



HAL
open science

Devenir des non répondeurs primaires aux anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales : une étude rétrospective multicentrique

Oliviane Rivals-Lerebours

► **To cite this version:**

Oliviane Rivals-Lerebours. Devenir des non répondeurs primaires aux anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales : une étude rétrospective multicentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01770647

HAL Id: hal-01770647

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770647>

Submitted on 11 Dec 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Oliviane Rivals-Lerebours

le 29 Septembre 2015

**Devenir des non répondeurs primaires aux anti-TNF dans les
maladies inflammatoires chroniques intestinales :**

Une étude rétrospective multicentrique

Examineurs de la thèse :

Monsieur **Laurent Peyrin-Biroulet**
Monsieur **Jean-Luc Schmutz**
Monsieur **Eric Lerebours**
Monsieur **Jean-Baptiste Chevaux**

Professeur, *Président de thèse*
Professeur, *Juge*
Professeur, *Juge*
Docteur, *Juge*



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUE

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET

Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES

Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS

Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise

MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - François PLENAT - Jean-Marie POLU -

Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel

RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -

Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert

UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT

- Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE

Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))

Docteur Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'Urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD (stagiaire)

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

55^{ème} Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

**A notre Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
Professeur d'Hépatologie et gastro-entérologie**

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

Je vous remercie pour la confiance accordée et pour votre grand soutien dans l'élaboration de cette thèse.

Je suis admirative de votre impressionnante capacité de travail et reconnaissante de votre disponibilité à tout moment.

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

A notre Maître et juge
Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ
Professeur de Dermatologie

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

En espérant que ce travail vous intéressera, veuillez recevoir, Monsieur, l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A notre Maître et Juge
Monsieur le Professeur Eric LEREBOURS
Professeur d'Hépatologie et gastro-entérologie

Vous me faites l'immense honneur de juger mon travail.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

L'ensemble de votre parcours professionnel et personnel ainsi que vos immenses connaissances cliniques et théoriques sont un véritable exemple pour moi.

Puisse ce travail exprimer toute mon admiration et témoigner de mon profond respect.

A notre juge

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX
Docteur en Hépatologie et gastro-entérologie

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse.

Apprendre et travailler à tes côtés a toujours été un réel plaisir.

Merci pour tout ce que tu m'as transmis du 1^{er} semestre au CHU au dernier !

Tes qualités professionnelles et humaines sont un modèle pour moi.

Que ce travail soit, pour toi, l'expression de ma reconnaissance la plus sincère et de ma profonde estime.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre Bronowicki

Chef de service du service d'Hépto- Gastroentérologie du CHU de Nancy

Merci pour votre écoute et votre soutien tout au long de mon internat.

Vos impressionnantes connaissances en hépatologie forcent mon admiration.

Recevez l'assurance de mon plus profond respect.

A Monsieur le Dr Eric Kull,

Chef du service d'Hépto-Gastroentérologie au CHR de Metz,

J'admire votre maîtrise de l'endoscopie et vos incroyables connaissances.

Je vous remercie pour votre soutien, votre gentillesse et pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant de poursuivre ma formation à vos côtés.

Veuillez recevoir, Monsieur, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Dr Hélène Barraud, Madame le Dr Laurence Choné, Monsieur le Dr Hervé Hudziak et Monsieur le Dr Jérôme Watelet,

Merci pour votre encadrement et votre accompagnement lors de mon internat.

A Monsieur le Dr Abdelbasset Nani, Monsieur le Dr Abdenour Babouri,

Merci pour votre aide toujours sympathique au cours de mon cursus.

A Monsieur le Dr Mouhcine Benghanem,

Merci pour votre accueil, votre sympathie et pour la formation que vous m'avez apportée en endoscopie. Je suis heureuse de pouvoir travailler et continuer d'apprendre à vos côtés.

A Madame le Dr Claire Geist,

Merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse, et ton soutien durant mon internat.

Merci de m'avoir fait aimer l'oncologie digestive et merci pour tout ce que tu m'as appris. Tu es un exemple pour moi.

Je suis très contente que nous continuions à travailler ensemble.

A Madame le Dr Laurence Delique

Merci Laurence pour ton accueil, ta sympathie et ta pédagogie.

Je suis heureuse de pouvoir continuer à travailler avec toi.

A Madame le Dr Marie-Caroline D'Huart

Pour tous les bons moments passés ensemble au boulot mais surtout en dehors !

Merci pour ton soutien au cours de mon internat, pour tes coups de fils en mode « débriefing » et pour tous tes bons conseils. Je suis vraiment heureuse que l'on puisse travailler à nouveau ensemble. En espérant que notre amitié dure longtemps.

A Monsieur le Dr Benjamin Collet,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble : du semi-marathon de Nancy, aux soirées endiablées sur les Champs Elysées, en passant par le bloc d'endoscopie digestive ! C'est un vrai plaisir de pouvoir travailler avec toi.

A Madame le Dr Muriel Frédéric,

Un grand merci pour votre accueil lors de mon semestre à Epinal, votre gentillesse et pour tout ce que vous m'avez transmis. J'admire vos connaissances théoriques et pratiques et votre pédagogie. Apprendre à vos côtés a été une véritable chance au cours de mon internat !

Puisse ce travail exprimer toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Dr Christophe Clavière

Je vous remercie chaleureusement pour tout ce que vous m'avez appris en proctologie mais aussi en endoscopie digestive. Merci pour votre pédagogie et votre patience !

A Madame le Dr Emmanuelle Valsesia,

Merci pour ta sympathie et ton enseignement.

**A Messieurs le Pr Philippe Rey, le Dr Damien Corberand,
et Madame le Dr Claudia Sava,**

Merci pour votre pédagogie et votre accueil au cours de mon semestre à l'hôpital militaire l'HIA Legouest.

A Messieurs les Dr Christian Platini et Raffaele Longo, et Madame le Dr Nada Eid,

Merci pour votre gentillesse et pour m'avoir enseigné l'oncologie médicale.

A Messieurs les Dr Quetin, Michel, et Yacoubi,

Pour votre accompagnement lors de mon semestre dans votre service de radiothérapie.

A Sébastien,

Pour ce binôme inséparable que nous avons créé ! Pour ces 3 semestres passés ensemble, pour ton soutien sans faille, ton réconfort, tes compétences, notre complicité... Pour tous les supers moments : MERCI ! Je ne doute pas que notre amitié continuera longtemps.

A Guillaume,

Pour ce déménagement qui nous a permis de se rencontrer, pour ce 1^{er} semestre passé ensemble au CHU, puis à toute l'amitié qui a suivi. Merci pour ta disponibilité et pour l'aide que tu m'as apportée pour l'élaboration de la biblio de cette thèse.

A **Anne**, qui est devenue ta femme. Merci pour votre accueil à Nancy et pour tous ces moments géniaux passés avec vous: du triathlon de Gérardmer, à vos EVJF et EVG respectifs, en passant par nos mariages, quelques soirées et un peu de peinture !

A Monsieur le Dr Vincent Billioud,

Merci pour ta constante bonne humeur au boulot, ça a été un réel plaisir de travailler avec toi au CHU ! A tous ces entrainements de course que nous avons pu et que nous continuerons à faire !

A mes différents assistants que j'ai eu la chance d'avoir : **Mesdame les Dr Camille Zallot et Marie Pauline Massoure, Messieurs les Dr Arthur Belle, Emmanuel Gizard, et Anthony Lopez.** Merci pour votre aide et pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble.

Au reste de l'équipe des gastro-entérologues: **Anne Laure, Charlène, Virginie, Claire, Bastien, Linda, Chloé, Charlotte, Marie-Lyse, Mathilde, Marion et Jean...**

Merci pour ces bons moments passés ensemble en stage mais surtout ailleurs (soirées, restos, congrès, journées de DES) toujours dans une très chouette ambiance. Ces années d'internat ont été un bonheur grâce à vous.

A mes co-internes de Legouest et de radiothérapie : Ludivine & Claire. Merci pour ces 2 semestres passés en votre compagnie.

A **Valérie et Marie-Christine**, les secrétaires d'Epinal : pour votre accueil si chaleureux et votre bonne humeur au quotidien !

Aux **différentes équipes paramédicales** qui m'ont accueillie durant mon internat avec une pensée toute particulière pour le service d'hépatogastro du CHR de Metz : je suis heureuse de vous retrouver en Novembre !

A Papa et Maman,

Un grand merci pour votre amour, votre soutien, et votre confiance, qui m'ont permis d'avancer, d'en arriver là et de réaliser mes rêves. Je vous dois quasiment tout.

Sachez trouver dans cette thèse tout mon amour et ma reconnaissance.

A Arthur,

Pour ton amour au quotidien. Pour tout ce que nous avons vécu et bâti depuis que nous sommes ensemble et pour tout ce qui reste à venir. Tu es celui dont je rêvais.

Je t'aime.

A Granny,

Pour ton soutien sans faille, et ta compréhension durant toutes ces années d'étude... Merci pour ces semaines de révision à Lyon en 1^{ère} puis 6^e année où tu mettais tout en œuvre pour que je puisse travailler dans les meilleures conditions ! Je suis fier de te présenter mon travail.

A Mamie,

Merci pour tes encouragements durant toutes ces années et pour toute ton affection. Un grand merci d'être présente à mes côtés aujourd'hui.

A Papy,

Merci pour les valeurs que tu nous as transmises en particulier celles de travail et de sagesse. Je ne doute pas que de là-haut, tu sois fier de tes petits-enfants.

A mon frère Clément, et à Marion,

A votre mariage et à cette chouette famille que vous allez créer avec l'arrivée prochaine de votre petit « Jean Knut » !

A ma sœur Ségolène,

Merci de m'avoir toujours soutenue et supportée pendant ces années, ça n'a pas dû être toujours facile! Merci d'être toi !

A mes oncles et tantes, cousins et cousines, et à ma filleule Léa.

Merci pour tous les bons souvenirs de vacances partagées.

Une pensée toute particulière à **Alain** : merci pour tes encouragements et surtout merci d'être là aujourd'hui !

A Bénédicte et Eric, mes beaux-parents,

Merci pour toute l'aide que vous nous avez apportée dans nos projets professionnels et personnels durant ces années d'étude. Merci pour votre soutien constant et vos encouragements.

Merci aussi de m'avoir accueillie si facilement dans votre famille : je suis très heureuse d'en faire partie !

A mes belles-sœurs et beaux-frères : Amandine & Benoît, Anne-Claire & Hubert, Marine & Nicolas et neveux et nièces : Justine, Blanche, Clémence, Lucie, César, Joséphine, Hippolyte, Eloi, Oscar et Gustave.

Pour les supers moments passés ensemble depuis qu'on se connaît ! Merci pour votre accueil dans votre chouette famille !

Aux rouennais et expatriés aux quatre coins de France: Marine, Cécile, Tim, Pierre, Vivien, Laura, J-R, Paul, Paul, Jb, Jérôme, Tom & Yéyé, Benoît, Virgile & Eloïse...

Pour tous les supers souvenirs de notre l'externat à Rouen ! Même si la distance nous sépare maintenant, nous restons ce même groupe de potes soudé que j'adore !

A Roxane et Camille : pour notre amitié qui dure depuis le lycée et pour cette triloc' qui nous a réunis pendant 2 ans. Vous me manquez les filles !

A Matthieu & Maëlle : notre chouette rencontre de l'internat ! A ces vacances, toujours au top passées avec vous : dans les Alpes, en Bretagne, et à l'autre bout du monde ! En espérant qu'il y en est plein d'autres!

A tous ceux que nous avons eu la chance de rencontrer à Nancy: **Marie, Meryem, Sophie, Manuella, Marine, Charlène & Simon, Guillaume G, Morgane, Quentin, François...**

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Tables des matières

I. Introduction	Page 2
II. Les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	Page 3
1. Définition	Page 3
2. Physiopathologie des MICI	Page 3
3. Épidémiologie des MICI	Page 4
4. Diagnostic des MICI	Page 5
5. Cancer et MICI	Page 9
III. Traitements disponibles dans les MICI	Page 11
1. Les salicylés.	Page 11
2. Les corticoïdes	Page 12
3. Les antibiotiques	Page 13
4. Les immunosuppresseurs	Page 13
5. Les anti-TNF	Page 14
6. Les anti-intégrines	Page 14
7. Quel traitement choisir ?	Page 16
V. Les anti TNF alpha	Page 20
1. Le TNF- α	Page 20
2. Mécanismes d'action des anti-TNF α	Page 22
3. Infliximab, adalimumab et golimumab : qui est quoi ?	Page 24
4. Indications au cours des MICI	Page 25
VI. Non répondeurs primaires (PNR) aux anti TNF	Page 29
1. Mécanismes pharmacologiques	Page 30
2. Aspects épidémiologiques des PNR	Page 33
3. Les PNR : de la théorie à la pratique	Page 33
VII. Etude	Page 39
VIII. Conclusion	Page 62
Bibliographie de la thèse	Page 63
Références de l'article	Page 73
Annexes	Page 77

**Devenir des non répondeurs primaires aux anti-TNF dans les
maladies inflammatoires chroniques intestinales :**

Une étude rétrospective multicentrique

Abréviations :

Ac : Anticorps

5-ASA : Acide-5-aminosalicylique

CDAI : Crohn's Disease Activity Index

CDEIS : Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity

ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation

MC : Maladie de crohn

MICI : Maladie inflammatoires chroniques de l'intestin

OR : Odd Ratio

PCR : Protéine C Réactive

PNR : Non répondeurs primaires

RCH : Rectocolite hémorragique

RR : Risque Relatif

TNF : Tumor Necrosis Factor

I. Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont caractérisées par une inflammation intestinale chronique dont l'étiologie précise est à ce jour incomplètement élucidée. La **maladie de Crohn (MC)** et la **rectocolite hémorragique (RCH)** sont les principales MICI.

Les progrès thérapeutiques considérables ont été permis, ces dernières décennies, grâce au développement de nouvelles molécules appelées « **biothérapies** » au 1^{er} rang desquelles on retrouve les anticorps **anti-TNF alpha**.

L'efficacité de plusieurs **anticorps monoclonaux** anti-TNF, notamment l'infliximab et l'adalimumab, est bien démontrée dans les diverses situations cliniques rencontrées au cours des MICI. L'expérience sur la dernière décennie montre également qu'ils ont un bon profil de tolérance.

Ces anticorps monoclonaux ont révolutionné la prise en charge et l'évolution des MICI mais présentent cependant des limites en terme d'efficacité (1,2).

Il faut noter qu'un résultat parfait, associant une rémission clinique et une cicatrisation des lésions, n'est observé que chez une minorité de malades (environ 30 %). Une **non réponse primaire** à un traitement anti-TNF est observée chez 10 à 40 % des malades, et près de 40 % des patients ayant obtenu une réponse initiale perdent la réponse au cours de la première année de traitement (1).

Les mécanismes de la non réponse primaire aux anti-TNF dans les MICI ne sont pas encore très clairs mais pourraient associer des phénomènes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

De nombreux malades sont finalement en **situation d'échec thérapeutique** sur le long terme, malgré l'utilisation des différents anti-TNF parfois associés aux immunosuppresseurs.

Le but de notre étude était **d'évaluer le devenir à long terme de ces non répondeurs primaires (PNR) aux anti-TNF chez les patients suivis pour une MICI au cours d'une étude rétrospective multicentrique** menée dans 3 centres européens.

II. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

1. Définition

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (ou MICI) regroupent la **maladie de Crohn (MC)** et la **recto-colite hémorragique (RCH)**. Elles se caractérisent toutes les deux par une **inflammation** de la paroi d'une partie du tube digestif. Ces maladies évoluent par **poussées inflammatoires** de durée et de fréquence extrêmement variables en fonction des patients, alternant avec des **phases de rémission**.

Dans la plupart des études, il y a une prédominance de la MC chez les femmes 37 (3). Au contraire, on retrouve une tendance à une légère prédominance de la RCH chez les hommes (4).

Les MICI peuvent survenir à tout âge. Le profil le plus fréquent de l'évolution des incidences est un pic **entre 20 et 40 ans** suivi d'une décroissance régulière de l'incidence puis d'un 2e pic d'incidence **vers 50-60 ans** (5).

2. Physiopathologie des MICI

À ce jour, la pathogénèse des MICI n'est que partiellement connue.

L'hypothèse physiopathologique actuellement « dominante » pour les MICI est celle d'une **prédisposition génétique** à développer une « **sur-activation** » du **système immunitaire intestinal** sous l'influence **d'antigènes bactériens** du **microbiote** intestinal qui entraîne les lésions **inflammatoires** responsables des dégâts anatomiques. Dans ce contexte, certains facteurs **environnementaux** sont capables de déclencher ou d'entretenir une MICI.

a) Facteurs génétiques

L'existence **d'antécédents familiaux** de MICI est un facteur de risque bien établi.

Les gènes de susceptibilité aux MICI sont nombreux, le gène **NOD2** est un des premiers gènes retrouvé associé fortement à la MC. Un variant du gène est présent chez 30 % à 50 % des malades et 20 % des sujets sains. De nombreux autres gènes ont été récemment identifiés (6).

b) Facteurs environnementaux

On retient le rôle délétère du **tabagisme** actif dans la MC (risque dans l'apparition et l'évolutivité, risque de ré-intervention après chirurgie, fréquence de recours aux immunosuppresseurs) (7).

A l'inverse, dans la RCH, le tabagisme diminue le risque d'apparition et de sévérité de la maladie (8) (9).

À contrario, les anciens fumeurs ont un risque majoré d'environ 70 % de développer une RCH qui sera alors plus étendue ou plus réfractaire par rapport à ceux qui n'ont jamais fumé ; le risque d'hospitalisation et de chirurgie est aussi accentué (10).

L'antécédent d'**appendicectomie** pour « appendicite vraie » avant 20 ans protège du risque de RCH et en diminue la sévérité (11)(12).

Le lien entre **alimentation** et MICI n'est pas clairement identifié, mais l'alimentation modifie la composition du microbiote intestinal. Un régime riche en **protéines animales** et en **acides gras n-6** est associé à un risque augmenté de MICI (13) (14) (15).

De nombreux arguments épidémiologiques, cliniques et expérimentaux suggèrent l'intervention de **facteurs microbiens** dans l'initiation ou la persistance des lésions (flore intestinale endogène ou autres agents infectieux: *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia pseudo-tuberculosis*, les mycobactéries atypiques et *Escherichia Coli* adhérent-invasif) (16) (17) (18).

L'**exposition solaire** semble avoir un effet protecteur vis-à-vis de la MC. L'intérêt d'une supplémentation orale en **vitamine D3** est suggéré au cours de la MC (19).

Le rôle du **stress** reste controversé (20).

Enfin, les **antibiotiques**, les **AINS** et les **œstroprogestatifs** sont associés à une augmentation du risque des MICI (21) (22) (23) (24).

3. Épidémiologie des MICI

Les MICI toucheraient environ **6 millions** de personnes dans le Monde, avec des variations d'incidence selon les régions

Leur fréquence est plus **élevée** dans les **pays du nord** (Europe et Amérique du nord) et les **pays industrialisés**, avec la présence d'un gradient Nord/Sud, notamment pour la MC. Alors que l'incidence des MICI en Europe du Nord et en Amérique du Nord a

tendance à se stabiliser depuis une dizaine d'année, l'incidence des MICI est en augmentation en Europe du Sud et de l'Est ainsi que dans les pays en voie de développement (4) (25) (26).

Ce même **gradient Nord/Sud** est également retrouvé en France pour la MC. La France se caractérise par une **incidence plus élevée de MC** (7,6 à 8,2/100 000 habitants, incidence en augmentation ces dernières années) que de RCH (4,4 à 7,2/100 000 habitants, incidence stable) selon le registre EPIMAD (27)(2).

Les **formes pédiatriques** de MICI sont en augmentation (5)(28).

On peut estimer la **prévalence de la MC** autour de **100/100 000** habitants (environ 60 000 personnes atteintes), et de la **RCH autour de 60/100 000** habitants (environ 40 000 personnes)

4. Diagnostic des MICI

Le diagnostic de MICI repose sur un faisceau **d'arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques**. Les symptômes varient selon l'extension, la sévérité de la maladie et selon les manifestations extra-intestinales.

Les diagnostics initiaux de MICI finalement erronés sont rares (< 5 %). Dix pour cent des diagnostics étiquetés RCH seront finalement des MC (29).

A. La rectocolite hémorragique

1. Présentation clinique

Le diagnostic de RCH doit être évoqué devant toute **diarrhée chronique** (diurne et/ou nocturne) associée à des **douleurs abdominales** et la présence de **sang ou de glaires dans les selles**.

Dans les formes sévères, on retrouve un **syndrome rectal** avec émissions glairosanglantes afécales, ténésme, épreinte et faux besoins ainsi que des **symptômes généraux** (fièvre, anorexie, asthénie, amaigrissement).

Des **manifestations extra-digestives** peuvent être associées dans 20 à 30% des cas (30). Celles-ci peuvent évoluer parallèlement ou indépendamment des poussées. Il peut s'agir de manifestations rhumatologiques (spondylarthropathies, arthrite, rhumatisme psoriasique), cutanées (érythème noueux, pyodermagangrenosum, psoriasis, aphtose buccale), hépatobiliaires (cholangite sclérosante primitive, stéatose...), pancréatiques, vasculaires, hématologiques, ou ophtalmologiques (31–40).

2. Présentation endoscopique

L'aspect caractéristique de la RCH est une atteinte diffuse, homogène, **sans intervalle de muqueuse saine**, commençant dès la jonction anorectale.

La ligne de démarcation entre la muqueuse normale et pathologique est nette.

La muqueuse est **érythémateuse, granitée, fragile et saignant au contact** avec **disparition de la vascularisation** normale.

Dans les formes les plus sévères apparaissent des **ulcérations** de taille et de forme variable (ulcères en puits, décollements muqueux...).

Dans les formes chroniques, on peut retrouver une muqueuse **atrophiée** avec perte des reliefs, rétrécissement de la lumière et **pseudo polypes**.

La topographie des lésions au cours de la RCH, est schématiquement la suivante (41):

- atteinte rectale dans 1/3 des cas
- atteinte du recto-colon gauche dans 1/3 des cas
- et l'atteinte est pan-colique dans 1/4 des cas.

L'existence d'un deuxième foyer inflammatoire caecal péri appendiculaire est classique (42).

Le rectum peut être relativement moins atteint que les segments d'amont, spontanément ou du fait de l'utilisation récente de lavements (43).

La classification de Montréal a un intérêt majeur car elle influence la prise en charge thérapeutique du patient ainsi que son suivi endoscopique (dépistage du cancer colorectal) (44).

E1	Proctite
E2	Colite gauche (jusqu' à l'angle gauche)
E3	Colite étendue (au delà à l'angle gauche)

Parmi les nombreuses classifications de l'activité clinique ou endoscopique de la RCH, il en existe deux principales : la **classification de Montréal** et le **score Mayo**.

B. La maladie de Crohn

a) Présentation clinique

Le diagnostic doit être évoqué devant la présence d'une **diarrhée chronique**, d'un **syndrome dysentérique** ou de **douleurs abdominales** associés à un **syndrome inflammatoire** biologique, une **anémie**, un syndrome de **malabsorption**, et/ou une **altération de l'état général**, des symptômes extra-digestifs, ou à des **lésions anopérinéales**.

Elle se caractérise par une **distribution segmentaire** pouvant toucher l'ensemble du tube digestif (de la bouche à l'anus) avec formations **d'ulcérations transmurales** et de complications gastro-intestinales, telles les **sténoses** et **fistules**.

Ces lésions ano périnéales (ulcérations, fissures, abcès, sténoses...) ne se retrouvent que dans la MC et sont d'autant plus fréquentes et graves que la maladie d'amont est distale. Si l'on considère la population de MC, toutes localisations confondues, plus **d'un malade sur deux** aura eu une atteinte ano-périnéale au cours de l'évolution de sa maladie (19). Une atteinte périnéale fistulisante concerne, selon les populations étudiées, 10 à 37% des patients atteints de MC (22,23,35).

Des **manifestations extra-digestives** peuvent être associées dans 20 à 30% des cas (30). Elles sont plus fréquentes quand il s'agit d'une MC avec atteinte colique, que la maladie est ancienne (plus de 10 ans) et dans la population féminine (37).

Environ 10 à 15 % des patients ont une atteinte du **tube digestif haut** (45).

L'expression clinique des poussées dépend du siège des lésions (les formes coliques sont souvent bruyantes avec des manifestations extra-digestives plus fréquentes).

Les **facteurs de mauvais pronostic** connus sont : la présence de lésions anopérinéales, de lésions pénétrantes et/ou sténosantes, une atteinte iléale ou étendue du grêle, une atteinte digestive haute ou rectale, un âge jeune au diagnostic (< 40 ans), et la nécessité de corticoïdes à la première poussée (46)(20)(47).

b) Présentation endoscopique

Les lésions les plus évocatrices sont les **ulcérations** aphtoïdes, en carte de géographique ou en rails.

Les arguments les plus forts du diagnostic positif de MC sont le caractère **discontinu** et **multi segmentaire** des lésions. Les lésions peuvent se compliquer de **sténoses** inflammatoires ou fibreuses cicatricielles.

La **classification de Montréal** est utilisée dans les essais cliniques pour classer l'extension des lésions et le phénotype de la maladie :

L1	Iléon terminal +/- caecum
L2	Colon seul
L3	Iléon et colon
L4	Tube digestif haut
B1	Forme ni pénétrante ni sténosante
B2	Forme sténosante
B3	Forme pénétrante (fistule, abcès, masse inflammatoire)
+/- p	en cas d'atteinte périnéale (fistule, abcès ...)

c) Évaluation et classification de l'activité

1. Évaluation clinique : le CDAI (Crohn's Disease Activity Index) (48)

Il s'agit d'un score reposant sur l'évaluation de 8 items incluant les symptômes subjectifs, des critères objectifs et des résultats biologiques. [Annexe 1](#)

Un **score inférieur à 150 définit une maladie en rémission**, un score entre 150 et 220 une activité légère, un score entre 220 et 450 une activité modérée à sévère, et un score supérieur à 450 une maladie très sévère.

2. Evaluation endoscopique: le score CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) (49)

Malgré la méthodologie utilisée pour la mise au point et la validation de ce score, il reste peu utilisé en pratique clinique notamment du fait de sa présentation complexe.

La **rémission est définie par un CDEIS inférieur à 6 ou 7**. [Annexe 2](#)

5. Cancer et MICI

a) Cancer colorectal (CCR)

Prévalence pour la RCH :

Le risque de CCR au cours de la RCH varie selon les études. Les premières études faisaient état d'un risque de cancer digestif probablement surestimé de respectivement 2 %, 8 %, et 18 % à 10, 20, et 30 ans (40).

Depuis, des études plus récentes ont montré des taux d'incidence plus faibles voire identiques à la population générale.

Une récente méta analyse a d'ailleurs retrouvé un **risque cumulé de CCR < 1 % à 10 ans, de 0.4 à 2 % à 15 ans, et de 1.1 à 5.3 % à 20 ans**. Le risque de CCR par rapport à la population générale était multiplié par 2,4 (50).

Prévalence pour la MC :

Le risque accru de CCR dans la MC n'est connu que depuis peu, lorsque celle-ci est étendue sur au moins un tiers du colon (51) (52).

On retrouve des incidences cumulées à **3% à 8 ans, 5 % à 20 ans et 8 % à 30 ans**, avec un risque accru par rapport à la population générale multiplié par 2 à 4 (52).

Les facteurs de risque de CCR

1) **Durée d'évolution de la maladie**

C'est le facteur de risque le plus important de CCR dans les MICI. Avant 8 à 10 ans d'évolution, le risque de cancer n'est pas supérieur à celui de la population générale. Le risque augmente ensuite de 0,5 à 1% par an pour atteindre une incidence de 8 % à 20 ans (53).

2) **Étendue de la maladie**

Le risque est surtout élevé dans les **pancolites** (RR : 14,8), intermédiaire dans les colites gauches (RR : 2,8) et non élevé dans les proctites (53).

3) **Antécédent familial de CCR**

Un antécédent familial de CCR augmente, comme dans le cancer sporadique, le risque de cancer colique aussi bien dans la RCH que dans la MC (53).

4) **Association d'une CSP à la RCH**

Le risque de CCR est majoré de **14 % à 10 ans et à 31 % à 20 ans** chez les patients atteints de CSP (54).

5) Une **inflammation chronique** du colon : clinique ou histologique ou présence de pseudo polypes inflammatoires (55).

Facteurs protecteurs

Les **salicylés**, qui constituent encore le traitement de première ligne des poussées minimales à modérées des MICI, pourraient avoir en plus un effet sur la prévention du cancer colique.

Une méta-analyse publiée en 2005 ayant repris 9 études rétrospectives évaluant chez 1932 patients l'effet des salicylés sur le risque de dysplasie et de CCR sur RCH montrait que le risque de développer un CCR était réduit chez les malades sous salicylés (OR : 0,51 ; IC 95 % = (0,37-0,69). Une prise quotidienne de salicylés pendant une période d'au moins 2 ans était associée dans cette méta-analyse à cet effet chémo préventif (56).

Cependant, une autre méta-analyse retrouve des résultats contradictoires (57).

En raison de la toxicité minimale des salicylés sur le long terme, et de leur rôle protecteur, le consensus ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) recommande de les utiliser en prévention (53).

b) Autres cancers

En dehors du CCR, il est maintenant clairement établi que le risque de **lymphome** (particulièrement digestifs) et de **cancers cutanés non mélanomateux** (CCNM) est augmenté chez les patients traités par **thiopurines**.

A l'arrêt des thiopurines, l'effet est réversible dans le cas du risque de lymphome mais persiste dans le cas des CCNM (58).

Trois études récentes, dont celle tirée de l'étude CESAME, ont montré que l'exposition aux thiopurines augmentait d'un facteur 4 à 6 le risque de CCNM. Ce risque concerne aussi bien les carcinomes basocellulaires que spinocellulaires.

De récentes données suggèrent que le risque de **mélanome** pourrait être légèrement augmenté chez les patients traités par anti-TNF (58).

Enfin, il y a un risque majoré **d'adénocarcinome de l'intestin grêle** dans les MC, avec un risque relatif estimé à 33,2 (52).

III. Traitements disponibles dans les MICI

Les traitements ayant fait la preuve de leur efficacité dans la prise en charge des poussées ou dans maintien de la rémission sont :

- Les **salicylés** : sulfasalazine et ses dérivés (5-ASA)
- Les **corticoïdes** : formes orales ou locales
- Les **antibiotiques** : ciprofloxacine, métronidazole...
- Les **immunosuppresseurs** : azathioprine (Imurel®) 6-mercaptopurine (Purinéthol®), méthotrexate (Metoject®), ciclosporine
- Les **biothérapies** : les anti TNF α
 - a. Infliximab (Remicade®)
 - b. Adalimumab (Humira®)
 - c. Golimumab (Simponi®)

- Les **anticorps anti intégrines** :
 - **Vedolizumab (Entyvio®)**: anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine $\alpha 4\beta 7$.

 - Le natalizumab, l'étrolizumab : autres anticorps dirigés contre les intégrines sont en cours d'étude

1. Les salicylés.

Les salicylés constituent le traitement **le plus fréquemment prescrit** aux patients atteints de MICI dans notre pays. Cette classe thérapeutique historique est constituée des médicaments dont le composé actif est soit **l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA)**, soit l'acide 4-aminosalicylique (4-ASA). Il a en effet été montré, en 1977, que la fraction active au niveau intestinal de la **sulfasalazine**, était la molécule de 5-ASA (59).

Depuis plusieurs années, l'efficacité des salicylés au cours des MICI a été évaluée par de très nombreuses études (60) (61) (62).

Si l'efficacité est clairement établie au cours de la RCH, que ce soit en **traitement des poussées ou en traitement d'entretien**, elle reste discutée pour la MC (63).

Ainsi, malgré leur ancienneté et la mise à disposition de nouvelles classes thérapeutiques **les aminosalicylés restent la pierre angulaire du traitement de la RCH.**

Des avancées notables ont été réalisées ces dernières années, tant dans la compréhension des mécanismes d'action des aminosalicylés que dans le développement de nouvelles formes galéniques.

2. Les corticoïdes (64)

Parmi les spécialités disponibles, on trouve :

- ✓ Les corticoïdes **systemiques** : utilisés pour les poussées de maladie de Crohn modérée à sévère et RCH modérée, quelle qu'en soit la localisation.
La poussée sévère de RCH nécessite des corticoïdes par voie intra-veineuse
 - méthylprednisolone (Medrol®)
 - prednisolone (Solupred®)
 - prednisone (Cortancyl®).

- ✓ Les corticoïdes à **libération intestinale** : utilisés pour les poussées de Crohn légère à modérée de localisation iléale et/ou colique droite
 - budésonide (Entocort®, Mikicort®, Budénofalk® [non disponible en France]): libération iléale et colique droite
 - dipropionate de béclométasone (Clipper®) [non disponible en France] : libération colique gauche

- ✓ Les corticoïdes **topiques** : utilisés pour les poussées de RCH distale légère à modérée
 - suppositoires (préparation magistrale de prednisolone), mousses (Colofoam®)
 - lavements (préparation magistrale ou Betnesol®).

Les corticoïdes sont utilisés en **cures courtes** pour le traitement de la poussée aiguë.
Les corticoïdes ne sont pas un traitement d'entretien des MICI.

Dose initiale :

- ✓ Corticothérapie systémique: 1 mg/kg/j ou dose fixe de 40 mg/j d'équivalent prednisone pendant 2 à 4 semaines puis décroissance par paliers hebdomadaires.
- ✓ Budésonide : 9 mg/j en une prise pendant 4 semaines puis réduction par paliers mensuels de 3 mg/j

On parle de **corticodépendance** lors d'une impossibilité de réduire la dose en-deçà de 10 mg/j pour les corticoïdes classiques ou de 3 mg/j pour le budésonide, ou récurrence dans les 3 mois suivant le sevrage

On parle de **corticorésistance** lors d'une absence de réponse dans les 2 à 4 semaines de traitement à pleine dose.

3. Les antibiotiques

Ils sont un traitement d'appoint des MICI.

Deux d'entre eux occupent une place particulière dans la prise en charge des localisations ano-périnéales de la maladie de Crohn et dans le traitement de la pochite :

- ✓ Le métronidazole (Flagyl®)
- ✓ la ciprofloxacine (Ciflox®).

4. Les immunosuppresseurs

Un traitement immunosuppresseur (IS) est utilisé chez près des 3/4 des patients atteints de MC (65) et une partie plus faible, à ce jour mal chiffrée, des patients atteints de RCH.

Les trois médicaments ou classes les plus utilisés sont

- ✓ les analogues des purines : azathioprine (Imurel®) ou 6-mercaptopurine (Purinéthol®)
- ✓ le méthotrexate (Metoject®),
- ✓ la ciclosporine (Néoral®)

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine ont une efficacité démontrée notamment dans les poussées traitées par corticoïdes pour faciliter le sevrage corticoïde, dans les formes chroniques actives, et chez les malades en rémission pour éviter la rechute (66,67). **Cinquante à 75 %** des patients traités par azathioprine ou 6-mercaptopurine **ont une réponse clinique favorable**. Le délai d'action médian est de 3 mois. Il est possible que ces médicaments soient capables de cicatriser les lésions après plusieurs années de traitement. Un effet bénéfique sur les lésions anopérinéales est aussi possible bien qu'assez faible.

Le méthotrexate a une efficacité prouvée dans les formes chroniques actives, notamment corticodépendantes de maladie de Crohn, et peut être efficace chez les

malades non répondeurs ou intolérants à l'azathioprine (68,69).

Son délai d'action est peut être un peu plus court ou similaire à celui des analogues des purines. Son efficacité dans la RCH n'est pas démontrée mais les essais qui concluaient à son inefficacité n'étaient pas optimaux (car ils testaient une faible posologie et une voie d'administration orale). Il a donc une place potentielle (bien qu'à ce jour marginale) au cours de cette affection en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux analogues des purines (70).

La ciclosporine a une grande efficacité à court et moyen terme au cours de la RCH grave corticorésistante et permet d'éviter 80 % des colectomies en urgence. Elle est en général alors utilisée pendant quelques jours par voie veineuse puis 3 à 4 mois per os. Ce traitement pris isolément s'avérant décevant au bout de quelques mois (ne permettant souvent pas d'éviter la colectomie dans l'année), il a été proposé de l'associer à un analogue des purines et cette stratégie, désormais consensuelle, est efficace dans plus de 50 % des cas (70). De rares travaux ouverts ont montré que la ciclosporine est efficace dans les poussées sévères de MC ou en cas de fistules mais les essais contrôlés ont montré que ce traitement ne diminuait pas le risque de rechute dans la MC (71).

5. Les anti-TNF

Ils seront développés dans le prochain chapitre

6. Les anti-intégrines

a) Le védolizumab (Entyvio®)

Le védolizumab, un anticorps **monoclonal anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$** , est un nouveau traitement des MICI.

Les résultats de quatre essais randomisés et contrôlés contre placebo, incluant environ 400 patients chacun, dans la RCH et la MC, en induction et en entretien, ont été rapportés (72).

Dans la MC : le traitement d'induction (300 mg IV J1 et J15) permettait, pour des maladies actives malgré un traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs, ou anti-TNF α (48% de la population, avec pour la moitié des échecs primaires), un **taux de rémission clinique à S6 de 14,5% vs 6,8% (p=0,02)**. Le traitement d'entretien (300mg IV toutes les 8 semaines ou toutes les 4 semaines) permettait la **rémission clinique à 1 an chez 39% des patients traités contre 21, 6% des patients sous placebo (p=0,0007)**, y compris chez les patients en échec d'anti-TNF α .

Les données de sécurité, portant sur 1115 patients sur un an, ne montraient pas une fréquence d'évènements indésirables plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe vedolizumab.

Dans la RCH : un essai du même design publié en 2015 rapportait, parmi une population dans laquelle 39% des patients étaient en échec de traitement anti-TNF α , des taux de rémission clinique à **S6 de 16,9% vs 5,4% (p=0,0009) et à un an de 41,8% vs 15,9% (p<0,0001)**, en faveur du vedolizumab par rapport au placebo (73).

L'effet des injections toutes les 4 ou 8 semaines ne semblait pas différent dans la MC, et légèrement en faveur des injections toutes les 4 semaines dans la RCH.

Il a ainsi obtenu **l'AMM en France en 2014** pour la RCH ou MC active, modérée à sévère ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse à un traitement conventionnel et par anti-TNF α ou ayant été intolérants à ces traitements.

La posologie est identique pour la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn : 300 mg de vedolizumab sont administrés à S0, S2, et S6 puis toutes les 8 semaines. Le vedolizumab est administré en milieu hospitalier sous forme d'une perfusion intraveineuse sur une durée de 30 minutes (72).

b) Le natalizumab, l'étrolizumab

Autres anticorps dirigé contre les intégrines : ils sont en cours d'étude

7. Quel traitement choisir ?

A. Traitement de la RCH : Consensus ECCO 2012 (74)

1. A la phase aiguë

○ **Rectite minime à modérée.**

Un traitement local par suppositoires de 5-ASA (1g par jour) est recommandé.

Le lavement rectal de 5-ASA est une alternative.

En cas d'échec, une escalade thérapeutique peut être indiquée, en associant 5-ASA locaux et corticoïdes locaux +/- 5-ASA oraux.

Les rectites réfractaires peuvent nécessiter un traitement par immunosuppresseur et/ou anti TNF α .

○ **Colite Gauche minime à modérée.**

Un traitement par lavement 5-ASA (1g par jour) associé aux 5-ASA oraux (2g par jour en une prise) est indiqué.

Les corticoïdes systémiques sont appropriés si les symptômes ne répondent pas à la mésalazine.

○ **Colite Gauche sévère.**

Indication d'hospitalisation pour un traitement intensif à base de corticoïdes systémiques.

○ **Pancolite minime à modérée.**

Elle peut-être initialement traitée avec des 5-ASA oraux (2g/j) éventuellement associés à la mésalazine pour augmenter le taux de rémission.

Les corticoïdes systémiques sont appropriés si les symptômes ne répondent pas à la mésalazine.

Les patients avec une maladie d'activité modérée réfractaire aux stéroïdes oraux, peuvent être traités par anti-TNF α ou tacrolimus, mais les options chirurgicales ou le traitement stéroïde intraveineux peuvent également être considérés.

Les patients ayant une cortico-dépendance devraient être traités par azathioprine/mercaptopurine.

Les patients avec une RCH d'activité modérée réfractaire aux thiopurines doivent être traités par tacrolimus ou anti-TNF α , bien que la colectomie doit être envisagée.

○ **Pancolite Sévère.**

Indication d'hospitalisation pour un traitement intensif à base de corticoïdes systémiques.

En cas de pancolite réfractaire aux corticoïdes intraveineux, on peut discuter la chirurgie. Une seconde ligne de traitement par ciclosporine, ou anti-TNF α ou

tacrolimus peut être proposée. S'il n'y a pas de réponse au traitement de sauvetage dans les 4 à 7 jours, la colectomie est recommandée. Une troisième ligne de traitement ne peut être envisagée que dans un centre spécialisé : en général ciclosporine suivie par de l'infliximab.

2. Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien est indiqué pour tous les patients atteints de MICI et a pour objectif de maintenir une rémission clinique et endoscopique sans corticoïdes dont on sait que les effets à long terme peuvent être délétères. Un traitement ponctuel n'est possible que chez les patients avec une atteinte digestive peu étendue.

Dans la RCH, le choix du traitement de fond est déterminé par : l'étendue et l'évolution de la maladie, les échecs antérieurs de traitement de fond, la sévérité de la poussée la plus récente, le traitement utilisé pour induire la rémission lors de la poussée la plus récente, la tolérance du traitement de fond et enfin la prévention du cancer.

Le traitement par 5-ASA oral est le traitement de première ligne chez les patients répondant au 5-ASA ou aux stéroïdes (oraux ou rectaux).

Le 5-ASA rectal est la première ligne de traitement d'entretien dans les rectites et une alternative dans les colites gauche.

Une combinaison orale et rectale de 5-ASA peut être utilisée en 2ème ligne.

L'azathioprine ou la 6-mercaptopurine sont recommandées pour :

- ✓ les patients avec une maladie d'activité faible à modérée qui ont eu une poussée précoce ou fréquente sous 5-ASA à la dose optimale
- ✓ pour les patients intolérants aux 5-ASA
- ✓ les patients cortico-dépendants
- ✓ les patients ayant répondu à la ciclosporine ou au tacrolimus mis en traitement d'induction.

Chez les patients répondeurs aux anti- TNF α , le fait d'ajouter de l'azathioprine pour la rémission ou de continuer les anti- TNF α avec ou sans thiopurines est une attitude appropriée.

Chez les patients avec une colite sévère, répondant aux stéroïdes intraveineux, à la ciclosporine intraveineuse ou à l'infliximab, l'azathioprine peut être approprié pour maintenir la rémission. Cependant, chez les patients répondants à l'infliximab, la poursuite de l'infliximab est aussi une attitude adéquate.

En cas d'échec antérieur des thiopurines, il faut favoriser la maintenance avec un traitement anti-TNF α .

La recommandation générale est de continuer le traitement par 5-ASA à long terme d'autant qu'il pourrait réduire le risque de cancer du côlon.

Aucune recommandation n'est donnée sur la durée des traitements par anti-TNF α ou azathioprine.

Une colectomie première est recommandée dans les cas aigus quand le patient ne répond pas au traitement médical ou si le patient a pris plus de 20 mg de prednisone pendant plus de 6 semaines.

B. Traitement de la maladie de Crohn : Consensus ECCO 2010 (2)

○ Atteinte iléo-caecale

✓ Activité minimale.

Il faut préférer un traitement par Budésonide à la dose de 9 mg/j.

Le bénéfice de la mésalazine est limité et les antibiotiques ne sont pas recommandés.

L'abstention thérapeutique est une option pour les symptômes minimes.

✓ Activité modérée.

Il faut préférer le budésonide à la dose de 9mg/j ou les corticoïdes systémiques.

Une antibiothérapie peut être ajoutée s'il existe un doute sur des complications septiques.

L'azathioprine, le 6-mercaptopurine ou le méthotrexate en association avec les corticoïdes peuvent être une alternative.

Le traitement par anti- TNF α peut être considéré comme une alternative chez les patients dont l'activité a été prouvée et qui ont présenté une cortico-résistance, une cortico-dépendance, ou une intolérance aux corticoïdes. Les risques devront être discutés avec le patient.

✓ Activité sévère.

Elle doit être traitée initialement par des corticoïdes systémiques.

En cas de rechute, le traitement anti-TNF α avec ou sans immunosuppresseur est une option appropriée.

Pour les patients ayant des poussées peu fréquentes, il est possible de reprendre une corticothérapie associée à un immuno-modulateur.

La chirurgie est une alternative raisonnable chez certains patients et doit aussi être considérée et discutée, notamment en l'absence de réponse au traitement médical dans les 2 à 6 semaines.

- **Atteinte colique :**

La sulfasalazine ne doit être prescrite qu'en cas d'activité faible de la maladie, dans le cas contraire, les corticoïdes sont plus appropriés.

Pour les patients rechuteurs, le traitement anti TNF avec ou sans immunosuppresseur sera indiqué en cas de preuve objective d'activité modérée à sévère de la maladie.

Pour les patients ayant des poussées peu fréquentes, il est possible de reprendre des corticoïdes avec un immunosuppresseur.

Avant de débiter un anti-TNF α ou un immunosuppresseur, la chirurgie doit aussi être considérée et discutée.

- **Atteinte étendue du grêle**

Elle peut être traitée par corticoïdes systémiques ou thiopurines ou méthotrexate. En cas de rechute, le traitement par anti-TNF α avec ou sans immunosuppresseur sera indiqué en cas de preuve objective d'activité modérée à sévère de la maladie.

Un support nutritionnel doit être mis en place et les options chirurgicales doivent être discutées à un stade précoce.

- **Atteinte œsophagienne et gastroduodénale :**

Il convient d'introduire un inhibiteur de la pompe à protons, et si nécessaire, d'ajouter des corticoïdes par voie systémique avec des thiopurines ou du méthotrexate.

Les anti-TNF sont une alternative pour les maladies sévère ou réfractaires. Une dilatation endoscopique ou une chirurgie est indiquée pour les symptômes obstructifs.

V. Les anti TNF alpha

Le **TNF- α** est une **cytokine pro-inflammatoire** jouant un rôle clé dans la physiopathologie de **l'inflammation** au cours des MICI. Il joue un rôle prépondérant de régulation du **système immunitaire inné** (75).

Le développement des thérapies biologiques (biothérapies) au début des années 1990, ciblant cette cytokine a **révolutionné le traitement des MICI**.

Malgré une cible a priori commune, le TNF- α , **les mécanismes d'action et en particulier les mécanismes de signalisation inverse des anti-TNF sont différents d'une molécule à l'autre**.

Les différents mécanismes d'action ne sont pas parfaitement connus, mais sont probablement dus aux différents déterminants antigéniques reconnus par chaque molécule.

Ceci pourrait expliquer :

- ✓ les différences d'efficacité des différentes molécules
- ✓ les succès répétés des différentes molécules dans les pathologies rhumatologiques « sœurs » : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, psoriasis (63,76)
- ✓ la possibilité d'utiliser ces molécules les unes après les autres en cas de non réponse primaire ou secondaire (77–79).

1. Le TNF- α

Le TNF- α est un homotrimère composé de trois chaînes de 17 kDa chacune.

Sa fraction soluble **est sécrétée par de nombreuses cellules impliquées ou non dans la réponse immunitaire (macrophages, lymphocytes T, mastocytes, cellules NK, fibroblastes, neurones...)** après le clivage du TNF membranaire par une métalloprotéinase (la TNF- α -converting enzyme) (75). **Figure 1**

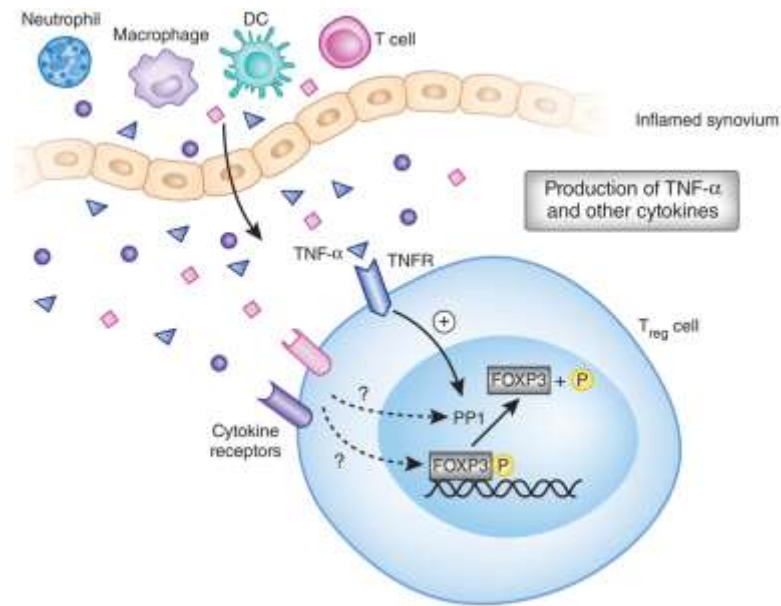


Figure 1 : Synthèse du TNF- α

Les fractions solubles et membranaires du TNF sont toutes deux biologiquement actives et peuvent interagir avec deux récepteurs (TNFR1 et 2)

Les deux récepteurs sont également exprimés par de multiples cellules et fixent de façon spécifique le TNF- α et la lymphotoxine- α 3 (LT α 3 ou TNF- β).

Le TNF- α soluble se lie préférentiellement, mais non exclusivement, au TNFR1 et le TNF- α transmembranaire au TNFR2 (80,81).

Le TNF- α membranaire peut jouer indifféremment le rôle de ligand ou de récepteur.

S'il joue le rôle de ligand, le TNF- α exprimé à la surface d'une cellule se liera avec le TNFR2 exprimé à la surface d'une cellule adjacente induisant des voies de signalisation.

S'il joue le rôle de récepteur, le TNF- α liera une fraction soluble et circulante du TNFR ou une molécule antagoniste du TNF comme les anticorps monoclonaux anti-TNF- α .

La liaison d'une molécule au TNF- α membranaire induit dans la cellule des voies de signalisation **régulant la synthèse de cytokines et les mécanismes d'apoptose.**

Ces voies de signalisation sont spécifiques du ligand (82–84).

Le TNF- α induit de façon rapide la **sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6)** et de protéines liées à l'inflammation comme la **protéine C-réactive.**

Sa surexpression chez la souris induit une inflammation digestive pathologique.

Les **taux de TNF- α sont particulièrement élevés chez les sujets atteints de MICI** à la fois dans les selles, dans la muqueuse et dans le sang circulant (85,86).

2. Mécanismes d'action des anti-TNF α

Les mécanismes d'action des anti-TNF sont mal connus et ce sont les résultats issus des essais cliniques plus que la connaissance même de ces molécules qui ont débouché sur leur utilisation au cours des MICI.

Les molécules antagonistes du TNF- α sont toutes des **anticorps monoclonaux** (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab), à l'exception de l'éta nercept.

L'infliximab, l'adalimumab et le golimumab sont des **immunoglobulines (IgG)** divalentes c'est à dire composées de **deux chaînes légères et de deux chaînes lourdes** polypeptidiques.

Chaque molécule comprend deux fragments Fab liant l'antigène, eux-mêmes reliés à un fragment Fc. **Figure 2**

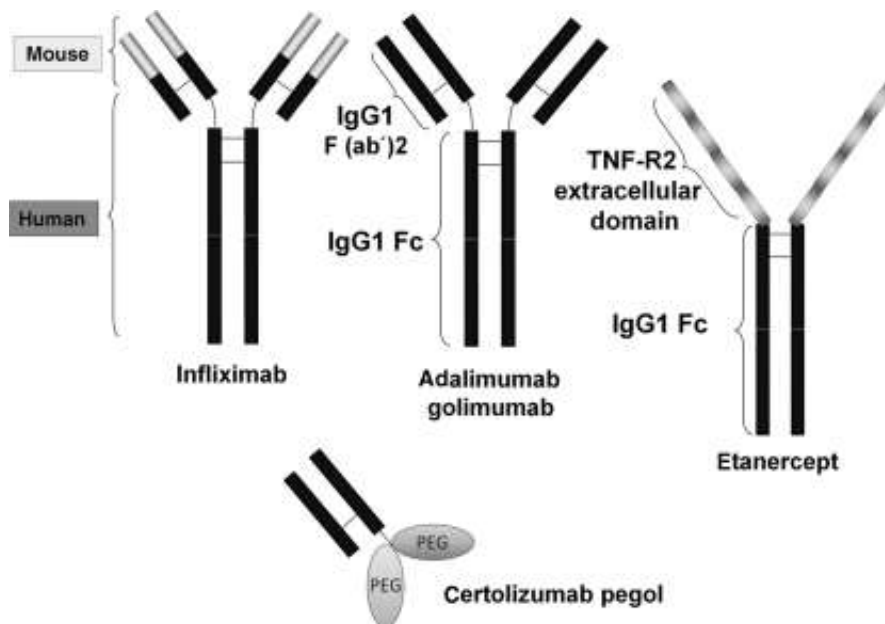


Figure 2 : Structures des différents anti-TNF

L'infliximab est chimérique et contient 25 % d'acides aminés murins. L'adalimumab et le golimumab sont totalement humanisés et le certolizumab comprend un fragment Fab provenant d'une IgG1, lié à deux molécules de polyéthylène glycol sans fragment Fc.

L'éta nercept est une protéine de fusion composée d'un homodimère de deux chaînes extracellulaires du TNF-R2 liées par un fragment Fc provenant d'une IgG1.

La demi-vie plasmatique des anticorps est très dépendante de l'affinité de leur fragment Fc à leur **récepteur** exprimé sur les cellules endothéliales. Alors que les

fragments Fc des différentes molécules citées sont identiques, la demi-vie de l'éтанercept est, quant à elle, significativement inférieure aux autres, ce qui suggère que la conformation tridimensionnelle de chacune des molécules influence sa biologie et ses propriétés (75).

De plus, malgré un certain degré de similitude, **les différents anti-TNF lient le TNF soluble avec une affinité inégale**. Ceci pourrait expliquer, en partie, la **variabilité des voies de signalisations intracellulaires activées**.

L'infliximab et l'adalimumab peuvent se fixer à une ou deux molécules de TNF- α solubles, alors que l'éтанercept ne peut se fixer qu'à une seule molécule (87,88). Cependant, les seules variables d'affinité pour la fraction soluble du TNF- α n'expliquent pas toutes les différences dans les mécanismes d'action et les propriétés des antagonistes.

Les anti-TNF, en se fixant sur le TNF membranaire, vont entraîner **deux types de réponses** :

- ✓ une réponse **inhibitrice** : en empêchant le TNF- α d'interagir avec son récepteur TNFR exprimé à la surface d'une cellule adjacente ou sur la même cellule
- ✓ une réponse **activatrice** : le TNF- α se comportant alors comme un récepteur en induisant la transmission d'un message intracellulaire.

Ces mécanismes sont appelés mécanismes de **signalisation inverse**. Cette signalisation peut **induire ou inhiber la synthèse de cytokines** et **participer aux mécanismes d'apoptose cellulaire** (82).

Il a été démontré que **les différents anti-TNF n'activaient pas de la même façon les voies de signalisation inverse** (89,90) :

- ✓ l'infliximab inhibe la synthèse **d'IL-1 β** (84).
- ✓ l'adalimumab et l'infliximab inhibent la production d'**IL-10 et d'IL-12** (91,92).
- ✓ l'infliximab, et non l'adalimumab induisent la sécrétion de la fraction soluble du **récepteur à l'IL-15**. L'infliximab régule ainsi la réponse immunitaire innée et adaptative via la régulation de **l'IL-15** (93), cytokine fortement exprimée par les cellules de la muqueuse intestinale (94,95). L'IL-15 a un rôle important dans la prolifération de la lignée T et participant aux mécanisme d'apoptose cellulaire (96–98).

3. Infliximab, adalimumab et golimumab : qui est quoi ?

Parmi les trois anti-TNF qui ont démontré leur efficacité dans la maladie de Crohn luminale, c'est l'infliximab qui a été le premier à être utilisé au cours de la MC.

a) L'infliximab : Remicade® (75)

L'infliximab est un anticorps **monoclonal chimérique** produit selon la technologie des ADN recombinants, composé d'une chaîne constante humaine (75 % de la molécule) et de régions variables murines (25 % de la molécule).

Il neutralise l'activité biologique du TNF α soluble et transmembranaire en le liant avec une haute affinité et en l'empêchant de se lier à ses récepteurs.

Sa demi-vie d'élimination est de **8 à 10 jours**.

Après une perfusion, la molécule reste présente dans l'organisme pendant 2 à 3 mois, avant d'être détruit.

Les perfusions sont réalisées en traitement d'entretien toutes les **8 semaines** (habituellement **5mg/kg**). Il est administré par voie **intraveineuse** et nécessite toujours une hospitalisation.

b) L'adalimumab : Humira® (75)

L'adalimumab est un **anticorps monoclonal 100 % humain**.

Il est produit par la biotechnologie, ce qui a permis d'insérer des régions variables complètement humaines dans les chaînes lourdes et légères de l'IgG1. Il a une grande affinité pour le TNF α soluble.

La demi-vie terminale moyenne est de **2 semaines** et varie de 10 à 20 jours selon les études.

Les injections se font par voie **sous-cutanée** toutes les 2 semaines à la dose de **40 mg**.

c) Le Golimumab : Simponi® (75)

Le golimumab est un **anticorps monoclonal humain** produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par la technique de l'ADN recombinant et qui forme des complexes stables à forte affinité avec les deux formes bioactives transmembranaire et soluble du TNF- α humain.

La demi-vie est estimée à environ **12 jours \pm 3**. Il est administré par voie **sous-cutanée**.

4. Indications au cours des MICI

Plusieurs grands essais cliniques randomisés contre placebo ont débouché sur une AMM dans les MICI pour les anti-TNF.

a) Maladie de Crohn luminale

1. Infliximab :

Chronologiquement, c'est **l'infliximab** qui a été le premier à obtenir une A.M.M. en 1999 dans la MC réfractaire en traitement d'induction avec une perfusion unique de 5 mg/kg et ré administration dans les 14 semaines si les signes et symptômes réapparaissaient (99).

L'essai *ACCENT 1* a montré l'efficacité de l'infliximab dans le maintien de la rémission en incluant 573 patients avec une MC active malgré un traitement médical comprenant aminosalicylés ou antibiotiques, analogues des prunes et/ou méthotrexate (100). Tous les malades inclus ont reçu une perfusion d'infliximab 5 mg/kg. Les 335 patients avec une réponse clinique (chutes du CDAI d'au moins 70 points et de 25 % du score total par rapport à l'entrée dans l'étude) 2 semaines après cette première perfusion étaient randomisés en 3 bras : perfusions aux semaines 2 et 6, puis toutes les 8 semaines jusqu'à la semaine 46, de placebo, infliximab 5 mg/kg ou infliximab 10 mg/kg.

A un an, **les taux de rémission clinique étaient significativement plus élevés sous infliximab 5 ou 10 mg/kg (35 %) que sous placebo (15 %)** parmi les répondeurs à la semaine 2.

Il faut noter que l'efficacité de l'infliximab ne différait pas selon la dose (5 ou 10 mg/kg) administrée.

L'infliximab a obtenu une AMM le 15 mai 2003 dans la MC active sévère réfractaire, en traitement d'entretien par perfusions toutes les 8 semaines.

2. Adalimumab:

Pour **l'adalimumab**, un essai d'induction appelé *CLASSIC-I* et un essai de maintien de la rémission intitulé *CHARM* ont démontré que cette molécule était efficace dans la MC luminale.

Dans l'essai *CLASSIC-I* qui a inclus 299 patients avec une MC modérée à sévère réfractaire au traitement médical standard mais naïfs pour l'infliximab. Les sujets étaient randomisés en 4 groupes : adalimumab 40 mg/20 mg, 80 mg/40 mg, 160

mg/80 mg ou placebo, avec des injections sous-cutanées aux semaines 0 et 2. **A la semaine 4, les taux de rémission clinique étaient significativement supérieurs au placebo uniquement dans le groupe adalimumab 160 mg/80 (36% vs 12 % sous placebo, P = 0,001)** (101).

Plus récemment, l'essai *CHARM* de maintien de la rémission a inclus 854 sujets avec une MC modérée à sévère réfractaire au traitement médical standard (102). Les patients recevaient en ouvert un traitement d'induction par adalimumab 80 mg aux semaines 0 et 2, puis les sujets répondeurs étaient randomisés à la semaine 4 en 3 groupes : placebo, adalimumab 40 mg toutes les semaines ou adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines. A la semaine 56, les taux de **rémission clinique étaient significativement plus élevés dans les groupes adalimumab (36-41 %) que sous placebo (12%, p < 0,001)**. Il faut noter que l'efficacité de l'adalimumab ne différait pas selon le rythme d'administration des injections (40 mg toutes les semaines versus 40 mg toutes les 2 semaines) (102).

3. Certolizumab:

Pour le **certolizumab**, un essai d'induction a inclus 292 patients avec une MC modérée à sévère qui étaient randomisés en 4 groupes : certolizumab 100, 200, ou 400 mg ou placebo aux semaines 0, 4 et 8 (103). **A la semaine 12, il n'existait pas de différence entre les groupes certolizumab et placebo**. Le certolizumab **n'a pas d'AMM** dans la MC en France.

4. Le golimumab: n'a jamais été testé dans les essais cliniques dans la MC luminale.

b) Maladie de Crohn fistulisante

1. Infliximab :

Seul l'infliximab a une AMM (13 août 1999 et 20 octobre 2003) dans la MC active fistulisante n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage, immunosuppresseurs). Pour accorder cette AMM, les experts se sont tout d'abord basés sur les résultats d'un essai randomisé multicentrique contrôlé ayant inclus 94 sujets atteints d'une forme fistulisante de MC : l'infliximab (5 mg/kg à S 0, 2 et 6) entraînait une **fermeture de toutes les fistules chez 55 % des patients contre 13 % dans le groupe placebo (p = 0,001)**. La récurrence des fistules était cependant fréquente après un délai de 3 mois. D'où la mise en place d'un large essai de maintien de la rémission *ACCENT II* mené chez 282 patients avec une maladie de Crohn fistulisante. Au terme de l'étude, une perte de réponse était notée chez 62 % des malades dans le groupe placebo contre 42 % sous perfusions d'infliximab toutes les 8 semaines (104).

2. Adalimumab:

Pour l'adalimumab, une analyse de sous-groupe de l'essai *CHARM* a suggéré l'efficacité de cette molécule dans la MC fistulissante réfractaire (102). Un suivi en ouvert des 31 patients avec une fermeture complète des fistules à la semaine 56 a confirmé l'efficacité de l'adalimumab dans cette indication avec 90 % de maintien de réponse à 2 ans.

Ces données ont conduit les experts à proposer l'adalimumab comme alternative à l'infliximab en première ligne dans les fistules ano-périnéales (consensus ECCO).

3. Certolizumab:

Pour le certolizumab, les analyses de sous-groupe des essais *PRECISE I* et *II* n'ont pas retrouvé d'efficacité de cette molécule dans la MC fistulissante (79,103).

4. Golimumab : n'a jamais été testé dans les essais cliniques dans la MC fistulissante.

c) Rectocolite hémorragique

L'infliximab (AMM du 28 février 2006), l'adalimumab puis le golimumab ont obtenu successivement une AMM dans la « RCH active modérée à sévère chez les patients qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ».

1. Infliximab :

L'AMM pour l'infliximab a été obtenue suite à la publication des essais *ACCENT I* et *II* en 2005 qui ont inclus chacun 364 malades avec une RCH modérée à sévère malgré un traitement par corticoïdes et/ou azathioprine/6-mercaptopurine et/ou aminosalicylés (*ACCENT II* uniquement).

A la 8^{ème} semaine, les taux de **rémission clinique étaient également significativement plus élevés dans les groupes infliximab 5 mg/kg (36,4 %) et infliximab 10 mg/kg (29,8 %) que dans le groupe placebo (10,2 % ; p < 0,001)**. Ces chiffres étaient respectivement de 29,8 %, 36,4 % et 13,1 % à la semaine 30 (p < 0,001). L'infliximab était également plus efficace en termes de cicatrisation muqueuse endoscopique, de qualité de vie et du nombre d'hospitalisations (105).

2. Adalimumab:

En 2011 ont été publiés les résultats du premier essai international contre placebo ayant évalué l'efficacité de **l'adalimumab** en première ligne dans la RCH.

Ces résultats montraient que l'adalimumab avec **un schéma d'induction 80/40 mg**

n'était pas supérieur au placebo (186 patients randomisés); en revanche, l'adalimumab avec **un schéma d'induction 160/80 mg était significativement supérieur au placebo pour induire une rémission clinique** (respectivement 19 % versus 10 %) (106).

3. Golimumab :

Récemment, ce sont les essais *PURSUIT* qui ont démontré l'efficacité du **golimumab** dans la RCH en traitement d'attaque et d'entretien tant en termes de rémission clinique que de cicatrisation muqueuse (11,107).

Dans cet essai portant sur 774 patients atteints de RCH corticodépendants ou cortico résistants et naïfs d'anti-TNF α , le golimumab montrait des taux de **rémission clinique de 18.7% à 6 semaines vs 6.3% pour le placebo (p<0.0001)**. Ces résultats étaient confirmés en entretien avec **28.6% vs 15, 4% de rémission clinique à un an**

Il a ainsi obtenu l'AMM en France en 2014 dans le traitement de la RCH active de l'adulte, modérée à sévère, réfractaire aux traitements conventionnels comprenant les corticoïdes, la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

VI. Non répondeurs primaires (PNR) aux anti-TNF

Les données provenant des essais contrôlés randomisés ou des études de cohorte mono ou multicentriques montrent des **taux de non réponse primaire et de non rémission** aux anti TNF dans les MICI allant respectivement **de 10% à 40%** et de **50% à 80%**. **Tableau 1**

Tableau 1. Taux de non réponse primaire et de non rémission chez les patients MICI traités par anti TNF.

Anti-TNF Agent	Disease Type	Study Type	Primary Nonresponse, % ^a	Primary Nonremission, % ^a	References
Infliximab	CD	RCT	42	NR	Hanauer et al ³
Infliximab	CD ^b	RCT	31	52	Sands et al ¹²
Infliximab	CD	Cohort	11	NR	Schnitzler et al ¹³
Infliximab	CD	Cohort	8	NR	Billiet et al ¹⁴
Infliximab	CD	Cohort	8	NR	Papamichael et al ¹⁵
Infliximab	CD	Cohort	25	30	Zorzi et al ¹⁶
Infliximab	UC	RCT	31	61	Rutgeerts et al (ACT 1) ⁵
Infliximab	UC	RCT	31	66	Rutgeerts et al (ACT 2) ⁵
Infliximab	UC	Cohort	41	68	Seow et al ¹⁷
Infliximab	UC	Cohort	18	NR	Russo et al ¹⁸
Infliximab	UC	Cohort	37	59	Ferrante et al ¹⁹
Infliximab	UC	Cohort	34	NR	Papamichael et al ¹⁵
Adalimumab	CD	RCT	42	NR	Colombel et al ⁴
Adalimumab	CD	RCT ^c	41	64	Hanauer et al ²⁰
Adalimumab	CD	RCT	48	79	Sandborn et al ²¹
Adalimumab	CD	Cohort	21	51	Sprakes et al ²²
Adalimumab	CD	Cohort	11	NR	Baert et al ²³
Adalimumab	CD	Cohort	7 ^d	57	Kamiris et al ²⁴
Adalimumab	CD	Cohort	18	NR	Swoger et al ²⁵
Adalimumab	CD	Cohort	20	34	Zorzi et al ¹⁶
Adalimumab	UC	RCT ^c	45	81	Reinisch et al ²⁶
Adalimumab	UC	RCT	50	73	Sandborn et al ⁷
Adalimumab	UC	RCT ^c	50	86	Suzuki et al ²⁷
Adalimumab	UC	Cohort	26	NR	McDermott et al ²⁸
Adalimumab	UC	Cohort	47	90	Taxoera et al ²⁹
Adalimumab	UC	Cohort	29	50	Garcia-Bosch et al ³⁰
Certolizumab	CD	RCT	38	61	Sandborn et al ⁶
Certolizumab	CD	RCT	36	57	Schreiber et al ³¹
Certolizumab	CD	RCT	65	78	Sandborn et al ³²
Certolizumab	CD	RCT ^c	65	68	Sandborn et al ³³
Golimumab	UC	RCT ^c	45	54	Sandborn et al ⁹

^aFor RCTs and cohort studies using different doses of anti-TNF drugs during the induction phase, the lowest rate of primary nonresponse is reported according to the optimum dose response.

^bFistulizing.

^cAll patients were anti-TNF-naïve.

^dSeven percent of patients discontinued adalimumab at week 4, whereas 30% had an inadequate response (no full or partial response).

NR, not reported, RCT, randomized control trial.

Ces variabilités de résultats peuvent être expliquées par des différences dans:

- ✓ les **types d'études**
- ✓ les **définitions des répondeurs et non répondeurs primaires (PNR)**,
- ✓ du **délai de l'évaluation**
- ✓ d'un **manque d'évaluation objective** de la réponse ou de la non réponse.

En effet, en se basant sur l'activité de la maladie au regard des **scores d'activité clinique** (CDAI pour la MC ou score de Mayo pour la RCH) sans confirmation endoscopique de l'activité, ou l'utilisation de bio-marqueurs objectifs, il est probable qu'un nombre considérable de patients aient été inclus dans les études sans qu'il n'y ait eu d'évaluation initiale, contribuant aux taux élevés d'efficacité du placebo dans les essais cliniques.

Ainsi certains patients ne peuvent pas être considérés comme des « vrais » non répondeurs primaires parce qu'ils présentent soit des **symptômes sans rapport avec une activité de la maladie**, ou parce qu'ils ont une **mauvaise compliance** au traitement (108).

1. Mécanismes pharmacologiques

Les mécanismes de la non réponse primaire aux anti-TNF dans les MICI **ne sont pas encore très clairs**.

Cependant les informations provenant de la polyarthrite rhumatoïde et des 1ères données dans les MICI, suggèrent que la cause de la réponse aux anti-TNF est **multifactorielle** avec à la fois des phénomènes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (109–112).

Le développement d'anticorps anti-médicament :

Le développement d'anticorps (Ac) anti-médicament (Ac anti-infliximab ou Ac anti-adalimumab) est un phénomène connu participant à l'efficacité des anti-TNF. En effet, il a été montré que la liaison de ces Ac aux médicaments entraînait une **clairance plus rapide du médicament** et conduisait à des **résultats cliniques moins bons**.

De cette manière, West et al ont montré dans la MC que les taux de réponse clinique étaient de plus de 80 % en l'absence d'Ac contre moins de 20 % en leur présence ($p < 0,05$) (113).

Il est également établi que le développement d'Ac anti-médicament est associé à des problèmes **d'effets secondaires** tels que des réactions lors des perfusions. (11,114–121).

Concentration sérique résiduelle de l'anti-TNF :

Les concentrations résiduelles des anti-TNF sont mesurables par différentes techniques (ELISA, Radio immunoassay, HMSA). Ces différentes techniques ont des résultats globalement similaires en pratique clinique. La technique ELISA est disponible mais n'est pas remboursée par la sécurité sociale (122).

Plusieurs études ont mis en évidence une association positive entre la **concentration sérique résiduelle en anti-TNF** et le taux de **réponse/rémission clinique** et de cicatrisation muqueuse (11,109,114–116,120,123–128).

Le seuil sérique discriminant varie en fonction des études et des techniques. Il est aussi connu qu'il existe une **variabilité intra-individuelle** des taux sériques d'anti-TNF notamment pour l'adalimumab (127).

Ainsi, Cornillie *et al* ont montré, dans une étude publiée dans *Gut* en 2014, que les patients présentant une réponse soutenue, avaient des **taux sériques d'infliximab plus élevés** après la phase d'induction. Dans cette étude, les taux médians d'infliximab à la semaine 14 étaient de 4,0 µg/mL chez les patients avec une réponse soutenue et de 1.9 µg/mL chez ceux ayant une perte de réponse secondaire.

Les 2 facteurs prédictifs de réponse soutenue à l'infliximab étaient à la semaine 14 : **des concentrations sériques résiduelles d'infliximab ≥ 3.5 µg/mL** ainsi qu'une diminution de plus de 60% CRP (125).

Dans une autre étude, publiée en 2014, Baert *et al* ont évalué l'efficacité de l'adalimumab dans la RCH après l'utilisation antérieure de l'infliximab. Dans cette étude, les 2 facteurs prédictifs de réponse à la 12^{ème} semaine et à 1 an étaient : outre la réponse antérieure à l'infliximab, **des concentrations sériques résiduelles d'adalimumab précoces élevées** (129).

Plus récemment, Arias *et al*, dans une étude publiée en 2015, ont évalué les facteurs prédictifs de survie sans colectomie chez les patients traités par infliximab pour une RCH. Dans cette étude, les facteurs prédictifs retrouvés étaient: CRP < 5 mg/L, albumine > 35 g/L et **un taux d'infliximab résiduel > 2,5 µg/mL à la 14^{ème} semaine** (130).

Marqueurs sériques d'inflammation :

Plusieurs **marqueurs sérologiques reflétant une maladie active** tels qu'une élévation du TNF α , de la CRP, ou une diminution de l'albumine pourraient aussi être en cause dans les mécanismes de non réponse primaire.

En effet, les mécanismes de clairance des anti-TNF impliquent un processus de catabolisme protéique par les cellules phagocytaires du système endothélial lui-même influencé par l'inflammation locale ou systémique (75).

Ainsi des taux élevés de **CRP** (131–133) de **globules blancs** (134) ou de **TNF α** ou des taux bas d'**albumine** ou d'**hémoglobine** (135) influenceraient la clairance des anti-TNF et seraient des facteurs indépendants de PNR (134–137).

De cette manière, il a été montré qu'une élévation de la CRP était associée à une **concentration sérique plus faible** d'anti-TNF et à une **moins bonne réponse à l'infliximab** (58,132,138) à l'**adalimumab** (139).

On retrouve ces mêmes données dans la polyarthrite rhumatoïde (140).

2. Aspects épidémiologiques des PNR

Définition :

Bien que la définition des PNR aux anti-TNF peut varier d'une étude à une autre, la non réponse primaire est le plus souvent définie par :

« **L'absence d'amélioration des signes ou symptômes cliniques après une phase d'induction, conduisant à l'arrêt de l'anti-TNF** »

Dans les essais contrôlés randomisés, cette phase d'induction correspond à **2 ou 3 perfusions** en moyenne (141).

Incidence :

Les taux d'incidence des PNR sont très variables d'une étude à l'autre avec des taux pouvant aller de **10 à 40%**. **Tableau 1**

Il a été montré que les taux de PNR sont **plus élevés pour la RCH** en comparaison à la MC (114,142).

De plus, les patients présentant une **RCH sévère** en comparaison à ceux présentant une RCH modérée à sévère ont des taux de PNR plus élevés (110).

Une des explications potentielles serait que les patients présentant une RCH sévère ont une accélération de la clairance des anti-TNF liée à une surface intestinale inflammatoire plus importante.

3. Les PNR : de la théorie à la pratique

Facteurs potentiellement prédictifs d'une non réponse primaire

Les mécanismes à l'origine de la non réponse primaire aux anti-TNF dans les MICI ne sont **pas clairement identifiés** (1).

Cependant les données suggèrent que les mécanismes sont semblables à ceux impliqués dans la perte de réponse secondaire en terme de pharmacocinétique ou de pharmacodynamie (142).

Les PNR sont caractérisés par une **concentration sérique en anti-TNF** faible voire indétectable en rapport avec une **clairance de l'anti TNF accélérée** dans la circulation sanguine et/ou dans les tissus. A l'inverse les patients en perte de réponse secondaire sont associés à des concentrations sériques en anti-TNF adéquates (108).

Ainsi, plusieurs **facteurs** cliniques, phénotypiques ou génétiques ont été décrits **pour prédire la non réponse aux anti-TNF** dans les MICI mais n'ont pas toujours été retrouvés comme facteurs indépendants de PNR dans d'autres (93,143,144).

Tableau 2

Parmi les facteurs les plus souvent mis en évidence, on peut citer:

- **Un IMC élevé**

Il serait un facteur prédictif de perte de réponse aux anti-TNF aussi bien pour l'infliximab que pour l'adalimumab (103,138,139).

En fait, une augmentation de l'IMC serait associée à une augmentation de la clairance des anti-TNF et à une diminution de leur concentration sérique (118,133).

- **Un tabagisme actif**

Le tabac a lui aussi été décrit comme impliqué dans la non réponse primaire, bien qu'il n'y ait aucune preuve solide que l'arrêt du tabac améliorerait le taux de répondeurs aux anti-TNF (145).

- Les facteurs reflétant une **inflammation basale importante** (cf supra)

Une **CRP élevée** (>5 mg/L) ou un **taux d'albumine bas** (<35 g/L) ont ainsi été décrits comme facteurs indépendant prédictifs de colectomie chez les patients traités par infliximab pour une RCH (130)

- Une **longue durée d'évolution de la maladie** (146)

- De nombreuses **mutations génétiques** (113,126,133,139,142)

Tableau 2. Facteurs prédictifs de la réponse ou de la non réponse à l'infliximab dans les MICI

Factors	Disease Type	Response ^a	References
Genetic			
<i>FcgRIIIa</i> (-158 V/V, 559 C>A, rs396991)	CD	↑ (biological)	Louis et al, ¹¹⁹ Moroi et al, ⁸⁹ Arias et al ¹²⁰
<i>FcγRIIb</i> (NA1NA1, rs448740)	CD	↑ (biological)	Arias et al ¹²⁰
<i>Caspase-9</i> (93 T/T, rs4645983)	CD Luminal	↑	Hlavaty et al ¹²¹
<i>TNF</i> (-308 A/G, rs1800629)	CD and UC	↓ (IFX + ADM)	Lopez-Hernandez et al ¹²²
<i>TNF</i> (rs1568885)	CD	↓	Thomas et al ¹²³
<i>TNF</i> (rs1813443)	CD	↓	Thomas et al ¹²³
<i>Fas-L</i> (-843 C/T, C/C, rs763110)	CD	↑	Hlavaty et al ¹²¹
<i>Fas-L</i> (-843 T/T), <i>Caspase-9</i> (93 C/T), <i>Fas-L</i> (-670 G/A, rs1800682) (API ≤1)	CD	↓	Hlavaty et al ¹²⁴
<i>ADAM17</i> (1_2_1_1_1_2_1_1_2_2_1 haplotype, homozygous, rs12469362, rs1056204, rs10495565, rs4464248)	CD	↑	Dideberg et al ¹²⁵
<i>TNFRSF1A</i> (+36 A/G, G/G, rs767455)	CD	↓ (biological)	Pierik et al ¹²⁶
<i>TNFRSF1A</i> (G/G, rs1800693)		↓	Matsukura et al ¹²⁷
<i>TNFRSF1B</i> (rs1061624, rs3397, haplotype A-T)	CD	↓	Billiet et al ¹²⁸
<i>TNFRSF1B</i> (+676 T>G, rs1061622)		↑	Matsukura et al ¹²⁷
<i>NOD2/CARD15</i> variant	CD	↓	Steenholdt et al ¹²⁹
<i>IBD5</i> (5q31 loci, homozygous mutant)	CD	↓	Gutiérrez et al ¹³⁰
<i>IL23R</i> (rs7517847, rs10489629, rs11465804, rs1343151)	UC	↓	Urcelay et al ¹³¹
<i>IL23R</i> (rs1004819, rs2201841, rs10889677, rs11209032, rs1495965)		↑	Jürgens et al ¹³²
Clinical-phenotypic			
Young age	CD, UC	↑	Vermeire et al, ¹³³ Ferrante et al, ¹³⁴ Laharie et al ¹³⁵
Isolated colitis	CD	↑	Vermeire et al, ¹³³ Amott et al ¹³⁶
Smoking	CD	↓	Amott et al, ¹³⁶ Parsi et al ¹³⁷
Isolated ileitis	CD	↓	Vermeire et al, ¹³³ Laharie et al ¹³⁵
Concomitant IMM	CD	↑	Vermeire et al, ¹³³ Parsi et al, ¹³⁷ Laharie et al ¹³⁵
Nonstricturing disease	CD	↑	Laharie et al ¹³⁵
No history of IMM	UC	↑	Lee et al ¹³⁸
Shorter disease duration	CD	↑	Matsukura et al ¹²⁷
High CAI at baseline	UC	↑	Jürgens et al ¹³²
Previous surgery	CD	↓	Vermeire et al, ¹³³ Orlando et al ¹³⁹
Serological			
CRP	CD		
>5 mg/L		↑	Louis et al ¹⁴⁰
>15 mg/L		↓	Magro et al ⁹³
>3 mg/L		↑	Jürgens et al ¹⁴¹
≥3 mg/L		↑	Lee et al ¹³⁸
↑ serum TNF	CD	↓	Martinez-Borra et al ¹⁴²
Hb	UC		
≥11.5 g/dL		↑	Lee et al ¹³⁸
≤9.4 g/dL		↓	Oussalah et al ¹⁴³
pANCA (-)	UC	↑	Jürgens et al ¹³²
↑ PAF4	CD	↓	Meuwis et al ¹⁴⁴

TABLE 2 (Continued)

Factors	Disease Type	Response ^a	References
pANCA (+)/ASCA (-)	UC	↓	Ferrante et al ¹³⁴
↑ serum IL-15	CD	↑	Bouchaud et al ¹⁴⁵
Mucosal (↑ gene expression, mRNA)			
<i>TNFRSF11B</i> (<i>osteoprotegerin</i>), <i>IL-11</i> , <i>PTGS2</i> , <i>IL-13R2a</i> , <i>STC1</i>	UC	↓ (endoscopic and histological)	Arijs et al ¹⁴⁶
<i>TNFAIP6</i> , <i>S100A8</i> , <i>IL-11</i> , <i>G0S2</i> , <i>S100A9</i>	Colonic CD	↓ (endoscopic and histological)	Arijs et al ¹⁴⁷
<i>TNF</i>	UC	↓ (clinical and endoscopic remission)	Øisen et al ¹⁴⁸
<i>CD64</i> (<i>FcγRI</i>), <i>CD32</i> (<i>FcγRIIb</i>), <i>CD16</i> (<i>FcγRIIIb</i>), <i>GM-CSF</i> , <i>TNF</i> , <i>IFN-γ</i> , <i>IL-1β</i> , <i>IL-8</i> (in inflamed tissue only)	UC and colonic CD	↓	Wojtal et al ¹⁴⁹
<i>IL-17A</i> , <i>IFN-γ</i>	UC	↑	Rismo et al ¹⁵⁰

^aResponse was defined as clinical response or remission based on either the physician's global assessment or the clinically validated disease activity scores for CD and UC or else defined for further details regarding definitions including biological, endoscopic, and histological response or remission, see relative references). *ADAM17*, ADAM metalloproteinase domain 17, *ADM*, adalimumab, *ANCA*, Antineutrophil cytoplasmic antibodies, *API*, apoptotic pharmacogenetic index, *ASCA*, anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, *CAI*, colitis activity index, *CARD15*, caspase recruitment domain-containing protein 15, *CRP*, C reactive protein, *Fas-L*, Fas ligand, *FcγR*, Fc gamma receptors, *GM-CSF*, granulocyte macrophage colony-stimulating factor, *Hb*, hemoglobin, *IFN-γ*, interferon gamma, *IFX*, infliximab, *NOD2*, nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2, *PAF4*, platelet aggregation factor 4, *PTGS2*, prostaglandin-endoperoxide synthase 2, *STC1*, stanniocalcin-1, *S100A8*, *S100* calcium-binding protein A8, *TNFRSF*, tumor necrosis factor receptor superfamily.

Stratégies de prise en charge

Dans la majorité des essais contrôlés randomisés, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi des anti-TNF dans les MICI, les patients ayant une histoire de PNR étaient exclus (108).

Du fait de ce manque de données, il n'y a actuellement **aucune recommandation clinique ni algorithme pour le management des PNR aux anti-TNF** (26,72).

Les **rare données** disponibles proviennent le plus souvent de petites études observationnelles rétrospectives évaluant les taux de réponses à un 2^e anti-TNF après une non réponse primaire à un 1^{er} anti-TNF.

Et principalement ces études concernent les résultats cliniques de **l'adalimumab en 2^e ligne** chez les PNR à l'infliximab et le plus souvent en cas de MC. **Tableau 3**

L'efficacité de l'adalimumab en 2^e ligne chez ces patients varie de 33 à 72% pour les taux de réponse clinique, et de **11 à 50% pour les taux de rémission** après un an de suivi. Ces résultats sont quasi similaires à ceux des PNR à l'infliximab. **Cf tableau 1**

Tableau 3 : taux de réponse et de rémission clinique sous adalimumab en 2^e ligne de traitement chez les PNR à l'infliximab

Disease Type	Patients, N	Induction Dose, mg	Clinical Response N (%)	Definition of Clinical Response	Clinical Remission, N (%)	Definition of Clinical Remission	End of Follow-up	References
CD	9	NR	5 (55)	PGA	1 (11)	PGA	Week 52	Swoger et al ²⁵
CD	12	NR	NR	CDAI ↓ >70 and 50% ↓ of fistula drainage	4 (33)	CDAI <150 and complete cessation of fistula drainage	Week 52	Kiss et al ⁷³
CD	6	80/40	NR	NA	3 (50)	PGA and normalization of inflammatory markers	Week 52	Ho et al ⁷⁴
CD	6	160/80	3 (50)	PGA	NR	NA	Week 6	Swaminath et al ¹⁷⁵
CD	89	160/80	64 (72)	HBI ↓ ≥3	26 (29)	HBI <5	Week 4	Lofberg et al ^{176,a}
			59 (66)		33 (37)		Week 20	
UC	6	160/80	2 (33)	↓ MS ≥3 and ≥30% from baseline and ↓ in RBS ≥1 or an absolute RBS = 0-1	NR	MS ≤2 with no individual subscore >1 or PMS ≤1	Week 12	García-Bosch et al ⁸⁰
CD ^b	13	160/80	NR	NA	4 (31)	No drainage fistulas	Weeks 4-36	Lichtiger et al ^{177,c}
CD	27	NR	NR	NA	9 (33)	PGA (normalization of inflammatory markers)	Week 52	Ho et al ⁷⁸
CD	9	NR	4 (44)	HBI ↓ ≥2 or PGA (presence of a stoma)	NR	HBI ≤4 or PGA (presence of a stoma)	Week 6	Sprakes et al ²²
CD	4	160/80	NR	NA	1 (25)	CDAI <150	Weeks 4-24	Seiderer et al ¹⁷⁹

CDAI, Crohn's disease activity index; HBI, Harvey-Bradshaw Index; MS, Mayo score; NA, not applicable; NR, not reported; PGA, physician's global assessment; PMS, partial Mayo score; PNR, primary nonresponse; RBS, rectal bleeding subscore.
^aCrohn's patients treated with adalimumab: Results of a safety and Efficacy (CARE) trial.
^bFistulizing.
^cClinical Study of the Human Antibody Adalimumab in Crohn's Patients Who Failed Prior Infliximab: Collection of Safety and Efficacy (CHOICE) trial.

Par ce manque de données, la prise en charge des PNR reste **empirique** avec le plus souvent une stratégie de prise en charge consistant :

- ✓ soit en un **changement d'anti-TNF**
- ✓ soit au recourt aux **anti-intégrines** en particulier le **védolizumab**
- ✓ soit au recourt à la **chirurgie**: résection intestinale en cas de MC avec atteinte limitée ou colectomie en cas de RCH.

Les données de la littérature concernant ces stratégies de prise en charge sont **variables d'une étude à l'autre** :

- ✓ L'équipe de la Mayo Clinic a montré un net avantage du changement de molécule par rapport à l'optimisation en présence d'anticorps anti-infliximab et inversement en l'absence d'anticorps (147)
- ✓ Ben Horin *et al* propose en présence d'Ac d'ajouter un immunosuppresseur qui permettrait de diminuer les Ac anti-infliximab et ainsi d'augmenter les taux résiduels dans le but de retrouver une rémission clinique (148).
- ✓ L'intérêt de l'optimisation reste controversé en présence de taux détectables d'infliximab (149)

Il y a un réel besoin d'avancer au delà de pratiques empiriques en profitant des connaissances acquises en matière de pharmacologie, de prise en charge des pertes de réponse secondaire aux anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde et les MICI.

Les bio marqueurs de l'inflammation et pharmacologiques des anti-TNF vont avoir une place grandissante dans la prise en charge des MICI.

Les études interventionnelles en cours nous permettrons de mieux cerner leur place en pratique clinique.

VII. Etude

LONG-TERM OUTCOME OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS WITH PRIMARY NON-RESPONSE TO ANTI-TNF THERAPY

Konstantinos Papamichael^{1,2}, Oliviane Rivals³, Thomas Billiet¹, Niels Vande Casteele⁴, Ann Gils⁴, Marc Ferrante¹, Gert Van Assche¹, Paul J. Rutgeerts¹, Gerasimos J. Mantzaris², Laurent Peyrin-Biroulet³, Severine Vermeire¹

¹KU Leuven, Department of Clinical and Experimental Medicine, Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders (TARGID), and University Hospitals Leuven, Department of Gastroenterology, Leuven, Belgium.

²Evangelismos Hospital, Department of Gastroenterology, Athens, Greece.

³Nancy University Hospital, Université de Lorraine, Inserm U954 and Department of Gastroenterology, Nancy, France.

⁴KU Leuven, Laboratory for Therapeutic and Diagnostic Antibodies, Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, Leuven, Belgium.

Correspondence to:

Severine Vermeire MD, PhD,

Department of Gastroenterology, KU Leuven

University Hospitals Leuven

Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium

Tel: +3216342845, Fax: +3216344419, e-mail: severine.vermeire@uzleuven.be

Running title: Primary non-response to anti-TNF therapy in IBD

Key words: anti-TNF therapy, inflammatory bowel disease, drug concentrations, primary non-response.

ABSTRACT

Objective: We studied the long-term outcome of inflammatory bowel disease (IBD) patients with primary non response (PNR) to anti-TNF therapy and searched for predictors of IBD-related surgery in these patients.

Methods: This retrospective, multi-center study included IBD patients with PNR to anti-TNF therapy from three European referral centers. Primary non-response to anti-TNF therapy was defined as a lack of clinical and biological and/or endoscopic improvement after the induction therapy leading to drug discontinuation. Clinical benefit for patients who continued on another biological after PNR was defined as control of disease activity with drug retention. Infliximab concentrations were evaluated in prospectively collected serum samples at weeks 2 and 6 using an in-house developed ELISA.

Results: We included 186 IBD patients (UC, n=122) with a PNR to anti-TNF therapy, either infliximab (n=132) or adalimumab (n=54). At the end of follow-up [median: 3.5 (IQR 1.5-6.3) years] 109 (58.6%) patients underwent surgery. Multiple COX regression analysis identified acute severe UC [p=0.01, HR: 12.9 (95%CI: 1.8-91.1)], baseline CRP > 5 mg/L [p=0.001, HR: 15.7 (95%CI: 2.9-84.3)], and infliximab concentration at week 6 < 12.5 µg/mL [p=0.019, HR: 6.3 (95%CI: 1.4-29.4)] as independent predictors of IBD-related surgery. Among patients who continued on biologicals after PNR to anti-TNFs there was no difference in clinical benefit between switching to another anti-TNF and changing out of class (p LogRank=0.4).

Conclusions: About half of IBD patients with PNR to anti-TNF therapy will undergo surgery. Patients with severe inflammation and low serum infliximab concentrations during the induction phase are at greatest risk.

INTRODUCTION

Anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy is an effective treatment for patients with inflammatory bowel disease (IBD), namely Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) [1]. Nevertheless, 10-30% of IBD patients show no clinical benefit and are considered as primary non-responders [2].

The mechanisms underlying primary non-response (PNR) to anti-TNF therapy in IBD are not yet clearly defined [3]. However, data suggest that some of the mechanisms are similar to those involved in secondary loss of response (SLR) including pharmacokinetic and/or pharmacodynamic issues [4]. The former are characterized by undetectable or low serum drug concentrations due to an accelerated (non)immune clearance of the drug in the systemic circulation and/or local tissue, whereas the latter are associated with adequate serum drug concentrations and a probable shift of the disease to a non TNF-driven inflammatory pathway [5].

Currently, due to lack of relevant data, there are no clinical recommendations and/or guidelines on how to handle IBD patients with PNR to anti-TNF therapy and management remains therefore empirical. The only available data derive exclusively from small, observational, non-controlled studies that focus to the short-term efficacy of adalimumab in CD patients with PNR to infliximab [6-9].

In real-life clinical practice, most physicians, besides surgical treatment, which still remains a valid therapeutic option when dealing with IBD, will often attempt a switch to another anti-TNF agent or to another drug class such as anti-adhesion therapy [10, 11].

Preliminary data, suggest that early measurement of drug and anti-drug antibody concentrations could help to better understand the mechanisms of PNR and rationalize patient management [12-18] Early, during the induction phase, therapeutic drug monitoring (TDM) might allow identification of patients who will benefit either from an intensified induction regimen (increased dose, shorter intervals) or from switching to another anti-TNF agent as well as an alternative drug class, as shown for SLR [19].

The main goal of our study was to investigate the long-term outcome of IBD patients with PNR to anti-TNF therapy, search for predictors of major IBD-related surgery, and explore the impact of infliximab concentrations during the induction therapy on disease outcomes in these patients.

MATERIALS AND METHODS

Study design, definitions and patient population

This was a retrospective, observational, multi-center study including all consecutive IBD patients with PNR to either infliximab (week 0-2-6, 5 or 10mg/Kg, at least 2 infusions) or adalimumab (week 0-2, 160/80 or 80/40mg) induction therapy between 1999 and 2013 from three European tertiary referral IBD centers; University Hospitals Leuven, Belgium; Evaggelismos Hospital, Athens, Greece; University Hospital, Université de Lorraine, Nancy, France. All patients' data were reviewed from their paper and electronic medical records until October 2014.

Primary non-response to anti-TNF therapy was defined as a lack of clinical (based on physician global assessment) and biological [no normalization of C-reactive protein (CRP)] and/or endoscopic improvement after induction therapy (week 10-14 for infliximab and week 4-6 for adalimumab) leading to drug discontinuation [3, 20].

Major IBD-related surgery was defined as an ileocolonic resection, stricturoplasty or (ileo)colostomy for CD and a total (procto)colectomy for UC. Clinical benefit, for patients who continued on another biological after PNR, either by switching inside class (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab) or changing to an out of anti-TNF class drug (vedolizumab, etrolizumab, tofacitinib, other) was defined as control of disease activity with drug retention. For patients treated with investigational drugs only open label drug administrations were included in our analysis.

Serum samples from patients treated in the University Hospitals Leuven, Belgium, were prospectively collected just before an infliximab infusion and stored at -20°C. Patients gave written informed consent to participate in the Institutional Review Board approved Flemish Study for Research on IBD VLECC registry B322201213950 / S53684.

Serology

Infliximab concentrations were evaluated in serum samples during the induction phase at week 2 and 6. Infliximab concentrations were measured using an in-house developed and clinically validated direct enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) as previously described [21]. The lower detection limit for infliximab concentrations was 0.3 µg/mL. Albumin and CRP levels were measured at baseline and after the induction therapy by standard procedures. CRP ≤5 mg/L and albumin levels 35-50 g/L were considered as normal.

Statistical analysis

Descriptive statistics were provided with medians and interquartile range (IQR) for continuous variables and frequency and percentage for categorical variables.

A receiver-operating characteristic (ROC) analysis was performed for age at diagnosis, disease duration, baseline serum albumin and infliximab concentrations at week 2 and 6 during the induction therapy, in order to trace thresholds associated with IBD-related surgery following PNR to anti-TNF therapy (**Supplementary Figure 1**). Optimal

thresholds were chosen using the Youden index, which maximizes the sum of the specificity and sensitivity of the ROC curve as previously described [12]. Sensitivity (SN), specificity (SP), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were also calculated.

Infliximab concentrations at week 2 and 6 were compared between groups with the Mann-Whitney U-test. Serum infliximab concentrations were also categorized into quartiles. Rates of IBD-related surgery were compared across baseline CRP levels and serum infliximab concentration quartiles at week 2 and 6 with the Kruskal-Wallis test. The Kaplan-Meier method was used to estimate the proportion of patients undergoing IBD-related surgery and the median survival time. Univariate analysis using the Log-Rank test was performed to identify variables predicting an IBD-related surgery after PNR to anti-TNF therapy. To determine the independent effects of variables, multiple COX proportional hazards regression analysis was then performed including variables with a p-value of <0.1 based on the Wald Backward selection method. The results were expressed as hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals (95% CI) followed by the corresponding p value. Multi-collinearity between infliximab concentrations at week 2 and 6 was assessed based on linear regression analysis and the variance inflation factor (VIF).

The clinical benefit and PNR of an alternative anti-TNF drug treatment course was compared with that of a non-TNF agent in IBD patients who continued on biologicals after PNR to anti-TNF using the Log-Rank test.

Results were considered statistically significant when $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using the SPSS 22.0 software (SPSS, Chicago, Illinois, USA) and GraphPad Prism version 5.03 for Windows (GraphPad Software, San Diego CA, USA).

RESULTS

Study population

The study population consisted of 186 patients; University Hospitals Leuven, Belgium (n=136); University Hospital, Université de Lorraine, Nancy, France (n=29); and Evangelismos Hospital, Athens, Greece (n=21). The majority of patients were naïve to anti-TNF therapy (n=145, 78%) and had UC (n=122, 66%), of whom 26 had acute severe UC refractory to intravenous corticosteroids. One hundred and thirty-two patients showed PNR to infliximab (71%) and 54 to adalimumab. Baseline characteristics are depicted in **Table 1**.

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Patient characteristics	N=186
Male, (%)	99 (53.2)
Disease type, (%)	
UC	122 (66)
CD	64 (34)
Type of anti-TNF therapy, (%)	
Infliximab	132 (71)
Adalimumab	54 (29)
Age at diagnosis, median (IQR), years	29 (21-41)
Disease duration ^a : median (IQR), years	5 (1.4-11.2)
UC Extension: E1 / E2 / E3 ^b , (%), (n=122)	2 (1.6) / 47 (39.6) / 73 (59.8)
Acute severe UC, (%), (n=122)	26 (21.3)
CD Location: L1 / L2 / L3 ^b , (%), (n=64)	13 (20.3) / 12 (18.7) / 39 (61)
CD Behaviour: B1 / B2 / B3 ^b , (%), (n=64)	24 (38) / 20 (31) / 20 (31)
Luminal CD as main indication for anti-TNF therapy, (%), (n=64)	41 (64)
Prior ileocolonic resection, (%), (n=64)	17 (26.6)
Smoking anti-TNF start, (%), (n=147)	19 (12.9)
Previous anti-TNF exposure, (%)	41 (22)
Concomitant corticosteroids ^c , (%), (n=183)	62 (33.9)
Concomitant immunomodulators ^c , (%), (n=182)	68 (37.4)
Baseline BMI, median (IQR), Kg/m ² , (n=83)	22 (21-25.5)
Baseline CRP > 5 mg/L, (%), (n=89)	55 (61.8)
Baseline CRP, median (IQR), mg/L	9.4 (1.9-19.1)
Baseline albumin, median (IQR), g/L, (n=81)	40.7 (38.4-43.9)

^afrom diagnosis until start of anti-TNF when primary non-response occurred, ^baccording to Montreal classification, ^ccombination therapy during induction.

BMI: body mass index, CRP: C-reactive protein, IFX: infliximab, IQR: interquartile range, UC: ulcerative colitis, IBD: inflammatory bowel disease, CD: Crohn's disease, TNF: tumor necrosis factor.

Long-term outcome of IBD patients with primary non-response to anti-TNF therapy

After a median follow-up of 3.5 (IQR 1.5-6.3) years, 109 (58.6%) patients underwent an IBD-related surgery. The majority of these patients underwent a (procto)colectomy (n=64) or an ileocolonic resection (n=24). The 1st and the 5th year cumulative probability (standard error, SE) for an IBD-related surgery after PNR to anti-TNF were 42 (0.037) and 59.7% (0.041), respectively. The median (95% CI) time to surgery was 2.1 (0.7-3.6) years (**Figure 1**).

Factors associated with major IBD-related surgery

Univariate (LogRank test) analysis identified disease duration < 10 years (p=0.001), acute severe UC (p<0.001), baseline albumin < 40 g/L (p<0.001), baseline CRP > 5mg/L (p<0.001), and infliximab concentration < 12.5 µg/mL at week 6 (p=0.039) as variables associated with major IBD-related surgery (**Table 2, Figure 2**). Type of IBD, type of anti-TNF treatment and previous exposure to anti-TNF therapy were not associated with major IBD-related surgery (**Table 2**).

No multi-collinearity between infliximab concentrations at week 2 and 6 was observed (VIF= 1 <3). Multiple COX regression analysis retained acute severe colitis (p=0.01), baseline CRP > 5mg/L (p=0.001) and infliximab concentration < 12.5 µg/mL at week 6 (p=0.019) as independent factors predicting IBD-related surgery (**Table 2**).

The relationship between baseline serum CRP and IBD-related surgery was further analysed by dividing baseline CRP levels into quartiles. The higher baseline serum CRP quartiles were associated with higher rates of IBD-related surgery (**Figure 3A**).

Table 2. Variables associated with major IBD-related surgery in patients with primary non-response to anti-TNF therapy

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis						
	HR	95% CI	p (Log-Rank)	HR	95% CI	p (Log-Rank)	SN (%)	SP (%)	PPV (%)	NPV (%)
Gender			0.907							
IBD type			0.994							
Type of anti-TNF therapy			0.676							
Age at diagnosis < 30 years ^a			0.131							
Disease duration < 10 years ^a	1.9	1.3-2.9	0.001							
Smoking at anti-TNF start			0.120							
UC extension			0.305							
CD location			0.573							
CD behaviour			0.327							
Luminal CD			0.341							
Acute severe UC, (%)	5.7	2.6-12.3	<0.001	12.9	1.8-91.1	0.01	73	51	29	88
Baseline albumin < 40 g/L ^a	3.7	1.9-7	<0.001							
Baseline CRP > 5 mg/L	2.8	1.6-5.1	<0.001	15.7	2.9-84.3	0.001	69	71	79	59
Baseline BMI			0.350							
Prior ileocolonic resection			0.070							
Concomitant corticosteroids			0.062							
Concomitant immunomodulators			0.942							
Previous anti-TNF exposure			0.762							
IFX TC at week 2 < 19.1 µg/mL ^a			0.052							
IFX TC at week 6 < 12.5 µg/mL ^a	2.3	1.1-5.2	0.039	6.3	1.4-29.4	0.019	70	63	62	71

^acut-off based on ROC analysis.

BMI: body mass index, CI: confidence interval, IFX: infliximab, NPV: negative predictive value, OR: odds ratio, PPV: positive predictive value, SN: sensitivity, SP: specificity, TC: trough concentration, ASC: acute severe colitis, IBD: inflammatory bowel disease, CD: Crohn's disease, UC: ulcerative colitis.

Infliximab concentrations and IBD-related surgery

Serum infliximab concentrations at weeks 2 and 6 were lower in patients with IBD-related surgery compared to those without (**Figure 4**). A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis identified infliximab concentration thresholds of 19.1 and 12.5 µg/mL at week 2 and 6, respectively, associated with IBD-related surgery (**Supplementary Figure 1A, B**). The relationship between serum infliximab concentrations at week 2 and 6 and IBD-related surgery was further analysed by dividing serum infliximab concentrations into quartiles. The higher infliximab serum concentration quartiles at week 2 and 6 were associated with lower rates of IBD-related surgery (**Figure 3B**).

Long-term outcome of IBD patients who switched to another biological agent

Regarding the patients who continued on biologicals (n=86), 45 (24.2%) switched to another anti-TNF, while 41 (22%) changed to out of anti-TNF class biologicals. (**Figure 5**). Ten out of these 86 patients received both therapeutic strategies the majority of whom changed to vedolizumab (n=9).

At the end of follow-up [median 2.5 (IQR 1.5-3.9) years], clinical benefit was observed in 15/48 (31.2%) who switched to another anti-TNF and 16/49 (32.6%) who changed to an out of anti-TNF class biological [amongst them 9/28 patients, (32.1%) who changed to vedolizumab]. The median (95% CI) drug retention was 9.6 (0.6-18.6) months. There was no difference in clinical benefit between switching to another anti-TNF agent and changing out of class to a non anti-TNF agent (p LogRank=0.400)

(**Figure 6A**), including also only the vedolizumab treated patients (p LogRank=0.257) (data not shown); however the cumulative probability for PNR was higher in patients who switched to another anti-TNF agent compared to those who changed out of class to a non anti-TNF agent ($p=0.005$, HR=4.2, 95%CI: 1.5-11.5) (**Figure 6B**).

Previous anti-TNF exposure did not have any significant impact on clinical benefit between switching to another anti-TNF agent and changing out of class to a non anti-TNF agent. However, in contrast to anti-TNF naïve patients (**Figure 7A**), there was a clear trend towards a better disease outcome in anti-TNF exposed patients ($n=25/97$, 25.8%) who changed out of anti-TNF class compared to those who switched to another anti-TNF agent (p LogRank=0.094, **Figure 7B**).

DISCUSSION

Although anti-TNF therapy is effective for IBD, respectively 10-30% and 50-80%, show PNR or primary non-remission [5]. The management of PNR to anti-TNF therapy is still empirical. Therapeutic options include surgery, switch to another anti-TNF and/or change to another class of biological therapy, such as vedolizumab, which recently received market approval for the treatment of IBD. Even after 20 years of use, little is known about the long-term outcome of patients with PNR to anti-TNF therapy.

We demonstrated that more than half of the IBD patients with PNR to anti-TNF therapy will eventually undergo surgery, especially those with acute severe colitis and elevated baseline CRP levels, as well as low infliximab concentrations during the induction phase; this is probably due to the high inflammatory burden at baseline. Signs of severe baseline inflammation such as high CRP (> 5 mg/L) and low albumin levels (< 35 g/L) were previously shown to be independent predictors of colectomy in UC patients treated with infliximab [17]. These factors negatively influence the pharmacokinetic profile of infliximab by inducing a higher nonimmune clearance in IBD patients [12, 16, 22-24]. Consequently, severely active disease in these patients may not be controlled by a standard induction regimen of infliximab (5 mg/kg, 0-2-6 week) or adalimumab (160/80 mg, 0-2 week) and may require higher doses of anti-TNF drugs to avoid PNR [15, 25-30]. This suggests that an early optimization of induction therapy could probably prevent a surgical intervention at least for a subgroup of IBD patients with PNR. However, based on analysis of infliximab serum concentration quartiles, 40-50% of patients needed surgery despite adequate drug

concentrations. These patients may be characterized by a non-TNF driven disease, as previously described [31-33].

Moreover, we showed that switching to another anti-TNF agent or changing to out of anti-TNF class drug such as vedolizumab are both effective and safe strategies for the long-term management of IBD patients with PNR to anti-TNF, although the first therapeutic strategy was associated with a higher likelihood of PNR. Interestingly, we also observed a clear trend towards a better disease outcome in previously anti-TNF exposed patients who changed out of anti-TNF class compared to those who switched to another anti-TNF agent, although the group of these patients was small for firm conclusions. Studies from rheumatoid arthritis have demonstrated that patients with PNR to anti-TNF therapy had a significantly higher drug retention for biological agents with a different mode of action compared with alternative anti-TNF agents implying that these patients may have a non TNF-mediated disease [34, 35].

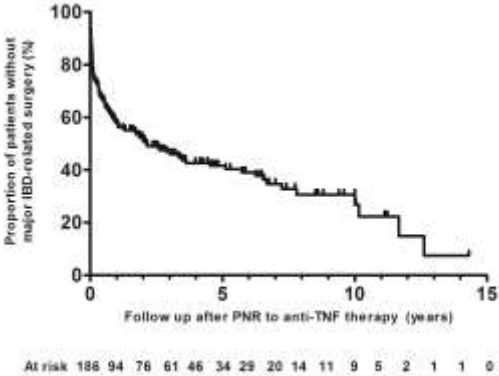
The efficacy of adalimumab in IBD patients with PNR to infliximab was 33-72% and 11-50% in terms of clinical response and remission, respectively, for up to one year of follow-up [5]. Furthermore, a recent meta-analysis showed a remission rate of 30% in CD patients switching to another anti-TNF agent [11], while a durable response to adalimumab in UC patients with PNR to infliximab was also observed [14]. Additionally, vedolizumab was previously shown to be efficacious in UC patients with PNR to anti-TNF therapy, although data regarding severe fulminant colitis are missing [36].

The main limitations of this study are its retrospective nature and the heterogeneity of the study population. Also, the clinical evaluation of patients with PNR was based on physician global assessment and not on standardized disease activity scores.

In conclusion, this large, multi-center study, reflecting real-life clinical practice indicates that more than half of IBD patients with PNR to anti-TNF therapy will eventually undergo surgery, especially those with severe inflammation and low serum infliximab concentrations. Early optimization of the induction therapy could prevent surgical intervention only in a sub-group of these patients. In case of PNR, switching to another anti-TNF or changing out of anti-TNF class are both effective strategies for the management of PNR to anti-TNF therapy, although more personalized prediction of response studies are needed [37].

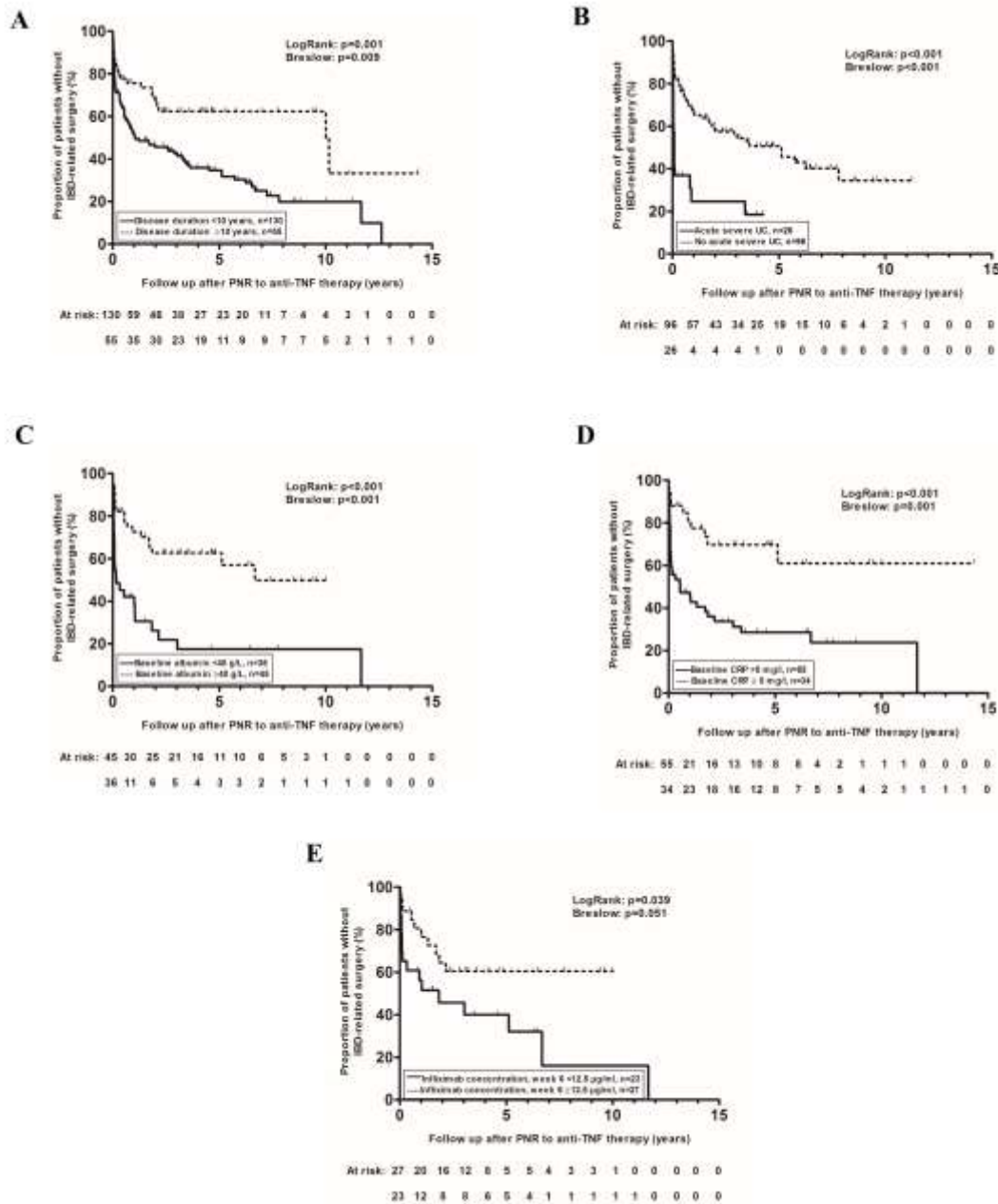
Figures

Figure 1. Kaplan-Meier survival curve of the proportion of patients without major IBD-related surgery.



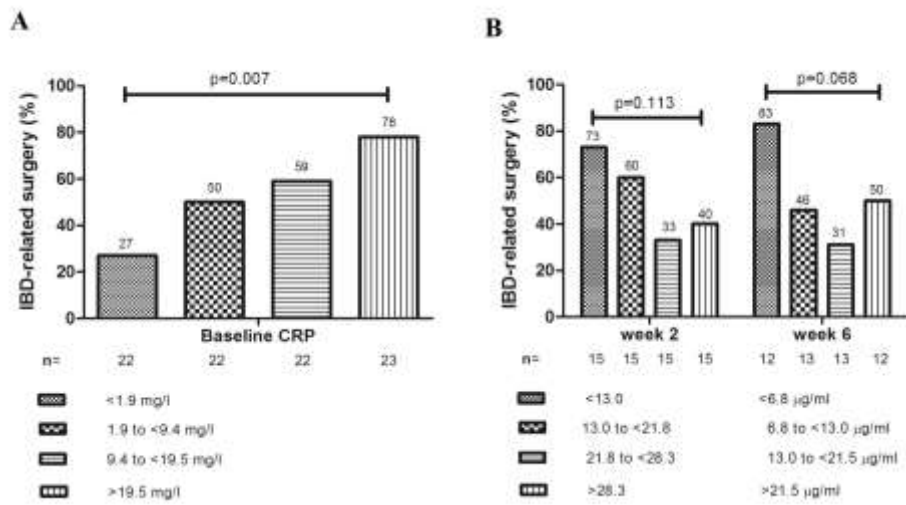
IBD: inflammatory bowel disease, PNR: primary non-response, TNF: tumor necrosis factor.

Figure 2. Kaplan-Meier curves demonstrating the cumulative probability for IBD-related surgery after primary non-response to anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease stratified by disease duration (A), acute severe ulcerative colitis (B), baseline serum albumin (C), baseline CRP (D) and infliximab concentration at week 6 (E).



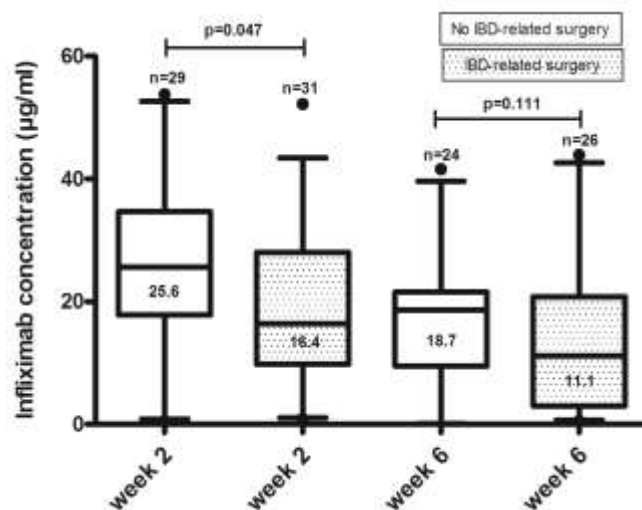
CD: Crohn’s disease, UC: ulcerative colitis, IBD: inflammatory bowel disease, CRP: C-reactive protein, PNR: primary non response, TNF: tumor necrosis factor.

Figure 3. Rates of IBD-related surgery by baseline CRP levels (A) and infliximab serum concentration quartiles at week 2 and 6 (B) (p-values indicate the comparison across quartiles).



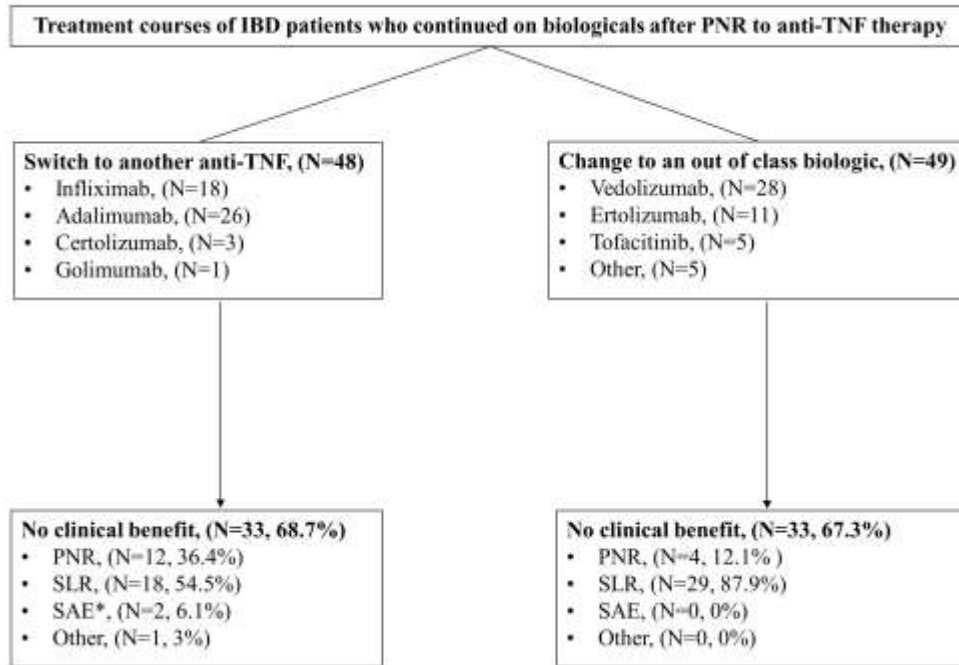
CRP: C-reactive protein, IBD: inflammatory bowel disease.

Figure 4. Distribution of infliximab serum concentrations at week 2 and 6 based on IBD-related surgery rate. Grey boxes represent the infliximab serum concentrations of patients with an IBD-related surgery, while white boxes represent the infliximab serum concentrations of patients without. Box plots (5-95%) show the median (solid line within box), interquartile range (upper and lower box boundaries), standard deviation (whiskers) and outliers (black dot).



IBD: inflammatory bowel disease.

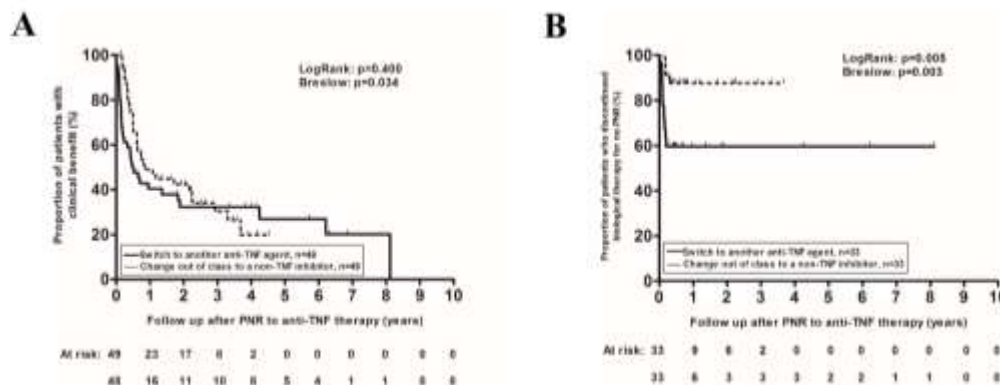
Figure 5. Long-term outcome of IBD patients who continued on biologicals after primary non-response to anti-TNF therapy.



*acute infusion reaction (n=1); delayed hypersensitivity (n=1).

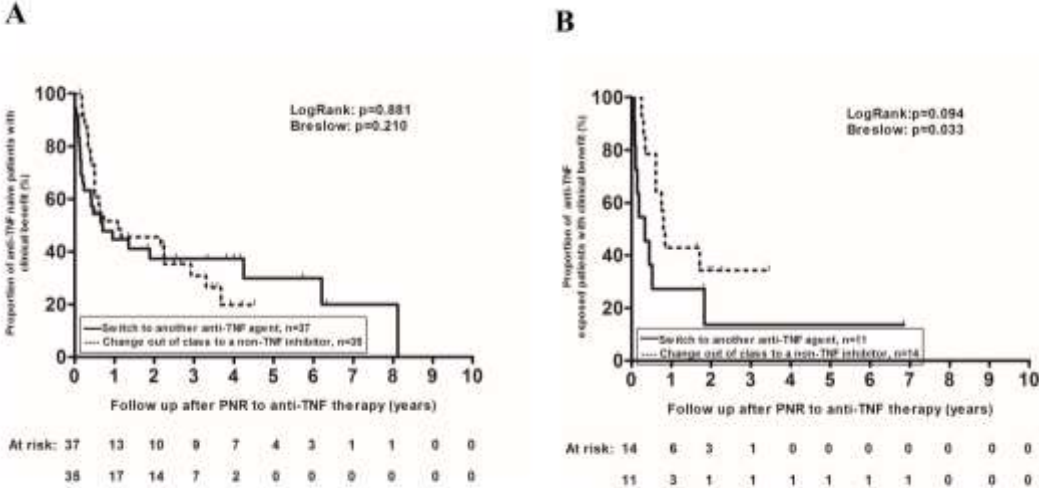
IBD: inflammatory bowel disease, PNR: primary non-response, SAE: serious adverse event, SLR: secondary loss of response, TNF: tumor necrosis factor.

Figure 6. Kaplan-Meier curves demonstrating the cumulative probability for drug discontinuation (A) and primary non-response as a reason for drug discontinuation (B) stratified by the type of biological therapy in patients who continued on biologicals after primary non-response to anti-TNF therapy.



PNR: primary non-response, TNF: tumor necrosis factor

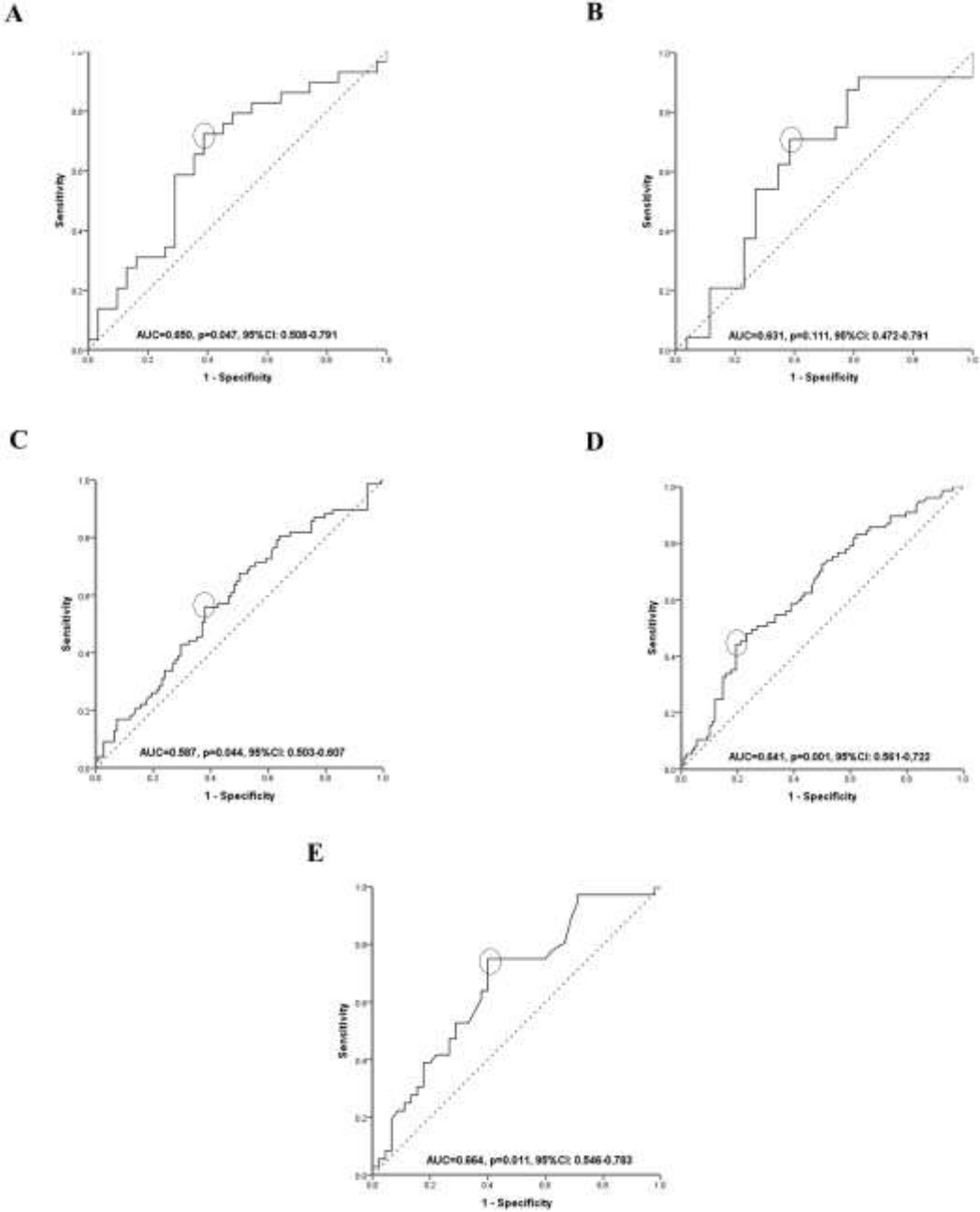
Figure 7. Kaplan-Meier curves demonstrating the cumulative probability for drug discontinuation stratified by the type of biological therapy in anti-TNF naïve (A) and previously anti-TNF exposed (B) patients who continued on biologicals after primary non-response to anti-TNF therapy.



PNR: primary non-response, TNF: tumor necrosis factor.

Supplementary Figures.

Figure 1. Receiver operator curve (ROC) analysis for serum infliximab concentration at week 2 (**A**), serum infliximab concentration at week 6 (**B**), age at diagnosis (**C**), disease duration (**D**) and baseline serum albumin (**E**) stratifying patients with or without IBD-related surgery.



AUC: area under the curve, CI: confidence interval.

VIII. Conclusion

Les anticorps monoclonaux anti-TNF ont révolutionné la prise en charge et l'évolution des MICI mais présentent cependant des limites en terme d'efficacité.

Une non réponse primaire à un anti-TNF est observée chez 10 à 40 % des malades, et près de 40 % des patients ayant obtenu une réponse initiale développent une perte de réponse secondaire au cours de la première année de traitement. De nombreux malades sont finalement en situation d'échec thérapeutique sur le long terme.

Nous avons étudié ici le devenir à long terme des non répondeurs primaires aux anti-TNF au cours d'une étude rétrospective multicentrique ayant recruté près de 200 patients.

Après un suivi médian de 3,5 ans, plus de la moitié des patients ont finalement subi une intervention chirurgicale. Une colite aigue grave, une CRP initiale augmentée (> 5mg/L), et une concentration d'infliximab faible (< 12,5 µg/mL) à la 6^{ème} semaine, étaient des facteurs prédictifs d'intervention chirurgicale en rapport avec la MICI.

Une surveillance précoce et rapprochée de la concentration sérique en infliximab pourrait améliorer les résultats des patients PNR aux anti-TNF, et particulièrement chez ceux ayant une maladie sévèrement active.

Outre le changement d'anti-TNF, le changement pour le vedolizumab est également une option thérapeutique valable pour le management à long terme des PNR dans les MICI.

Ces résultats nouveaux devront être confirmés par des études complémentaires mais ouvrent de nouvelles pistes de prise en charge des MICI sous anti-TNF.

Bibliographie de la thèse

1. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis*. oct 2010;4(4):355-66.
2. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. févr 2010;4(1):28-62.
3. Parente F, Greco S, Molteni M, Cucino C, Maconi G, Sampietro GM, et al. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 nov 2003;18(10):1009-16.
4. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar J-P, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. avr 2011;106(4):617-29.
5. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, Stobaugh D, Sadozai Y, Ehrenpreis ED. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol*. janv 2013;108(1):99-105.
6. Reddy SI, Friedman S, Telford JJ, Strate L, Ookubo R, Banks PA. Are Patients with Inflammatory Bowel Disease Receiving Optimal Care? *Am J Gastroenterol*. juin 2005;100(6):1357-61.
7. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidler H, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. oct 2011;5(5):477-83.
8. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. août 2013;7(7):556-85.
9. Esser D, Cornillie F, Diamond RH, Spiegel RJ. On the updated ECCO consensus guidelines for medical management of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. avr 2011;5(2):165-6.
10. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J-F, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*. mai 2012;142(5):1102-11.e2.
11. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. janv 2014;146(1):96-109.e1.
12. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis*. mars 2006;12(3):218-26.
13. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. févr 2013;45(2):89-94.

14. Bernstein CN, Loftus EV, Ng SC, Lakatos PL, Moum B, Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut*. avr 2012;61(4):622-9.
15. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre J-P. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. janv 2004;2(1):41-8.
16. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamaras G, et al. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroenterol WJG*. 1 févr 2004;10(3):404-9.
17. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas J-L, Merle V, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2011;33(10):1133-42.
18. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Aadland E, Schulz T, Vatn MH, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol*. mai 2007;42(5):602-10.
19. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J-P, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. mars 2006;130(3):650-6.
20. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. déc 2007;5(12):1430-8.
21. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Clinical risk factors for complicated disease: how reliable are they? *Dig Dis Basel Switz*. 2012;30 Suppl 3:67-72.
22. Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol WJG*. 7 janv 2006;12(1):75-81.
23. Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. sept 2006;4(9):1130-4.
24. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas G a. O, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. sept 2010;59(9):1200-6.
25. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard M-A. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut*. juill 2011;60(7):930-6.
26. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. févr 2014;146(2):392-400.e3.
27. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD000545.
28. Peyrin-Biroulet L, Bonnaud G, Bourreille A, Chevaux J-B, Faure P, Filippi J, et al. Endoscopy in inflammatory bowel disease: recommendations from the IBD Committee of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED). *Endoscopy*. nov 2013;45(11):936-43.

29. Israeli E, Ying S, Henderson B, Mottola J, Strome T, Bernstein CN. The impact of abdominal computed tomography in a tertiary referral centre emergency department on the management of patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 2013;38(5):513 - 21.
30. Barreiro-de Acosta M, Domínguez-Muñoz JE, Núñez-Pardo de Vera MC, Lozano-León A, Lorenzo A, Peña S. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* janv 2007;19(1):73 - 8.
31. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG.* 28 mai 2009;15(20):2449 - 55.
32. Atzeni F, Defendenti C, Ditto MC, Batticciotto A, Ventura D, Antivalle M, et al. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* janv 2014;13(1):20 - 3.
33. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol.* juill 1996;23(1):29 - 34.
34. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Perianal Crohn's disease: classification and clinical evaluation. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* oct 2007;39(10):959 - 62.
35. Lapidus A, Bernell O, Hellers G, Löfberg R. Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology.* juin 1998;114(6):1151 - 60.
36. Mendes FD, Levy C, Enders FB, Loftus EV, Angulo P, Lindor KD. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* févr 2007;102(2):344 - 50.
37. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2006;24(11-12):1507 - 23.
38. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol WJG.* 7 oct 2009;15(37):4659 - 65.
39. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* mars 2004;10(2):135 - 9.
40. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* avr 2001;48(4):526 - 35.
41. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol.* juin 1999;94(6):1564 - 9.
42. Byeon J-S, Yang S-K, Myung S-J, Pyo SI, Park HJ, Kim YM, et al. Clinical course of distal ulcerative colitis in relation to appendiceal orifice inflammation status. *Inflamm Bowel Dis.* avr 2005;11(4):366 - 71.
43. Joo M, Odze RD. Rectal sparing and skip lesions in ulcerative colitis: a comparative study of endoscopic and histologic findings in patients who underwent proctocolectomy. *Am J Surg Pathol.* mai 2010;34(5):689 - 96.
44. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 1 nov 1990;323(18):1228 - 33.
45. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut.* déc 2001;49(6):777 - 82.

46. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet Lond Engl.* 7 nov 2009;374(9701):1617-25.
47. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J-P, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* mars 2006;130(3):650-6.
48. Yoshida EM. The Crohn's Disease Activity Index, its derivatives and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a review of instruments to assess Crohn's disease. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* févr 1999;13(1):65-73.
49. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut.* juill 1989;30(7):983-9.
50. Jess T, Lopez A, Andersson M, Beaugerie L, Peyrin-Biroulet L. Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* nov 2014;12(11):1793-800.e1.
51. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer.* 15 févr 2001;91(4):854-62.
52. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 avr 2006;23(8):1097-104.
53. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis.* févr 2013;7(1):1-33.
54. Claessen MMH, Vleggaar FP, Tytgat KMAJ, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* janv 2009;50(1):158-64.
55. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology.* oct 2007;133(4):1099-105; quiz 1340-1.
56. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* juin 2005;100(6):1345-53.
57. Nguyen GC, Gulamhusein A, Bernstein CN. 5-aminosalicylic acid is not protective against colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a meta-analysis of non-referral populations. *Am J Gastroenterol.* sept 2012;107(9):1298-304; quiz 1297, 1305.
58. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins PD, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis.* janv 2014;8(1):31-44.
59. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet Lond Engl.* 29 oct 1977;2(8044):892-5.
60. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE, Jones FA. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl.* 26 mai 1962;1(7239):1094-6.
61. Dissanayake AS, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with sulphasalazine (Salazopyrin). *Gut.* déc 1973;14(12):923-6.

62. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med.* 1 avr 1993;118(7):540-9.
63. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut.* mars 2006;55 Suppl 1:i16-35.
64. Reenaers C, Savoye G, Aubourg A, Faure P. Recommandations SNFGE, indication et suivi des corticoïdes, Recommandations SNFGE. 2014.
65. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther.* nov 2001;15(11):1699-708.
66. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* sept 2004;2(9):731-43.
67. Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut.* mai 2001;48(5):591-2.
68. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1 juin 2000;342(22):1627-32.
69. Alfadhli A a. F, McDonald JWD, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD003459.
70. Marteau P. Recommandations pour la pratique clinique pour le traitement de la rectocolite hémorragique. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28(10 Pt 2): 955-60.
71. Stange EF, Modigliani R, Peña AS, Wood AJ, Feutren G, Smith PR. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology.* sept 1995;109(3):774-82.
72. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 22 août 2013;369(8):711-21.
73. Cherry LN, Yunker NS, Lambert ER, Vaughan D, Lowe DK. Vedolizumab: an $\alpha 4\beta 7$ integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ther Adv Chronic Dis.* sept 2015;6(5):224-33.
74. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel J-F, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* déc 2012;6(10):991-1030.
75. Peake STC, Bernardo D, Mann ER, Al-Hassi HO, Knight SC, Hart AL. Mechanisms of action of anti-tumor necrosis factor α agents in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* juin 2013;19(7):1546-55.
76. Bourreille A, Doubremelle M, de la Blétière DR, Segain JP, Toquet C, Buelow R, et al. RDP58, a novel immunomodulatory peptide with anti-inflammatory effects. A pharmacological study in trinitrobenzene sulphonic acid colitis and Crohn disease. *Scand J Gastroenterol.* mai 2003;38(5):526-32.
77. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV, Tremaine WJ, Kane S, Cohen R, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* oct 2004;99(10):1984-9.

78. Barthel HR, Gille T, Halbsguth A, Kramer M. Successful treatment with adalimumab in infliximab-resistant Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* sept 2005;20(9):1464-5.
79. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel J-F, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 19 juin 2007;146(12):829-38.
80. Grell M, Becke FM, Wajant H, Männel DN, Scheurich P. TNF receptor type 2 mediates thymocyte proliferation independently of TNF receptor type 1. *Eur J Immunol.* janv 1998;28(1):257-63.
81. Friedmann E, Hauben E, Maylandt K, Schlegler S, Vreugde S, Lichtenthaler SF, et al. SPPL2a and SPPL2b promote intramembrane proteolysis of TNFalpha in activated dendritic cells to trigger IL-12 production. *Nat Cell Biol.* août 2006;8(8):843-8.
82. Eissner G, Kolch W, Scheurich P. Ligands working as receptors: reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev.* oct 2004;15(5):353-66.
83. Eissner G, Kirchner S, Lindner H, Kolch W, Janosch P, Grell M, et al. Reverse signaling through transmembrane TNF confers resistance to lipopolysaccharide in human monocytes and macrophages. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 juin 2000;164(12):6193-8.
84. Kirchner S, Holler E, Haffner S, Andreesen R, Eissner G. Effect of different tumor necrosis factor (TNF) reactive agents on reverse signaling of membrane integrated TNF in monocytes. *Cytokine.* 21 oct 2004;28(2):67-74.
85. Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT, Cominelli F, Kollias G. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. *Immunity.* mars 1999;10(3):387-98.
86. Segain JP, Raingeard de la Blétière D, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C, et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut.* sept 2000;47(3):397-403.
87. Scallon BJ, Trinh H, Nedelman M, Brennan FM, Feldmann M, Ghrayeb J. Functional comparisons of different tumour necrosis factor receptor/IgG fusion proteins. *Cytokine.* nov 1995;7(8):759-70.
88. Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song X-Y, Shealy D, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* mai 2002;301(2):418-26.
89. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis.* nov 2007;13(11):1323-32.
90. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatol Oxf Engl.* juill 2010;49(7):1215-28.
91. Shen C, Assche GV, Colpaert S, Maerten P, Geboes K, Rutgeerts P, et al. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 févr 2005;21(3):251-8.
92. Shen C, Maerten P, Geboes K, Van Assche G, Rutgeerts P, Ceuppens JL. Infliximab induces apoptosis of monocytes and T lymphocytes in a human-mouse chimeric model. *Clin Immunol Orlando Fla.* juin 2005;115(3):250-9.
93. Bouchaud G, Mortier E, Flamant M, Barbieux I, Plet A, Galmiche J-P, et al. Interleukin-15 and its soluble receptor mediate the response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* juin 2010;138(7):2378-87.

94. Liu Z, Geboes K, Colpaert S, D'Haens GR, Rutgeerts P, Ceuppens JL. IL-15 is highly expressed in inflammatory bowel disease and regulates local T cell-dependent cytokine production. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 avr 2000;164(7):3608 - 15.
95. Nishiwaki T, Ina K, Goto H, Watanabe O, Tsuzuki T, Furuta R, et al. Possible involvement of the interleukin-15 and interleukin-15 receptor system in a heightened state of lamina propria B cell activation and differentiation in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. févr 2005;40(2):128 - 36.
96. Neely GG, Robbins SM, Amankwah EK, Epelman S, Wong H, Spurrell JC, et al. Lipopolysaccharide-stimulated or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-stimulated monocytes rapidly express biologically active IL-15 on their cell surface independent of new protein synthesis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 nov 2001;167(9):5011 - 7.
97. Budagian V, Bulanova E, Orinska Z, Pohl T, Borden EC, Silverman R, et al. Reverse signaling through membrane-bound interleukin-15. *J Biol Chem*. 1 oct 2004;279(40):42192 - 201.
98. Neely GG, Epelman S, Ma LL, Colarusso P, Howlett CJ, Amankwah EK, et al. Monocyte surface-bound IL-15 can function as an activating receptor and participate in reverse signaling. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 avr 2004;172(7):4225 - 34.
99. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 9 oct 1997;337(15):1029 - 35.
100. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 4 mai 2002;359(9317):1541 - 9.
101. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. févr 2006;130(2):323 - 33; quiz 591.
102. Colombel J-F, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA, Yu AP, Wu EQ, et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol*. mai 2009;104(5):1170 - 9.
103. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. sept 2005;129(3):807 - 18.
104. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 26 févr 2004;350(9):876 - 85.
105. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 8 déc 2005;353(23):2462 - 76.
106. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. juin 2011;60(6):780 - 7.
107. Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, Padgett L, Strauss R, Johanns J, et al. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. sept 2015;42(5):504 - 14.

108. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, Levesque BG, Vermeire S, Sandborn WJ, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2015;21(1):182 - 97.
109. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology.* nov 2009;137(5):1628 - 40.
110. Bendtzen K. Anti-TNF- α biotherapies: perspectives for evidence-based personalized medicine. *Immunotherapy.* nov 2012;4(11):1167 - 79.
111. Leal RF, Planell N, Kajekar R, Lozano JJ, Ordás I, Dotti I, et al. Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNF α therapy. *Gut.* févr 2015;64(2):233 - 42.
112. Echarri A, Ollero V, Barreiro-de Acosta M, Fernández-Villaverde A, Hernández V, Lorenzo A, et al. Clinical, biological, and endoscopic responses to adalimumab in antitumor necrosis factor-naïve Crohn's disease: predictors of efficacy in clinical practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* avr 2015;27(4):430 - 5.
113. West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, Kuipers EJ, Stokkers PCF, van der Woude CJ. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 nov 2008;28(9):1122 - 6.
114. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut.* janv 2010;59(1):49 - 54.
115. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 13 févr 2003;348(7):601 - 8.
116. Steenholdt C, Al-khalaf M, Brynskov J, Bendtzen K, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* déc 2012;18(12):2209 - 17.
117. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* août 2014;63(8):1258 - 64.
118. Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, Degenne D, Watier H, Picon L, et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit.* août 2008;30(4):523 - 9.
119. Radstake TRDJ, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FHJ, Enevold C, van Riel PLCM, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* nov 2009;68(11):1739 - 45.
120. Imaeda H, Andoh A, Fujiyama Y. Development of a new immunoassay for the accurate determination of anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* févr 2012;47(2):136 - 43.
121. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol.* juin 2013;108(6):962 - 71.
122. Roblin X. Dosages pharmacologiques des anti-TNF dans les MICI: Quand les proposer? Comment analyser? *Hepato Gastro.* 2015;22(4):311 - 8.
123. Yamada A, Sono K, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y. Monitoring functional serum antitumor necrosis factor antibody level in Crohn's disease patients who maintained and those who lost response to anti-TNF. *Inflamm Bowel Dis.* nov 2010;16(11):1898 - 904.

124. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. oct 2013;7(9):736-43.
125. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut*. nov 2014;63(11):1721-7.
126. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. janv 2014;12(1):80-4.e2.
127. Chiu Y-L, Rubin DT, Vermeire S, Louis E, Robinson AM, Lomax KG, et al. Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. mai 2013;19(6):1112-22.
128. Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, Link R. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Aliment Pharmacol Ther*. mars 2012;35(5):568-76.
129. Baert F, Vande Casteele N, Tops S, Noman M, Van Assche G, Rutgeerts P, et al. Prior response to infliximab and early serum drug concentrations predict effects of adalimumab in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. déc 2014;40(11-12):1324-32.
130. Arias MT, Vande Casteele N, Vermeire S, de Buck van Overstraeten A, Billiet T, Baert F, et al. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. mars 2015;13(3):531-8.
131. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 19 juill 2007;357(3):228-38.
132. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. oct 2006;4(10):1248-54.
133. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. mai 2010;48(5):297-308.
134. Tabrizi MA, Tseng C-ML, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today*. janv 2006;11(1-2):81-8.
135. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, Zhou H, Davis HM. Pharmacokinetic properties of infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. *Clin Ther*. juill 2011;33(7):946-64.
136. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. août 2010;49(8):493-507.
137. Moroi R, Endo K, Kinouchi Y, Shiga H, Kakuta Y, Kuroha M, et al. FCGR3A-158 polymorphism influences the biological response to infliximab in Crohn's disease through affecting the ADCC activity. *Immunogenetics*. avr 2013;65(4):265-71.
138. Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Sato N, et al. C-reactive protein is an indicator of serum infliximab level in predicting loss of response in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*. févr 2014;49(2):254-62.

139. Yarur AJ, Abreu MT, Deshpande AR, Kerman DH, Sussman DA. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG.* 7 avr 2014;20(13):3475 - 84.
140. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, de Groot E, Nurmohamed MT, Tak PP, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* mai 2005;64(5):704 - 7.
141. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut.* avr 2009;58(4):492 - 500.
142. Dubinsky MC, Mei L, Friedman M, Dhere T, Haritunians T, Hakonarson H, et al. Genome wide association (GWA) predictors of anti-TNFalpha therapeutic responsiveness in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* août 2010;16(8):1357 - 66.
143. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, et al. A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol.* juill 2002;37(7):818 - 24.
144. Schmidt C, Giese T, Hermann E, Zeuzem S, Meuer SC, Stallmach A. Predictive value of mucosal TNF-alpha transcripts in steroid-refractory Crohn's disease patients receiving intensive immunosuppressive therapy. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2007;13(1):65 - 70.
145. Siegel CA, Melmed GY. Predicting response to Anti-TNF Agents for the treatment of crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol.* juill 2009;2(4):245 - 51.
146. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* janv 2014;13(1):24 - 30.
147. Afif W, Loftus EV, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* mai 2010;105(5):1133 - 9.
148. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* avr 2013;11(4):444 - 7.
149. Pariente B, Pineton de Chambrun G, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* juill 2012;18(7):1199 - 206.

Références de l'article

1. Billiet T, Rutgeerts P, Ferrante M, *et al.* Targeting TNF- α for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:75-101.
2. Ben-Horin S, Chowers Y. Tailoring anti-TNF therapy in IBD: drug levels and disease activity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:243–255.
3. Allez M, Karmiris K, Louis E, *et al.* Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis* 2010;4:355–366.
4. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:24-30.
5. Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, *et al.* Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD: evolution in the definition and management of primary non response. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:182-97.
6. Seiderer J, Brand S, Dambacher J, *et al.* Adalimumab in patients with Crohn's disease-safety and efficacy in an open-label single centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:787-96.
7. Chaparro M, Andreu M, Barreiro-de Acosta M, *et al.* Effectiveness of infliximab after adalimumab failure in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:5219-24
8. Ho GT, Mowat A, Potts L, *et al.* Efficacy and complications of adalimumab treatment for medically-refractory Crohn's disease: analysis of nationwide experience in Scotland (2004-2008). *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:527-34.
9. Danese S, Mocciaro F, Guidi L, *et al.* Successful induction of clinical response and remission with certolizumab pegol in Crohn's disease patients refractory or intolerant to infliximab: a real-life multicentre experience of compassionate use. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1168-70.
10. Gisbert JP, Chaparro M. Use of a third anti-TNF after failure of two previous anti-TNFs in patients with inflammatory bowel disease: is it worth it? *Scand J Gastroenterol* 2015;50:379-86.

11. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:613-23.
12. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, *et al.* Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;147:1296-307.
13. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, *et al.* Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut* 2014;63:1721-7.
14. Baert F, Vande Casteele N, Tops S, *et al.* Prior response to infliximab and early serum drug concentrations predict effects of adalimumab in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1324-32.
15. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, *et al.* Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149:350-5
16. Papamichael K, Vande Casteele N, Billiet T, *et al.* Early therapeutic drug monitoring for prediction of short-term mucosal healing in patients with ulcerative colitis treated with infliximab. *Gastroenterology* 2015;148:S-848.
17. Arias MT, Vande Casteele N, Vermeire S, *et al.* A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:531-8.
18. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, *et al.* Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:736-43.
19. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, *et al.* Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:522-530.
20. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, *et al.* Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58:492–500.
21. Vande Casteele N, Buurman DJ, Sturkenboom MG, *et al.* Detection of infliximab concentrations and anti-infliximab antibodies: a comparison of three different assays. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:765-71.
22. Ordas I, Mould DR, Feagan BG, *et al.* Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:635–46.

23. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, *et al.* Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:297–308.
24. Dotan I, Ron Y, Yanai H, *et al.* Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2247-59.
25. Seow CH, Newman A, Irwin SP, *et al.* Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010;59:49–54.
26. Yarur AJ, Rubin DT. Therapeutic drug monitoring of anti-tumor necrosis factor agents in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1709-18
27. Rosen MJ, Minar P, Vinks AA. Review article: applying pharmacokinetics to optimise dosing of anti-TNF biologics in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1094-1103.
28. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, *et al.* An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:330-5.
29. Hendler SA, Cohen BL, Colombel JF, *et al.* High-dose infliximab therapy in Crohn's disease: clinical experience, safety, and efficacy. *J Crohns Colitis* 2015;9:266-75.
30. Yarur AJ, Jain A, Sussman DA, *et al.* The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut* 2015 [Epub ahead of print].
31. Leal RF, Planell N, Kajekar R, *et al.* Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNF α therapy. *Gut* 2015;64:233-42
32. Arijis I, Quintens R, Van Lommel L, *et al.* Predictive value of epithelial gene expression profiles for response to infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:2090-8.
33. Arijis I, Li K, Toedter G, *et al.* Mucosal gene signatures to predict response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2009;58:1612-9.
34. Du Pan SM, Scherer A, Gabay C, Finckh A. Differential drug retention between anti-TNF agents and alternative biological agents after inadequate response to an anti-TNF agent in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2012;71:997-9.
35. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, *et al.* Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010;69:387-93.

36. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699–710.
37. Bryant RV, Sandborn WJ, Travis SP. Introducing vedolizumab to clinical practice: who, when, and how? *J Crohns Colitis* 2015;9:356-66.

Annexes

Annexe 1 : Score CDAI

Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif



Date [__ / __ / __]

Initiales patient |__|_|__|_|/|__|_|

Recueil du CDAI
(À remplir par le médecin à partir de la fiche d'auto évaluation remplie par le patient la semaine précédant la visite)

Calcul du CDAI : les données sont recueillies sur une semaine à l'aide de la carte journalière remise au patient.

LA FICHE DE RECUEIL ORIGINAL EST UN DOCUMENT SOURCE A GARDER DANS LE DOSSIER DU PATIENT

1. Nombres de selles liquides ou très molles : [] [] [] [] $\times 2 =$ [] [] [] []

2. Douleurs abdominales : [] [] [] $\times 5 =$ [] [] [] []
(0=aucune ; 1=légères ; 2=moyennes ; 3=intenses)

3. Bien être général : [] [] [] $\times 7 =$ [] [] [] []
(0=bon ; 1=moyen ; 2=médiocre ; 3=mauvais ; 4=très mauvais)

4. Autres éléments liés à la maladie : [] $\times 20 =$ [] [] [] []
Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présent :

- | | |
|--|---|
| - arthrite, arthralgie | - fissure, fistule, abcès anal ou péri rectal |
| - iritis, uvéite | - autre fistule |
| - érythème noueux, pyoderma gangrenosum, | - fièvre > 38°C dans la dernière semaine |
| - stomatite aphteuse | |

5. Prise d'anti-diarrhéiques : [] $\times 30 =$ [] [] [] []
(0 = non; 1 = oui)

6. Masse abdominale : [] $\times 10 =$ [] [] [] []
(0 = absente; 2 = douteuse; 5 = certaine)

7. Hématocrite : Hématocrite = [] [] [] %
Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : $47 - Hte =$ [] [] $\times 6 =$ [] [] []
Femmes : $42 - Hte =$ [] [] []

8. Poids :
 $\frac{\text{Poids théorique}^* [] [] [] [] - \text{Poids actuel} [] [] [] []}{\text{Poids théorique}^* [] [] [] []} \times 100 =$ [] [] [] $\times 1 =$ [] [] []

TOTAL CDAI = [] [] [] []

* Les chiffres avec virgule seront arrondis :
- au chiffre supérieur si le chiffre après la virgule est ≥ 5
- au chiffre inférieur si le chiffre après la virgule est < 5

Annexe 2 : Score CDEIS

	Ulcérations creusantes (noter 12 si présentes)	Ulcérations superficielle (noter 6 si présentes)	Surface des ulcérations (0-10 cm)	Surface des lésions (0-10 cm)	Somme
Iléon					
Colon droit					
Colon transverse					
Colon gauche					
Rectum					

TOTAL (somme de toutes les cases) = [_ _]

TOTAL / nombre de segments explorés = [_ _]

+ 3 si sténose ulcérée = [_ _]

et + 3 si sténose non ulcérée = [_ _]

Score CDEIS = [_ _]

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectif :

Nous avons étudié le devenir à long terme des non répondeurs primaires (PNR) aux anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et rechercher les facteurs prédictifs d'intervention chirurgicale chez ces patients.

Matériel et méthodes :

Il s'agissait d'une étude rétrospective, multicentrique ayant inclus les non répondeurs primaires aux anti-TNF dans les MICI provenant de 3 centres européens de références. La non-réponse primaire aux anti-TNF était définie par une absence d'amélioration clinique, biologique et/ou endoscopique après la phase d'induction amenant à l'arrêt du traitement anti-TNF. Le bénéfice clinique pour les patients qui poursuivaient un traitement médical après une non réponse primaire était défini comme le contrôle de l'activité de la maladie. Les concentrations sériques d'infliximab étaient mesurées aux semaines 2 et 6 par une technique ELISA.

Résultats :

186 patients PRN aux anti-TNF ont été inclus (RCH, n=122). Il s'agissait de PNR à l'infliximab (n=132) ou à l'adalimumab (n=54). A la fin du suivi (médiane: 3.5 ans (IQR 1.5-6.3)), 109 (58.6%) ont finalement subi une intervention chirurgicale en lien avec la MICI. En analyse multi variée, une RCH sévère [p=0.01, HR: 12.9 (95%CI: 1.8-91.1)], une CRP initiale > 5 mg/L [p=0.001, HR: 15.7 (95%CI: 2.9-84.3)], et une concentration d'infliximab à la 6ème semaine < 12.5 µg/mL [p=0.019, HR: 6.3 (95%CI: 1.4-29.4)] ont été identifiés comme facteurs prédictifs indépendants d'intervention chirurgicale en lien avec la MICI. Chez les patients PNR qui n'ont pas été opérés, il n'y avait pas de différence significative en terme de bénéfice clinique entre les ceux qui changeaient d'anti-TNF et ceux qui changeaient de classe de médicament.

Conclusion :

Presque la moitié des patients PNR aux anti-TNF dans les MICI ont été opérés. Les patients ayant une inflammation sévère et une concentration sérique d'infliximab faible durant la phase d'induction sont à haut risque.

TITRE EN ANGLAIS

Long term outcome of inflammatory bowel disease patients with primary non-response to anti-TNF therapy

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE, Hépatogastro-Entérologie – Septembre, ANNÉE 2015

MOTS CLEFS

Traitement anti-TNF, Maladie inflammatoire chronique intestinale, non répondeurs primaires, concentration sérique d'infliximab.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE, Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
