiase : 5-10% (calculs oxaliques)

Lithiase biliaire : 5-10%

Anémie : 30-50%

Thromboembolie : risque accru de 2-3 fois(61)

C. Impact sur la qualité de vie

L'impact des MICI sur la qualité de vie est**majeur**, touchant les domaines physique, psychologique et social.

1. Impact physique

Fatigue : 60-80% des patients

Douleurs chroniques : 50-70%

Troubles du sommeil : 40-60%

Limitations fonctionnelles : 30-50%

2. Impact psychologiques

Anxiété : 40-60%

Dépression : 30-50%

Détresse psychologique : 50-70%

Idées suicidaires : 10-20%

3. Impact social

Isolement social : 30-40%

Stigmatisation : 20-30%

Absentéisme professionnel : 30-40%

Modification de l'activité professionnelle : 20-30%

4. Impact sur la vie quotidienne

Alimentation : restrictions, peur de manger

Voyages : difficultés d'accès aux toilettes

Relations intimes : impact sur la sexualité

Grossesse : inquiétudes, risques accrus

5. Facteurs influençant la qualité de vie

Activité de la maladie : poussées vs rémission

Sévérité des symptômes : douleurs, diarrhée, fatigue

Complications : chirurgie, fistules, stomie

Support social : famille, amis, associations

Accès aux soins : suivi régulier, biothérapies

6. Prise en charge

Contrôle de l'inflammation : objectif principal

Support psychologique : thérapie cognitivo-comportementale, mindfulness

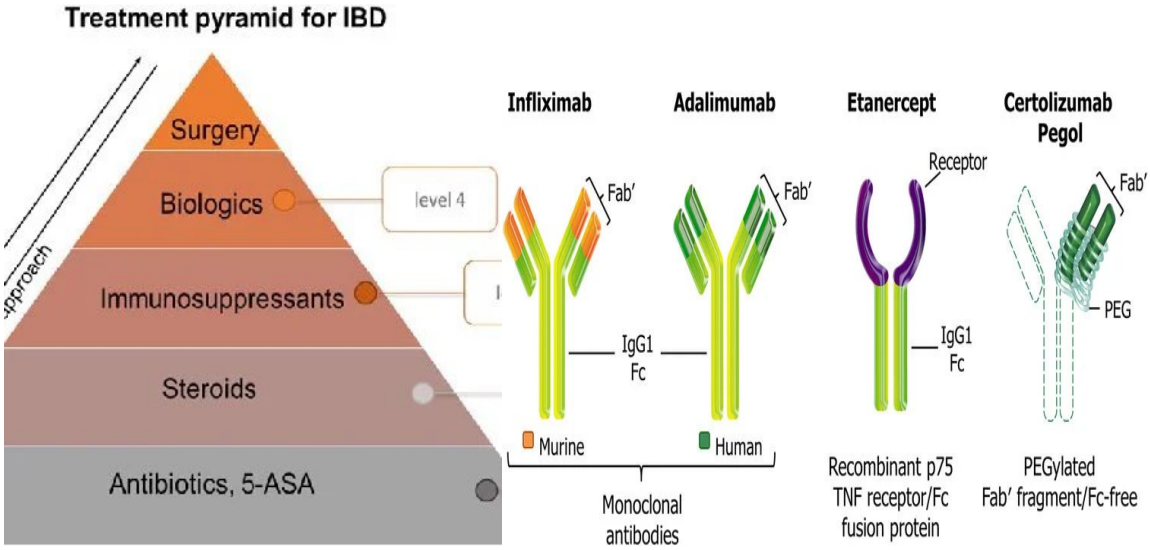
Éducation thérapeutique : comprendre la maladie, gérer les poussées

Activité physique : améliore la qualité de vie

Support nutritionnel : régime adapté, supplémentation

Groupes de parole : associations de patient(3)

Chapitre II : Prise en charge thérapeutique des MICI



II.1. Objectifs thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) a considérablement évolué au cours des dernières décennies, passant d'une approche symptomatique à une stratégie proactive visant des objectifs de plus en plus ambitieux. Les objectifs thérapeutiques actuels incluent le **contrôle de l'inflammation**, la **cicatrisation muqueuse**, la **prévention des complications** et l'**amélioration de la qualité de vie** .(13)

1. Contrôle de l'inflammation

Le contrôle de l'inflammation est l'objectif fondamental de la prise en charge des MICI. Il vise à obtenir et maintenir une**rémission clinique**, définie par l'absence de symptômes liés à l'activité de la maladie.

A. Rémission clinique :

Maladie de Crohn :

- Indice HBI < 5 ou CDAI < 150
- Absence de douleurs abdominales, de diarrhée, de fièvre
- Normalisation des marqueurs biologiques (CRP, calprotectine)

Rectocolite hémorragique :

- Score de Mayo clinique ≤ 2
- Absence de diarrhée sanglante, de ténesme
- Selles normales ou quasi-normales

B. Rémission biologique :

CRP normale : < 10 mg/L

Calprotectine fécale normale : < 100-250 µg/g

Normalisation de l'hémoglobine , de l'albumine

C. Rémission endoscopique :

Maladie de Crohn :

- SES-CD < 3 ou CDEIS < 6
- Absence d'ulcérations, érythème minimal

Rectocolite hémorragique :

- Score endoscopique de Mayo ≤ 1
- Absence d'ulcérations, friabilité minimale

D. Rémission histologique :

Absence d'inflammation active à l'histologie

Normalisation de l'architecture cryptique

Absence de plasmocytose basale, d'abcès cryptiques (62)

2. Cicatrisation muqueuse

La cicatrisation muqueuse (ou **guérison endoscopique**) est devenue un objectif thérapeutique majeur, car elle est associée à un meilleur pronostic à long terme.

A. Définition :

Maladie de Crohn :

- Absence d'ulcérations à l'endoscopie
- Score SES-CD < 3

Rectocolite hémorragique :

- Absence d'ulcérations, érythème minimal
- Score endoscopique de Mayo ≤ 1

B. Importance pronostique :

Réduction du risque de **poussées** (HR 0,5-0,7)

Réduction du risque d'**hospitalisation** (HR 0,4-0,6)

Réduction du risque de **chirurgie** (HR 0,3-0,5)

Réduction du risque de **cancer colorectal** (RCH)

C. Délai d'obtention :

3-6 mois après initiation du traitement

Évaluation par endoscopie ou imagerie (entéro-IRM)

D. Cicatrisation transmurale :

Objectif émergent pour la MC

Évaluation par entéro-IRM ou échographie intestinale

Absence d'œdème, d'ulcérations, de rehaussement pariétal(63)

3. Prévention des complications

La prévention des complications est un objectif essentiel pour améliorer le pronostic à long terme des MICI.

A. Prévention des complications digestives :

Sténoses :

- Contrôle précoce de l'inflammation
- Éviter le retard diagnostique et thérapeutique
- Surveillance régulière par imagerie

Fistules :

- Traitement précoce par anti-TNF en cas de maladie pénétrante
- Surveillance des lésions anopérinéales

Abcès :

- Drainage précoce
- Antibiothérapie adaptée
- Contrôle de l'inflammation sous-jacente

Cancer colorectal :

- Surveillance endoscopique régulière (tous les 1-3 ans)
- Début : 8-10 ans après le diagnostic
- Chromoendoscopie avec biopsies étagées
- Traitement de l'inflammation chronique

B. Prévention des complications extra-intestinales :

Ostéopénie/ostéoporose :

- Densitométrie osseuse tous les 2-3 ans
- Supplémentation en vitamine D et calcium
- Éviter les corticoïdes au long cours

Thromboembolie :

- Prophylaxie en cas d'hospitalisation ou de chirurgie
- Mobilisation précoce

Néphrolithiase, lithiase biliaire :

- Hydratation suffisante
- Régime adapté

C. Prévention des complications liées au traitement :

Infections :

- Dépistage avant initiation des immunosuppresseurs (tuberculose, hépatites, VIH)
- Vaccinations (grippe, pneumocoque, HPV, hépatite B)
- Surveillance régulière

Cancer :

- Surveillance dermatologique (anti-TNF, thiopurines)
- Surveillance gynécologique (HPV, col de l'utérus)(46)

4. <u>Amélioration de la qualité de vie</u>

L'amélioration de la qualité de vie (QdV) est un objectif central de la prise en charge des MICI, au même titre que le contrôle de l'inflammation.

A. Évaluation de la QdV :

Questionnaires validés :

- IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)
- SF-36 (Short Form-36)
- EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions)

Domaines évalués :

- Symptômes intestinaux
- Fonctionnement social
- Fonctionnement émotionnel
- Fonctionnement systémique

B. Facteurs influençant la QdV :

Activité de la maladie : poussées vs rémission

Sévérité des symptômes : douleurs, diarrhée, fatigue

Complications : chirurgie, fistules, stomie

Support social : famille, amis, associations

Accès aux soins : suivi régulier, biothérapies

C. Stratégies pour améliorer la QdV :

Contrôle optimal de l'inflammation : objectif principal

Éducation thérapeutique :

- Comprendre la maladie
- Gérer les poussées
- Adhésion au traitement

Support psychologique :

- Thérapie cognitivo-comportementale
- Mindfulness, relaxation
- Prise en charge de l'anxiété et de la dépression

Activité physique :

- Améliore la QdV, réduit la fatigue
- Recommandations : 150 min/semaine d'activité modérée

Support nutritionnel :

- Régime adapté (sans résidus en poussée, équilibré en rémission)
- Supplémentation (fer, vitamine D, B12, folates)

Groupes de parole et associations :

- Partage d'expériences
- Soutien mutuel (53)

II.2. Traitements conventionnels

A. Les dérivés Aminosalicylés (5-ASA)

Les dérivés aminosalicylés (5-ASA) sont des anti-inflammatoires intestinaux utilisés principalement dans la **rectocolite hémorragique (RCH)** et, dans une moindre mesure, dans la **maladie de Crohn (MC)**
.

1. Mécanisme d'action :

- Inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) et de la lipo-oxygénase
- Réduction de la production de prostaglandines et de leucotriènes
- Inhibition de l'activation du NF-κB
- Effet antioxydant (piégeage des radicaux libres)

2. Molécules disponibles

A. Sulfasalazine :

- Association de 5-ASA et de sulfapyridine
- Libération colique après clivage par les bactéries
- Posologie : 2-4 g/j en 2-4 prises
- Effets secondaires : nausées, céphalées, éruption cutanée, oligospermie réversible, agranulocytose (rare)

B. Mésalazine :

- 5-ASA pur, sans sulfapyridine
- Formulations à libération retardée (pH-dépendante ou temps-dépendante)
- Posologie : 2-4,8 g/j en 1-3 prises
- Formes : comprimés, granulés, suppositoires, lavements
- Effets secondaires : nausées, diarrhée, céphalées, rash, néphrotoxicité (1)

3. Indications :

A. Rectocolite hémorragique :

- **Induction de la rémission** : formes légères à modérées
- Rectite : suppositoires 1 g/j ou lavements 2-4 g/j
- Colite gauche : lavages 2-4 g/j
- Pancolite : 5-ASA oral 2-4,8 g/j ± rectal
- **Maintien de la rémission** : toutes les formes

- 5-ASA par voie orale 1,5-3 g/j
- Réduction du risque de poussée de 50-60%

B. Maladie de Crohn :

- **Induction de la rémission** : efficacité limitée
- Formes iléales ou iléocoliques légères
- Sulfasalazine 3-6 g/j
- **Maintien de la rémission** : efficacité controversée
- Non recommandé en routine (selon ECCO)

4. Surveillance :

- **Fonction rénale** : créatinine, urée tous les 3-6 mois
- **NFS** : tous les 3-6 mois (risque d'agranulocytose)
- **Bilan hépatique** : tous les 6-12 mois (64)

B. Les corticoïdes

Les corticoïdes sont des anti-inflammatoires puissants utilisés pour l'**induction de la rémission** dans les formes modérées à sévères de MICI.

1. Mécanisme d'action :

- Inhibition de la transcription des gènes pro-inflammatoires (NF-κB, AP-1)
- Réduction de la production de cytokines (TNF-α, IL-1, IL-6)
- Inhibition de la migration des leucocytes
- Effet immunosuppresseur

2. Molécules disponibles :

A. Prednisone / Prednisolone :

- Corticoïdes systémiques
- Posologie : 0,5-1 mg/kg/j (max 60 mg/j)
- Durée : 4-8 semaines, avec décroissance progressive

B. Budésonide :

- Corticoïde à libération iléo-colique
- Forte extraction hépatique (faible biodisponibilité systémique)
- Posologie : 9 mg/j pendant 8 semaines
- Indications : MC iléale ou iléocolique légère à modérée

C. Hydrocortisone :

- Corticoïde rectal (suppositoires, lavements)
- Indications : rectite, colite gauche légère à modérée

3. Indications :

A. Maladie de Crohn :

- **Induction de la rémission** : formes modérées à sévères
- Prednisone 0,5-1 mg/kg/j
- Budésonide 9 mg/j (formes iléales)
- **Non indiqué** pour le maintien de la rémission

B. Rectocolite hémorragique :

- **Induction de la rémission** : formes modérées à sévères
- Prednisone 0,5-1 mg/kg/j
- Hydrocortisone rectale (rectite, colite gauche)
- **Non indiqué** pour le maintien de la rémission

4. Effets secondaires :

- **Court terme** : insomnie, labilité émotionnelle, hyperglycémie, hypertension, rétention hydrosodée
- **Long terme** : ostéoporose, cataracte, glaucome, diabète, obésité, myopathie, infections, nécrose aseptique des têtes fémorales

5. Surveillance :

- **Pression artérielle** , glycémie, poids
- **Ionogramme** , créatinine
- **Densitométrie osseuse** : si traitement > 3 mois
- **Ophtalmologie** : si traitement prolongé (66)

C. Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont utilisés pour le **maintien de la rémission** et en cas de **corticodépendance** ou de **cortico-résistance** .

1. Azathioprine (Imurel) :

A. Mécanisme d'action :

- Inhibiteur de la synthèse des purines
- Réduction de la prolifération des lymphocytes T et B

B. Posologie :

- 2-2,5 mg/kg/j
- Début progressif (50 mg/j, puis augmentation)
- Délai d'action : 3-6 mois

C. Indications :

- **Maintien de la rémission** : MC et RCH
- **Corticodépendance** : permettre le sevrage
- **En association** avec les anti-TNF (réduction de l'immunogénicité)

D. Effets secondaires :

- **Fréquents** : nausées, vomissements, fatigue, hépatotoxicité
- **Graves** : myélosuppression (agranulocytose, thrombopénie), pancréatite (2-5%), infections, lymphomes, cancers de la peau

E. Surveillance :

- **NFS** : toutes les 2 semaines pendant 2 mois, puis tous les 1-3 mois
- **Bilan hépatique** : tous les 3-6 mois
- **TPMT** (thiopurine méthyltransférase) : avant initiation (déficit génétique)

2. 6-Mercaptopurine (6-MP) : - Métabolite actif de l'azathioprine

- Posologie : 1-1,5 mg/kg/j
- Même profil d'efficacité et de tolérance que l'azathioprine (69)

3. Méthotrexate :

A. Mécanisme d'action :
- Inhibiteur de la dihydrofolate réductase
- Effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur
B. Posologie :
- 25 mg/semaine en IM ou SC (induction)
- 15-20 mg/semaine (entretien)
- Supplémentation en acide folique 5-10 mg/semaine
C. Indications :
- **Maintien de la rémission** : MC (efficacité démontrée)
- **RCH** : efficacité moins établie
- **En alternative** à l'azathioprine (intolérance, contre-indication)
D. Effets secondaires :
- **Fréquents** : nausées, fatigue, stomatite, élévation des enzymes hépatiques
- **Graves** : myélosuppression, hépatotoxicité (fibrose, cirrhose), pneumopathie d'hypersensibilité, tératogénicité
E. Surveillance :
- **NFS** : tous les 1-3 mois
- **Bilan hépatique** : tous les 1-3 mois
- **Créatinine** : tous les 3-6 mois
- **Radiographie thoracique** : si symptômes respiratoires (70)
D. Autres médicaments utilisés au cours des MICI
1. Antibiotiques :
- **Ciprofloxacine, Métronidazole** :
- Maladie de Crohn anopérinéale (fistules, abcès)
- Posologie : ciprofloxacine 500 mg x 2/j, métronidazole 500 mg x 3/j
- Durée : 4 à 12 semainesع
2. Probiotiques :
- **E. coli Nissle 1917, VSL#3** :
- Maintien de la rémission dans la RCH (efficacité modeste)
- Non recommandé en routine
3. Antidiarrhéiques :
- **Lopéramide** :
- Symptomatique, avec prudence (risque d'occlusion, de mégacôlon)
- Contre-indiqué en cas de poussée sévère
4. Antalgiques :
- **Paracétamol** : recommandé
- **AINS** : contre-indiqués (risque de poussée)
5. Supplémentation : - **Fer** : en cas de carence martiale
- **Vitamine B12** : en cas d'atteinte iléale ou de résection
- **Vitamine D, Calcium** : prévention de l'ostéoporose
- **Acide folique** : avec le méthotrexate (68)

II.3. Limites des traitements conventionnels

1. Échec thérapeutique

Définition :

- Absence de réponse clinique après 4-8 semaines de traitement bien conduit

Fréquence :

- **5-ASA** : 30-40% d'échec en induction
- **Corticoïdes** : 20-30% de cortico-résistance
- **Immunosuppresseurs** : 30-40% d'échec ou d'intolérance

Causes :

- Maladie trop sévère
- observance de Mauvaise
- Mécanismes pathogéniques non ciblés (70)

Conséquences :

- Recours aux biothérapies
- Risque d'accumulation de complications
- Altération de la qualité de vie

2. Intolérance

Définition :

- Effets secondaires limitant ou contre-indiquant la poursuite du traitement

Fréquence :

- **5-ASA** : 10-15% (nausées, céphalées, éruption cutanée, néphrotoxicité)
- **Azathioprine** : 15-20% (nausées, pancréatite, hépatotoxicité)
- **Méthotrexate** : 10-15% (nausées, stomatite, hépatotoxicité) (69)

Conséquences :

- Arrêt du traitement
- Recours à des alternatives (biothérapies)

3. Effets secondaires

A. Corticoïdes :

- Ostéoporose, cataracte, diabète, obésité, infections, nécrose aseptique

B. Immunosuppresseurs :

- Myélosuppression, hépatotoxicité, pancréatite, infections, lymphomes, cancers de la peau

C. 5-ASA :

- Néphrotoxicité, agranulocytose (rare)

Conséquences :

- Surveillance rapprochée
- Arrêt ou modification du traitement

- Impact sur la qualité de vie (65)

4. Corticodépendance

Définition :

- Nécessité de maintenir des corticoïdes au long cours pour éviter la rechute
- Impossibilité de sevrage sans chute

Fréquence :

- **MC** : 20-30% des patients
- **RCH** : 15-25% des patients

Conséquences :

- Effets secondaires à long terme
- Recours aux immunosuppresseurs ou biothérapies
- Altération de la qualité de vie (67)

II.4. Généralités sur les biothérapies

1. Définition

Les **biothérapies** sont des médicaments dérivés d'organismes vivants, utilisés pour cibler des molécules spécifiques impliquées dans la pathogénèse des MICI. **Caractéristiques :**

- Molécules de grande taille (protéines, anticorps)
- Administration parentérale (IV ou SC)
- Coût élevé
- Risque infectieux accumulé

2. Classes thérapeutiques

A. Anti-TNFα :

- **Infliximab (Remicade)** : anticorps monoclonal chimérique (IV)
- **Adalimumab (Humira)** : anticorps monoclonal humanisé (SC)
- **Golimumab (Simponi)** : anticorps monoclonal humanisé (SC, RCH uniquement)

B. Anti-intégrines :

- **Védolizumab (Entyvio)** : anticorps monoclonal humanisé anti-α4β7 (IV)
- Mécanisme : inhibition de la migration des lymphocytes vers l'intestin

C. Anti-IL-12/23 :

- **Ustekinumab (Stelara)** : anticorps monoclonal humanisé anti-p40 (IV puis SC)
- Mécanisme : inhibition des voies IL-12 et IL-23 (lymphocytes Th1 et Th17)

D. Anti-IL-23 sélectifs :

- **Risankizumab (Skyrizi)** : anticorps monoclonal humanisé anti-p19 (IV puis SC)
- **Mirikizumab (Omvoh)** : anticorps monoclonal humanisé anti-p19 (IV

puis SC)
- Mécanisme : inhibition sélective de la voie IL-23 (lymphocytes Th17)

E. Inhibiteurs de JAK :
- **Tofacitinib (Xeljanz)** : inhibition orale de JAK1/JAK3 (RCH uniquement)
- **Upadacitinib (Rinvoq)** : inhibition orale de JAK1 (MC et RCH)
- Mécanisme : inhibition de la signalisation des cytokines (JAK-STAT)

Modulateurs F. S1P :
- **Ozanimod (Zeposia)** : modulateur oral des récepteurs S1P (RCH)
- Mécanisme : séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques (68).

II.5. Place des anti-TNFα

Les anti-TNFα sont les **premières biothérapies** utilisées dans les MICI et restent un pilier du traitement.

1. Mécanisme d'action :
- Neutralisation du TNF-α (forme soluble et membranaire)
- Réduction de l'inflammation
- Induction de l'apoptose des lymphocytes T activée

2. Indications :

A. Maladie de Crohn :
- **Formes modérées à sévères** : après échec des corticoïdes et/ou immunosuppresseurs
- **Formes fistulisantes** : en première intention
- **Formes corticodépendantes** : pour permettre le sevrage

B. Rectocolite hémorragique :
- **Formes modérées à sévères** : après échec des corticoïdes et/ou immunosuppresseurs
- **Formes corticodépendantes** : pour permettre le sevrage

3. Efficacité :
- **Induction de la rémission** : 50-60% (MC), 50-60% (RCH)
- **Maintien de la rémission** : 40-50% à 1 an
- **Cicatrisation cutanée** : 30-40%
- **Fermeture des fistules** : 50-60% (MC)

4. Limites :
- **Perte de réponse** : 30-40% à 1 an
- **Immunogénicité** : anticorps anti-médicament
- **Effets secondaires** : infections (tuberculose, infections opportunistes), cancers (lymphomes, cancers de la peau)

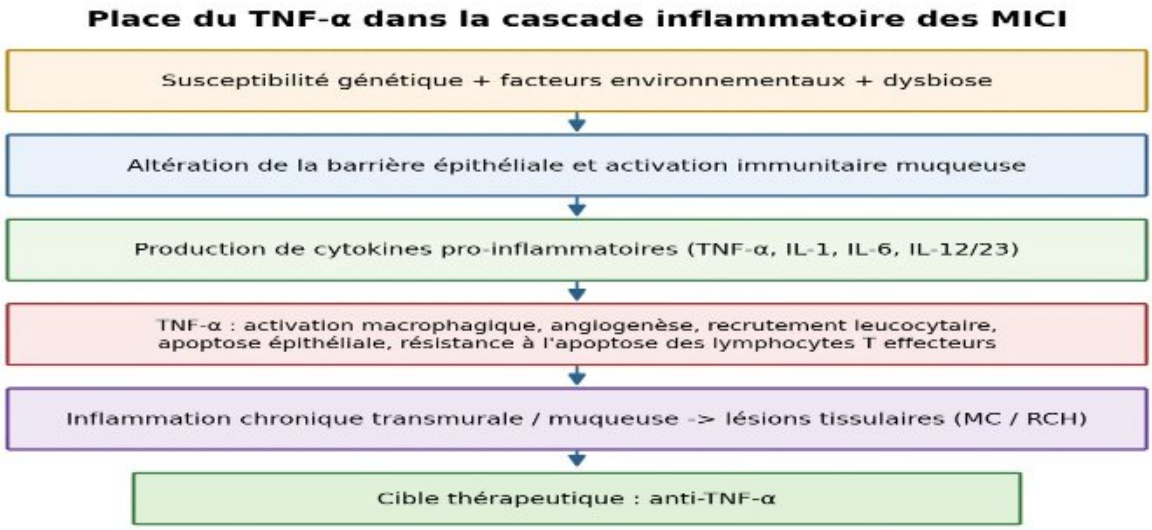
5. Surveillance :
- **Dépistage pré-thérapeutique** : tuberculose (IDR, IGRA), hépatites B et C, VIH

- **Vaccinations** : grippe, pneumocoque, HPV, hépatite B (éviter les vaccins vivants)
- **Surveillance régulière** : NFS, CRP, bilan hépatique (68)

II.6. Définition, structure et mécanisme d'action

a. Définition des anti-TNF alpha

Les **anti-TNF alpha** (ou **inhibiteurs du TNF-α**) sont des **agents biologiques thérapeutiques** qui ciblent spécifiquement le **facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α)**, une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope centrale dans la régulation de la réponse immunitaire et inflammatoire. Les anti-TNF sont des anticorps monoclonaux (ou protéines de fusion) qui se lient au TNF-α soluble et membranaire, empêchant son interaction avec les récepteurs TNFR1 et TNFR2, bloquant ainsi l'activation des voies de signalisation NF-κB et MAPK, et réduisant l'expression des cytokines secondaires (IL-1β, IL-6), des chimiokines et des molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1)



b. TNF-α : rôle physiologique et pathologique

Le facteur de nécrose tumorale alpha, ou TNF-α, est une cytokine pro-inflammatoire produite par plusieurs populations cellulaires, notamment les macrophages, les monocytes, les cellules dendritiques et les lymphocytes T activés. Il est synthétisé sous forme membranaire puis peut être libéré dans le milieu extracellulaire sous forme soluble. Le TNF-α exerce ses effets biologiques par l'intermédiaire de deux récepteurs principaux : TNFR1, largement exprimé par les cellules de l'organisme, et TNFR2, exprimé préférentiellement par les cellules immunitaires, endothéliales et certains lymphocytes T. Dans des conditions physiologiques, cette

cytokine participe à la défense antimicrobienne, au recrutement des cellules inflammatoires et à l'organisation de la réponse immunitaire. 71

Dans les MICI, la production de TNF-α devient excessive et persistante. Elle est particulièrement élevée dans les zones de muqueuse intestinale ulcérée et dans les tissus atteints par l'inflammation. Le TNF-α augmente l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire, stimule la migration des leucocytes vers la muqueuse digestive et favorise la production d'autres cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1 et l'IL-6. Le TNF-α participe également à la rupture de la barrière épithéliale intestinale. Il peut provoquer une désorganisation des jonctions serrées, augmenter la perméabilité épithéliale et favoriser la translocation de composants microbiens vers la lamina propria. Cette altération entretient l'activation immunitaire et crée un cercle vicieux entre inflammation, atteinte épithéliale et recrutement leucocytaire. Dans la maladie de Crohn, le TNF-α joue aussi un rôle dans l'inflammation transmurale, la formation des granulomes et le développement des complications fistulisantes ou sténosantes. Dans la rectocolite hémorragique, il contribue à la persistance de l'inflammation muqueuse, aux ulcérations et aux manifestations extra-intestinales. 72

c. Mécanisme d'action des anti-TNF-α

Les anti-TNF-α sont des anticorps monoclonaux qui se fixent au TNF-α avec une forte affinité. Cette fixation empêche le TNF-α d'interagir avec ses récepteurs cellulaires et bloque ainsi plusieurs voies inflammatoires. Le premier mécanisme est la neutralisation du TNF soluble. Cette action entraîne une diminution de l'activation des macrophages, de la production d'IL-1 et d'IL-6, de l'expression des molécules d'adhésion et du recrutement des leucocytes dans la paroi digestive. Le deuxième mécanisme concerne la liaison au TNF membranaire présent à la surface des lymphocytes T et des macrophages activés. La fixation de l'anticorps peut transmettre un signal inverse à la cellule porteuse du TNF. Ce phénomène inhibe son activation et peut conduire à son élimination par apoptose. L'apoptose des lymphocytes T activés constitue un mécanisme important, notamment pour l'infliximab. Dans la muqueuse intestinale inflammatoire, les lymphocytes T activés produisent de nombreuses cytokines et entretiennent la destruction tissulaire. Leur apoptose

contribue à réduire l'infiltrat inflammatoire et facilite la cicatrisation muqueuse. Les anti-TNF peuvent également exercer une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et une cytotoxicité dépendante du complément. L'importance exacte de ces mécanismes varie selon la molécule et selon les caractéristiques de la cellule ciblée. Dans les formes fistulisantes de la maladie de Crohn, l'inhibition du TNF diminue l'inflammation transmurale, réduit l'œdème et favorise la réparation des tissus. Le traitement ne remplace cependant pas le drainage d'un abcès ni la prise en charge chirurgicale d'une fistule complexe.71

II.7. Molécules disponibles

Anti-TNFα utilisés dans les MICI : molécules, schémas et indications

Molécule	Type / Voie	Induction	Entretien	Indications principales dans les MICI
Infliximab (Remicade® et biosimilaires)	Ac monoclonal chimérique IgG1 - Intraveineuse (perfusion)	5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6	5 mg/kg toutes les 8 semaines	MC et RCH modérées à sévères ; formes fistulisantes ; colite aiguë grave corticorésistante (traitement de recours)
Adalimumab (Humira® et biosimilaires)	Ac monoclonal humanisé IgG1 - Sous-cutanée	160 mg à S0, 80 mg à S2	40 mg toutes les 2 semaines	MC et RCH modérées à sévères, corticodépendantes ou corticorésistantes
Golimumab (Simponi®)	Ac monoclonal humain IgG1 - Sous-cutanée	200 mg à S0, 100 mg à S2	50 mg/4 sem. si <80 kg ; 100 mg/4 sem. si ≥80 kg	RCH modérée à sévère uniquement (non indiqué dans la MC)

Sources : Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2024;18(10):1531-55. Résumés des caractéristiques du produit (RCP/EMA) Remicade®, Humira®, Simponi® ; Cunningham G, Samaan MA, Irving PM. Golimumab in the treatment of ulcerative colitis. Therap Adv Gastroenterol. 2018;11.

II.7.A. Infliximab

L'infliximab *(Remicade®)* est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 dirigé contre le TNF-α soluble et membranaire. Il est administré par voie intraveineuse dans une unité spécialisée. Il est indiqué dans la maladie de Crohn modérée à sévère, la maladie de Crohn fistulisante et la rectocolite hémorragique modérée à sévère. Il peut également être utilisé chez l'enfant dans certaines formes sévères ou compliquées.

L'infliximab a été le premier anti-TNF à démontrer une efficacité

importante dans les MICI. Son efficacité est documentée sur la rémission clinique, la cicatrisation muqueuse, la diminution du recours aux corticoïdes, la fermeture des fistules et la réduction des hospitalisations.

Remicade est le médicament princeps. Plusieurs biosimilaires sont disponibles, notamment l'infliximab- biosimilaire CT-P13 et d'autres produits autorisés selon les pays. Les études cliniques et les données en vie réelle montrent généralement une efficacité, une tolérance et une immunogénicité comparables entre le produit de référence et ses biosimilaires. L'infliximab possède l'avantage d'une administration contrôlée par le personnel médical et d'une possibilité d'intensification relativement souple. En revanche, il nécessite des perfusions régulières et expose à des réactions immédiates ou retardées liées à la perfusion. 73

II.7.B. Adalimumab

L'adalimumab (Humira®) est un anticorps monoclonal entièrement humain de type IgG1. Il se fixe au TNF soluble et membranaire et est administré par voie sous-cutanée. Il est utilisé dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique modérées à sévères. L'adalimumab peut être administré au domicile après une formation du patient ou de son entourage.

Humira est le médicament princeps. Les biosimilaires d'adalimumab sont progressivement utilisés dans plusieurs pays afin de réduire le coût du traitement et d'améliorer l'accès aux biothérapies. L'administration sous-cutanée représente un avantage en matière d'autonomie et de confort. Toutefois, elle rend l'observance dépendante du patient. Les principales complications sont les réactions au point d'injection, les infections et la perte de réponse secondaire. 74

II.7.C. Golimumab

Le golimumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre le TNF-α. Il est administré par voie sous-cutanée. Dans le domaine des MICI, son indication concerne essentiellement la rectocolite hémorragique modérée à sévère chez les patients qui répondent insuffisamment aux traitements conventionnels ou qui les tolèrent mal.

Son efficacité a été établie dans les études PURSUIT. Le golimumab

permet d'obtenir une amélioration clinique et endoscopique et de maintenir la réponse chez les patients répondeurs à l'induction. Il est moins utilisé dans la maladie de Crohn, pour laquelle l'infliximab et l'adalimumab disposent de données plus solides et d'indications plus établies. 75

II.7.D Certolizumab pegol

Le certolizumab pegol est un fragment Fab' humanisé lié au polyéthylène glycol. Contrairement aux anticorps monoclonaux complets, il ne possède pas de fragment Fc fonctionnel. Il est administré par voie sous-cutanée et est principalement utilisé dans la maladie de Crohn modérée à sévère. Son autorisation varie selon les pays. Il n'est pas généralement indiqué dans la RCH. Une particularité théorique du certolizumab est son faible transfert placentaire, lié à l'absence de fragment Fc. Cette caractéristique peut être intéressante chez certaines patientes enceintes, mais la décision thérapeutique doit toujours être individualisée. 76

II.7.E. Bilan préthérapeutique

Avant toute initiation d'un anti-TNF, il faut confirmer l'activité inflammatoire de la MICI et éliminer une infection ou une complication nécessitant une prise en charge spécifique.

Le bilan comprend généralement une NFS, une CRP, une albuminémie, un bilan hépatique, une fonction rénale, une calprotectine fécale et une évaluation endoscopique ou radiologique adaptée à la maladie.

Le dépistage de la tuberculose est essentiel. Il repose sur l'interrogatoire, la radiographie thoracique et un test IGRA ou tuberculinique. En cas de suspicion de tuberculose active, l'anti-TNF ne doit pas être commencé avant la réalisation d'un bilan spécialisé.Un dépistage viral doit également être réalisé, comprenant au minimum les sérologies de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH. Le statut vaccinal doit être vérifié et actualisé avant le traitement lorsque cela est possible.

Les vaccins vivants sont généralement contre-indiqués pendant le traitement anti-TNF. Les vaccins inactivés, comme les vaccins contre la grippe, le pneumocoque, l'hépatite B et la COVID-19, peuvent habituellement être administrés.Une évaluation des antécédents de cancer, d'insuffisance cardiaque, de maladie démyélinisante, d'infections répétées et de grossesse doit compléter le

bilan.74

II.8. Indications dans les MICI

II.8.A. Maladie de Crohn

Les anti-TNF sont indiqués dans la maladie de Crohn modérée à sévère lorsque les traitements conventionnels ne permettent pas d'obtenir un contrôle satisfaisant de l'inflammation. Ils sont particulièrement utilisés en cas de : corticodépendance ; corticorésistance ; lésions endoscopiques sévères ; fistules périnéales ou entérocutanées ; abcès traités par drainage, lorsque l'anti-TNF est ensuite indiqué ; atteinte extensive de l'intestin grêle ou du côlon ; hospitalisations répétées ; altération importante de la qualité de vie ; facteurs pronostiques défavorables.

La stratégie actuelle tend à proposer plus précocement une biothérapie chez les patients ayant un risque élevé de progression structurale. Le but est de réduire l'inflammation avant l'apparition de sténoses irréversibles, de fistules ou de lésions intestinales permanentes. Dans la maladie fistulisante, l'infliximab constitue une option de référence. La prise en charge doit être multidisciplinaire et associer gastro-entérologue, chirurgien, radiologue et, si nécessaire, spécialiste de la nutrition et des maladies infectieuses. Les anti-TNF sont également utilisés en prévention de la récidive postopératoire chez les patients présentant un risque élevé. La surveillance repose alors sur la clinique, la calprotectine fécale, l'iléocoloscopie et éventuellement l'imagerie. 74

II.8.B. Rectocolite hémorragique

Dans la rectocolite hémorragique, les anti-TNF sont indiqués dans les formes modérées à sévères ne répondant pas suffisamment aux aminosalicylés, aux corticoïdes ou aux immunomodulateurs. Ils peuvent être proposés en cas de : corticodépendance ; corticorésistance ; activité endoscopique importante ; saignements persistants ; retentissement fonctionnel majeur ; hospitalisations répétées ; risque de colectomie ; échec ou intolérance d'un traitement conventionnel.

L'infliximab possède également une place importante dans la rectocolite hémorragique aiguë sévère hospitalisée après échec de la corticothérapie intraveineuse. Dans cette situation, la décision doit être prise rapidement et une chirurgie de sauvetage doit rester

disponible en cas d'absence de réponse. 74

II.8.C. Enfant

Chez l'enfant, l'objectif du traitement dépasse la simple amélioration des symptômes. Il comprend la restauration de la croissance, la normalisation de la nutrition, la cicatrisation muqueuse et la prévention des complications. L'infliximab et l'adalimumab sont les principaux anti-TNF utilisés en pédiatrie. Ils sont indiqués dans les formes sévères, fistulisantes, réfractaires ou associées à un retard de croissance. Les enfants peuvent présenter une clairance médicamenteuse plus élevée que les adultes. Le poids, l'albuminémie, l'activité inflammatoire et le taux résiduel doivent donc être pris en compte. 77

II.8.D. Grossesse

Chez une femme enceinte atteinte de MICI, le contrôle de l'inflammation est généralement prioritaire, car une poussée active peut augmenter le risque de prématurité, de retard de croissance fœtale et de complications obstétricales. Les données disponibles ne montrent pas d'augmentation importante des malformations congénitales avec l'infliximab ou l'adalimumab. L'arrêt du traitement doit être évité lorsqu'il expose à une rechute importante. La poursuite du traitement pendant la grossesse doit être décidée au cas par cas en fonction de l'activité de la maladie, du risque de rechute et de la date prévue de l'accouchement. Une coordination entre gastro-entérologue, obstétricien et pédiatre est recommandée.

II.8.E. Sujet âgé

Le sujet âgé présente un risque plus important d'infection grave, d'hospitalisation et de complications liées aux immunosuppresseurs. L'utilisation d'un anti-TNF doit donc être individualisée. Il faut évaluer : les comorbidités ; l'état nutritionnel ; le statut vaccinal ; les antécédents infectieux ; le risque de tuberculose ; les antécédents de cancer ; les traitements associés. Lorsque cela est possible, il peut être préférable d'éviter une association prolongée entre anti-TNF et thiopurine chez les patients âgés présentant un risque infectieux ou néoplasique élevé. 73

II.9. Schémas thérapeutiques

II.9.A. Infliximab

Le schéma standard de l'infliximab repose sur une induction à 5 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6, suivie d'un traitement d'entretien à 5 mg/kg toutes les 8 semaines. En cas de réponse insuffisante ou de perte de réponse, plusieurs stratégies sont possibles :

raccourcissement de l'intervalle ;

augmentation de la dose ;

association à un immunomodulateur ;

traitement d'une complication associée ;

changement de biothérapie.

Chez les patients présentant une forte charge inflammatoire, une hypoalbuminémie ou une rectocolite hémorragique sévère, une exposition insuffisante peut apparaître dès l'induction. Une intensification précoce peut alors être discutée. 78

II.9.B. Adalimumab

Le schéma habituel chez l'adulte est :

160 mg au jour 1 ;

80 mg au jour 15 ;

puis 40 mg toutes les deux semaines à partir du jour 29.

Chez certains patients, notamment en cas de perte de réponse, la fréquence peut être augmentée à 40 mg chaque semaine ou selon un autre schéma validé localement

. 79

II.9.C. Golimumab

Dans la rectocolite hémorragique, l'induction habituelle comprend :

200 mg à la semaine 0 ;

100 mg à la semaine 2.

L'entretien se poursuit habituellement par 50 ou 100 mg toutes les quatre semaines selon le poids du patient et les recommandations réglementaires.80

II.9.D Certolizumab pegol

Le schéma standard chez l'adulte atteint de maladie de Crohn est : Semaine 0 : 400 mg par voie sous-cutanée ; Semaine 2 : 400 mg par voie sous-cutanée ; Semaine 4 : 400 mg par voie sous-cutanée. Chaque dose de 400 mg correspond habituellement à deux injections

de 200 mg. L'entretien Chez les patients ayant obtenu une réponse clinique, le traitement d'entretien recommandé est : 400 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines. Cela correspond à deux injections de 200 mg toutes les quatre semaines. 81

II.9.E. Voies d'administration

L'infliximab est classiquement administré par voie intraveineuse. Cette modalité permet un contrôle médical de l'administration, mais impose des déplacements réguliers dans une structure de soins.

L'adalimumab et le golimumab sont administrés par voie sous-cutanée. Cette voie favorise l'autonomie du patient, mais nécessite une éducation à l'injection et une bonne observance. Dans certains pays, une formulation sous-cutanée de l'infliximab peut être proposée chez des patients stabilisés après une phase intraveineuse 81

II.9.F. Interaction avec d'autres médicaments

Aucune étude d'interactions avec d'autres médicaments n'a été conduite pour L'infliximab et le golimumab.
Humira a été étudié chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et de rhumatisme psoriasique prenant Humira en monothérapie et chez ceux prenant simultanément du méthotrexate. La formation d'anticorps était plus faible lorsque Humira était administré en même temps que du méthotrexate par comparaison avec son utilisation en monothérapie. L'administration d'Humira sans méthotrexate a entraîné une augmentation de la formation d'anticorps, une augmentation de la clairance et une réduction de l'efficacité de l'adalimumab.
L'association d'Humira et d'anakinra n'est pas recommandée.
L'association d'Humira et d'abatacept n'est pas recommandée**. 81**

II.9.G. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté pour L'infliximab . Des doses uniques allant jusqu'à 20 mg/kg ont été administrées sans effets toxiques.
Aucune toxicité liée à la dose n'a été observée dans les essais cliniques. La plus forte dose évaluée était constituée de doses répétées de 10 mg/kg en IV, ce qui représente 15 fois environ la dose recommandée pour L'adalimumab**. 81**

II.9.H Contre-indications

-Tuberculose ou autre infection sévère (sepsis, abcès, infections opportunistes).

-Insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA grade III/IV). 81
-Antécédents d'hypersensibilité à l'infliximab

II.9.H Grossesse et allaitement

Grossesse : aucune donnée sur les grossesses exposées n'est disponible. L'administration anti TNFα n'est pas recommandée pendant la grossesse. Il est fortement conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception appropriée pendant au moins 6 mois après le dernier traitement par anti TNFα.
Allaitement : Les femmes ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après le traitement par anti TNFα 81

II.10. Efficacité clinique et endoscopique

II.10.A. Essais randomisés

Les essais ACCENT ont démontré l'efficacité de l'infliximab dans la maladie de Crohn. Les patients répondeurs à l'induction qui recevaient un traitement d'entretien présentaient une probabilité plus importante de rester en rémission que ceux recevant un placebo. L'étude ACCENT II a particulièrement confirmé l'efficacité de l'infliximab dans les fistules de la maladie de Crohn.

Le traitement a augmenté la proportion de patients présentant une fermeture durable des fistules par rapport au placebo. Dans les études CLASSIC et CHARM, l'adalimumab a permis d'obtenir et de maintenir la rémission de la maladie de Crohn. Il a également réduit la dépendance aux corticoïdes et amélioré la qualité de vie.

Dans la rectocolite hémorragique, les essais ACT-1 et ACT-2 ont montré que l'infliximab était supérieur au placebo en termes de réponse clinique, de rémission et d'amélioration endoscopique. Les essais ULTRA ont démontré l'efficacité de l'adalimumab dans l'induction et le maintien de la rémission de la rectocolite hémorragique. Les taux de réponse sont généralement plus élevés chez les patients naïfs d'anti-TNF. Les études PURSUIT ont établi l'efficacité du golimumab dans la rectocolite hémorragique modérée à sévère. 83

II.10.B. Cicatrisation muqueuse

La cicatrisation muqueuse est devenue un objectif majeur du traitement. Elle est généralement évaluée par endoscopie à l'aide :

du score de Mayo dans la rectocolite hémorragique ;

du score SES-CD ou CDEIS dans la maladie de Crohn.

Une amélioration des symptômes ne signifie pas nécessairement que l'inflammation est contrôlée. Certains patients peuvent présenter une rémission clinique avec persistance de lésions endoscopiques.

La cicatrisation muqueuse est associée à une diminution du risque de rechute, d'hospitalisation et de chirurgie. Elle est donc intégrée dans les stratégies modernes de traitement ciblé. 82

II.10.C. Hospitalisations et chirurgie

Les anti-TNF peuvent réduire la fréquence des hospitalisations, la consommation de corticoïdes et le recours à la chirurgie chez certains patients. Toutefois, cet effet dépend de nombreux paramètres : sévérité initiale ; durée de la maladie ; présence de sténoses ou de fistules ; retard diagnostique ; observance ; accès aux soins ; délai d'instauration de la biothérapie

La biothérapie ne doit pas retarder une intervention chirurgicale nécessaire, notamment en cas d'occlusion, de perforation, d'abcès non contrôlé ou de colite aiguë sévère réfractaire. 82

II.11Perte de réponse et échecs

II.11.A. Échec primaire

L'échec primaire correspond à l'absence de réponse significative après la phase d'induction. Il peut refléter un mécanisme inflammatoire non dépendant du TNF, une sous-exposition médicamenteuse ou une cause non inflammatoire des symptômes.

Avant de conclure à l'inefficacité de l'anti-TNF, il faut rechercher :

- une infection digestive ;
- une infection à *Clostridioides difficile* ;
- une infection à CMV ;
- un abcès ;
- une sténose ;
- une fistule compliquée ;
- une mauvaise observance ;
- un syndrome de l'intestin irritable associé ;
- une complication biliaire ou pancréatique. 84

II.11.B. Échec secondaire

La perte de réponse secondaire survient après une amélioration initiale. Elle peut être clinique, biologique ou endoscopique.

Les symptômes évocateurs comprennent la réapparition de la diarrhée, des douleurs abdominales, du saignement rectal, de la fièvre ou des fistules. Une élévation de la CRP ou de la calprotectine peut précéder la rechute clinique.

Il est important de confirmer la reprise de l'inflammation avant d'intensifier le traitement. Les symptômes seuls ne suffisent pas toujours à distinguer une poussée inflammatoire d'un trouble fonctionnel. 84

II.11.C. Immunogénicité

L'immunogénicité correspond à la production d'anticorps dirigés contre le médicament. Elle peut entraîner : une neutralisation de l'anticorps thérapeutique ; une accélération de sa clairance ; une diminution de sa concentration résiduelle ; des réactions à la perfusion ; une perte de réponse. Le risque est plus marqué avec l'infliximab qu'avec les anticorps entièrement humains, mais il existe avec toutes les molécules. Les interruptions thérapeutiques, l'administration irrégulière, l'absence d'immunomodulateur, l'inflammation intense et l'hypoalbuminémie favorisent l'apparition d'anticorps anti-médicament. 85

II.11.D. Clairance accrue

La clairance médicamenteuse peut être accélérée chez les patients présentant : une hypoalbuminémie ; une CRP élevée ; une maladie muqueuse étendue ; des pertes digestives de protéines ; une masse corporelle élevée ; une forte charge inflammatoire. Cette situation est particulièrement importante dans les formes sévères de rectocolite hémorragique. Un taux résiduel bas sans anticorps anti-médicament suggère généralement une sous-exposition et peut justifier une intensification. 85

II.11.E. Échec pharmacodynamique

Lorsque la concentration de l'anti-TNF est adéquate mais que l'inflammation persiste, l'échec est probablement pharmacodynamique. Cela signifie que la maladie n'est plus suffisamment dépendante du TNF ou qu'une autre voie inflammatoire prédomine. Dans ce contexte, l'augmentation de la dose est souvent peu utile. Un changement de classe vers le vedolizumab,

l'ustekinumab, un inhibiteur de l'IL-23 ou une autre option adaptée doit être discuté

II.12.. Effets indésirables et Réactions au traitement

Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections ORL, les céphalées, la fatigue, les réactions cutanées, les réactions au site d'injection et les élévations des enzymes hépatiques.

Les réactions liées à la perfusion sont principalement observées avec l'infliximab. Elles peuvent comprendre une rougeur, un prurit, une fièvre, une dyspnée, une hypotension ou une douleur thoracique. Les réactions sévères, notamment l'anaphylaxie, sont rares mais nécessitent l'arrêt immédiat de la perfusion et une prise en charge urgente. 86

II.12.A. Réactions à l'infliximab

On différentie deux types de réactions à l'infliximab selon leur délai de survenue par rapport
à la perfusion :
– Les réactions d'hypersensibilité immédiate surviennent pendant ou au décours proche de la perfusion habituellement dès les premières minutes de début de la perfusion.
– Les réactions d'hypersensibilité retardée arbitrairement apparaissent au moins 24-48 heuresaprès. Elles surviennent en pratique dans un délai de 1 à 14 jours après la perfusion. Les symptômes sont ceux d'une maladie sérique et associent de la fièvre, des arthralgies, des myalgies et parfois un rash. 87

II.12.B. Réactions à l'adalimumab

Des réactions locales au point d'injection sont observées chez 15 % des malades traités par adalimumab. Il s'agit le plus souvent d'une douleur et/ou prurit au site de l'injection, parfois d'une rougeur. Ces manifestations sont de courte durée, le plus souvent légères et ne nécessitent pas l'interruption du traitement. 87

II.12.C. Infections opportunistes

Le blocage du TNF-α peut favoriser certaines infections opportunistes. Les principales sont :

- tuberculose ;
- infections fongiques invasives ;
- listériose ;
- infections à pneumocoque ;

zona ;

infections sévères à bactéries intracellulaires ;

réactivation de l'hépatite B ;

infections à CMV dans les formes sévères de RCH.

Le risque est augmenté chez les patients recevant simultanément des corticoïdes, des thiopurines ou plusieurs immunosuppresseurs. 86

II.12.D. Tuberculose

Le TNF-α participe au maintien du granulome tuberculeux. Son inhibition peut provoquer la réactivation d'une tuberculose latente. Dans les pays où la prévalence de la tuberculose est élevée, le dépistage doit être particulièrement rigoureux. L'apparition d'une fièvre persistante, d'une toux chronique, de sueurs nocturnes, d'un amaigrissement ou d'adénopathies doit conduire à interrompre temporairement le traitement et à réaliser un bilan spécialisé. 87

II.12E Risque de maladies inflammatoires et Manifestations articulaires paradoxales induites par les anti-TNF

Manifestations dermatologiques paradoxales :

-20 % des malades développent des lésions dermatologiques sous anti-TNF.

- des infections cutanées opportunistes (candidose, réactivation HSV ou VZV, etc.,) et des vascularites, des éruptions eczématiformes et/ou psoriasiformes ont été observées.

Manifestations auto-immunes :

Plusieurs études ont déjà montré par le passé que les malades traités par anti-TNF développaient des auto-anticorps, en particulier des anticorps antinucléaires (AAN) et des anti-DNA. La survenue de ces anticorps est habituellement asymptomatique et n'est pas chez ces patients, une raison d'arrêt du traitement anti-TNF. La survenue de manifestations articulaires isolées voire d'un véritable lupus induit est en revanche rare et pose par contre le problème du maintien du traitement par anti-TNF.

Manifestations articulaires :

Comme les lésions dermatologiques induites, des cas de rhumatismes paradoxaux ont étérécemment décrits sous anti-TNF. A l'inverse des rhumatismes inflammatoires associés aux MICI qui

répondent favorablement aux anti-TNF, il s'agit ici de manifestations qui apparaissent sous traitement. 88

II.12.F Manifestations neurologiques

Plusieurs cas d'aggravation ou d'apparition des maladies démyélinisantes, au premier rang desquelles la sclérose en plaques, ont été signalés chez des malades recevant des anti-TNF. 88

II.12.G Risque carcinologique

Le risque oncologique doit être interprété en tenant compte de la MICI elle-même, de l'inflammation chronique, de l'âge et des traitements associés. Les données actuelles suggèrent que le risque absolu de lymphome sous anti-TNF reste faible, mais qu'il peut être plus élevé chez les patients recevant une thiopurine, particulièrement en association prolongée avec un anti-TNF. Les patients doivent bénéficier d'une photoprotection, d'un examen cutané régulier et des dépistages recommandés pour leur âge et leur sexe. Chez les femmes, le dépistage du cancer du col utérin doit être rigoureux, notamment en cas d'exposition au papillomavirus. 87

II.12.H. Surveillance

La surveillance doit associer :

- examen clinique régulier ;
- NFS ;
- CRP ;
- bilan hépatique ;
- albuminémie ;
- calprotectine fécale ;
- recherche d'infections ;
- contrôle de l'adhésion ;
- endoscopie selon les objectifs thérapeutiques ;
- taux résiduel et anticorps anti-médicament dans les situations indiquées88

II.13. Optimisation thérapeutique

II.13.A. Compothérapie (Association aux immunosuppresseurs)

L'association d'un anti-TNF à l'azathioprine ou à la 6-mercaptopurine peut améliorer l'efficacité, surtout chez les patients naïfs de

biothérapie et d'immunomodulateur. L'étude SONIC a montré que l'association infliximab-azathioprine était plus efficace que l'infliximab seul chez certains patients atteints de maladie de Crohn. L'association réduit également la formation d'anticorps anti-infliximab. Cependant, elle expose à davantage d'effets indésirables, notamment des infections et des lymphomes. La poursuite de l'immunomodulateur doit être réévaluée périodiquement selon l'âge, la durée de la rémission, les concentrations du médicament et le risque individuel. 89

II.13.B. Intensification

L'intensification doit être envisagée lorsqu'une perte de réponse est confirmée et que le bilan pharmacologique montre une exposition insuffisante

Pour l'infliximab, elle peut consister à raccourcir l'intervalle entre les perfusions ou à augmenter la dose. Pour l'adalimumab, elle peut consister à passer d'une injection toutes les deux semaines à une injection hebdomadaire. L'intensification doit être accompagnée d'une réévaluation objective de la maladie. Une absence d'amélioration malgré un taux thérapeutique adéquat doit faire rechercher un mécanisme non dépendant du TNF. 89

II.13.C. Switch intra-classe

Le switch intra-classe consiste à remplacer un anti-TNF par un autre anti-TNF. Il peut être utile en cas :

- de réaction à la perfusion ;
- d'anticorps anti-médicament ;
- de perte de réponse immunogène ;
- d'intolérance ;
- de problème d'administration.

Il est généralement plus efficace lorsque l'échec du premier anti-TNF est pharmacocinétique. En cas d'échec primaire malgré une exposition correcte, la probabilité de succès du deuxième anti-TNF est plus faible. 89

II.13.D. Switch inter-classe

Le changement de classe est privilégié en cas d'échec pharmacodynamique, d'intolérance sévère ou d'échec de plusieurs anti-TNF.Les possibilités comprennent :

- vedolizumab ;

ustekinumab ;

inhibiteurs de l'IL-23 ;

inhibiteurs de JAK dans certaines formes de RCH ;

autres traitements ciblés selon la situation clinique.

La décision doit tenir compte du phénotype de la MICI, des comorbidités, du risque infectieux, de l'exposition aux traitements précédents et des préférences du patient. 89

II.13.E. Monitoring thérapeutique

Le monitoring thérapeutique mesure le taux résiduel de l'anti-TNF et la présence éventuelle d'anticorps anti-médicament.
Il peut être :

réactif, en cas de perte de réponse ;

proactif, à des moments définis du traitement.

Un taux bas sans anticorps évoque plutôt une clairance accrue et peut conduire à une augmentation de dose. Un taux bas associé à des anticorps élevés suggère une immunogénicité et peut conduire à un changement de molécule ou à l'ajout d'un immunomodulateur.
Un taux adéquat avec persistance de l'inflammation suggère un échec pharmacodynamique et justifie généralement un changement de classe.90

II.14Traitement chirurgical :

Près de 70 % des patients qui souffrent de la maladie de Crohn et 40 % de ceux qui sont atteints de colite ulcéreuse devront subir une chirurgie à un moment ou à un autre de leur vie. La chirurgie ne doit pas être considérée comme le dernier recours dans le traitement d'une MICI, ni comme l'échec du traitement. En réalité, la chirurgie constitue une autre forme de traitement dans la prise en
charge d'une maladie de Crohn et d'une colite ulcéreuse. La chirurgie devient nécessaire lorsque les médicaments ne sont plus efficaces (maladie réfractaire
aux médicaments) et lorsque surviennent des complications telles que des fistules, des abcès, des cicatrices ou un rétrécissement de l'intestin ou si une dysplasie (cellules précancéreuses) ou un cancer du côlon est détecté.
Plusieurs circonstances peuvent conduire à envisager une opération chez un patient atteint d'une MICI, notamment lorsque :
• une complication survient,
• le traitement médicamenteux est inefficace, surtout s'il s'agit d'une forme sévère de la maladie,

• le traitement est insuffisamment efficace et ne permet pas d'éviter un retentissement important de la maladie sur l'état général et sur la qualité de vie,
• des doses importantes de médicaments étant nécessaires pour contrôler la maladie, elles entraînent des effets secondaires gênants.
Le type de chirurgie pour la maladie de Crohn et la RCH est différent, et les indications le sont également :
- sur la RCH, un traitement chirurgical permet seul une guérison définitive de la maladie en ôtant le colon.
But de la chirurgie : réaliser une colectomie totale, c'est-à-dire de retirer la totalité du colon.
- sur la MC, un traitement chirurgical ne permet pas une guérison définitive mais permet de retirer une partie malade et d'être alors en rémission, mais attention être en rémission ne signifie pas malheureusement être guéri, mais cela signifie qu'il faut mettre toutes les chances de son côté pour que la maladie ne revienne pas.

Les complications relèvent d'un traitement chirurgical :

Il est fait appel au chirurgien, principalement dans les circonstances suivantes :
• traiter certaines lésions ulcérées : les ulcérations exposent en effet à diverses complications
- perforations, obstructions intestinales, hémorragies -, mais ces ulcérations cèdent souvent facilement au traitement médical ; si bien que le chirurgien n'intervient que dans 20% des cas environ,
• en cas d'hémorragie grave ou de colectasie (dilatation brutale et importante du côlon). La chirurgie en urgence s'impose alors,
• traitement de la plupart des fistules (communication entre deux organes intra abdominaux) et surtout des abcès.
• intervenir sur les rétrécissements intestinaux (sténoses) souvent présents dans la maladie de Crohn. La décision opératoire est prise si des douleurs abdominales ou un risque potentiel d'occlusion existent. Deux techniques chirurgicales sont possibles. La résection du segment lésé est proposée si les sténoses ne sont pas trop étendues. A l'inverse, la technique conservatrice, qui
permet de laisser la zone malade en place est préférable lorsque les rétrécissements sont nombreux et dispersés. Le chirurgien élargit alors le diamètre de l'intestin, grâce à des incisions ou en le calibrant par un procédé mécanique.
• Dans certains cas, le rétrécissement peut être atteint par un endoscope. La dilatation (dilatation endoscopique) sera alors effectuée à l'aide d'un ballonnet gonflable sans qu'il soit nécessaire de pratiquer une intervention chirurgicale.

II.15. Données disponibles en Algérie et au Maghreb

Les données sur l'utilisation des anti-TNF en Algérie et au Maghreb sont moins nombreuses que celles provenant d'Europe ou d'Amérique du Nord. Elles sont principalement issues de cohortes hospitalières, d'études rétrospectives et de registres régionaux. Les difficultés rencontrées dans la région concernent le coût des biothérapies, la disponibilité des biosimilaires, l'accès irrégulier au dosage des taux résiduels, la disponibilité de la calprotectine fécale et la nécessité d'un dépistage renforcé de la tuberculose. La tuberculose digestive peut également poser un problème diagnostique, car elle peut simuler une maladie de Crohn. Avant l'introduction d'un anti-TNF, il est donc indispensable de rechercher les arguments cliniques, radiologiques, endoscopiques et microbiologiques en faveur d'une infection tuberculeuse. Les données de la cohorte HARIR, portant sur des patients de la région Moyen-Orient et Afrique du Nord, montrent que l'infliximab est utilisé en pratique réelle dans la maladie de Crohn et qu'une réponse clinique peut être obtenue chez une proportion importante de patients. Toutefois, l'interprétation est limitée par l'hétérogénéité des populations, la diversité des systèmes de soins et l'absence de données endoscopiques uniformes.

Les biosimilaires constituent une solution potentielle pour améliorer l'accès au traitement. Les données récentes suggèrent qu'ils présentent une efficacité, une sécurité et une immunogénicité comparables aux médicaments de référence. Le changement du princeps vers un biosimilaire semble également acceptable chez les patients stabilisés, à condition d'assurer une information claire et une pharmacovigilance rigoureuse. Les priorités pour l'Algérie et le Maghreb sont : création de registres nationaux des MICI ; harmonisation des protocoles de dépistage infectieux ; développement de centres de référence ; amélioration de l'accès à l'endoscopie et à l'imagerie ; disponibilité des dosages pharmacologiques ; suivi des biosimilaires ; production de données médico-économiques locales ; formation continue des gastro-entérologues. 91

II.16Accompagnement des patients

Une MICI est compatible avec une vie quasi normale, il faut néanmoins une prise régulière des médicaments et un contrôle régulier de la maladie pour diminuer le risque de complications.

1. Conseils diététiques

Aucun interdit alimentaire ne doit être proposé car aucun aliment ne peut être considéré comme responsable de la RCH ou de la MC.
En cas de corticothérapie il faut inviter le patient à supprimer le sel inutile, limiter l'apport en glucides et graisses et favoriser les protides. Conseiller une supplémentation en calcium et
vitamine D. Lors des poussées, il est conseillé de réduire ou supprimer l'apport en fibres en diminuant la consommation de fruits et légumes. On réduit ou on supprime également les produits riches en lactose et on privilégie les produits fermentés (yaourts, fromages). En phase de rémission, tout régime alimentaire particulier est inutile : il faut conserver un état nutritionnel normal.

2. Vie personnelle et professionnelle

Aucune restriction dans la vie courante n'est justifiée en ce qui concerne les loisirs, sports. Il en est de même dans la vie professionnelle.

3. Automédication

Le patient peut utiliser des antispasmodiques comme le phloroglucinol (Spasfon*) en cas de douleurs digestives. Il est fortement déconseillé d'utiliser des AINS qui peuvent être responsables d'une rechute, en particulier dans la maladie de Crohn.

4. Grossesse

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

5. Contraception

La pilule n'est pas contre indiquée, il est néanmoins préférable de choisir une
pilule faiblement dosée en œstrogènes en cas de tabagisme 75

PARTIE PRATIQUE

I. Objectifs de l'étude :

Objectif général :

Évaluer l'efficacité des anti-TNFα chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) suivis dans le service de gastro-entérologie du CHU d'Annaba.

Objectifs spécifiques :

Décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques et endoscopiques des patients atteints de MICI traités par anti-TNFα.

Décrire les modalités thérapeutiques des anti-TNFα (molécule utilisée, schéma d'induction et traitement d'entretien).

Évaluer la réponse au traitement anti-TNFα, notamment en termes de rémission clinique, de diminution des poussées et des hospitalisations, ainsi que d'amélioration des paramètres biologiques et endoscopiques lorsqu'ils sont disponibles.

Évaluer la tolérance des anti-TNFα en analysant la fréquence, la nature et la prise en charge des effets indésirables.

Comparer l'efficacité des différentes molécules anti-TNFα utilisées (infliximab, adalimumab et golimumab).

I. Matériel et méthodes :

1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, descriptive et analytique, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité des anti-TNFα chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), suivis au service de gastro-entérologie du CHU d'Annaba.

2. Cadre de l'étude :

L'étude a été réalisée au sein du service de gastro-entérologie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) d'Annaba. La période d'étude s'étend de janvier 2024 au décembre 2025.

3. Population étudiée :

La population étudiée est constituée des patients atteints de MICI ayant reçu un traitement par anti-TNFα et suivis dans le service de gastro-entérologie du CHU d'Annaba pendant la période d'étude.

4. Critères d'inclusion :

Patients atteints d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique.

Diagnostic confirmé sur des critères cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques et/ou radiologiques.

Patients ayant reçu au moins un traitement par anti-TNFα (infliximab, adalimumab ou golimumab).

Patients ayant bénéficié d'un suivi après l'instauration du traitement.

Dossiers médicaux exploitables contenant les informations nécessaires à l'étude.

5. Critères d'exclusion :

Dossiers médicaux incomplets.

Patients n'ayant jamais reçu d'anti-TNFα.

Patients perdus de vue avant l'évaluation de la réponse au traitement.

Diagnostic de MICI non confirmé.

6. Recueil des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients à l'aide d'une fiche technique préétablie.

Certaines difficultés ont été rencontrées, notamment :

des dossiers incomplets ;

des dossiers non retrouvés, manquants au niveau des archives ;

des imprécisions concernant l'évolution, le traitement et ses complications.

7. Variables étudiées :

Les variables recueillies pour chaque patient ont été regroupées en cinq grands axes :

Données sociodémographiques: type de MICI (maladie de Crohn / RCUH), âge au diagnostic, sexe, origine géographique.

Données cliniques : antécédents médicaux, antécédents chirurgicaux, statut tabagique, antécédents familiaux de MICI, facteurs favorisants ou déclenchants.

Caractéristiques de la MICI : localisation selon la classification de Montréal, phénotype (inflammatoire, sténosant, fistulisant, mixte), manifestations extra-digestives, lésions ano-périnéales (LAP), complications (sténose, fistule, abcès).

Modalités thérapeutiques : traitements antérieurs (5-ASA, corticoïdes, azathioprine/Imurel), molécule d'anti-TNFα instaurée, indication de la biothérapie selon le type de MICI, date de début du traitement.

Réponse thérapeutique et tolérance : amélioration clinique, biologique et radio-endoscopique ; effets indésirables (cutanés, hématologiques, articulaires, infectieux) ; non-réponse primaire et secondaire ; recours à l'optimisation thérapeutique et ses critères ; délai avant le premier échec ; évolution finale (rémission, poussée, décès).

8. Analyse statistique :

La saisie et l'analyse descriptive des données (calcul des effectifs, pourcentages, moyennes, médianes et extrêmes) ont été réalisées sur tableur Microsoft Excel, également utilisé pour la construction des tableaux et des graphiques présentés dans ce travail.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs (n) et pourcentages (%), et les variables quantitatives en moyenne ± écart-type ou en médiane et extrêmes, selon la distribution de la variable. Pour les principales comparaisons entre sous-groupes déjà présentées dans le texte (maladie de Crohn versus RCUH ; hommes versus femmes), les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test du Chi² de Pearson lorsque les effectifs théoriques attendus le permettaient, et par le test exact de Fisher lorsque l'effectif théorique attendu dans au moins une cellule du tableau de contingence était inférieur à 5, ce qui est fréquemment le cas dans notre série compte tenu de la taille de l'échantillon (n = 70) et de la faible proportion de patients atteints de RCUH (n = 12). Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$.

I. Résultats :

Entre janvier 2024 et décembre 2025, 70 patients atteints de MICI ont été traités par biothérapie anti-TNFα ; il s'agit de 58 patients atteints de maladie de Crohn (MC) et de 12 patients atteints de rectocolite hémorragique (RCUH).

A. Données épidémiologiques :

1. Type de MICI :

Sur les 70 patients inclus dans notre étude rétrospective, la maladie de Crohn (MC) représente la forme largement prédominante avec 58 cas, soit 82,9 % de l'effectif, contre 12 cas de rectocolite hémorragique (RCUH), soit 17,1 %.

Type de MICI	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Maladie de Crohn (MC)	58	82,9 %
Rectocolite hémorragique (RCUH)	12	17,1 %
Total	70	100 %

Tableau 1. Répartition des patients selon le type de MICI.

2. Âge au diagnostic :

L'âge au moment du diagnostic est plus jeune pour la MC, avec une moyenne de 30 ans (médiane 29 ans, extrêmes 14–54 ans), et 27 ans pour la RCUH (médiane 26 ans, extrêmes 15–40 ans).

Tranche d'âge au diagnostic	Effectif (n)	Pourcentage (%)
10 - 19 ans	17	24,3 %
20 - 29 ans	18	25,7 %
30 - 39 ans	23	32,9 %
40 - 49 ans	8	11,4 %
50 - 59 ans	4	5,7 %
Total	70	100,0 %

Tableau 2. Répartition des patients selon l'âge au diagnostic (n = 70).

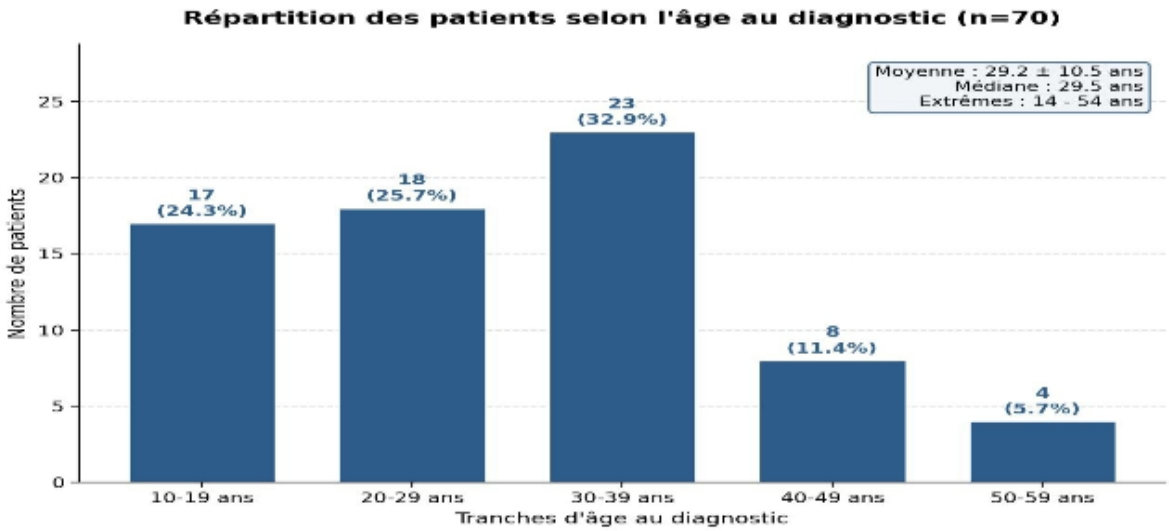


Figure 1. Répartition des patients selon l'âge au diagnostic.

3. Sexe :

Notre série montre une nette prédominance féminine, avec 67,1 % de femmes contre 32,9 % d'hommes, soit un sex-ratio F/H de 2,04 (environ deux femmes pour un homme).

Tableau 3. Répartition des patients selon le sexe (n = 70).

Sexe	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Femmes	47	67,1 %
Hommes	23	32,9 %
Total	70	100 %

4. Répartition de la maladie en fonction du sexe :

La prédominance féminine se retrouve dans les deux types de MICI : 65,5 % de femmes parmi les patients atteints de MC et 75,0 % parmi les patients atteints de RCUH. Cette différence n'est pas statistiquement significative (test exact de Fisher, p = 0,74 ; effectif théorique attendu minimal de 3,94 dans la cellule RCUH, soit < 5, justifiant le recours à ce test plutôt qu'au Chi²).

Tableau 4. Répartition du diagnostic (MC / RCUH) selon le sexe (n = 70).

Diagnostic	Femmes n (%)	Hommes n (%)	Total
Maladie de Crohn (MC)	38 (65,5 %)	20 (34,5 %)	58
RCUH	9 (75,0 %)	3 (25,0 %)	12
Total	47 (67,1 %)	23 (32,9 %)	70

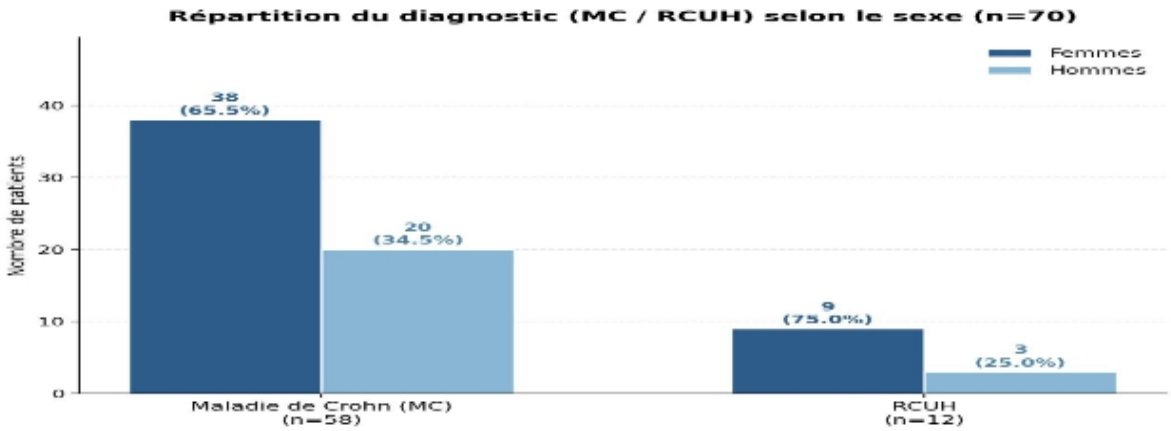


Figure 2. Répartition du diagnostic (MC / RCUH) selon le sexe.

5. Répartition selon la région géographique :

La grande majorité des patients (80,0 %) est originaire d'Annaba ; les deux autres wilayas représentées sont El Taref (17,1 %) et Guelma (2,9 %).

Origine géographique	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Annaba	56	80,0 %
El Taref	12	17,1 %
Guelma	2	2,9 %
Total	70	100,0 %

Tableau 5. Répartition des patients selon l'origine géographique (n = 70).

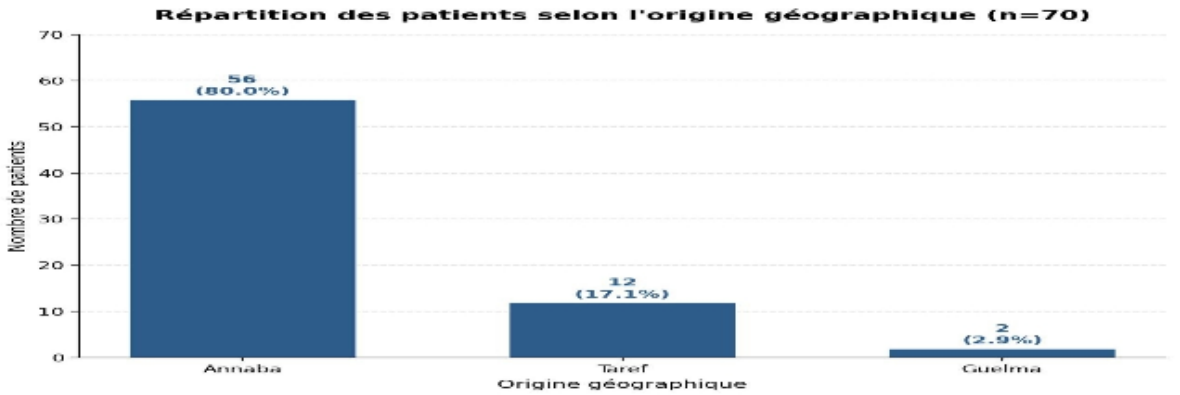


Figure 3. Répartition des patients selon l'origine géographique.

B. Données cliniques :

1. Antécédents médicaux :

Sur les 70 patients de la série, 50 patients (71,4 %) n'ont aucun antécédent médical notable, tandis que 20 patients (28,6 %) présentent au moins une comorbidité, dont 2 patients cumulant plusieurs antécédents (d'où un total de 23 mentions pour 20 patients concernés).

Antécédent médical	Effectif (n)	Pourcentage*
Aucun antécédent médical	50	71,4 %
Diabète	8	11,4 %
Hypothyroïdie	5	7,1 %
Asthme	3	4,3 %
Ulcère gastroduodénal (UGD)	2	2,9 %
Abcès du psoas	1	1,4 %
Psoriasis	1	1,4 %
Polyarthrite rhumatoïde	1	1,4 %
Tuberculose pulmonaire	1	1,4 %
HTA	1	1,4 %

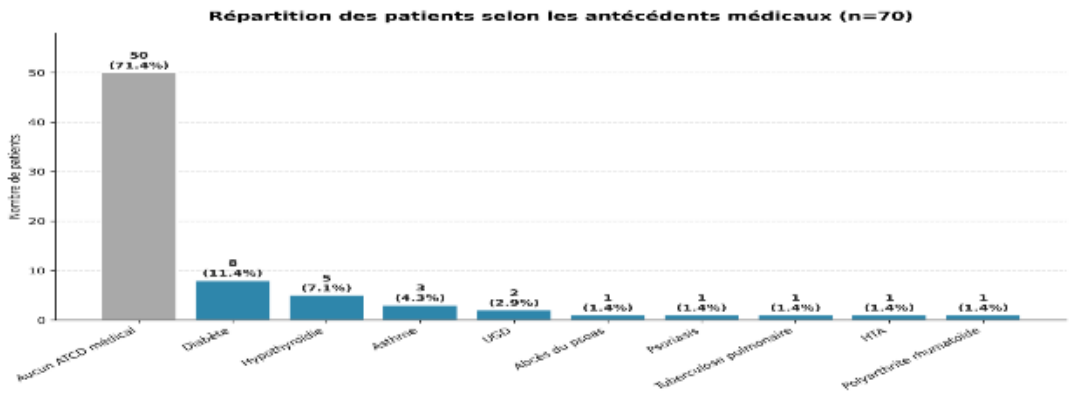


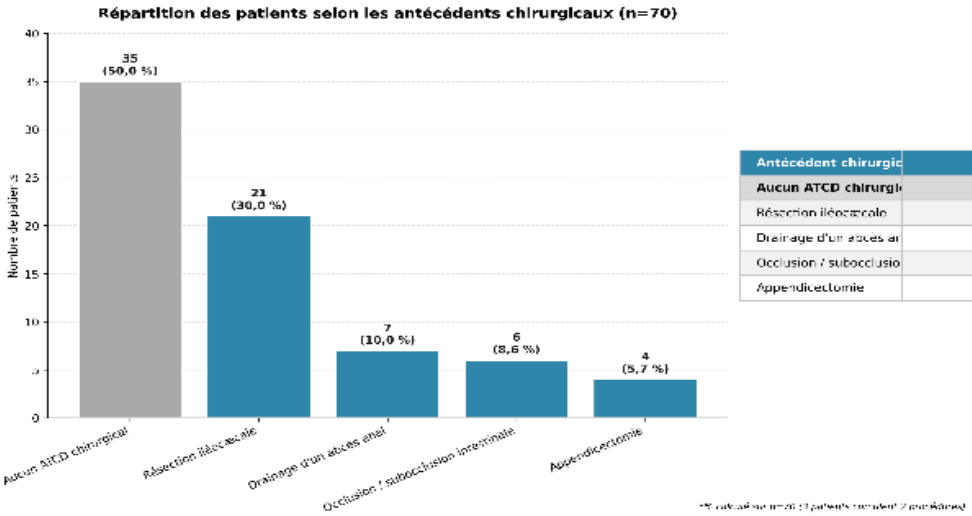
Figure 4. Répartition des patients en fonction des antécédents médicaux.

2. Antécédents chirurgicaux :

Sur les 70 patients, 35 (50 %) ont été opérés au moins une fois avant ou en lien avec leur MICI (3 patients ayant subi 2 procédures différentes, soit 38 mentions au total). La résection iléocæcale est l'intervention la plus fréquente (21 mentions, 30 %).

Tableau 7. Répartition des patients en fonction des antécédents chirurgicaux

Antécédent chirurgical	n	%*
Aucun antécédent chirurgical	35	50,0 %
Résection iléocæcale	21	30,0 %
Drainage d'un abcès anal	7	10,0 %
Occlusion / subocclusion intestinale	6	8,6 %
Appendicectomie	4	5,7 %



Antécédent chirurgic	n	%*
Aucun ATCD chirurgi	**35**	**50,0 %**
Résection iléocaecale	21	30,0 %
Drainage d'un abcès ar	7	10,0 %
Occlusion / subocclusio	6	8,6 %
Appendicectomie	4	5,7 %

Figure 5. Répartition des patients en fonction des antécédents chirurgicaux.

3. Statut tabagique :

On dénombre 21 patients (30 %) fumeurs (actifs ou sevrés) et 49 patients (70 %) non-fumeurs.

4. Antécédents familiaux de MICI :

Sur les 70 patients de la série, 14 (20 %) rapportent un antécédent familial de MICI, contre 56 (80 %) sans histoire familiale connue.

Tableau 8. Répartition des patients selon les antécédents familiaux de MICI

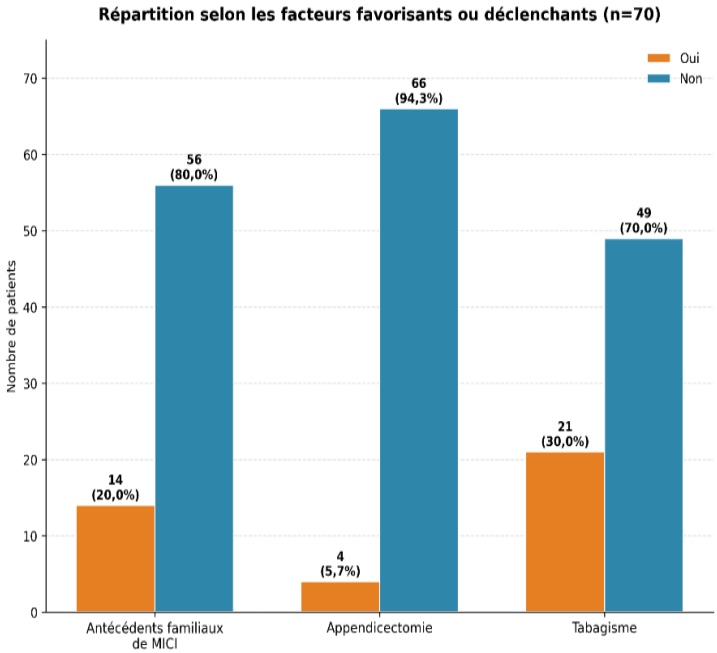
Antécédent familial de MICI	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Oui	14	20,0 %
Non	56	80,0 %
Total	70	100 %

5. Facteurs favorisants :

Parmi les trois facteurs étudiés : 21 patients (30 %) ont un antécédent de tabagisme, 14 patients (20 %) ont des antécédents familiaux de MICI, et 4 patients (5,7 %) ont un antécédent d'appendicectomie.

Tableau 9. Répartition des patients selon les facteurs favorisants

Facteur	Oui n (%)	Non n (%)
Antécédents familiaux de MICI	14 (20,0 %)	56 (80,0 %)
Appendicectomie	4 (5,7 %)	66 (94,3 %)
Tabagisme	21 (30,0 %)	49 (70,0 %)



Facteur	Oui n (%)	Non n (%)
ATCD familiaux de MICI	14 (20,0 %)	56 (80,0 %)
Appendicectomie	4 (5,7 %)	66 (94,3 %)
Tabagisme	21 (30,0 %)	49 (70,0 %)

Figure 6. Répartition des patients selon les facteurs favorisants.

C. Caractéristiques de la MICI :

1. Localisation :

Sur 70 patients, la localisation iléocolique (L3) est la plus fréquente, retrouvée chez 28 patients (40 %), suivie de la localisation iléale (L1) chez 15 patients (21,4 %), de la localisation périnéale (L4) chez 8 patients (11,4 %) et de la localisation colique (L2) chez 7 patients (10 %). Ces quatre localisations concernent l'ensemble des 58 patients atteints de maladie de Crohn. Pour la RCUH (n = 12), la colite gauche (E2) est la forme la plus fréquente (5 patients, 7,1 % de l'effectif total), suivie de la rectite (E1) (4 patients, 5,7 %) et de la pancolite (E3) (3 patients, 4,3 %).

Tableau 10. Répartition topographique des lésions chez les patients avec la classification de Montréal.

Localisation	Type	Classification de Montréal	n (%)
Iléocolique	MC	L3	28 (40,0 %)
Iléale	MC	L1	15 (21,4 %)
Périnéale	MC	L4	8 (11,4 %)
Colique	MC	L2	7 (10,0 %)
Colite gauche	RCUH	E2	5 (7,1 %)
Rectite	RCUH	E1	4 (5,7 %)
Pancolite	RCUH	E3	3 (4,3 %)

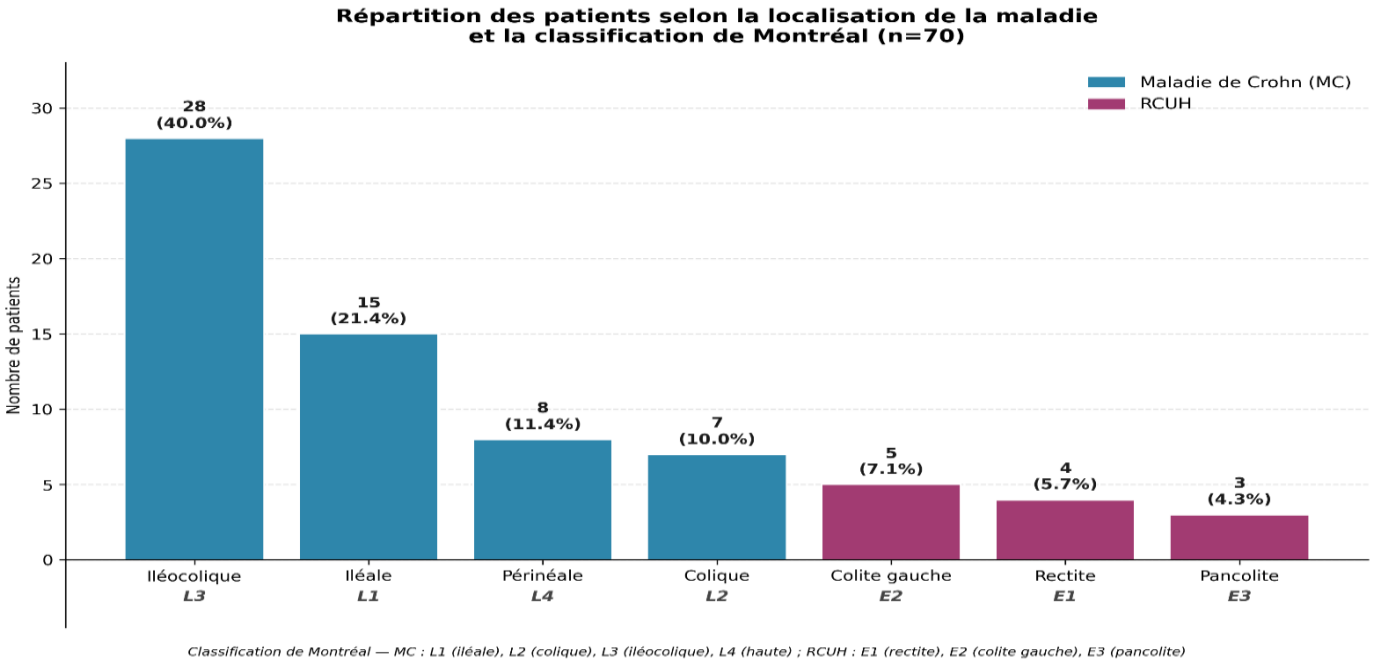


Figure 7. Répartition topographique des lésions selon la classification de Montréal.

2. Phénotype de la MICI :

Sur l'ensemble de la cohorte (n = 70), le phénotype inflammatoire est le plus représenté avec 23 patients (32,9 %), suivi du phénotype sténosant (20 patients, 28,6 %), du phénotype mixte (association sténose et fistule, 17 patients, 24,3 %) et enfin du phénotype fistulisant pur (10 patients, 14,3 %).

Tableau 11. Répartition des patients selon le phénotype de la MICI (n = 70).

Phénotype	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Inflammatoire	23	32,9 %
Sténosant	20	28,6 %
Mixte	17	24,3 %
Fistulisant	10	14,3 %
Total	70	100,0 %

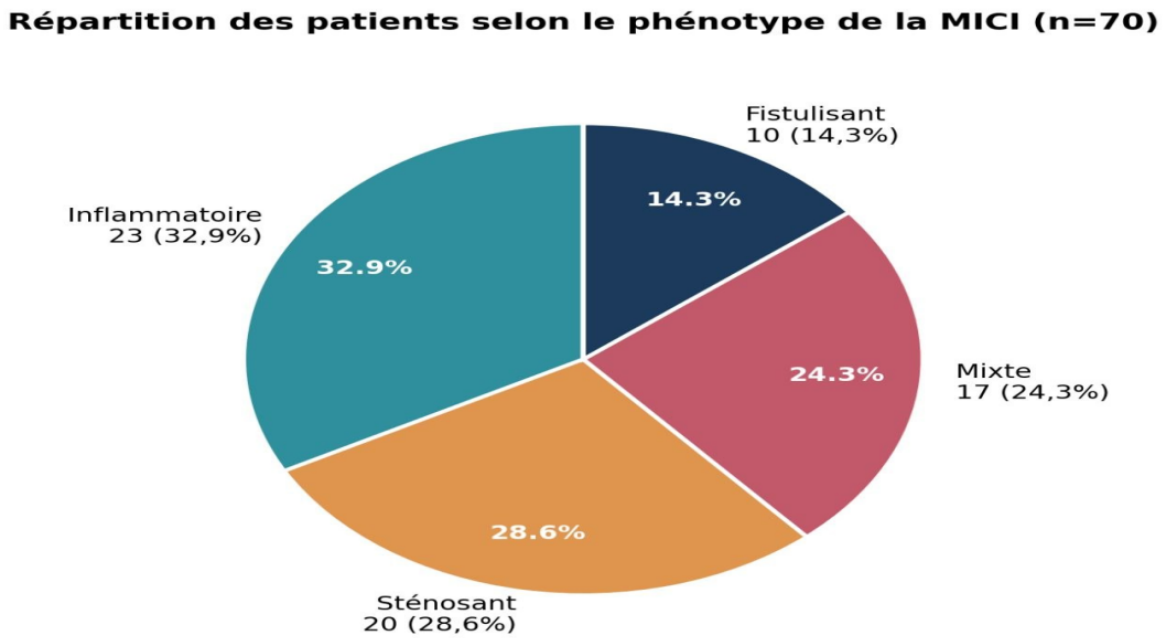


Figure 8. Répartition des patients selon le phénotype de la MICI.

3. Manifestations extra-digestives :

Sur les 70 patients de notre étude, 30 patients (43,5 %) présentent au moins une manifestation extra-digestive au cours de l'évolution de leur MICI, tandis que 39 patients (56,5 %) n'en présentent aucune. Parmi les 30 patients concernés, l'atteinte articulaire est la plus fréquente (13 cas, 43,3 % des patients avec manifestation, soit 18,6 % de la cohorte totale), suivie de l'atteinte cutanée (10 cas, 33,3 %), puis de l'atteinte ophtalmique (7 cas, 23,3 %). L'atteinte hépatobiliaire reste anecdotique dans notre série (1 seul cas, 3,3 %).

Type de manifestation	Effectif (n)	% patients concernés (n = 30)	% cohorte totale (n = 70)
Articulaire	13	43,3 %	18,6 %
Cutanée	10	33,3 %	14,3 %
Ophtalmique	7	23,3 %	10,0 %
Hépatobiliaire	1	3,3 %	1,4 %

Tableau 12. Répartition des patients selon les manifestations extra-digestives.

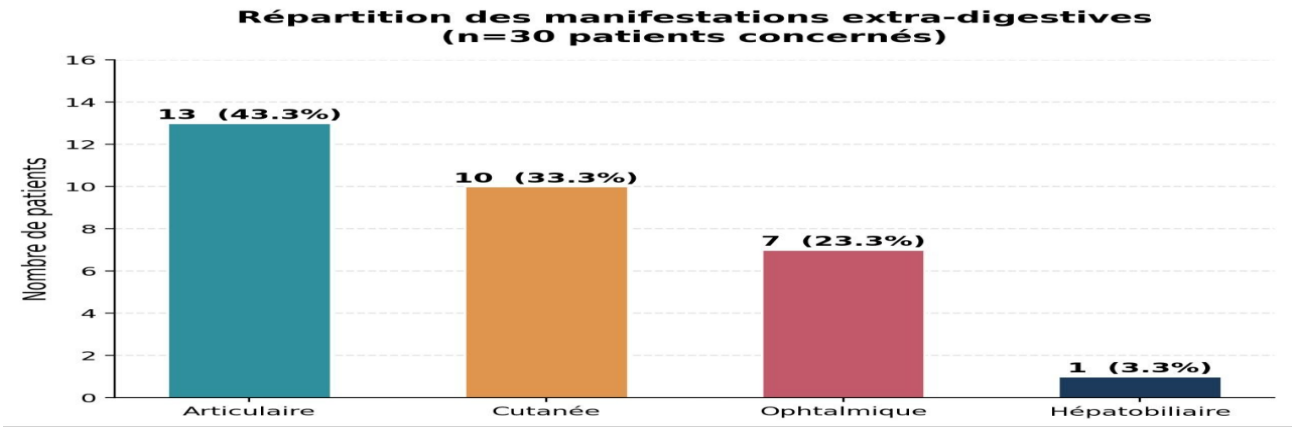


Figure 9. Répartition des patients selon les manifestations extra-digestives.

4. Manifestations ano-périnéales :

Dans notre série, près d'un tiers des patients (31,4 %, soit 22 patients) présente des lésions ano-périnéales (LAP). Par type de MICI, ces lésions concernent 19/58 patients atteints de MC (32,8 %) contre 3/12 patients atteints de RCUH (25 %).

Tableau 13. Répartition des patients selon les manifestations ano-périnéales

LAP	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Oui	22	31,4 %
Non	48	68,6 %
Total	70	100,0 %

5. Complications :

Sur les 70 patients de la cohorte, 50 (71,4 %) ont présenté au moins une complication au cours de l'évolution de leur MICI, ce qui reflète une population globalement évoluée et confirme, en cohérence avec la répartition phénotypique déjà analysée, la fréquence élevée des formes compliquées (sténosantes, fistulisantes, mixtes) dans notre série.

Tableau 14. Répartition des patients selon les complications (n = 50 patients avec complication).

Complication	Effectif (n)	% patients concernés (n = 50)	% cohorte totale (n = 70)
Sténose	38	76,0 %	54,3 %
Fistule	29	58,0 %	41,4 %
Abcès	5	10,0 %	7,1 %

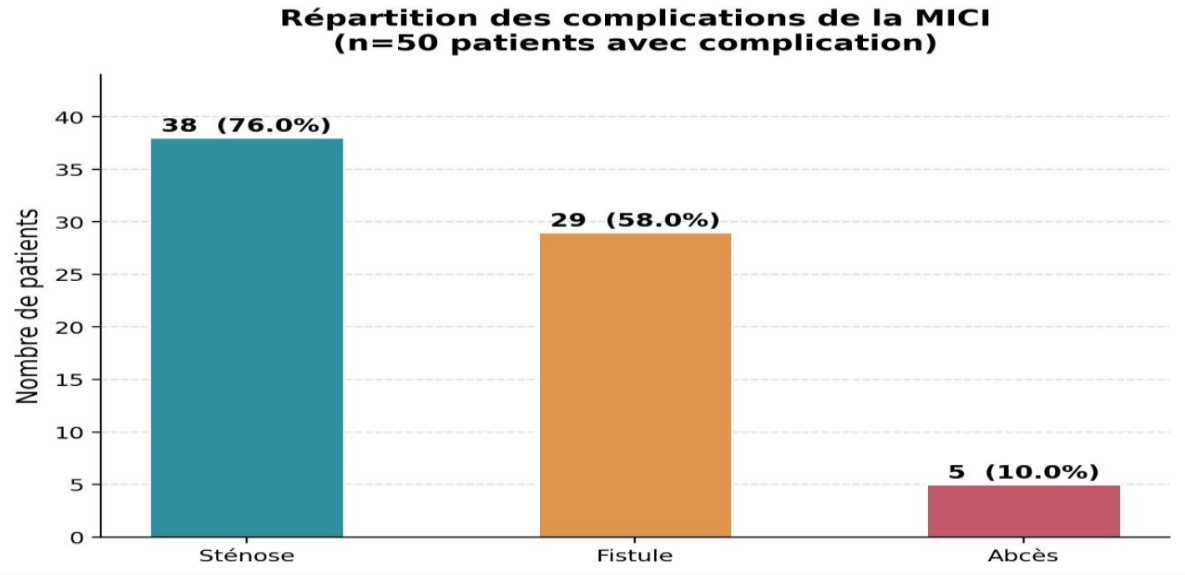


Figure 10. Répartition des patients selon les complications de la MICI.

D. Prise en charge :

1. Traitements antérieurs :

Les corticoïdes ont été le traitement le plus fréquemment utilisé

antérieurement (72,9 %), suivis de près par l'azathioprine/Imurel (68,6 %), tandis que les 5-ASA n'ont concerné qu'un peu plus d'un tiers des patients (37,1 %).

Tableau 15. Répartition des patients selon les traitements antérieurs

Traitement antérieur	Oui n (%)	Non n (%)	Total
5-ASA	26 (37,1 %)	44 (62,9 %)	70
Corticoïdes	51 (72,9 %)	19 (27,1 %)	70
Imurel (azathioprine)	48 (68,6 %)	22 (31,4 %)	70

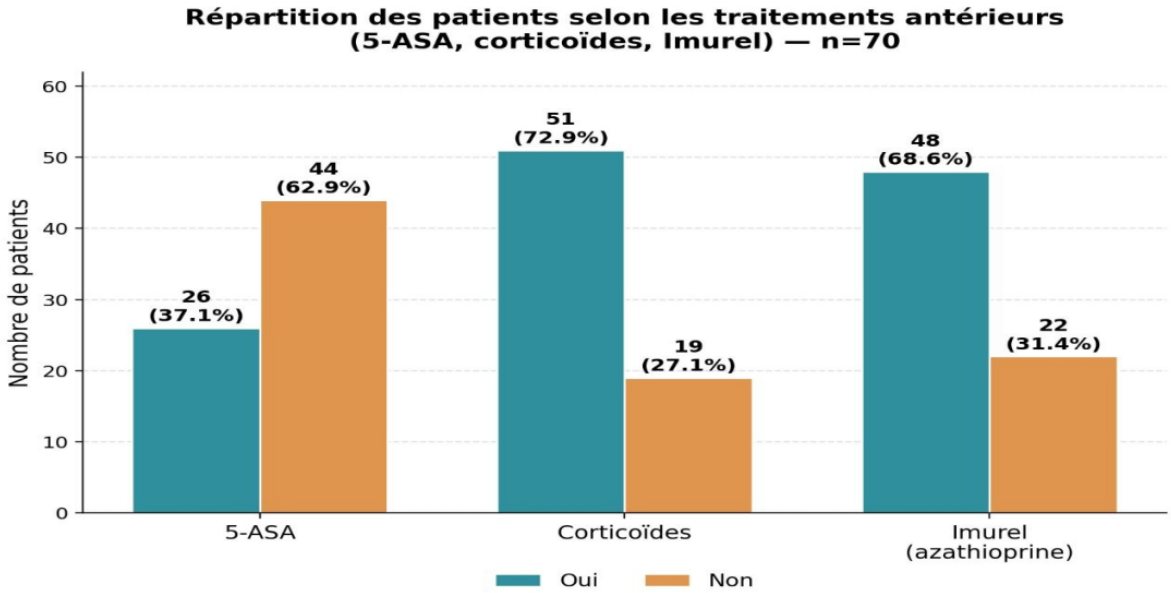


Figure 11. Répartition des patients selon les traitements antérieurs.

2. Molécule d'anti-TNFα :

Dans notre étude, l'infliximab est la molécule la plus prescrite (51,4 %), suivie de l'adalimumab (41,4 %), le golimumab restant minoritaire (7,2 %).

Tableau 16. Répartition des patients selon la molécule d'anti-TNFα (n = 70).

Molécule anti-TNFα	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Infliximab	36	51,4 %
Adalimumab	29	41,4 %
Golimumab	5	7,2 %
Total	70	100,0 %

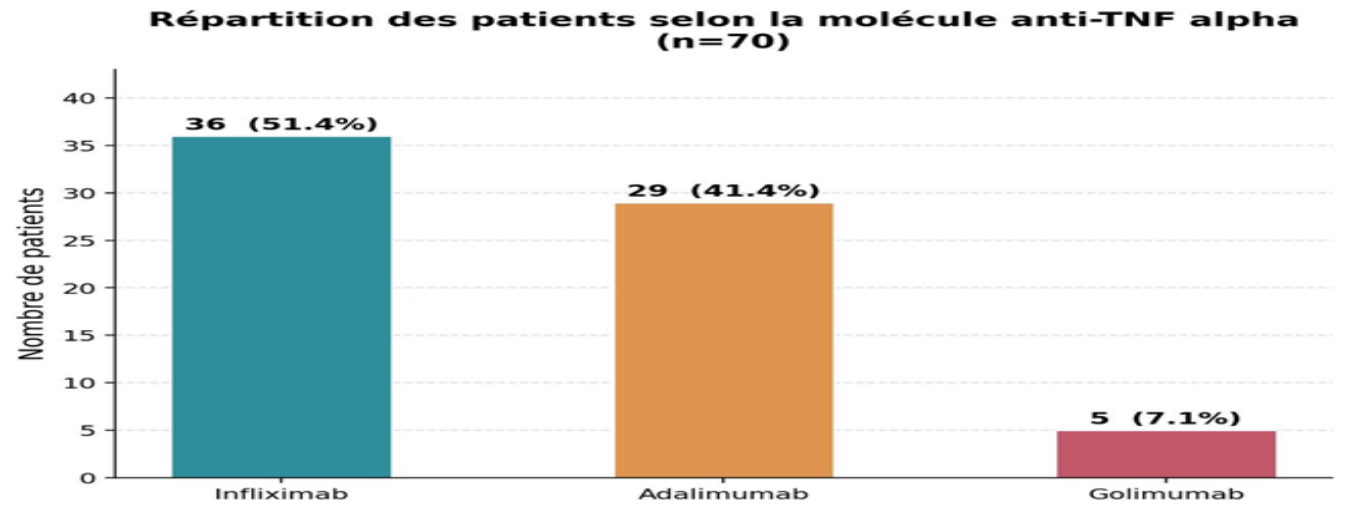


Figure 12. Répartition des patients selon la molécule d'anti-TNFα.

3. Indications de la biothérapie selon le type de MICI ;

Les indications ayant conduit à l'instauration d'un anti-TNFα diffèrent en fréquence selon le type de MICI :

Corticodépendance : indication la plus fréquente dans les deux groupes, mais proportionnellement plus marquée dans la RCUH — 8/12 (66,7 %) contre 26/58 (44,8 %) dans la MC. Différence non significative (test exact de Fisher, p = 0,21 ; effectif théorique attendu minimal de 5,83, valeur limite proche du seuil de 5, pour laquelle le test de Fisher a été retenu par prudence compte tenu de la petite taille du sous-groupe RCUH — le test du Chi² aboutit à une conclusion identique, p = 0,17).

Échec de l'azathioprine (Imurel) : quasi identique dans les deux groupes — 24/58 (41,4 %) pour la MC contre 5/12 (41,7 %) pour la RCUH. Différence non significative (test exact de Fisher, p = 1,00 ; effectif théorique attendu minimal de 4,97, tout juste inférieur à 5, justifiant le test exact de Fisher).

Lésions ano-périnéales (LAP) : nettement plus fréquentes dans la MC — 19/58 (32,8 %) contre 3/12 (25,0 %) pour la RCUH. Différence non significative (test exact de Fisher, p = 0,74 ; effectif théorique attendu minimal de 3,77 dans la cellule RCUH, soit < 5, justifiant le test exact de Fisher).

Récidive post-opératoire : retrouvée surtout dans la MC — 11/58 (19,0 %) contre 2/12 (16,7 %). Différence non significative (test exact de Fisher, p = 1,00 ; effectif théorique attendu minimal de 2,23, nettement < 5, justifiant le test exact de Fisher).

Corticorésistance : indication la moins fréquente dans les deux groupes — 7/58 (12,1 %) pour la MC et 1/12 (8,3 %) pour la RCUH. Différence non significative (test exact de Fisher, p = 1,00 ; effectif théorique attendu minimal de 1,37, très inférieur à 5, rendant le test du Chi² inadapté ici et justifiant le recours au test exact de Fisher).

Tableau 17. Répartition selon les indications de la biothérapie en fonction du type de MICI.

Indication	MC n (%)	RCUH n (%)
Corticodépendance	26 (44,8 %)	8 (66,7 %)

Corticorésistance	7 (12,1 %)	1 (8,3 %)
Récidive post-opératoire	11 (19,0 %)	2 (16,7 %)
Lésions ano-périnéales (LAP)	19 (32,8 %)	3 (25,0 %)

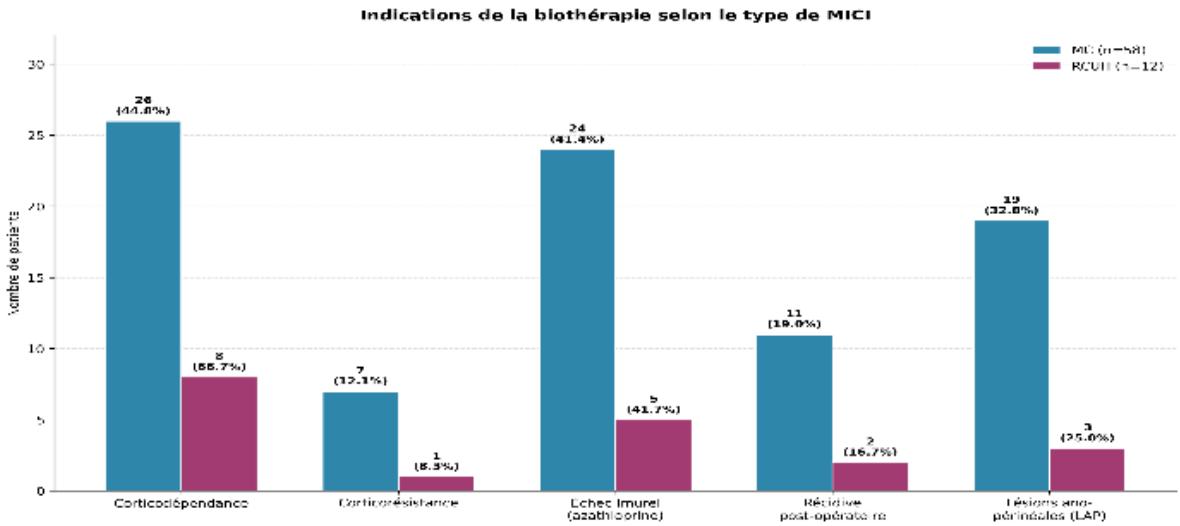


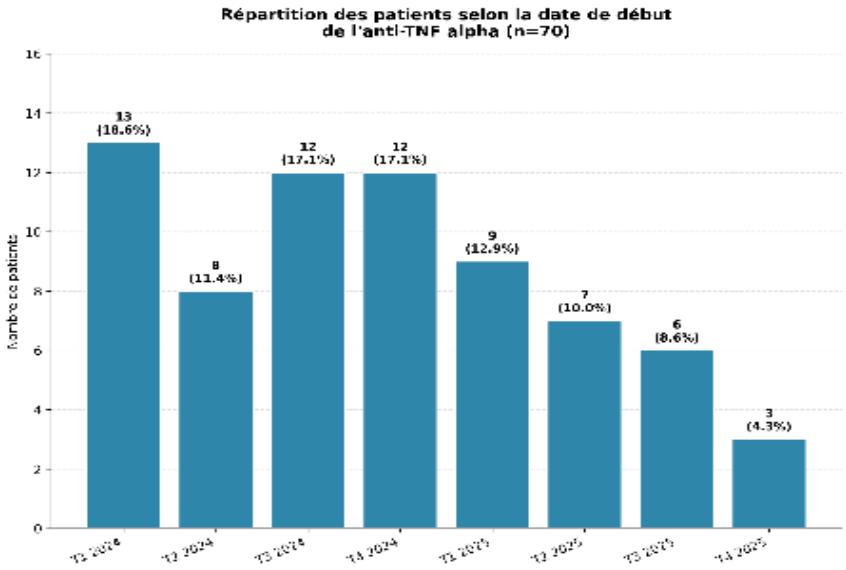
Figure 13. Répartition selon les indications de la biothérapie en fonction du type de MICI.

4. Date de début des anti-TNFα :

Les initiations d'anti-TNFα s'étalent sur l'ensemble de la période d'étude (janvier 2024 – décembre 2025), avec 45 initiations en 2024 (64,3 %) contre 25 en 2025 (35,7 %). La répartition trimestrielle montre une activité plus soutenue en 2024, avec un pic au premier trimestre (T1 2024 : 13 patients, 18,6 %), puis une relative stabilité (8 à 12 patients par trimestre) jusqu'à la fin de l'année 2024. À partir de 2025, une tendance à la baisse progressive du nombre d'initiations est observée, passant de 9 patients au T1 2025 à seulement 3 patients au T4 2025.

Tableau 18. Répartition des patients selon la date de début de l'anti-TNFα (n = 70).

Période	n	%
T1 2024	13	18,6 %
T2 2024	8	11,4 %
T3 2024	12	17,1 %
T4 2024	12	17,1 %
T1 2025	9	12,9 %
T2 2025	7	10,0 %
T3 2025	6	8,6 %
T4 2025	3	4,3 %
Total	70	100 %



Période	n	%
T1 2024	13	18.6%
T2 2024	8	11.4%
T3 2024	12	17.1%
T4 2024	12	17.1%
T1 2025	9	12.9%
T2 2025	7	10.0%
T3 2025	6	8.6%
T4 2025	3	4.3%
Total	**70**	**100 %**

Figure 14. Répartition des patients selon la date de début de l'anti-TNFα.

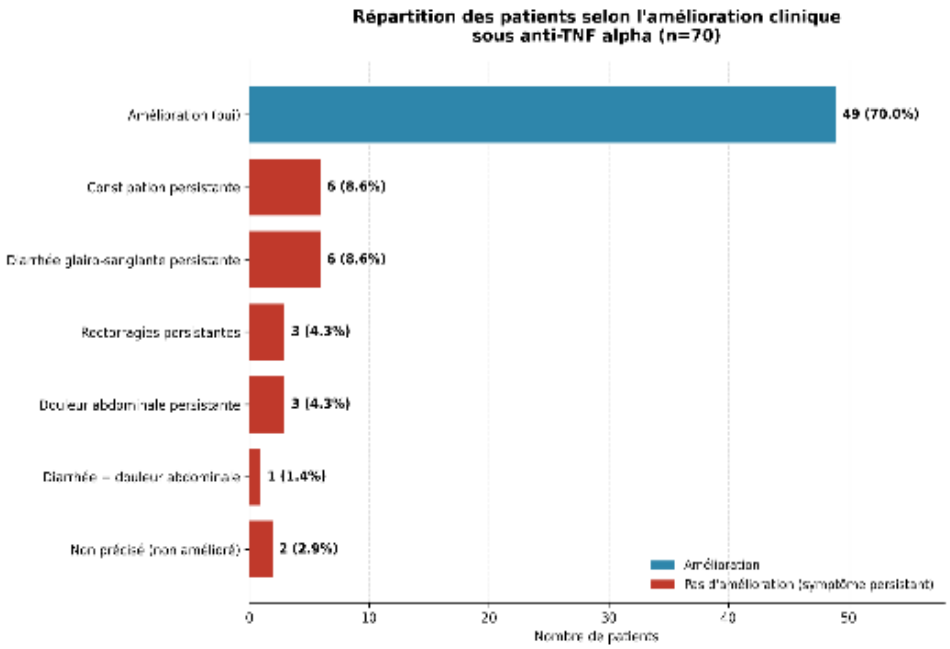
A. Évolution de la maladie sous anti-TNFα :

1. Amélioration clinique :

Sur 70 patients, 49 (70 %) présentent une amélioration clinique sous anti-TNFα. Parmi les 21 patients (30 %) sans amélioration clinique complète, les symptômes persistants se répartissent ainsi : constipation (6 patients, 8,6 %), diarrhée glairo-sanglante (6 patients, 8,6 %), rectorragies (3 patients, 4,3 %), douleur abdominale (3 patients, 4,3 %), l'association diarrhée et douleur abdominale (1 patient, 1,4 %), et 2 patients (2,9 %) sans précision du symptôme résiduel.

Tableau 19. Répartition des patients selon l'amélioration clinique sous anti-TNF

Statut clinique	n	%
Amélioration (oui)	49	70,0 %
Constipation persistante	6	8,6 %
Diarrhée glairo-sanglante persistante	6	8,6 %
Rectorragies persistantes	3	4,3 %
Douleur abdominale persistante	3	4,3 %
Diarrhée + douleur abdominale	1	1,4 %
Non précisé (non amélioré)	2	2,9 %
Total	70	100 %



Statut clinique	n	%
Amélioration (oui)	49	70.0%
Constipation persistante	6	8.6%
Diarrhée glaire-sanglante persistante	6	8.6%
Rectorragies persistantes	3	4.3%
Douleur abdominale persistante	3	4.3%
Diarrhée + douleur abdominale	1	1.4%
Non précisé (non amélioré)	2	2.9%
Total	**70**	**100 %**

Figure 15. Répartition des patients selon l'amélioration clinique sous anti-TNFα.

2. Amélioration biologique :

Sur 70 patients, 41 (58,6 %) présentent une amélioration biologique complète sous anti-TNFα. Parmi les 29 patients (41,4 %) sans amélioration complète, l'anémie persistante domine nettement (17 patients, 24,3 %), suivie de l'hyperleucocytose (4 patients, 5,7 %), de la leucopénie (3 patients, 4,3 %), de l'hypoalbuminémie et du bilan phosphocalcique perturbé (2 patients chacun, 2,9 %), et de la thrombopénie (1 patient, 1,4 %). Parallèlement, un syndrome inflammatoire biologique persistant est retrouvé chez 36 patients (51,4 %), contre 34 (48,6 %) sans syndrome inflammatoire résiduel une répartition quasi équilibrée entre les deux groupes.

Tableau 20. Répartition des patients selon l'amélioration biologique sous anti-TNFα.

Statut biologique	n	%
Amélioration (oui)	41	58,6 %
Anémie persistante	17	24,3 %
Hyperleucocytose persistante	4	5,7 %
Hypoalbuminémie persistante	2	2,9 %
Bilan phosphocalcique perturbé	2	2,9 %
Leucopénie	3	4,3 %
Thrombopénie	1	1,4 %
Total	70	100 %

Tableau 21. Syndrome inflammatoire biologique persistant (n = 70).

Syndrome inflammatoire persistant	n	%

Oui	36	51,4 %

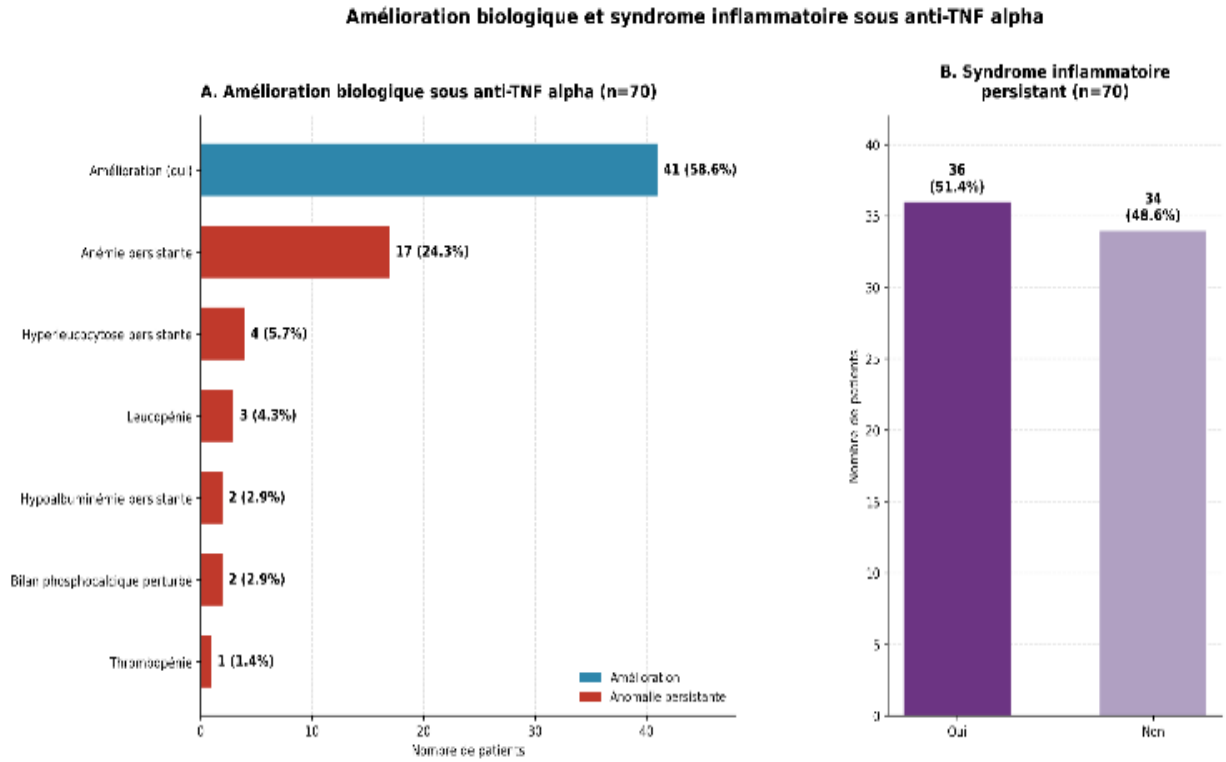


Figure 16. Amélioration biologique et syndrome inflammatoire persistant sous anti-TNFα.

3. Amélioration radio-endoscopique :

Sur 70 patients, 52 (74,3 %) présentent une amélioration radio-endoscopique sous anti-TNFα. Parmi les 18 patients (25,7 %) sans amélioration complète : fistule persistante (6 patients, 8,6 %), abcès persistant (4 patients, 5,7 %), puis à égalité (2 patients chacun, 2,9 %) : rectite ulcérée, colite érosive, ulcérations et sténose persistantes.

Tableau 22. Répartition des patients selon l'amélioration radio-endoscopique

Statut radio-endoscopique	n	%
Amélioration (oui)	52	74,3 %
Fistule persistante	6	8,6 %
Abcès persistant	4	5,7 %
Rectite ulcérée persistante	2	2,9 %
Colite érosive persistante	2	2,9 %
Ulcérations persistantes	2	2,9 %
Sténose persistante	2	2,9 %
Total	70	100 %

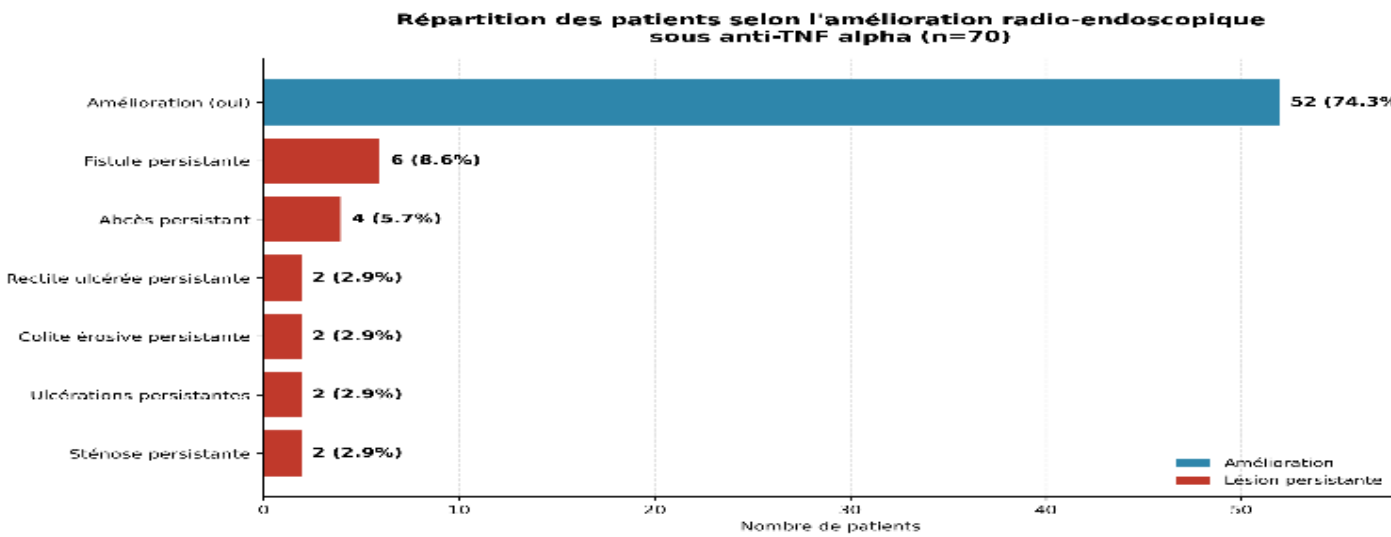


Figure 17. Répartition des patients selon l'amélioration radio-endoscopique.

4. Effets indésirables sous anti-TNFα :

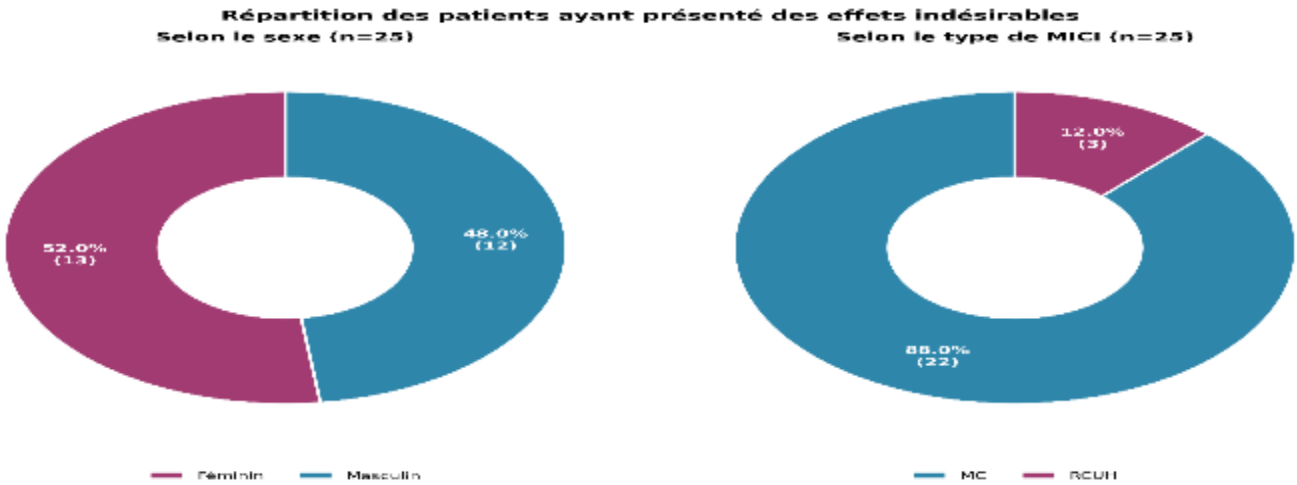


Figure 18. Effets indésirables selon la maladie et selon le sexe.

Tableau 24. Répartition des effets indésirables sous anti-TNFα (n = 70).

Effet indésirable	n	%
Aucun effet indésirable	45	64,3 %
Cutané	10	14,3 %
Hématologique	7	10,0 %
Articulaire	4	5,7 %
Infectieux	3	4,3 %
Réactivation tuberculeuse	1	1,4 %
Total	70	100 %

Sur 70 patients, 45 (64,3 %) n'ont présenté aucun effet indésirable sous anti-TNFα, tandis que 25 (35,7 %) ont rapporté au moins un effet indésirable. Parmi ces derniers, les effets cutanés sont les plus fréquents (10 patients, 14,3 %), suivis des effets hématologiques (7 patients, 10 %), articulaires (4 patients, 5,7 %), infectieux (3 patients, 4,3

%) et d'un cas de réactivation tuberculeuse (1 patient, 1,4 %). Parmi les 25 patients ayant présenté un effet indésirable : 13 sont des femmes (52 %) et 12 des hommes (48 %) ; 22 sont atteints de MC (88 %) et 3 de RCUH (12 %). La survenue d'au moins un effet indésirable ne diffère pas significativement selon le type de MICI (22/58 MC contre 3/12 RCUH ; test exact de Fisher, p = 0,52 ; effectif théorique attendu minimal de 4,29, légèrement < 5, justifiant Fisher) ni selon le sexe (13/47 femmes contre 12/23 hommes ; effectif théorique attendu minimal de 8,21, cette fois ≥ 5 pour les deux sexes, ce qui rend ici le test du Chi² valide et en fait le test de référence, p = 0,04 ; le test exact de Fisher, plus conservateur, est rapporté à titre de vérification et donne p = 0,06), cette dernière comparaison restant à la limite de la significativité selon le test employé. L'âge moyen global est de 41ans (médiane 42 ans, extrêmes 20-62 ans), avec un âge légèrement plus élevé dans le sous-groupe RCUH (45ans) que dans le sous-groupe MC (41 ans

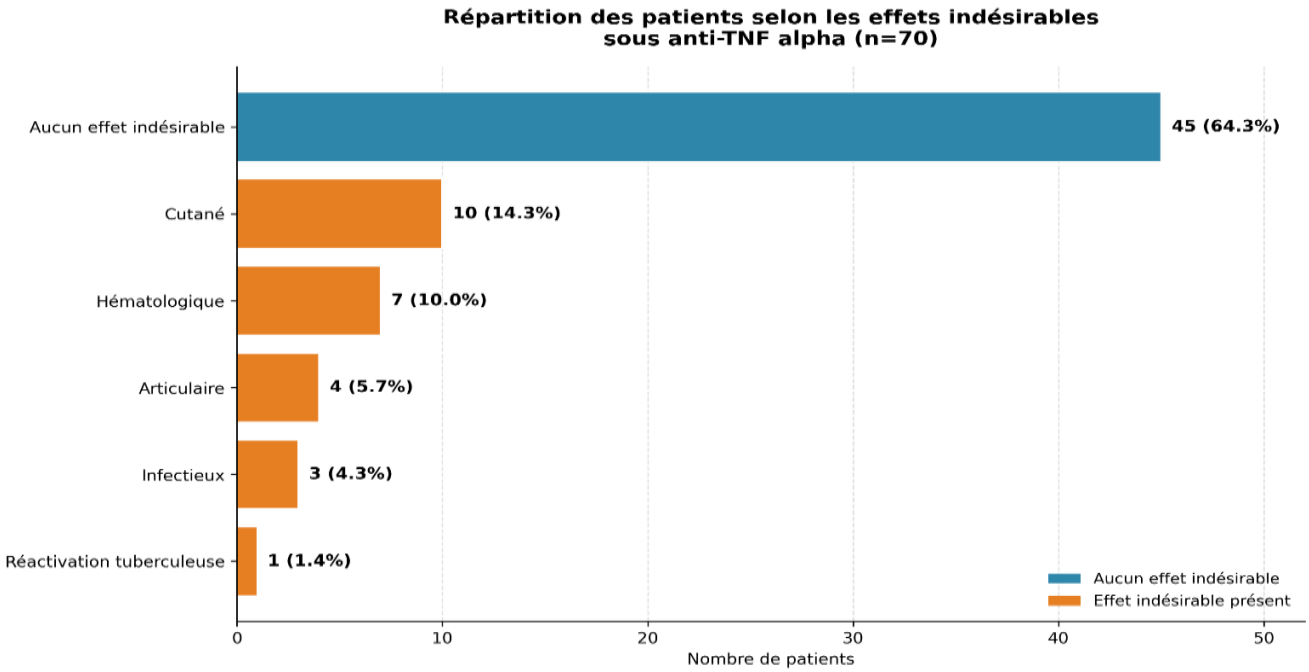


Figure 19. Répartition des patients selon les effets indésirables sous anti-TNFα.

a) Manifestations cutanées :

Sur les 10 patients ayant présenté un événement indésirable cutané (éruptions cutanées locales), 9 sont atteints de MC (90 %) contre 1 seul RCUH (10 %), et la répartition par sexe montre une légère prédominance masculine : 6 hommes (60 %) contre 4 femmes (40 %). La fréquence des effets cutanés ne diffère pas significativement selon le type de MICI (test exact de Fisher, p = 1,00 ; effectif théorique attendu minimal de 1,71, très inférieur à 5, imposant le test exact de Fisher) ni selon le sexe (test exact de Fisher, p = 0,07 ; effectif théorique attendu minimal de 3,29, également < 5, d'où le recours à Fisher comme test de référence ; le test du Chi², moins adapté ici mais rapporté à titre indicatif, donne p = 0,05), même si cette dernière comparaison reste à la limite de la significativité et doit être interprétée avec prudence compte tenu du faible effectif concerné (n = 10).

Tableau 25. Manifestations cutanées causées par les anti-TNFα selon la maladie et le sexe.

Catégorie	Effet cutané présent (n)	Total (n)	%
MC	9	58	15,5 %
RCUH	1	12	8,3 %
Femmes	4	47	8,5 %
Hommes	6	23	26,1 %

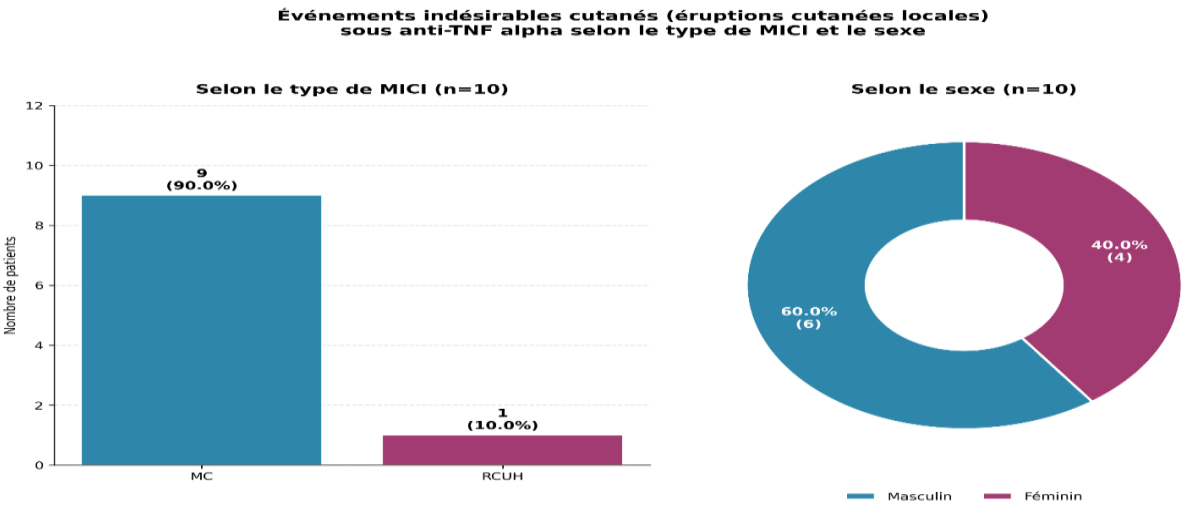


Figure 20. Manifestations cutanées causées par les anti-TNFα selon la maladie et le sexe.

b) Manifestations hématologiques :

Variable	n	%
Maladie de Crohn (MC)	7	100,0 %
RCUH	0	0,0 %
Féminin	5	71,4 %
Masculin	2	28,6 %

Tableau 26. Manifestations hématologiques causées par les anti-TNFα selon la maladie et le sexe

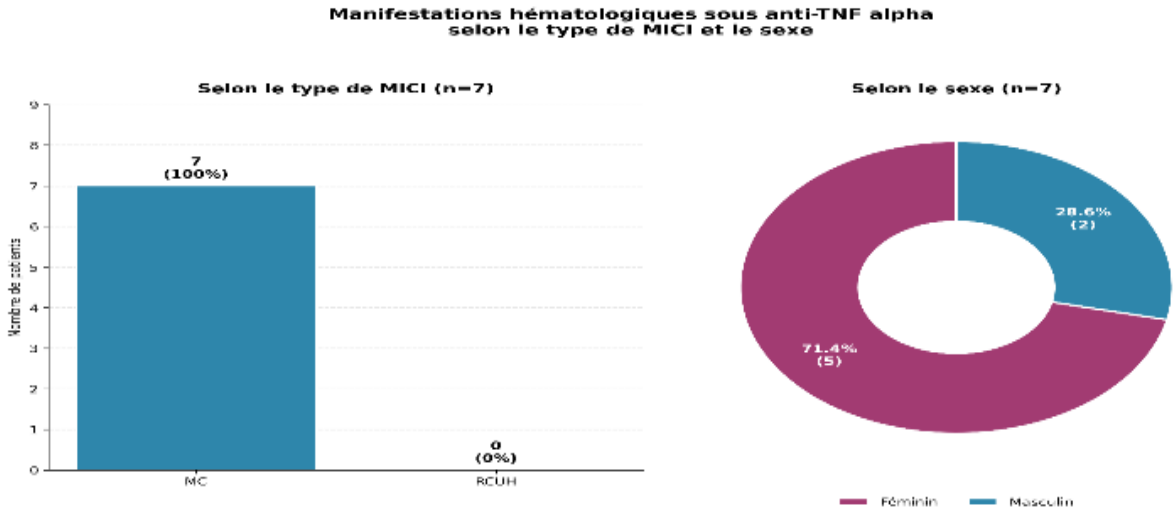
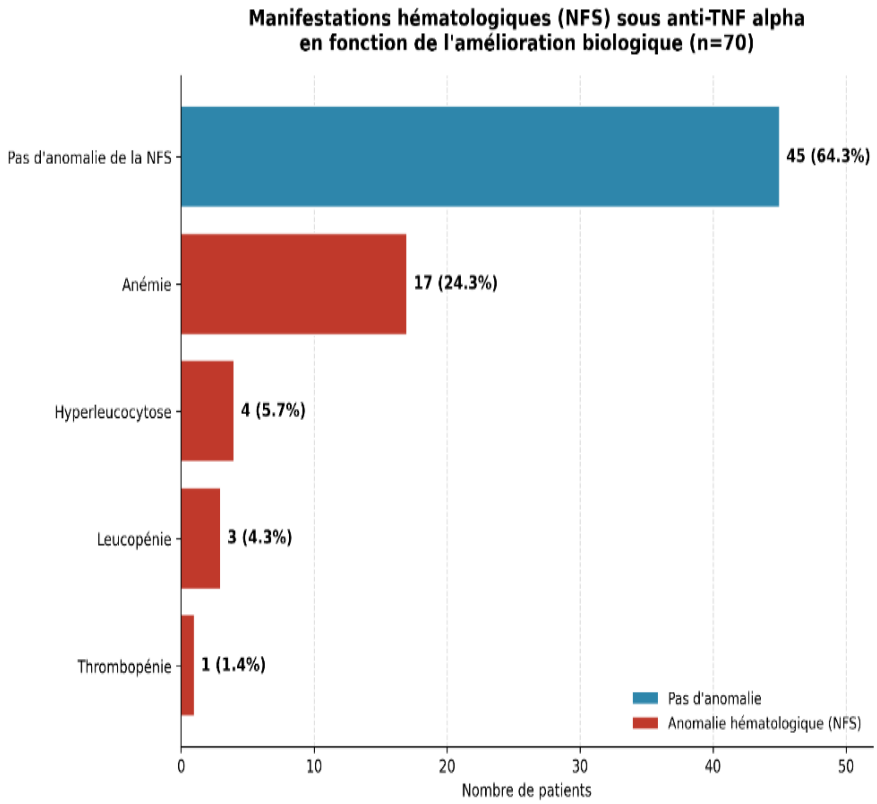


Figure 21. Manifestations hématologiques causées par les anti-TNFα selon la maladie et le sexe.

Les 7 patients ayant présenté une manifestation hématologique sous anti-TNFα sont tous atteints de maladie de Crohn (100 %), aucun cas n'étant rapporté chez les patients atteints de RCUH. Sur le plan du sexe, une nette prédominance féminine est observée : 5 femmes (71,4 %) contre 2 hommes (28,6 %). Rapportée à l'effectif total de chaque sexe (5/47 femmes contre 2/23 hommes), cette différence n'est pas statistiquement significative (test exact de Fisher, p = 1,00 ; effectif théorique attendu minimal de 2,30, très inférieur à 5, justifiant le test

exact de Fisher plutôt que le Chi²). Plus largement, sur l'ensemble de la cohorte, 25 patients (35,7 %) présentent une anomalie hématologique, dominée par l'anémie (17 patients, 24,3 %), suivie de l'hyperleucocytose (4, 5,7 %), de la leucopénie (3, 4,3 %) et de la thrombopénie (1, 1,4 %).



Anomalie NFS	n	%
Pas d'anomalie de la	45	64,3%
Anémie	17	24,3%
Hyperleucocytose	4	5,7%
Leucopénie	3	4,3%
Thrombopénie	1	1,4%
Total	**70**	**100 %**

Figure 22. Manifestations hématologiques (NFS) sous anti-TNFα

c) .

d) Manifestations articulaires :

Sur les 4 patients ayant présenté une manifestation articulaire sous anti-TNFα, 3 sont atteints de MC (75 %) contre 1 RCUH (25 %), avec une nette prédominance masculine : 3 hommes (75 %) contre 1 femme (25 %). Compte tenu du très faible effectif (n = 4), ces différences ne sont pas statistiquement significatives, que ce soit selon le type de MICI (test exact de Fisher, p = 0,54 ; effectif théorique attendu minimal de seulement 0,69, très en deçà de 5, rendant le Chi² totalement inadapté et le test exact de Fisher indispensable) ou selon le sexe (test exact de Fisher, p = 0,10 ; effectif théorique attendu minimal de 1,31, pour la même raison). Dans notre série, les douleurs articulaires sont généralement modérées, nécessitant un simple traitement symptomatique (ibuprofène 400 mg, tramadol 50 mg ou paracétamol 1 g).

Tableau 27. Manifestations articulaires causées par les anti-TNFα selon la maladie et le sexe.

Variable	n	%
Maladie de Crohn (MC)	3	75,0 %
RCUH	1	25,0 %
Masculin	3	75,0 %
Féminin	1	25,0 %

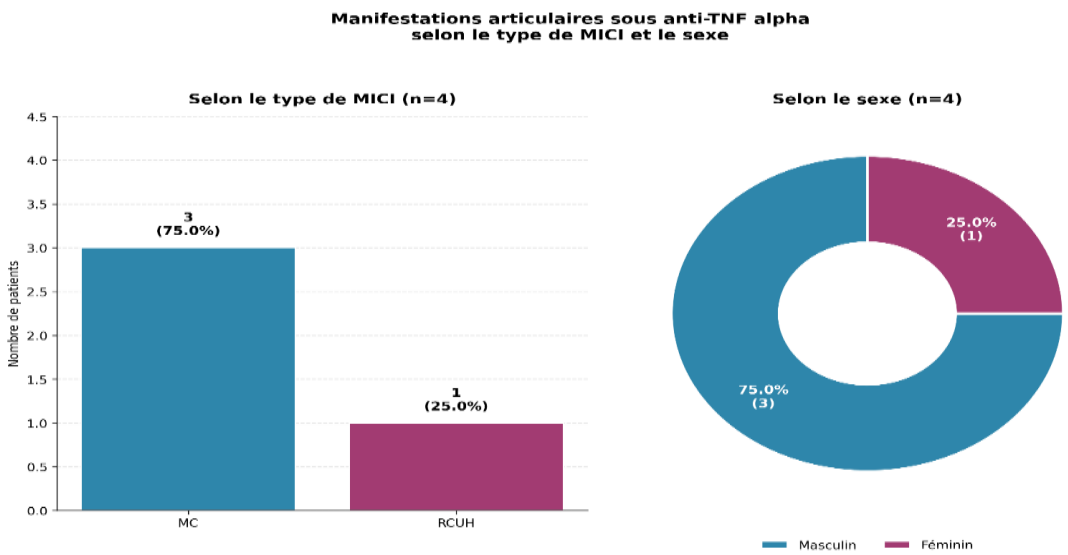
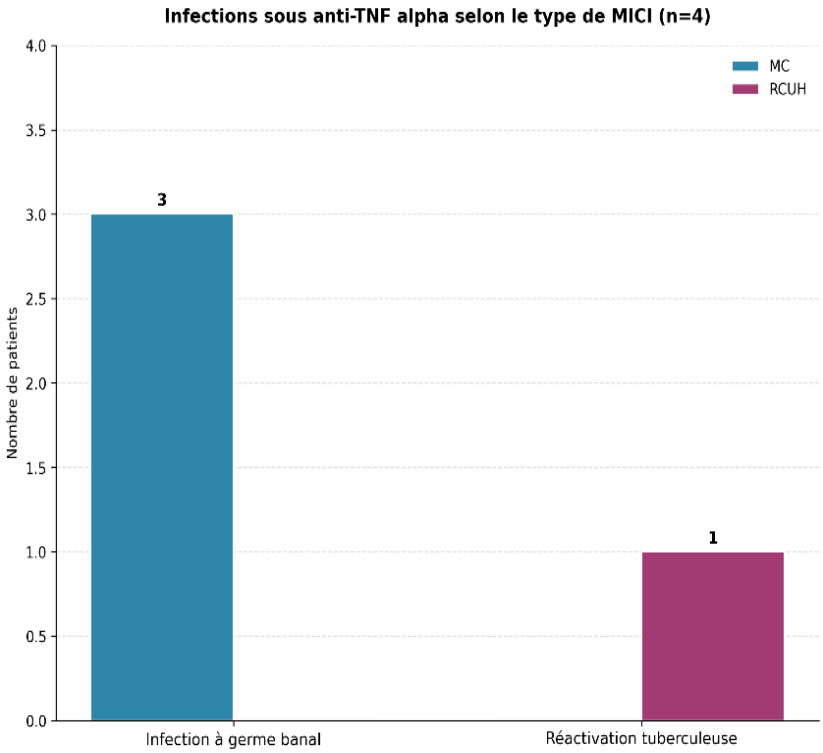


Figure 23. **Manifestations *articulaires causées par les anti-TNFα selon la maladie et le sexe.***

e) . Infections :

Sur les 4 patients ayant présenté un événement infectieux sous anti-TNFα : 3 infections à germe banal (infections bactériennes courantes, respiratoires ou urinaires ; 75 %), toutes chez des patientes atteintes de MC, et 1 cas de réactivation tuberculeuse (25 %), chez un patient atteint de RCUH, de sexe masculin.



Type d'infection	n (%)	Type MICI	Sexe
Infection à germe l	3 (75,0%)	3 MC	3 F
Réactivation tuber	1 (25,0%)	1 RCUH	1 M
Total	**4 (100%)**	**3 MC / 1 RCUH**	**3 F / 1 M**

Figure 24. Infections causées par les anti-TNFα selon le type de MICI et

le sexe.

5. Non-réponse primaire et non-réponse secondaire :

Non-réponse primaire : 2 patients (2,9 %) n'ont pas répondu d'emblée au traitement, contre 68 (97,1 %) ayant eu une réponse initiale satisfaisante. Non-réponse secondaire (échappement thérapeutique après réponse initiale) : 8 patients (11,4 %) ont perdu la réponse au cours du suivi, contre 62 (88,6 %) restant répondeurs.

Tableau 28. Répartition des patients selon la non-réponse primaire et secondaire aux anti-TNFα.

Variable	Oui n (%)	Non n (%)	Total
Non-réponse primaire	2 (2,9 %)	68 (97,1 %)	70
Non-réponse secondaire	8 (11,4 %)	62 (88,6 %)	70

6. Recours à l'optimisation thérapeutique :

Sur l'ensemble de la cohorte, 8 patients (11,4 %) ont nécessité une optimisation thérapeutique de leur anti-TNFα, contre 62 patients (88,6 %) poursuivant leur traitement à dose et intervalle standards, sans ajustement nécessaire.

Tableau 29. Répartition des patients selon le recours à l'optimisation thérapeutique (n = 70).

Optimisation	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Oui	8	11,4 %
Non	62	88,6 %
Total	70	100,0 %

7. Critères d'optimisation :

Sur les 7 patients (parmi les 8 ayant nécessité une optimisation thérapeutique) pour lesquels cette donnée est disponible, les critères ayant motivé cette décision se répartissent ainsi, du plus au moins fréquent : critère endoscopique (6/7, 85,7 %), largement le plus fréquent ; critère clinique (5/7, 71,4 %) ; critères radiologique et biologique, à égalité (3/7 chacun, 42,9 %).

Tableau 30. Répartition des patients selon les critères d'optimisation (n = 7 patients avec critères documentés).

Critère d'optimisation	Effectif (n)	% des patients optimisés (n = 7)
Endoscopique	6	85,7 %
Clinique	5	71,4 %
Radiologique	3	42,9 %
Biologique	3	42,9 %

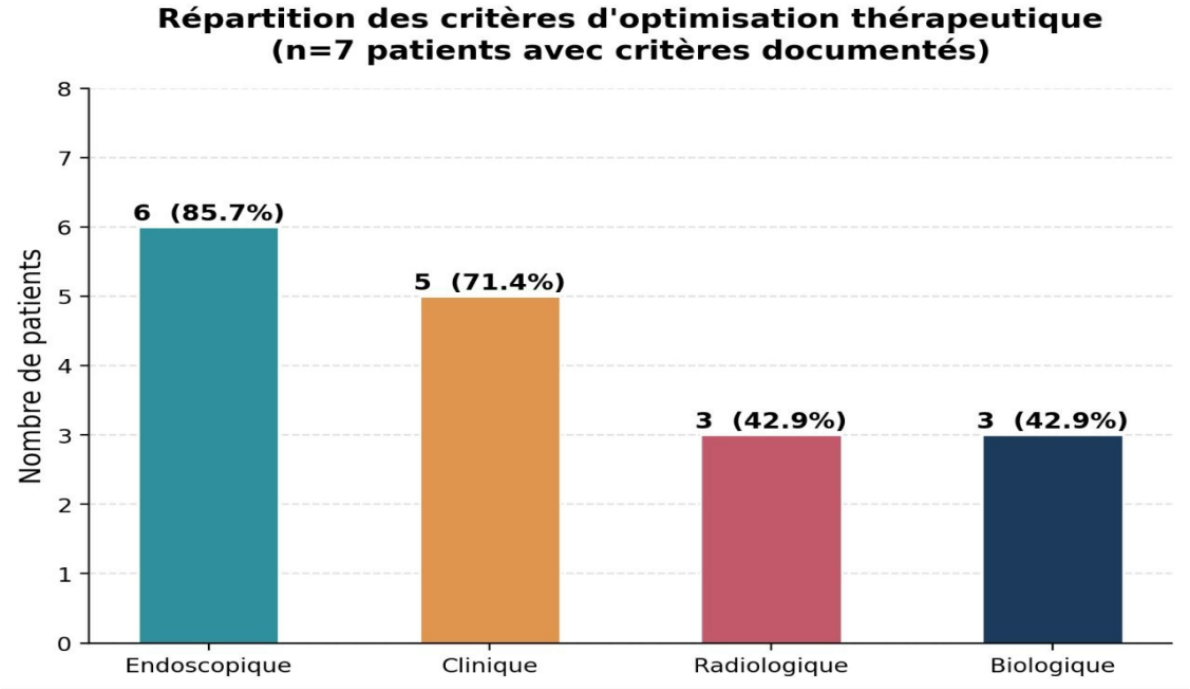


Figure 25. Répartition des patients selon les critères d'optimisation.

8. Durée avant le premier échec :

Sur les 7 patients pour lesquels cette donnée est disponible, la durée avant le premier échec thérapeutique (précédant l'instauration de l'anti-TNFα) est majoritairement longue : 4 patients sur 7 (57,1 %) ont connu un échec après un délai de 24 mois ou plus, tandis que les délais plus courts (< 6 mois, 6-12 mois, 12-24 mois) concernent chacun un seul patient (14,3 %).

Tableau 31. Répartition des patients selon la durée avant le 1er échec (n = 7).

Durée avant 1er échec	Effectif (n)	Pourcentage (%)
< 6 mois	1	14,3 %
6 - 12 mois	1	14,3 %
12 - 24 mois	1	14,3 %
≥ 24 mois	4	57,1 %
Total (données disponibles)	7	100,0 %

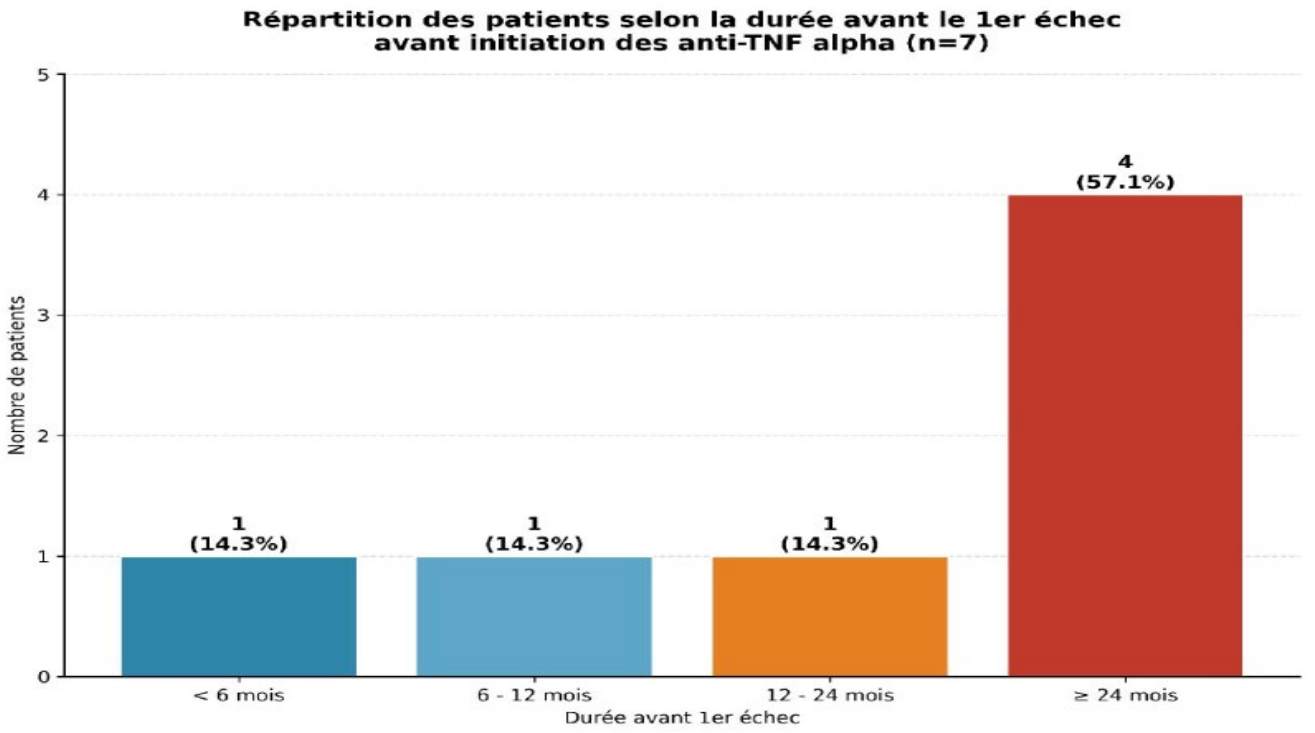


Figure 26. Répartition des patients selon la durée avant le 1er échec,

avant initiation des anti-TNFα.

9. Évolution finale :

Sur les 70 patients de la cohorte, l'évolution sous anti-TNFα est très majoritairement favorable : 61 patients (87,1 %) sont en rémission, 6 (8,6 %) ont présenté une poussée, et 3 (4,3 %) sont décédés.

Les 3 patients décédés (4,3 %) étaient tous traités par infliximab et recevaient tous une corticothérapie associée au moment du décès. Il s'agit de 2 femmes (54 et 23 ans) et d'un homme (25 ans), tous atteints de maladie de Crohn. La première, corticorésistante, porteuse d'une forme sténosante avec lésions ano-périnéales et antécédent récent de drainage d'un abcès anal, avait par ailleurs développé un effet indésirable hématologique (leucopénie) en cours de suivi ; la cause de décès retenue a posteriori a été un sepsis sur abcès anal. Le deuxième, corticodépendant, porteur d'une forme fistulisante avec manifestation cutanée associée et antécédent chirurgical récent pour occlusion intestinale, est décédé dans les deux mois suivant l'instauration de l'infliximab d'une perforation intestinale. La troisième, corticodépendante avec lésions ano-périnéales et phénotype inflammatoire sans autre complication documentée, est décédée d'une infection pulmonaire. Ces causes, retenues rétrospectivement sur la base du contexte clinique consigné dans les dossiers plutôt que d'un certificat de décès détaillé, orientent vers une origine essentiellement infectieuse et/ou liée à une complication évolutive de la MICI elle-même, plutôt que vers une toxicité directement imputable à l'anti-TNFα ; cette interprétation reste toutefois prudente compte tenu de la nature rétrospective du recueil.

Tableau 32. Répartition des patients selon l'évolution (rémission, poussée, décès

Évolution	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Rémission	61	87,1 %
Poussée	6	8,6 %
Décès	3	4,3 %

Total	70	100,0 %

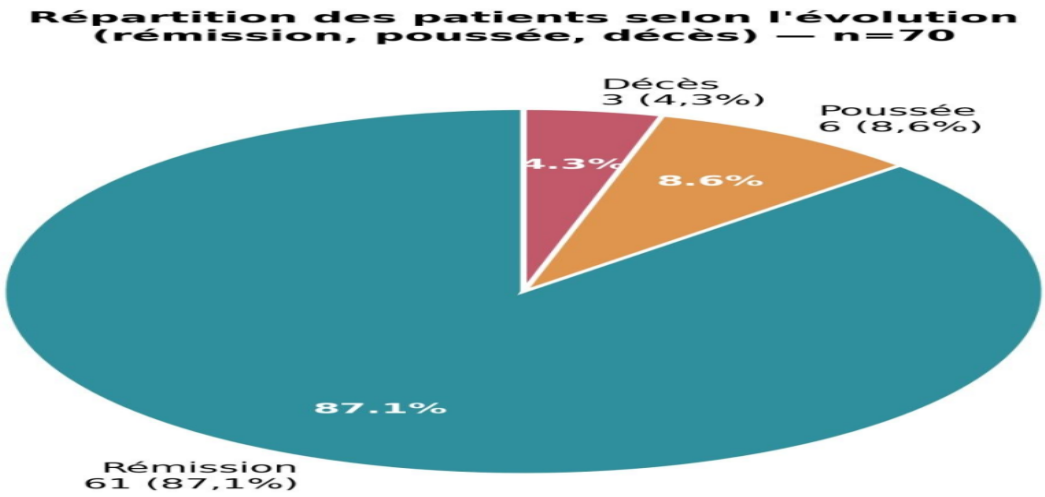


Figure 27. Répartition des patients selon l'évolution (rémission, poussée, décès).

I. Discussion

A. Données épidémiologiques :

1. Type de MICI :

La maladie de Crohn domine très largement notre cohorte (82,9 %, n = 58) par rapport à la RCUH (17,1 %, n = 12), soit un rapport MC/RCUH proche de 5. Cette prédominance très marquée s'explique en grande partie par un biais de recrutement inhérent à la population étudiée : il ne s'agit pas de l'ensemble des MICI suivies dans le service, mais uniquement des patients ayant nécessité une biothérapie anti-TNFα, c'est-à-dire les formes les plus sévères, corticodépendantes, corticorésistantes ou compliquées. Or la maladie de Crohn, du fait de son caractère transmural et de sa propension aux sténoses, fistules et lésions ano-périnéales, recourt plus souvent et plus précocement aux anti-TNFα que la RCUH, dont les formes distales peuvent longtemps être contrôlées par les 5-ASA topiques ou la corticothérapie locale.

Comparaison avec la littérature : ce résultat rejoint plusieurs séries maghrébines récentes de patients MICI sous anti-TNFα : au CHU Ibn Sina de Rabat (étude rétrospective 2023, n = 99), la maladie de Crohn représente 92,9 % des patients biothérapés [8] ; au CHU de Tlemcen, la cohorte de patients sous anti-TNFα comporte 90 % de MC [9] ; à l'hôpital de Nabeul (Tunisie, 2011-2023, n = 53), 92,3 % des patients sous anti-TNFα ont une MC [7]. Notre proportion de 82,9 % s'inscrit donc bien dans cette fourchette régionale, confirmant que la MC reste, partout dans la région, la principale pourvoyeuse de biothérapie parmi les MICI.

2. Âge au diagnostic :

L'âge moyen au diagnostic est de 30 ans pour la MC et de 27 ans pour la RCUH, avec des extrêmes larges (14–54 ans et 15–40 ans respectivement). Le pic de la tranche 30-39 ans (32,9 % des patients) confirme le caractère de « maladie de l'adulte jeune » des MICI, avec toutefois près d'un quart des patients diagnostiqués avant 20 ans, ce qui souligne l'existence de formes à début précoce dans notre population, potentiellement plus agressives et donc davantage exposées au recours à la biothérapie.

Comparaison avec la littérature : les séries maghrébines récentes de patients sous anti-TNFα rapportent des âges moyens un peu plus élevés que le nôtre au moment de l'analyse : 39,2 ans à Rabat [8], 39 ans à Tlemcen [9] et 36 ans à Nabeul [7]. Cet écart s'explique naturellement par la différence de moment de mesure : ces séries rapportent l'âge des patients au moment de l'étude ou de la mise sous biothérapie (après un délai d'évolution et de traitements antérieurs), alors que notre donnée correspond à l'âge au diagnostic initial de la MICI, nécessairement plus jeune.

3. Sexe :

Notre série montre une nette prédominance féminine (67,1 % de femmes, sex-ratio F/H = 2,04), retrouvée aussi bien dans la MC (65,5 %) que dans la RCUH (75,0 %).

Comparaison avec la littérature : ce résultat converge avec la série marocaine de Rabat, où 56,6 % des patients sous anti-TNFα sont des femmes [8], mais contraste avec les séries de Tlemcen (sex-ratio H/F de 2,5, donc à prédominance masculine) [9] et de Nabeul (sex-ratio H/F de 1,3) [7], qui rapportent toutes deux une majorité d'hommes. Cette hétérogénéité, y compris entre séries maghrébines contemporaines portant sur des effectifs comparables, suggère que le sex-ratio des patients sous anti-TNFα reste sensible aux particularités locales de recrutement plutôt qu'à une tendance régionale univoque.

4. Répartition de la maladie en fonction du sexe :

La prédominance féminine se retrouve de façon cohérente dans les deux types de MICI (65,5 % pour la MC, 75,0 % pour la RCUH), ce qui renforce l'hypothèse d'une tendance de fond propre à notre centre plutôt que d'un biais propre à l'une des deux maladies.

5. Répartition selon la région géographique :

La grande majorité des patients (80,0 %) est originaire d'Annaba, les autres provenant des wilayas limitrophes d'El Taref (17,1 %) et de Guelma (2,9 %). Cette distribution reflète avant tout le bassin de recrutement naturel du CHU d'Annaba, centre de référence régional pour la prise en charge des MICI et l'accès à la biothérapie, plutôt qu'une variation réelle de l'incidence des MICI selon la région.

B. Données cliniques :

1. Antécédents médicaux :

Sur les 70 patients, 71,4 % n'ont aucun antécédent médical notable, ce qui est attendu compte tenu de l'âge relativement jeune de la population. Parmi les comorbidités retrouvées, le diabète (11,4 %) et l'hypothyroïdie (7,1 %) sont les plus fréquentes, suivies de l'asthme (4,3 %). Ces proportions restent globalement faibles et ne modifient pas de façon majeure le profil de tolérance attendu sous anti-TNFα, si ce n'est la vigilance habituelle vis-à-vis du risque infectieux chez les patients diabétiques.

Comparaison avec la littérature : la faible prévalence des comorbidités chez les patients MICI candidats à la biothérapie est cohérente avec le profil d'âge jeune de cette population, retrouvé de façon similaire dans les séries maghrébines contemporaines [7, 8, 9].

2. Antécédents chirurgicaux :

La moitié des patients (50,0 %) a déjà été opérée avant ou en lien avec sa MICI, la résection iléocæcale étant l'intervention la plus fréquente (30,0 %), suivie du drainage d'abcès anal (10,0 %) et de la chirurgie pour occlusion/subocclusion (8,6 %). Ce taux élevé de chirurgie antérieure témoigne du caractère évolué, voire compliqué, des formes recrutées dans cette cohorte de patients biothérapés, en cohérence avec la fréquence importante des phénotypes sténosants et fistulisants (III.2).

Comparaison avec la littérature : ce taux de 50 % est très proche de celui rapporté à Rabat, où 53,3 % des patients sous anti-TNFα avaient subi une chirurgie en lien avec leur MICI [8], ce qui suggère un profil de patients comparable — sévères et déjà évolués au moment du recours à la biothérapie — dans les centres de référence maghrébins actuels. L'essai randomisé PROFILE (2024) rappelle à ce titre qu'une stratégie thérapeutique précoce et intensifiée (« top-down » sur biomarqueurs) permet d'obtenir une rémission composite sans corticoïdes ni chirurgie nettement supérieure à la stratégie classique step-up (79 % vs 15 % à

S48), ce qui plaide pour une instauration plus précoce des biothérapies afin de limiter ce type d'évolution chirurgicale [2].

3. Statut tabagique :

21 patients (30 %) sont fumeurs (actifs ou sevrés) contre 49 (70 %) non-fumeurs.

Comparaison avec la littérature: le tabac reste l'un des deux facteurs d'environnement dont le rôle est le mieux établi dans les MICI : facteur de risque et facteur aggravant dans la maladie de Crohn, il exerce à l'inverse un effet protecteur vis-à-vis de la RCUH [16]. Le taux de 30 % de fumeurs retrouvé dans notre série est cohérent avec cette place reconnue du tabagisme parmi les facteurs environnementaux des MICI.

4. Antécédents familiaux de MICI :

14 patients (20 %) rapportent un antécédent familial de MICI.

Comparaison avec la littérature : l'agrégation familiale des MICI est un fait épidémiologique reconnu, en faveur d'une composante génétique associée aux facteurs d'environnement dans la genèse de la maladie [16]. Le taux de 20 % retrouvé ici est compatible avec cette prédisposition familiale documentée.

5. Facteurs favorisants :

Parmi les trois facteurs étudiés, le tabagisme est le plus représenté (30 %), suivi des antécédents familiaux (20 %) puis de l'antécédent d'appendicectomie (5,7 %).

Comparaison avec la littérature : comme le tabac, l'appendicectomie est le second facteur d'environnement dont le rôle est clairement établi dans les MICI, avec un effet protecteur vis-à-vis de la RCUH lorsqu'elle est réalisée pour une authentique appendicite avant l'âge de 20 ans [16]. Une étude cas-témoins française rapporte un risque de RCUH significativement abaissé chez les sujets appendicectomisés par rapport aux témoins (OR = 0,26 ; IC95 % 0,13-0,55) [17]. La faible fréquence retrouvée dans notre série (5,7 %) ne permet toutefois pas de conclusion statistique robuste compte tenu de la taille de l'échantillon.

C. Caractéristiques de la MICI :

1. Localisation :

Pour la MC, la localisation iléocolique (L3) domine (40,0 %), suivie de la localisation iléale (L1, 21,4 %), périnéale (L4, 11,4 %) et colique (L2, 10,0 %). Pour la RCUH, la colite gauche (E2) est la forme la plus fréquente (7,1 % de l'effectif total), devant la rectite (E1, 5,7 %) et la pancolite (E3, 4,3 %).

Comparaison avec la littérature : la classification utilisée ici est la classification de Montréal, référence internationale pour la description phénotypique de la maladie de Crohn depuis 2005 [12], encore universellement utilisée aujourd'hui, y compris dans les publications les plus récentes sur les MICI. La prédominance de la localisation iléocolique (L3) qu'elle décrit est un résultat classique et largement reproduit dans la littérature internationale et maghrébine actuelle, ce qui valide la représentativité de notre échantillon sur ce plan.

2. Phénotype de la MICI :

Le phénotype inflammatoire pur reste le plus représenté (32,9 %), mais les formes compliquées cumulées (sténosante 28,6 %, mixte 24,3 %, fistulisante 14,3 %) concernent 67,1 % des patients, soit plus des deux tiers de la cohorte.

Comparaison avec la littérature : la proportion élevée de formes compliquées dans notre série (67,1 %) est cohérente avec le profil sélectionné de patients référés pour anti-TNFα, généralement après échec d'un traitement conventionnel. L'essai PROFILE (2024) souligne justement l'intérêt d'une prise en charge intensifiée précoce pour limiter cette évolution vers les phénotypes compliqués [2].

3. Manifestations extra-digestives :

30 patients (43,5 %) présentent au moins une manifestation extra-digestive, dominée par l'atteinte articulaire (43,3 % des patients concernés), puis cutanée (33,3 %) et ophtalmique (23,3 %). L'atteinte hépatobiliaire reste anecdotique (3,3 %).

Comparaison avec la littérature : cette hiérarchie — articulaire > cutanée > ophtalmique > hépatobiliaire — est celle classiquement rapportée dans la littérature sur les manifestations extra-intestinales des MICI, les

arthralgies et arthrites périphériques étant systématiquement décrites comme la manifestation extra-digestive la plus fréquente. La fréquence globale de 43,5 % dans notre cohorte peut s'expliquer par le caractère sévère de la population sélectionnée pour biothérapie.

4. Manifestations ano-périnéales :

Près d'un tiers des patients (31,4 %, n = 22) présente des lésions ano-périnéales (LAP), avec une fréquence logiquement plus élevée chez les patients atteints de MC (32,8 %) que de RCUH (25,0 %), maladie où ces lésions ne sont pas caractéristiques.

Comparaison avec la littérature : la fréquence importante des LAP chez nos patients atteints de MC est cohérente avec l'importance de la localisation périnéale (L4, 11,4 %) et du phénotype fistulisant (14,3 %) déjà notées plus haut (III.1-2). Les LAP constituent d'ailleurs, dans notre série comme dans la revue de synthèse « Le traitement de la maladie de Crohn en 2024 », une indication reconnue justifiant en particulier le recours à l'infliximab en combothérapie avec un immunosuppresseur [5].

5. Complications :

50 patients (71,4 %) ont présenté au moins une complication au cours de l'évolution de leur MICI, la sténose étant la plus fréquente (76,0 % des patients compliqués), suivie de la fistule (58,0 %) et de l'abcès (10,0 %).

Comparaison avec la littérature : ce taux élevé de complications confirme, en cohérence avec la répartition phénotypique (III.2) et le taux de chirurgie antérieure (II.2), qu'il s'agit d'une population sélectionnée pour des formes sévères et évoluées de MICI [12]. La revue « Le traitement de la maladie de Crohn en 2024 » rappelle que les traitements d'efficacité avancée, débutés précocement, semblent modifier l'histoire naturelle de la maladie et limiter ce type de complications structurelles, ce qui renforce l'intérêt d'un repérage précoce des formes à risque [5].

D. Prise en charge :

1. Traitements antérieurs :

Les corticoïdes ont été le traitement le plus fréquemment utilisé avant l'instauration de l'anti-TNFα (72,9 %), suivis de près par l'azathioprine (68,6 %), tandis que les 5-ASA n'ont concerné qu'un peu plus d'un tiers

des patients (37,1 %).

Comparaison avec la littérature : cette séquence thérapeutique reflète la stratégie « step-up » longtemps recommandée dans la prise en charge des MICI. La revue « Le traitement de la maladie de Crohn en 2024 » rappelle cependant que les 5-ASA ne constituent pas un traitement efficace de la maladie de Crohn, même dans les formes légères et non compliquées, ce qui interroge rétrospectivement la place occupée par cette classe avant l'anti-TNFα chez plus d'un tiers de nos patients [5].

2. Molécule d'anti-TNFα *:*

L'infliximab est la molécule la plus prescrite (51,4 %), suivi de l'adalimumab (41,4 %), le golimumab restant minoritaire et réservé à la RCUH (7,2 %).

Comparaison avec la littérature : la prédominance de l'infliximab est un résultat habituel dans les séries maghrébines récentes : il représente 94,3 % des anti-TNFα de première intention à Nabeul [7]. La revue « Le traitement de la maladie de Crohn en 2024 » précise qu'en première ligne, l'adalimumab en monothérapie est préféré dans les formes modérées non compliquées, tandis que l'infliximab en combothérapie avec un immunosuppresseur reste la référence dans les formes fistulisantes, en raison d'une meilleure efficacité par rapport à la monothérapie et d'un moindre risque d'immunisation [5], ce qui est cohérent avec la place importante de l'infliximab dans notre cohorte où les formes fistulisantes et périnéales sont fréquentes (III.2 et III.4).

3. Indications de la biothérapie selon le type de MICI :

La corticodépendance est l'indication la plus fréquente dans les deux groupes, proportionnellement plus marquée dans la RCUH (66,7 % contre 44,8 % dans la MC). L'échec de l'azathioprine est quasi identique dans les deux groupes (~ 41 %). Les lésions ano-périnéales (32,8 %) et la récidive post-opératoire (19,0 %) sont, sans surprise, des indications propres à la MC. La corticorésistance reste l'indication la moins fréquente dans les deux groupes.

Comparaison avec la littérature : ce profil d'indications est proche de celui rapporté à Nabeul, où les trois principales indications de l'anti-TNFα étaient les fistules ano-périnéales complexes, la récidive post-

opératoire et l'échec ou l'intolérance à l'azathioprine [7] — un classement qui recoupe largement les indications les plus fréquentes identifiées dans notre cohorte pour la MC.

4. Date de début des anti-TNFα :

Les initiations se répartissent sur toute la période d'étude, avec une majorité en 2024 (64,3 %) et une tendance à la baisse en 2025 (35,7 %), plus marquée en fin d'année. Cette évolution reflète davantage la dynamique de recrutement et le recul de suivi disponible au moment de l'analyse que l'évolution réelle de l'incidence des indications à la biothérapie dans le service.

E. Évolution de la maladie sous anti-TNFα :

1. Amélioration clinique :

70 % des patients (n = 49) présentent une amélioration clinique sous anti-TNFα. Parmi les 30 % restants, les symptômes persistants les plus fréquents sont la constipation et la diarrhée glairo-sanglante (8,6 % chacune), puis les rectorragies et la douleur abdominale (4,3 % chacune).

Comparaison avec la littérature : un taux de réponse clinique de 70 % est cohérent avec les données les plus récentes de la littérature en vie réelle. Dans la mise à jour 2024 de la cohorte prospective PANTS, les taux de rémission à 1 an sont de 40,2 % sous infliximab et 34,4 % sous adalimumab, avec des taux de rémission à 2 et 3 ans encore plus bas (34-35 % sous infliximab ; 33-29 % sous adalimumab), confirmant la perte secondaire de réponse au fil du temps [1]. Notre taux se situe donc nettement au-dessus de ces chiffres récents, ce qui doit être interprété avec prudence plutôt que comme une simple performance supérieure.

2. Amélioration biologique :

58,6 % des patients présentent une amélioration biologique complète. Parmi les 41,4 % restants, l'anémie persistante domine nettement (24,3 % de l'ensemble de la cohorte), suivie de l'hyperleucocytose (5,7 %) et de la leucopénie (4,3 %). Un syndrome inflammatoire biologique persistant est retrouvé chez 51,4 % des patients, contre 48,6 % sans syndrome inflammatoire résiduel — une répartition quasi équilibrée.

Comparaison avec la littérature : le taux d'amélioration biologique,

inférieur à celui de l'amélioration clinique (58,6 % vs 70 %), est un décalage classiquement rapporté : la normalisation des marqueurs biologiques est généralement plus lente et moins constante que l'amélioration des symptômes. Ce constat justifie, dans le consensus international STRIDE-II (2021, toujours la référence actuelle des stratégies « treat-to-target » dans les MICI), de ne pas se fier au seul critère clinique pour évaluer la réponse au traitement [11].

3. Amélioration radio-endoscopique :

74,3 % des patients présentent une amélioration radio-endoscopique, le meilleur taux parmi les trois critères d'évaluation étudiés. Parmi les 25,7 % sans amélioration complète, la fistule persistante (8,6 %) et l'abcès persistant (5,7 %) sont les lésions les plus fréquentes.

Comparaison avec la littérature : le consensus STRIDE-II place la cicatrisation endoscopique parmi les objectifs thérapeutiques à atteindre à moyen terme sous biothérapie, au même titre que la rémission clinique et biologique [11]. Le fait que le taux d'amélioration radio-endoscopique (74,3 %) dépasse ici celui de l'amélioration biologique (58,6 %) mérite d'être interprété avec prudence : l'évaluation endoscopique n'ayant probablement pas été systématique chez tous les patients dans ce travail rétrospectif, un biais de sélection est possible.

4. Effets indésirables sous anti-TNFα :

Sur les 70 patients, 45 (64,3 %) n'ont présenté aucun effet indésirable, tandis que 25 (35,7 %) en ont rapporté au moins un. Les effets cutanés sont les plus fréquents (14,3 %), suivis des effets hématologiques (10,0 %), articulaires (5,7 %), infectieux (4,3 %) et d'un cas de réactivation tuberculeuse (1,4 %).

Comparaison avec la littérature : les réactions cutanées (eczématiformes, psoriasiformes, infections cutanées, effets dits « paradoxaux ») représentent classiquement l'effet indésirable le plus fréquent des anti-TNFα, avec une fréquence rapportée de l'ordre de 25 % dans les fiches de recommandations spécialisées [15] — un taux un peu supérieur à celui observé ici (14,3 %), possiblement lié à un sous-diagnostic des formes mineures dans des dossiers rétrospectifs. La survenue d'un seul cas de réactivation tuberculeuse (1,4 %) sur l'ensemble de la cohorte témoigne indirectement de l'efficacité du

dépistage pré-thérapeutique de la tuberculose latente. Une étude française multicentrique récente (2010-2022, 36 cas de tuberculose sous anti-TNFα dans les MICI) souligne que, lorsqu'elle survient malgré le dépistage, la tuberculose sous anti-TNFα reste souvent une forme disséminée (86 % des cas) ou miliaire (53 %), avec un syndrome de reconstitution immunitaire dans près de la moitié des cas à la reprise du traitement — ce qui justifie la rigueur du dépistage pré-thérapeutique plutôt qu'un relâchement de la surveillance, même quand les cas restent rares comme dans notre série [13].

4.A. Manifestations cutanées ;

Sur les 10 patients ayant présenté un événement cutané, 9 sont atteints de MC (90 %) et 6 sont des hommes (60 %). Cette légère prédominance masculine est à interpréter avec prudence compte tenu du faible effectif concerné (n = 10) [15].

a) Manifestations hématologiques :

Les 7 patients concernés sont tous atteints de MC, avec une nette prédominance féminine (71,4 %). Plus largement, sur l'ensemble de la cohorte, l'anomalie hématologique la plus fréquente reste l'anémie (24,3 %), déjà évoquée au point V.2, davantage rattachée à la maladie elle-même (carence martiale, inflammation chronique) qu'à une toxicité directe de l'anti-TNFα.

b) Manifestations articulaires :

Les 4 patients concernés (3 MC, 1 RCUH ; 3 hommes, 1 femme) ont présenté des arthralgies globalement modérées, contrôlées par un traitement symptomatique simple (antalgiques/AINS). Il s'agit d'un effet indésirable d'intensité mineure dans notre série, à distinguer des rares syndromes lupus-induits, plus sévères mais nettement plus rares (< 1 %) [15].

c) Infections :

Parmi les 4 patients ayant présenté un événement infectieux, 3 infections bactériennes courantes (respiratoires, urinaires) sont survenues chez des patientes atteintes de MC, et 1 cas de réactivation

tuberculeuse chez un patient atteint de RCUH.

Comparaison avec la littérature : le profil infectieux dominé par des infections bactériennes courantes plutôt que par des infections opportunistes sévères concorde avec les séries publiées, où les infections bénignes des voies respiratoires ou urinaires restent, en fréquence, largement supérieures aux infections opportunistes graves — ces dernières demeurant rares mais potentiellement sévères, notamment la tuberculose disséminée, ce qui justifie la surveillance clinique rapprochée devant accompagner tout traitement par anti-TNFα [13, 14].

5. Non-réponse primaire et non-réponse secondaire :

La non-réponse primaire concerne 2 patients (2,9 %) et la non-réponse secondaire (échappement thérapeutique après réponse initiale) 8 patients (11,4 %).

Comparaison avec la littérature : ces deux taux sont nettement inférieurs à ceux rapportés dans les données les plus récentes de la littérature internationale. Dans la publication 2024 de la cohorte prospective PANTS (Lancet Gastroenterology & Hepatology), les taux cumulés de perte de réponse à 1, 2 et 3 ans (après exclusion des non-répondeurs primaires) atteignent respectivement 34,4 %, 54,5 % et 60,0 % sous infliximab, et 32,1 %, 47,2 % et 68,4 % sous adalimumab [1]. Une série tunisienne portant sur 57 patients atteints de MC (hôpital La Rabta, Tunis) rapporte de son côté une perte de réponse chez 33 % des patients, avec un taux cumulé de 53 % à 12 mois [10]. Cet écart important mérite d'être interprété avec prudence plutôt que comme une performance supérieure de notre cohorte : il pourrait refléter un recul de suivi encore limité pour une partie des patients inclus récemment (près des deux tiers des initiations datent de 2024, cf. IV.4), une définition clinique de la non-réponse moins stricte que dans les essais prospectifs standardisés, ou une possible sous-déclaration liée au caractère rétrospectif et parfois incomplet des dossiers médicaux, plutôt qu'une réelle supériorité d'efficacité par rapport aux données internationales actuelles.

6. Recours à l'optimisation :

8 patients (11,4 %) ont nécessité une optimisation thérapeutique — un

chiffre qui correspond exactement aux 8 cas de non-réponse secondaire identifiés au point précédent — contre 62 patients (88,6 %) poursuivant leur traitement à dose standard.

Comparaison avec la littérature : ce taux d'optimisation de 11,4 % est très inférieur à celui rapporté dans les grandes cohortes prospectives internationales, où l'optimisation (passage à un intervalle raccourci ou une dose augmentée) concerne souvent plus de la moitié des patients suivis au long cours sous infliximab. Une piste alternative en cas d'échappement, de plus en plus documentée depuis 2024-2026, est le recours à une association de deux thérapies avancées (par exemple vedolizumab + anti-TNF) plutôt qu'à la seule optimisation : une méta-analyse récente portant sur 279 patients rapporte des taux de rémission clinique et endoscopique à S32 de 59 % et 34 % avec ce type de combothérapie, utilisée dans 48 % des cas en association avec un anti-TNF [6].

7. Critères d'optimisation :

Parmi les patients optimisés, le critère endoscopique est de loin le plus fréquent (85,7 %), devant le critère clinique (71,4 %) ; les critères radiologique et biologique sont retrouvés à égalité (42,9 % chacun).

Comparaison avec la littérature : la prépondérance du critère endoscopique dans la décision d'optimisation traduit l'adoption, dans le service, d'une approche de type « treat-to-target » privilégiant la cicatrisation muqueuse comme objectif thérapeutique, en cohérence avec le consensus international STRIDE-II, qui recommande de ne pas se limiter à la seule amélioration clinique pour juger de l'efficacité d'un traitement biologique [11].

8. Durée avant le premier échec :

Chez les 7 patients pour lesquels cette donnée est disponible, l'échec thérapeutique est majoritairement tardif : 4 patients sur 7 (57,1 %) ont connu un échec après un délai ≥ 24 mois, contre un seul patient pour chacune des tranches plus précoces (< 6 mois, 6-12 mois, 12-24 mois).

Comparaison avec la littérature : cette cinétique tardive est cohérente avec les données actualisées de la cohorte PANTS, qui montrent une accumulation progressive de la perte de réponse au fil des années de suivi (de 34-54 % à 1-2 ans jusqu'à 60-68 % à 3 ans selon la molécule) plutôt qu'un échec précoce et groupé [1], confirmant la nécessité d'une surveillance clinico-biologique prolongée des patients sous anti-TNFα, y compris à distance de l'instauration du traitement.

9. Évolution finale :

L'évolution globale sous anti-TNFα est très majoritairement favorable : 61 patients (87,1 %) sont en rémission, 6 (8,6 %) ont présenté une poussée, et 3 (4,3 %) sont décédés.

Comparaison avec la littérature : un taux de rémission de 87,1 % est un résultat très favorable au regard des données les plus récentes : la cohorte PANTS rapporte des taux de rémission à 2 et 3 ans de seulement 34-35 % sous infliximab et 33-29 % sous adalimumab [1]. Un essai contrôlé randomisé récent (EXIT, GETECCU, rapporté fin 2024) confirme par ailleurs qu'une rémission clinique prolongée sous anti-TNF, telle qu'observée majoritairement dans notre cohorte, peut se maintenir même après arrêt du traitement chez une sélection de patients en rémission profonde depuis au moins six mois (rémission maintenue à un an chez 84 % des patients poursuivant le traitement contre 76 % de ceux l'ayant arrêté) [4], ce qui illustre la place croissante, en 2024-2026, des réflexions sur la désescalade thérapeutique chez les patients bons répondeurs comme ceux de notre série.

Ce chiffre élevé de rémission doit néanmoins être interprété en miroir des taux de non-réponse et de perte de réponse très bas rapportés plus haut (V.5) : il reflète vraisemblablement, au moins en partie, les mêmes limites méthodologiques — recul de suivi hétérogène, définitions cliniques de la rémission potentiellement moins strictes que dans les essais contrôlés — plutôt qu'une efficacité isolément supérieure du traitement dans notre population. Concernant les 3 décès rapportés (4,3 %), un point mérite d'être approfondi : les trois patients concernés étaient tous traités par infliximab et recevaient tous, au moment du décès, une corticothérapie associée. Sur la base du contexte clinique consigné dans les dossiers, la cause retenue a posteriori a été un sepsis

sur abcès anal pour la première patiente (corticorésistante, forme sténosante avec lésions ano-périnéales), une perforation intestinale pour le deuxième patient (corticodépendant, forme fistulisante, antécédent chirurgical récent pour occlusion), et une infection pulmonaire pour la troisième patiente (corticodépendante, phénotype inflammatoire). Deux de ces trois causes sont ainsi directement rattachables à une complication évolutive de la MICI elle-même (sepsis sur abcès, perforation), tandis que la troisième évoque davantage une infection favorisée par l'immunosuppression associée (corticoïdes et anti-TNFα). Ce profil est cohérent avec le profil plus lourd des patients orientés vers l'infliximab déjà souligné plus haut (indication préférentielle dans les formes fistulisantes et périnéales sévères). Ce constat rejoint les données du registre américain TREAT, qui n'a pas retrouvé de surmortalité attribuable à l'infliximab lui-même (0,58 pour 100 patients-années sous infliximab contre 0,59 sous traitement conventionnel), la corticothérapie et la sévérité de la maladie ressortant comme les seuls facteurs indépendamment associés à la mortalité [19]. Une étude de cohorte appariée récente confirme par ailleurs que la maladie de Crohn reste associée à une surmortalité par rapport à la population générale à l'ère des biothérapies, le sepsis figurant parmi les causes de décès significativement plus fréquentes (HR = 2,12) [20], ce qui concorde avec les causes infectieuses/septiques retenues pour deux de nos trois patients. Ces éléments, bien que retenus rétrospectivement et non confirmés par un certificat de décès formel, orientent vers une origine essentiellement infectieuse et/ou liée à la sévérité évolutive de la MICI plutôt que vers une toxicité directement imputable à l'anti-TNFα ; la nature rétrospective de l'étude invite néanmoins à interpréter ce constat avec prudence. Ce point constitue une limite reconnue de ce travail et justifierait, dans une étude future, un recueil prospectif et standardisé des causes de décès.

I. CONCLUSION :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), incluant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, sont des pathologies multifactorielles résultant de l'interaction entre facteurs génétiques, environnementaux, dysbiose intestinale et réponse immunitaire inappropriée, entraînant une inflammation chronique digestive aux conséquences cliniques significatives .Le diagnostic repose sur une approche multidisciplinaire combinant arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, radiologiques et histologiques, permettant de distinguer ces deux entités et d'adapter la prise en charge thérapeutique .

Les traitements conventionnels (5-ASA, corticoïdes, immunosuppresseurs) montrent des limites face aux échecs thérapeutiques, à la corticodépendance et à la corticorésistance. Les objectifs thérapeutiques actuels visent la rémission clinique et biologique, la cicatrisation muqueuse, la prévention des complications et l'amélioration de la qualité de vie .

Les anti-TNFα (infliximab, adalimumab, golimumab) ont révolutionné la prise en charge des formes modérées à sévères des MICI en neutralisant le TNFα, cytokine centrale de l'inflammation. Leur efficacité est démontrée dans l'induction et le maintien de la rémission, le traitement des formes corticodépendantes ou fistulisantes, et la réduction des hospitalisations et chirurgies. Cependant, leur utilisation nécessite un bilan préthérapeutique rigoureux (dépistage de la tuberculose, hépatites, VIH) et une surveillance régulière pour détecter infections, effets indésirables et pertes de réponse. Le monitoring thérapeutique pharmacologique permet d'optimiser les posologies et de guider les ajustements thérapeutiques .

Cette étude rétrospective menée au CHU d’Annaba entre 2024 et 2025 a évalué l’efficacité et la tolérance des anti-TNFα chez 70 patients atteints de MICI, majoritairement de maladie de Crohn et présentant des formes sévères ou compliquées.Les résultats montrent une efficacité globale favorable, avec une amélioration clinique, biologique et radio-endoscopique chez une proportion importante de patients, permettant d’obtenir une rémission chez 87,1 % d’entre eux en fin de suivi. La tolérance était globalement satisfaisante, malgré quelques effets indésirables et un cas de réactivation tuberculeuse. Les décès observés semblaient davantage liés à la sévérité de la maladie et aux complications infectieuses qu’à une toxicité directe des anti-TNFα, tout en restant difficiles à attribuer avec certitude en raison du caractère

rétrospectif de l’étude.Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence compte tenu du suivi limité et hétérogène, des données parfois incomplètes et de l’absence de critères standardisés pour évaluer la réponse thérapeutique.

En conclusion, les anti-TNFα conservent une place importante dans la prise en charge des formes sévères et compliquées des MICI. Une stratégie « treat-to-target », reposant notamment sur l’évaluation endoscopique, ainsi qu’un suivi prospectif prolongé, permettraient d’améliorer la détection des échappements thérapeutiques et d’évaluer la durabilité de la réponse et les possibilités de désescalade thérapeutique

II. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis. 15 oct 2024;18(10):1531-55. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae091

2. Masson E. EM-Consulte [Internet]. [cité 28 juill 2026]. Traitement de la maladie de Crohn par anticorps anti-TNF alpha (infliximab). Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/98968/traitement-de-la-maladie-de-crohn-par-anticorps-an

3. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 26 août 2026]. Maladie de Crohn - Gastroentérologie. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/maladie-de-crohn

4. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 28 juill 2026]. Les traitements de la rectocolite hémorragique. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/rectocolite-hemorragique/medicaments.html

5. Lassoued I, Gnaba A, Elleuch N, Dahmani W, Jaziri H, Brahem A, et al. Quel effet ont les anti-TNFα sur la correction de l'anémie au cours de la maladie de Crohn ? La Revue de Médecine Interne. 1 juin 2025;90e CONGRÈS FRANÇAIS DE MÉDECINE INTERNE46:A250-1. doi:10.1016/j.revmed.2025.03.313

6. Heydari K, Rahnavard M, Ghahramani S, Hoseini A, Alizadeh-Navaei R, Rafati S, et al. Global prevalence and incidence of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2025;18(2):132-46. doi:10.22037/ghfbb.v18i2.3105 PubMed PMID: 40936779; PubMed Central PMCID: PMC12421925.

7. vidal.fr/maladies/estomac-intestins/rectocolite-hemorragique/medicaments.html [Internet]. [cité 6 août 2026]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/rectocolite-hemorragique/medicaments.html

8. ScienceDaily [Internet]. [cité 6 août 2026]. IBD on the rise: International research highlights spread in Africa, Asia, and Latin America. Disponible sur: https://www.sciencedaily.com/releases/2025/05/250528174931.htm

9. Kılıç G. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. J Enterocolitis. 2025. doi:10.14744/Jenterocolitis.2025.25095

10. Lin D, Jin Y, Shao X, Xu Y, Ma G, Jiang Y, et al. Global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease, 1990–2021: Insights from the global burden of disease 2021. Int J Colorectal Dis. 2024;39(1):139. doi:10.1007/s00384-024-04711-x PubMed PMID: 39243331; PubMed Central PMCID: PMC11380638.

11. Heydari K, Rahnavard M, Ghahramani S, Hoseini A, Alizadeh-Navaei R, Rafati S, et al. Global prevalence and incidence of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. Gastroenterol Hepatol Bed

Bench. 2025;18(2):132-46. doi:10.22037/ghfbb.v18i2.3105 PubMed PMID: 40936779; PubMed Central PMCID: PMC12421925.

12. www.elsevier.com [Internet]. [cité 7 août 2026]. Le microbiome intestinal : un univers à l'intérieur de nous. Disponible sur: https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/microbiote-intestinal-dans-le-traite-emc-gastro-enterologie

13. You Z, Shen J, Ahuja V, Watermeyer G, Steinwurz F, Shapina M, et al. Gastroenterologists' attitudes and challenges toward treat-to-target strategies in inflammatory bowel disease: a multinational survey. Ther Adv Gastroenterol. 2025;18:17562848251383792. doi:10.1177/17562848251383792 PubMed PMID: 41084593; PubMed Central PMCID: PMC12515296.

14. Zhou X, Wu Y, Zhu Z, Lu C, Zhang C, Zeng L, et al. Mucosal immune response in biology, disease prevention and treatment. Sig Transduct Target Ther. 8 janv 2025;10(1):7. doi:10.1038/s41392-024-02043-4

15. Mukherjee T, Kumar N, Chawla M, Philpott DJ, Basak S. The NF-κB signaling system in the immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. Sci Signal. 9 janv 2024;17(818):eadh1641. doi:10.1126/scisignal.adh1641 PubMed PMID: 38194476.

16. Akkoç T. Epithelial barrier dysfunction and microbial dysbiosis: exploring the pathogenesis and therapeutic strategies for Crohn's disease. Tissue Barriers. 13(2):2390705. doi:10.1080/21688370.2024.2390705 PubMed PMID: 39185541; PubMed Central PMCID: PMC12363530.

17. Ouahed JD, Griffith A, Collen LV, Snapper SB. Breaking Down Barriers: Epithelial Contributors to Monogenic IBD Pathogenesis. Inflamm Bowel Dis. 27 janv 2024;30(7):1189-206. doi:10.1093/ibd/izad319 PubMed PMID: 38280053; PubMed Central PMCID: PMC11519031.

18. Yassine MB, Eddine MMD. Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI).

19. Akkoç T. Epithelial barrier dysfunction and microbial dysbiosis: exploring the pathogenesis and therapeutic strategies for Crohn's disease. Tissue Barriers. 13(2):2390705. doi:10.1080/21688370.2024.2390705 PubMed PMID: 39185541; PubMed Central PMCID: PMC12363530.

20. Mao H, Zhao X, Sun S cong. NF-κB in inflammation and cancer. Cell Mol Immunol. août 2025;22(8):811-39. doi:10.1038/s41423-025-01310-w

21. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 7 août 2026]. Revue générale des maladies intestinales inflammatoires chroniques - Gastroentérologie. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/revue-générale-des-maladies-intestinales-inflammatoires-chroniques

22. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 7 août 2026]. Revue générale des maladies intestinales inflammatoires chroniques - Gastroentérologie. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-

intestinaux/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/revue-générale-des-maladies-intestinales-inflammatoires-chroniques

23. Lassoued I, Gnaba A, Elleuch N, Dahmani W, Jaziri H, Brahem A, et al. Quel effet ont les anti-TNFα sur la correction de l'anémie au cours de la maladie de Crohn ? La Revue de Médecine Interne. 1 juin 2025;90e CONGRÈS FRANÇAIS DE MÉDECINE INTERNE46:A250-1. doi:10.1016/j.revmed.2025.03.313

24. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 7 août 2026]. Revue générale des maladies intestinales inflammatoires chroniques - Gastroentérologie. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/revue-générale-des-maladies-intestinales-inflammatoires-chroniques

25. Breslin NP, McDonnell C, O'Morain C. Surgical and Smoking History in Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study. Inflamm Bowel Dis. 1 févr 1997;3(1):1-5. doi:10.1097/00054725-199703000-00001

26. Mekhloufi N. LA PLACE DE L'ANTI TNF ALPHA DANS LES TRAITEMENTS DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN [Thesis] [Internet]. Université Kasdi Merbah Ouargla; 2021 [cité 7 août 2026]. Disponible sur: https://dspace.univ-ouargla.dz/jspui/handle/123456789/26862

27. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 7 août 2026]. Rectocolite ulcéro-hémorragique - Gastroentérologie. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/rectocolite-ulcéro-hémorragique

28. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 7 août 2026]. Rectocolite ulcéro-hémorragique - Gastroentérologie. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/rectocolite-ulcéro-hémorragique

29. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 8 août 2026]. Table:Diagnostic différentiel de la maladie de Crohn et de la rectocolite ulcéro-hémorragique. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/diagnostic-différentiel-de-la-maladie-de-crohn-et-de-la-rectocolite-ulcéro-hémorragique

30. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 8 août 2026]. Table:Diagnostic différentiel de la maladie de Crohn et de la rectocolite ulcéro-hémorragique. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/diagnostic-différentiel-de-la-maladie-de-crohn-et-de-la-rectocolite-ulcéro-hémorragique

31. Angyal D, Balogh F, Gonczi L, Lontai L, Kosa JP, Garam N, et al. Clinical Value of Anti-Integrin αvβ6 Antibody Serum-Level Measurement in Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Med. 24 janv 2026;15(3):948. doi:10.3390/jcm15030948 PubMed PMID: 41682629; PubMed Central PMCID: PMC12897982.

32. Team G. GastroAGI [Internet]. [cité 16 août 2026]. Montreal Classification —

Crohn's (A/L/B) & UC (E/S). Disponible sur: https://gastroagi.com/calculator/montreal-ibd

33. Sepúlveda A, De La Piedra Bustamante MJ, Orlanski-Meyer E, Villarroel Del Pino LA, Olivares Labbe MT, Gana JC. Tumor necrosis factor-alpha antagonists for treatment of pediatric Crohn's disease. Cochrane Central Editorial Service, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1 août 2025;2025(8). doi:10.1002/14651858.CD014497.pub2

34. Felley DC, Mottet C, Maillard MH, Delarive J, Michetti PP. Maladies inflammatoires de l'intestin. Revue Médicale Suisse. 2008.

35. Classification de Montréal — Maladie de Crohn (A/L/B) et RCH (E/S) | GastroAGI [Internet]. [cité 25 août 2026]. Disponible sur: https://gastroagi.com/calculator/montreal-ibd

36. Nami. Nami [Internet]. [cité 25 août 2026]. Maladie de Crohn — Diagnostic, biothérapies, parcours. Disponible sur: https://namipourlavie.com/pathologies/maladie-de-crohn

37. Masson E. EM-Consulte [Internet]. [cité 25 août 2026]. Traitement de la maladie de Crohn par anticorps anti-TNF alpha (infliximab). Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/98968/traitement-de-la-maladie-de-crohn-par-anticorps-an

38. Scribd [Internet]. [cité 25 août 2026]. Mici | PDF | Rectocolite hémorragique | Maladie de Crohn. Disponible sur: https://fr.scribd.com/document/1001831403/Mici

39. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 25 août 2026]. Revue générale des maladies intestinales inflammatoires chroniques - Gastroentérologie. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/revue-générale-des-maladies-intestinales-inflammatoires-chroniques

40. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 25 août 2026]. Maladie de Crohn - Gastroentérologie. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/maladie-de-crohn

41. LeMedecin.fr - Guide Médical Complet [Internet]. 2026 [cité 25 août 2026]. Maladie de Crohn : symptômes et traitements 2026. Disponible sur: https://lemedecin.fr/medical/pathologies/maladie-de-crohn.html

42. Idrissi DKE. MICI : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique au Maroc [Internet]. 2026 [cité 26 août 2026]. Disponible sur: https://sahha.ma/articles/maladies-inflammatoires-intestinales-crohn-rch-traitement-maroc

43. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 26 août 2026]. Rectocolite ulcéro-hémorragique - Gastroentérologie. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/rectocolite-ulcéro-hémorragique

44. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 26 août 2026].

Rectocolite ulcéro-hémorragique - Gastroentérologie. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/rectocolite-ulcéro-hémorragique

45. InnerBuddies [Internet]. 2026 [cité 26 août 2026]. Diagnostic de la rectocolite hémorragique : examens clés. Disponible sur: https://www.innerbuddies.com/fr/blogs/sante-intestin/quest-ce-qui-confirme-la-colite-ulcereuse

46. Rectite réfractaire. FMC-HGE [Internet]. [cité 26 août 2026]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2025/rectite-refractaire/

47. Doyle C, Combes C, Lioulios M, Koutsouridis M, Leyshon S, Arruzza E. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Scoping Review. Health Sci Rep. 14 oct 2025;8(10):e71382. doi:10.1002/hsr2.71382 PubMed PMID: 41104191; PubMed Central PMCID: PMC12521607.

48. InnerBuddies [Internet]. 2026 [cité 26 août 2026]. Diagnostic de la rectocolite hémorragique : examens clés. Disponible sur: https://www.innerbuddies.com/fr/blogs/sante-intestin/quest-ce-qui-confirme-la-colite-ulcereuse

49. Aidy [Internet]. 2025 [cité 26 août 2026]. Indeterminate Colitis / IBD-Unclassified: Why UC vs Crohn's Isn't Always Clear at First. Disponible sur: https://aidyhq.com/learn/indeterminate-colitis-ibd-unclassified-why-uc-vs-crohns-isnt-always-clear-at-first

50. The Liver Meeting: 2025 Abstracts : Hepatology [Internet]. [cité 26 août 2026]. Disponible sur: https://journals.lww.com/hep/fulltext/10.1097/hep.0000000000001493~the-liver-meeting-2025-abstracts

51. The Liver Meeting: 2025 Abstracts : Hepatology [Internet]. doi:10.1097/HEP.0000000000001493

52. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 26 août 2026]. Maladie de Crohn - Gastroentérologie. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/maladie-de-crohn

53. Butler T, Segal JP. 2025 British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: Part 1 – Crohn's disease. Frontline Gastroenterology. 25 nov 2025;flgastro. doi:10.1136/flgastro-2025-103425

54. Slideshare [Internet]. [cité 26 août 2026]. Comprehensive Surgical Management of Crohn's Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Disponible sur: https://fr.slideshare.net/slideshow/comprehensive-surgical-management-of-crohn-s-disease-epidemiology-diagnosis-and-treatment/286374604

55. Colite ulcéreuse (rectocolite hémorragique) : symptômes | Omicron [Internet]. 2026 [cité 26 août 2026]. Disponible sur: https://cliniqueomicron.ca/colite-ulcereuse/

56. Rectocolite Hémorragique : Comprendre les 5 Stades de la Maladie - Science Grand Public [Internet]. 9 avr 2026 [cité 26 août 2026]. Disponible sur: https://scienceactu.com/sante-medecine/rectocolite-hemorragique-comprendre-les-5-

stades-de-la-maladie/

57. Butler T, Segal JP. 2025 British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: Part 1 – Crohn's disease. Frontline Gastroenterology. 25 nov 2025;flgastro. doi:10.1136/flgastro-2025-103425

58. Yu Y, Zheng Y, Wu L. Study on the correlation between resilience, social support and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. Front Psychiatry. 22 janv 2026;16. doi:10.3389/fpsyt.2025.1694513

59. Scribd [Internet]. [cité 26 août 2026]. Prise en charge des MICI et cancers | PDF | Cancer | Spécialités médicales. Disponible sur: https://fr.scribd.com/document/968851218/Main-1832

60. Maladie de crohn | CHU de Québec-Université Laval [Internet]. [cité 26 août 2026]. Disponible sur: https://www.chudequebec.ca/patient/maladies-soins-et-services/m-informer-sur-ma-maladie-ou-ma-condition/maladie-de-crohn.aspx

61. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 25 août 2026]. Maladie de Crohn - Gastroentérologie. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/maladie-de-crohn

62. Hou JK, Nguyen J, Rodriguez-Gaytan J, Patel S, Singh S. Treat-to-Target in Inflammatory Bowel Diseases: Lessons from Screening in a Pragmatic Clinical Trial. Crohns Colitis 360. 2 févr 2026;8(1):otaf067. doi:10.1093/crocol/otaf067 PubMed PMID: 41668798; PubMed Central PMCID: PMC12884349.

63. MICI : la nécessité d'agir sur tous les fronts - Grand Angle Santé [Internet]. [cité 26 août 2026]. Disponible sur: https://grandanglesante.fr/dossiers/mici/mici-la-necessite-dagir-sur-tous-les-fronts/

64. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D et al.Troisième consensus européen fondé sur des données probantes concernant le diagnostic et la prise en charge de la rectocolite hémorragique. Partie 2 : Prise en charge actuelle. J Crohns Colitis. 2017 ;11(7) :769-784. : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28077568/
65. Manuels MSD.Médicaments des maladies inflammatoires intestinales. 2026. Lien vérifié : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/médicaments-des-maladies-inflammatoires-intestinales
66. ECCO.Nouvelles lignes directrices ECCO sur les infections opportunistes dans les MII. 2025. : https://ecco-ibd.eu/publications/news/issues/2025/volume-20-issue-4/new-ecco-guidelines-on-opportunistic-infections-in-ibd-2025-update
67. Gastro-entérologie et hépatologie.Évolution des traitements combinés avancés dans les maladies inflammatoires de l'intestin. 2025. https://www.gastroenterologyandhepatology.net/archives/december-2025/evolution-of-advanced-combination-treatment-in-inflammatory-bowel-disease/
68. Siège social d'Aidy.Traitements biologiques de la colite ulcéreuse : comparaison des options en 2026. 2026. : https://aidyhq.com/learn/biologics-for-ulcerative-colitis-comparing-your-options

69. Le médecin.Azathioprine : indications, posologie, effets secondaires. 2026. Lien vérifié : https://lemedecin.fr/medical/medicaments/azathioprine.html
70. Le médecin.Méthotrexate disodique : indications, posologie, effets secondaires. 2026 : https://lemedecin.fr/medical/medicaments/methotrexate-disodique.html

71 Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, Zopf Y. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. World Journal of Gastroenterology. 2016;22:9300-9313.
PubMed Central

72 AGA Living Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2024;167:1307-1343.
PubMed Central

73 Torres J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease. Journal of Crohn's and Colitis. Version actualisée récente.

74 ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis. 2026.

75 ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in IBD. Journal of Crohn's and Colitis. 2026.

76 Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Onyett-Johnson J, et al. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: PRECiSE 2 trial. N Engl J Med. 2025;357:239-250.

77 Management of pediatric Crohn's disease: updated ECCO-ESPGHAN guideline. Journal of Crohn's and Colitis. 2026.

78 Rutgeerts P, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: ACT-1 and ACT-2. New England Journal of Medicine. 2024

79 Sandborn WJ, et al. Adalimumab for induction and maintenance of clinical remission in ulcerative colitis: ULTRA trials.2024

80 Sandborn WJ, et al. Golimumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: PURSUIT trials 2025

81 ECCO. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2026.

82 Turner D, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in IBD. Gastroenterology. 2021;160:1570-1583.PubMed

83 Hanauer SB, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: ACCENT I trial. Lancet. 2021.

84 Papamichael K, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease.

85 Anti-TNF immunogenicity in a Middle Eastern inflammatory bowel disease cohort. 2026.

86 Rahier JF, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention,

diagnosis and management of opportunistic infections in IBD. Journal of Crohn's and Colitis. 2014.PubMed

87 ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in IBD. 2026.

88 Rahier JF, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in IBD. Journal of Crohn's and Colitis. 2024

89 Colombel JF, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy in Crohn's disease: SONIC trial. New England Journal of Medicine. 2024.PubMed

90Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: recent review. 2025-2026.PubMed

91 HARIR observational cohort: infliximab in inflammatory bowel disease in the Middle East and North Africa.

92 Chanchlani N, Lin S, Bewshea C, Hamilton B, Thomas A, Smith R, et al; PANTS Consortium. Mechanisms and management of loss of response to anti-TNF therapy for patients with Crohn's disease: 3-year data from the prospective, multicentre PANTS cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(6):521-538. doi:10.1016/S2468-1253(24)00044-X. PMID:38640937.

93 Noor NM, Lee JC, Bond S, Dowling F, Brezina B, Patel KV, et al; PROFILE Study Group. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024;9(5):415-427. doi:10.1016/S2468-1253(24)00034-7. PMID:38402895.

94 Hong SN, Song JH, Kim SJ, Park YH, Choi CW, Kim JE, Kim ER, Chang DK, Kim YH. One-Year Clinical Outcomes of Subcutaneous Infliximab Maintenance Therapy Compared With Intravenous Infliximab Maintenance Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Cohort Study. Inflamm Bowel Dis. 2024;30(4):517-528. doi:10.1093/ibd/izad094. PMID:37260346.

95 Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2024;18(10):1531-1555. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae091. PMID:38877997.

96 Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD: Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-1583. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031. PMID:33359090.

98 Yanai H, Ellul P, Verstockt B, Greuter T, Kopylov U, Casanova MJ, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2026;20(7):jjag071. doi:10.1093/ecco-jcc/jjag071. PMID:42417116.

99 Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005;19 Suppl A:5A-36A. doi:10.1155/2005/269076. PMID:16151544.

100 Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909. PMID:16698746.

101 Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017;153(3):827-834. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.032. PMID:28780013.

102 Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al; IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(11-12):1037-1053. doi:10.1111/apt.14368. PMID:29027257.

103 Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT™ registry. Am J Gastroenterol. 2012;107(9):1409-1422. doi:10.1038/ajg.2012.218. PMID:22890223.

104 Ebrahimi F, Torkian S, Zare-Farashbandi E, Tamizifar B. The relapse rate of inflammatory bowel disease (IBD) in patients who discontinue anti-TNF therapy: a systematic review and meta-analysis. Iran J Public Health. 2024;53(9):1976-1991. doi:10.18502/ijph.v53i9.16452. PMID:39429663.

105 Katibian DJ, Solitano V, Polk DB, Nguyen T, Ma C, Syal G, et al. Withdrawal of Immunomodulators or TNF Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases in Remission on Combination Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(1):22-33.e6. doi:10.1016/j.cgh.2023.08.039. PMID:37716619.

106 Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. Gastroenterology. 2019;157(3):647-659.e4. doi:10.1053/j.gastro.2019.04.016. PMID:31014995.

107 Uzan A, Jolly D, Berger E, Diebold MD, Geoffroy P, Renard P, et al. Protective effect of appendectomy on the development of ulcerative colitis: a case-control study. Gastroenterol Clin Biol. 2001;25(3):239-242. PMID:11395669.

108 Gower-Rousseau C, Leroyer A, Génin M, Savoye G, Sarter H, Pariente B, et al. Épidémiologie descriptive et évolution dans le temps et l'espace de l'incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le nord-ouest de la France (1988-2014). Bull Epidemiol Hebd. 2019;(13):228-236.

109 Sattayalertyanyong O, Nugent Z, Bernstein CN. All-cause and cause-specific mortality in inflammatory bowel disease across the biologic era: a population-based matched cohort study. J Crohns Colitis. 2026;20(7):jjag105. doi:10.1093/ecco-jcc/jjag105. PMID:42441820.

110 Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Fistulizing Crohn's Disease. Gastroenterology. 2021;160(7):2496-2508. doi:10.1053/j.gastro.2021.04.022.

111 Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2020;14(1):4-22. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180. PMID:31711158.

112 Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, Dudkowiak R, Lahat A, Gawlicka AK, et al. Randomized controlled trial: subcutaneous versus intravenous infliximab CT-P13 maintenance in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2021;160(7):2340-2353. doi:10.1053/j.gastro.2021.02.068. PMID:33676969.

ANNEXES

FICHE TECHNIQUE

Données générales du patient :

_ Identification (N°) : ……

_ Âge : ……

_ Sexe : Féminin Masculin

_ Origine géographique : ……

_ Diagnostic : Maladie de Crohn (MC) RCUH

_ Âge du diagnostic : ……

Caractéristiques de la MICI :

- Localisation des lésions digestives : ……
- Classification de Montréal (L1-L4 / E1-E3) : ……
- Phénotype de la MICI (inflammatoire / sténosant / fistulisant / mixte) : ……
- Lésions ano-périnéales (LAP) : Oui Non
- Complications (sténose / fistule / abcès) : ……

Antécédents :

_ Personnels :

. Médicaux : ……

. Chirurgicaux : ……

- Tabagisme : Oui Non

_ Familiaux de MICI : Oui Non

Manifestations extra-digestives :

. Articulaire : Oui Non

. Cutanée : Oui Non

. Ophtalmique : Oui Non

. Hépatobiliaire : Oui Non

Traitement antérieur :

- 5-ASA : Oui Non
- Corticoïdes : Oui Non
- Immunosuppresseurs (Imurel/Azathioprine) : Oui Non

Indication de la biothérapie :

- Corticodépendance : Oui Non
- Corticorésistance : Oui Non
- Échec de l'Imurel : Oui Non
- Récidive post-opératoire : Oui Non
- Lésions ano-périnéales (LAP) : Oui Non

Anti-TNFα :

- Date de début : ……

- Molécule utilisée :

Infliximab (Remicade®) Adalimumab (Humira®) Golimumab

- Amélioration clinique :

Oui Non — si non, préciser le symptôme persistant : ……

- Amélioration biologique :

Oui Non — si non, préciser l'anomalie : ……

- Syndrome inflammatoire persistant : Oui Non

- Amélioration radio-endoscopique :

Oui Non — si non, préciser la lésion persistante : ……

- Non-réponse primaire : Oui Non

- Non-réponse secondaire : Oui Non

Optimisation thérapeutique :

- Optimisation : Oui Non

- Critères d'optimisation : Clinique Endoscopique Radiologique Biologique

- Durée avant le 1er échec (avant initiation des anti-TNF) : ……

Effets indésirables :

- Présence d'un effet indésirable : Oui Non

- Nature de l'effet indésirable :

Cutané Hématologique Articulaire Infectieux Réactivation tuberculeuse

Évolution :

Rémission Poussée Décès

RÉSUMÉ

Résumé (français)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) — maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCUH) — sont des affections chroniques dont la prise en charge a été transformée par l'avènement des biothérapies anti-TNFα. L'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des anti-TNFα chez les patients atteints de MICI suivis au service de gastro-entérologie du CHU d'Annaba.

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, descriptive et analytique portant sur 70 patients atteints de MICI traités par anti-TNFα (infliximab, adalimumab ou golimumab), suivis entre janvier 2024 et décembre 2025. Les données ont été recueillies à partir des dossiers

médicaux et analysées sur Microsoft Excel.

La maladie de Crohn prédominait nettement (82,9 %, n = 58) par rapport à la RCUH (17,1 %, n = 12). L'infliximab était la molécule la plus prescrite (51,4 %), suivi de l'adalimumab (41,4 %) et du golimumab (7,2 %), la corticodépendance constituant l'indication la plus fréquente. Une amélioration clinique, biologique et radio-endoscopique a été observée chez une proportion importante des patients, avec une rémission finale chez 87,1 % d'entre eux (poussée 8,6 %, décès 4,3 %). La tolérance était globalement satisfaisante : 64,3 % des patients n'ont présenté aucun effet indésirable, les manifestations cutanées étant les plus fréquentes (14,3 %), avec un cas de réactivation tuberculeuse. Une non-réponse primaire est survenue chez 2,9 % des patients et une non-réponse secondaire chez 11,4 %, ayant nécessité une optimisation thérapeutique.

En conclusion, les anti-TNFα conservent une place importante dans la prise en charge des formes sévères et compliquées des MICI, avec un profil d'efficacité et de tolérance favorable. Un suivi prospectif prolongé et une stratégie « treat-to-target » sont recommandés pour affiner l'évaluation de la réponse thérapeutique.

Mots-clés : MICI, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, anti-TNFα, infliximab, adalimumab, efficacité, tolérance.

Abstract (English)

Inflammatory bowel diseases (IBD) — Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) — are chronic conditions whose management has been transformed by anti-TNFα biologics. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of anti-TNFα therapy in IBD patients followed at the gastroenterology department of Annaba University Hospital.

This was an observational, retrospective, descriptive and analytical study of 70 IBD patients treated with anti-TNFα agents (infliximab, adalimumab, or golimumab) and followed between January 2024 and December 2025. Data were collected from medical records and analyzed using Microsoft Excel.

Crohn's disease was clearly predominant (82.9%, n = 58) compared with ulcerative colitis (17.1%, n = 12). Infliximab was the most frequently prescribed agent (51.4%), followed by adalimumab (41.4%) and golimumab (7.2%), with corticosteroid dependence being the leading indication. Clinical, biological, and radio-endoscopic improvement was observed in a large proportion of patients, with final remission achieved in 87.1% (flare 8.6%, death 4.3%). Tolerance was generally satisfactory:

64.3% of patients experienced no adverse effects, skin reactions being the most common (14.3%), including one case of tuberculosis reactivation. Primary non-response occurred in 2.9% of patients and secondary non-response in 11.4%, requiring therapeutic optimization.

In conclusion, anti-TNFα agents remain a key therapeutic option for severe and complicated forms of IBD, showing a favorable efficacy and safety profile. Extended prospective follow-up and a treat-to-target strategy are recommended to further refine the assessment of therapeutic response.

Keywords: IBD, Crohn's disease, ulcerative colitis, anti-TNFα, infliximab, adalimumab, efficacy, safety.

ملخص)العربية(

تُعد أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة)MICI((داء كرون والتهاب القولون التقرحي النزفي) أمراضًا مزمنة تحوّلت طرق علاجها بشكل كبير بفضل ظهور العلاجات البيولوجية المضادة لعامل نخر الورم)anti-TNFα(. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم فعالية وتحمّل مضادات TNFα لدى مرضى أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة المتابعين في مصلحة أمراض الجهاز الهضمي بالمستشفى الجامعي بعنابة.

تتعلق الدراسة بدراسة رصدية، استعادية، وصفية وتحليلية شملت 70 مريضًا مصابًا بأمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة تلقوا علاجًا بمضادات TNFα)إنفليكسيماب، أداليوماب، أو غوليموماب(، وتمت متابعتهم بين جانفي 2024 وديسمبر 2025. ُجمعت البيانات من الملفات الطبية وتم تحليلها باستخدام برنامج Excel.

هيمن داء كرون بشكل واضح)82.9٪، ن = 58(مقارنة بالتهاب القولون التقرحي)17.1٪، ن = 12(. الجنس الأكثر استخدامًا كان الإنفليكسيماب الجزيء (51.4٪) يليه الأداليوماب (41.4٪) ثم الغوليموماب)7.2٪(، وكان الاعتماد على الكورتيزون هو الاستطباب الأكثر شيوعًا. لوحظ تحسّن سريري وبيولوجي وشعاعي-تنظيري لدى نسبة كبيرة من المرضى، مع تحقيق هدأة نهائية لدى 87.1٪ منهم)انتكاسة 8.6٪، وفاة 4.3٪(. كان التحمّل ُمرضيًا بشكل عام: لم ُيظهر (14.3٪) من المرضى أي أعراض جانبية، وكانت المظاهر الجلدية هي الأكثر شيوعًا ٪64.3 مع حالة واحدة من إعادة تنشيط السل. حدثت استجابة أولية غير كافية لدى 2.9٪ من المرضى واستجابة ثانوية غير كافية لدى 11.4٪، مما استلزم تعديل جرعات العلاج.

في الختام، تحتفظ مضادات TNFα بمكانة مهمة في علاج الأشكال الشديدة والمعقدة لأمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة، مع سجل فعالية وسلامة ُمرضٍ. وُيوصى بمتابعة استباقية طويلة الأمد واعتماد استراتيجية "العلاج حسب الهدف" لتحسين تقييم الاستجابة العلاجية.

الكلمات المفتاحية: أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة، داء كرون، التهاب القولون التقرحي، مضادات TNFα، إنفليكسيماب، أداليوماب، الفعالية، التحمّل.