

Persistance de l'infliximab vers adalimumab dans la maladie de Crohn : une expérience de 14 ans au CHU de Nancy

Linda Thiriet

▶ **To cite this version:**

Linda Thiriet. Persistance de l'infliximab vers adalimumab dans la maladie de Crohn : une expérience de 14 ans au CHU de Nancy. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01931847

HAL Id: hal-01931847
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931847

Submitted on 23 Nov 2018

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
2016

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du Troisième Cycle de Médecine Spécialisée

Par

Linda THIRIET

Le 31 octobre 2016

Persistance de l'infliximab versus adalimumab dans la maladie de Crohn : Une expérience de 14 ans au CHU de Nancy

Membres du jury :

M. Laurent PEYRIN-BIROULET, Professeur	Président
Mme. Isabelle CHARY-VALCKOENER, Professeur	Juge
M, Pierre GILLET, Professeur	Juge
M. Arthur BELLE, Docteur	Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ de MÉDECINE NANCY

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 CHENUEL

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 : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
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

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN
Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU
Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET
Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2ème sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*
Professeur Christo CHRISTOV– Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON
Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

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

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur François MARCHAL
4ème sous-section : *(Nutrition)*
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*
Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER
3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4ème sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2ème sous-section : ***(Réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***
Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

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

1ère sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

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

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4ème sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3ème sous-section : ***(Médecine générale)***
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE
3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeure Muriel BRIX

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON
2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Docteure Chantal KOHLER

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2ème sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS *(stagiaire)*
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN *(stagiaire)*
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
2ème sous-section : *(Réanimation ; Médecine d'urgence)*
Docteur Antoine KIMMOUN
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA
4ème sous-section : *(Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)*
Docteur Nicolas GIRERD

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)*
Docteur Fabrice VANHUYSE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
3ème sous-section : *(Médecine générale)*
Docteure Elisabeth STEYER

54ème Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : *(Oto-Rhino-Laryngologie)*
Docteur Patrice GALLET

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7ème Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

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

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66ème Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

==========

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 Würtzburg (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 (VIÊTNAM)
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 Laurent PEYRIN-BIROULET,
Professeur d'Hépato-Gastroentérologie

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.
Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez apportée en me proposant ce travail, de votre implication dans son élaboration, et votre disponibilité. Je suis également reconnaissante pour la patience dont vous avez fait preuve et pour m'avoir permis de partager votre passion pour les maladies inflammatoires chroniques et intestinales.
Merci pour toutes les connaissances que j'ai été amené à acquérir en travaillant à vos côtés pendant mon internat.
Veuillez recevoir l'expression de mon plus profond respect et de ma plus vive gratitude.

A notre Maître et juge,
Madame Isabelle CHARY-VALCKENAERE
Professeur de Rhumatologie

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, Madame, l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A notre Maître et juge,
Monsieur Pierre GILLET
Professeur de Pharmacologie,

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 Juge,

Monsieur Arthur BELLE,

Praticien Hospitalier du service d'Hépato-gastro-entérologie du CHU de NANCY

Tu me fais l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.
Je te remercie vivement pour ton accompagnement tout au long de mon internat Apprendre et travailler à tes côtés a toujours été un réel plaisir ! 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.

Aux Docteurs Cédric BAUMANN et Amandine LUC du service de Biostatistique du CHU de Nancy,
Je vous remercie pour votre aide dans l'élaboration de ce travail.

Au Docteur Pablo OLIVERA SENDRA,
Je te remercie sincèrement pour ton efficacité et ta rigueur dans la finalisation de ce travail. Ta contribution a été très précieuse pour moi.

A mes Maîtres d'Internat :

- Monsieur le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI, chef du service d'Hépato-Gastroentérologie du CHU de Nancy, et ses collaborateurs Professeurs Marc-André BIGARD et Laurent PEYRIN-BIROULET, Docteurs Laurence CHONE, Hervé HUDZIAK, Jérôme WATELET, Abdelbasset NANI, Hélène BARRAUD, Mouni BENSENANE, Jean-Baptiste CHEVAUX, Camille ZALLOT, Anthony LOPEZ, Emmanuel GIZARD.
-

  Mesdames le Docteur Murielle FREDERIC, et Emmanuelle VALSESIA du service d'Hépato-gastro-entérologie de l'hôpital d'Epinal, Monsieur le Docteur Christophe CLAVIERE.

- Messieurs les Docteurs Patrick MERLIN et Didier RIEDER du service d'Hépato-gastroentérologie de l'hôpital Saint-Nicolas de Verdun.

- Monsieur le Docteur Stéphane RUCK, chef du service d'Oncologie de l'hôpital d'Epinal et ses collaborateurs le docteur Anne-Sophie DIETEMANN et le Docteur Raffik DIAB.

- Monsieur le Professeur QUETIN, chef du service de Radiothérapie du CHR de METZ et ses collaborateurs le Docteur GAMELON BENICHOU, le Docteur Xavier MICHEL, le Docteur Mohammed YACOUBI, le Docteur Ulrich NIEWOHNER.

- Monsieur le Professeur REY, mesdames les Docteur Anne-Laure SEIGNE et Claire PILLOT-GEIST, Claudia SAVA, messieurs les Docteurs Vincent BILLIOUD, et Abdenour BABOURI.
-
- Monsieur le Professeur Pierre BLANC, chef du service des maladies digestives de l'hôpital Saint-Eloi (CHRU de Montpellier), et particulièrement aux Docteurs Mickaël BISMUTH et Dimitri CRISTOPHOROU.

  Je vous remercie chaleureusement pour la qualité de vos enseignements au quotidien et la volonté de transmettre votre expérience aux plus jeunes, ainsi que pour la bienveillance et la confiance que vous avez témoignées à mon égard tout au long de mon parcours.

A mes co-internes : Marie-Caroline, Benjamin, Charlène, Virginie, Oliviane, Sébastien, Guillaume, Chloé, Bastien, Marie-Lise, Mathilde, Charlotte, Jean, Wissam, Anne, Marion, Julien, Sarah, Célia, Sarah, Raphaëlle, Simon, Pierre, Sophie, Agnès, Camille, Nicolas, Charles, Xiying.

Merci pour ces tous moments passés en votre compagnie en stage et en dehors (restaurants, congrès, journées DES…) Je vous souhaite à tous de réussir ce que vous entreprendrez que ce soit dans le domaine personnel ou professionnel.

Aux infirmières d'endoscopie, aux infirmières et aides-soignantes des secteurs d'hospitalisation, aux secrétaires des services d'Hépato-Gastroentérologie du CHU de Nancy, des services d'Hépato-gastro-entérologie et d'Oncologie Médicale du CH d'Epinal, du service de radiothérapie du CHR de Metz, de l'HIA Legouest, du service d'Hépato-gastroentérologie du CH de Verdun qui m'ont accueillie et accompagnée tout au long de mon internat.

A mes parents

Maman, merci pour ton amour, ton éducation empreinte de valeurs qui m'accompagnent chaque jour et qui m'ont aidé à me construire.
Je ne doute pas que tu serais fière de l'adulte que je suis devenue.

Papa je te remercie pour ton amour, ta confiance, ton soutien inconditionnel qui m'ont permis d'avancer et d'en arriver là. Merci de nous avoir élevés, de nous avoir transmis des valeurs essentielles et encouragés à dépasser nos limites.

A Nicolas
Merci pour tout ce qu'on a partagé, pour les moments complices, de nos chamailleries d'enfants à nos discussions d'adultes. Ou ja sav ti mal !

A Papa François,
Tu es un modèle pour moi par ta sagesse et la façon dont tu as mené ta vie.

A Bonne maman,
Merci pour ton amour, ta bienveillance et tes bons petits plats. J'aimerai tant venir te voir plus souvent.

A Tatie Malou
Merci pour ta bienveillance et ton soutien sans faille depuis l'autre côté de l'Atlantique

A Tatie Christiane
Merci pour ta bienveillance et tes encouragements

A les autres membres de ma famille que je ne cite pas mais à qui je pense. Merci pour tous les bons moments.

A Yves pour son amitié et ses conseils avisés.

A Sophie, Margaux
Merci pour tous les souvenirs d'enfance inoubliables. L'amitié reste malgré nos chemins différents.

Fatima
Merci d'avoir partagé cet internat avec moi, de notre rencontre à Nantes est née une belle amitié à Nancy. Promis, je viendrai voir les oliviers!
Merci aussi d'avoir un chat incroyable…

MAB
Merci pour ta bienveillance et ton écoute.

Aux Nancéens : Sophie, Chloé, Hugo, Noémie, Kevin, Anaïs
Merci pour votre amitié, votre soutien et votre écoute. A la chaleur de notre amitié dans ce froid climat lorrain!

A Ania et Guillaume : Merci pour votre enthousiasme ! Vous me manquez !

Aux montpellierains, expatriés ou non aux quatre coins de la France : Chloé, Alice, Caro, Héléna, Julie, Fanny, Maion, Michou, Vuthy, Vincent, Mathieu, Claire, Jess, Amaury, Claire, Guillaume.
Je suis heureuse de vous compter parmi mes amis. Merci pour tous les bons moments passés ensemble, pour tous ses superbes souvenirs depuis l'externat aux jaudonades, à la féria, en passant par Matemale et le Fizz. En espérant qu'il y en ait plein d'autres ! Je vous retrouve toujours avec un grand bonheur.

A Chloé
L'eau a des vertus surprenantes !! Merci à Capès de nous avoir fait sympathiser en P1. Cela s'est prolongé en une jolie amitié. Merci pour ta bienveillance et ton écoute.

A Alice
Pour ton amitié, pour la complicité partagée pendant notre « presque coloc » du pré au clerc.

A Caro
Merci pour ton amitié, pour les chouettes moments passés ensemble.

A Vincent
Pour toutes les jaudonades, même si sur le moment je me demande toujours pourquoi je me suis embarqué dans cette galère, merci pour ton enthousiasme.

A Vuvu
Merci pour ton amitié, ton écoute et ton soutien.

A Michou
Parce que je me fais encore avoir par tes blagues et que tu me fais toujours rire.

A Héléna : il faudrait t'inventer si tu n'existais pas !!

A Matthieu, Julie, Maion et Fanny : Merci pour votre amitié

A la team Sup de CO Madinina et Gwada : Margaux, Emilie, Erwin, Elodie, Terrick, Reynald, Marine, David : Merci pour les bons moments passés à Montpellier avec une pensée pour Terrick, qui est parti trop tôt, à qui je pense à chaque fois que j"écoute de la socca.

A ceux que j"ai eu la chance de rencontrer en Lorraine : **Véro, aux chouchous Agnès, Camille et Pierre, Oliviane et Arthur, Charlotte et Rémi, Nicolas, Arnaud, Jad, Marie-Lise, Youssef (grâce à la bédarieux team !), Claire et Maxime, Sarah, Célia et Alexis**

A Mariagapimou : Merci pour ton enthousiasme, ton amitié et nos road trips inoubliables. Merci de m"avoir fait découvrir et aimé la Grèce.

A Fotini : De Thessalonique à Nancy en passant par Marseille et Chania. C"est un toujours un plaisir de te voir. Merci d"avoir partagé mes premiers pas à Nancy.

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 ».

Table des matières

II La maladie de Crohn 23

1. Définition et impact de la maladie de Crohn 23
2. Physiopathologie de la maladie de Crohn 23
3. Epidémiologie 24
4. Histoire naturelle de la maladie de Crohn 25
5. Diagnostic 27
6. Cancers et maladie de Crohn 29

III Traitements disponibles dans la maladie de Crohn en dehors des anti-TNF 30

1. Les salicylés 30
2. Les corticoïdes (63) 30
3. les antibiotiques 31
4. Les immunosuppresseurs 31
5. Les anti-intégrines 32
5. l'ustekinumab 33

IV Les anti-TNF alpha 33

1. Le TNF alpha 34
2. Mécanisme d'action des anti-TNF alpha 35
3. Les différents anti-TNF 36
4. Indications dans la maladie de Crohn 37
5. Effets indésirables des anti-TNF 40

V. Traitement de la maladie de Crohn : Consensus ECCO (45)(84) 42

1. Maladie de Crohn iléo-caecale active de façon minime 42
2. Maladie de Crohn iléo-caecale moyennement active 42

3. Maladie de Crohn iléo-caecale sévèrement active 42
4. Maladie de Crohn étendue du grêle 42
5. Maladie de Crohn colique 43
6. Maladie de Crohn oesophagienne et duodénale 43
VI Persistance de l'infliximab versus l'adalimumab dans la maladie de Crohn 43
1. Problématique de l'étude 43
2. Construction de l'étude 45
VII ETUDE 46
VII Conclusion 77
VIII Bibiliographie 82
IX Références de l'article 89

Persistance de l'infliximab versus adalimumab dans la maladie de Crohn : Une expérience de 14 ans au CHU de Nancy

I Introduction

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique invalidante et destructrice, qui peut atteindre l'ensemble du tube digestif.(2)

L'arsenal thérapeutique du traitement de la MC s'est étoffé durant les dernières décennies avec l'apparition des traitements immunosuppresseurs puis des biothérapies au premier rang desquelles les anti-TNF depuis la fin des années 1990.

L'utilisation des anti-TNF a révolutionné la prise en charge et l'évolution de la MC résistante aux traitements par corticoïdes et immunosuppresseurs.

L'efficacité de ces anticorps monoclonaux dirigés contre le TNFα, notamment de l'infliximab et de l'adalimumab, a été démontrée dans plusieurs essais cliniques contrôlés contre placebo.(3–10) Leur mécanisme d'action ciblé permettait pour la première fois d'influer sur un processus biologique précédemment identifié comme important dans la pathogénèse de la MC. Ceci a un retentissement sur l'histoire naturelle de la MC avec l'obtention d'une rémission clinique et endoscopique (cicatrisation muqueuse) et la diminution de la survenue des complications. L'expérience a montré un bon profil de tolérance sans augmentation majeure des infections graves, de cancers ou de la mortalité. Cependant à long terme, de nombreux patients sont en situation d'échec thérapeutique malgré l'utilisation des traitements anti-TNF associés ou non à des immunosuppresseurs.

La persistance d'un traitement est définie comme la durée d'un traitement entre son initiation et son arrêt. Ainsi, la persistance peut être envisagée comme un outil indirect pour évaluer non seulement l'efficacité mais également le bénéfice et la tolérance d'un traitement à long terme dans la pratique clinique.(11,12)

Dans la MC, il y a peu de données comparant la persistance de l'infliximab et de l'adalimumab. Les études réalisées se basent soit sur des registres de population avec un certain nombre de données manquantes car non renseignées dans les registres soit sur des études en population avec un faible nombre de patients.(13–17) Les résultats n'avaient pas une puissance suffisante pour influencer la pratique clinique.

Devant le peu de données disponibles comparant l'infliximab et l'adalimumab, l'objectif de notre étude était d'évaluer la persistance de l'infliximab versus adalimumab en première et en deuxième ligne de traitement, de recueillir les raisons d'arrêt de traitement et de définir des facteurs associés à la persistance des anti-TNF

chez des patients atteints de MC dans une grande cohorte de patients, la « Nancy IBD cohort ».

II La maladie de Crohn

1. Définition et impact de la maladie de Crohn

La MC est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une inflammation chronique qui peut toucher l'ensemble du tube digestif. Elle est transmurale, c'est-à-dire qu'elle atteint toute la paroi du segment digestif. Elle évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission et elle est incurable. (2)

Elle débute le plus souvent chez des adultes jeunes, avec un pic de fréquence entre 25 et 30 ans, mais elle peut survenir à tout âge. Il y a une légère prédominance de la MC chez les femmes.(18)

La MC constitue un problème de santé publique ; elle touche une population d'adultes jeunes qui connaîtront une longue durée d'évolution de la maladie avec des répercussions majeures sur leur qualité de vie, un risque de complications intestinales et néoplasiques à long terme, un risque d'hospitalisation et un coût de prise en charge non négligeable. On peut y ajouter une perte de productivité individuelle (notamment l'absentéisme) dans un contexte de maladie chronique invalidante. (19)

2. Physiopathologie de la maladie de Crohn

La pathogénèse de la MC reste partiellement élucidée.

L'hypothèse physiopathologique actuellement « dominante » est celle d'une anomalie de la réponse immunitaire intestinale sous l'influence d'antigènes bactériens du microbiote intestinal chez des sujets génétiquement prédisposés sous l'influence de facteurs environnementaux.(20)

a. Facteurs génétiques :

L'existence d'antécédents familiaux de MC est un facteur de risque bien établi.
Depuis l'identification du gène NOD2/CARD 15 sur le chromosome 16, d'autres gènes de susceptibilité ont été identifiés. (21)

b. Facteurs environnementaux

Le tabac est un facteur de risque clairement établi, il multiplie par 2 le risque de développer une MC, et aggrave sa sévérité une fois la maladie installée.(22)
Les variations de l'incidence et de la prévalence de la MC dans le temps et dans l'espace suggèrent un rôle majeur de l'environnement, comme le montre l'incidence dans les pays industrialisés plus élevée que dans les pays en voie de développement ainsi que l'augmentation de prévalence dans les populations qui ont émigré dans des pays industrialisés. Ceci peut laisser supposer que certains facteurs environnementaux, probablement liés au mode de vie occidental, pourraient avoir une influence importante sur l'apparition de la MC.(23,24) (25)

c. Le rôle de la flore intestinale ou microbiote

Il semble actuellement bien établi que la flore intestinale ou microbiote joue un rôle clé dans l'initiation ou la persistance des lésions. Chez les malades atteints de MC, différentes **populations bactériennes** sont modifiées (flore intestinale endogène ou agents infectieux : Salmonella, Campylobacter, Yersinia pseudo tuberculosis, les mycobactéries atypiques, Escherichia coli adhérent-invasif).(26)(27)(28)

3. Epidémiologie

La fréquence de la MC est plus élevée en Europe et en Amérique du Nord avec la présence d'un gradient Nord/Sud.(29)(30)
En France, l'incidence est estimée entre 7,6 à 8,2/100 000 habitants selon le registre EPIMAD (un chiffre élevé par rapport aux autres pays européens).(31)
L'incidence de la MC est en augmentation ces dernières années avec notamment une progression dans la population des 10-19 ans de 79% pour la période 1988-2007. (32)La prévalence est estimée à environ 100/100 000 habitants, soit environ 60 000 personnes atteintes de MC. (33) (12)

4. Histoire naturelle de la maladie de Crohn

a. Epidémiologie descriptive

Différentes études en population ont analysé l'histoire naturelle de la MC, qui correspond à la description de son évolution au cours du temps depuis le diagnostic jusqu'à la guérison ou à la mort.(18,34–36)

Au moment du diagnostic, 18-30 % des patients avaient une localisation iléale, 20 à 48% avaient une localisation colique et 12 à 44 % des patients avaient une localisation iléo-colique, le tube digestif haut est atteint dans 10 à 15 % des cas.

L'atteinte ano-périnéale est observée initialement chez moins d'un quart des patients et à un moment ou un autre de l'évolution chez environ 50 % d'entre eux.(37)

Le phénotype purement inflammatoire était de 80 % au diagnostic et de 50 % après 20 ans d'évolution. La localisation initiale des lésions lors de la première poussée est déterminante pour les localisations ultérieures (38) : il y a peu de changement de la localisation de la MC, (environ 6,5 % des patients sont concernés), contrairement au risque de complications (fistules, abcès, sténose) qui augmente au cours du temps.

La majorité des patients aura une évolution de la MC avec une alternance de poussées et de rémission, seuls 1 % des patients auront en permanence une maladie active, et 10 % auront une rémission prolongée spontanée.(39)

50 % des patients seront traités par corticoïdes systémiques oraux parmi lesquels 20 % seront corticorésistants, un tiers sera corticodépendants.(40)

Le taux annuel d'hospitalisation est estimé à 20 %.(39)

b. Le modèle de la récidive post-chirurgicale

L'évolution anatomique de la MC est mieux connue depuis la description du modèle de la récidive post-chirurgicale.(41,42) Un infiltrat inflammatoire focal apparaît dès les 8 premiers jours sur l'iléon pré-anastomotique, puis des ulcérations aphtoïdes apparaissent ; à 6 mois elles sont visibles chez 2 patients sur 3. Des ulcérations superficielles de plus en plus larges puis creusantes apparaissent, elles peuvent précéder la formation d'une éventuelle sténose. Une fistule peut apparaître en amont d'une sténose ou en pleine zone inflammatoire.

L'apparition de symptômes cliniques est décalée de 2 à 3 ans suivant la récidive endoscopique.

La MC évolue habituellement vers la destruction du tissu malade ; cependant des lésions anatomiques même sévères peuvent régresser en laissant des cicatrices fibreuses inactives. Ainsi une sténose fibreuse peut ne plus évoluer et rester silencieuse pendant des années, une fistule peut se fermer.

La classification de Montréal est utilisée pour classer l'extension des lésions et le phénotype de la maladie. Elle prend également en compte l'âge au diagnostic.

A1	Diagnostic < 17 ans
A2	Diagnostic entre 17 et 40 ans
A3	Diagnostic > 40 ans
L1	Iléon terminal+/- caecum
L2	Colon seul
L3	Iléon et colon
L4	Tube digestif haut
B1	Forme inflammatoire, non pénétrante non sténosante
B2	Forme sténosante
B3	Forme pénétrante (fistule, abcès, masse inflammatoire)
+/- p	Atteinte périnéale

c. Facteurs de mauvais pronostic

Les facteurs de mauvais pronostic identifiés sont (43) :

- la présence de lésions ano-périnéales
- des 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)
- la nécessité de corticoïdes à la première poussée.(44)

d. Place de la chirurgie dans la maladie de Crohn

Malgré les progrès des traitements médicaux, le recours à la chirurgie sera nécessaire pour un bon nombre de patients. Ainsi, le risque cumulé de première

résection intestinale est évalué à 17 % à un an, à 46 % à 10 ans et jusqu'à 64 % à 20 ans. (45–47)

5. Diagnostic

a. Signes cliniques

Le diagnostic de MC se fonde sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques, histologiques et radiologiques. Le diagnostic doit être évoqué dans des situations cliniques variées dont l'expression diffère selon la localisation et l'étendue de la maladie.

Les signes cliniques devant faire évoquer le diagnostic sont :

- des diarrhées chroniques
- des douleurs abdominales inexpliquées
- des lésions ano-périnéales
- associées à sur le plan biologique à un syndrome inflammatoire biologique, une anémie, un syndrome de malabsorption
- une altération de l'état général
- des symptômes extra-digestifs dans 20 à 30 % (des arthralgies, des manifestations ophtalmologiques, cutanées). (48)

Le CDAI (Crohn's Disease Activity Index) permet d'évaluer l'activité clinique de la MC. Il repose sur l'évaluation de 8 items incluant les symptômes, des critères objectifs et des résultats biologiques. Un score inférieur à 150 définit une maladie en rémission, un score entre 150 et 220 une maladie modérée à sévère, et un score supérieur à 450 une maladie très sévère. Il est peu utilisé en pratique clinique car son calcul est peu intuitif. (49)

b. Inflammation biologique

- la protéine C réactive (CRP) a été identifiée comme un facteur prédictif d'une évolution péjorative. Elle peut être normale chez 20 à 30 % des patients. (50)
- la calprotectine fécale est corrélée à l'atteinte endoscopique et à l'inflammation. Son élévation précède la récidive symptomatique de quelques mois. Cet examen n'est pas réalisé en routine du fait de son non remboursement.(51)(52)

c. Signes endoscopiques

Les lésions endoscopiques les plus évocatrices de MC sont les ulcérations aphtoïdes, les ulcérations en carte de géographie ou en rail. Le caractère discontinu des lésions endoscopiques avec des intervalles de muqueuse saine renforce la présomption diagnostique. Ces lésions ne sont cependant pas spécifiques à la MC car elles peuvent également se voir au cours des colites bactériennes.

Différents scores endoscopiques peuvent être utilisés :

- Le score CDEIS (Crohn"s disease Endoscopique Index of Severity) permet d"évaluer l"activité endoscopique de la MC. Un score CDEIS inférieur à 6 ou 7 définie la rémission. (53).
- Le SES CD est un score simplifié présentant une bonne corrélation avec le CDEIS.(54)
- Le score de Rutgeerts permet d"évaluer la récidive post-opératoire après une résection iléo-colique droite.(55)

d. Signes histologiques :

En histologie, l"analyse de la muqueuse montre une perte de substance muqueuse, des distorsions glandulaires, une infiltration lympho-plasmocytaire transmurale ainsi que des granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires qui sont présents dans 20 à 30% des cas.(56)

e. Imagerie

L"imagerie a une place majeure dans l"exploration et la prise en charge de la MC de l"intestin grêle, pour l"évaluation de la maladie (cartographie, activité, complications).

Les examens d"imagerie disponibles sont l"échographie, la tomodensitométrie (TDM) et l"imagerie par résonance magnétique (IRM). Le caractère irradiant de la tomodensitométrie réserve son usage plutôt à l"urgence chez des patients jeunes avec une longue durée d"évolution de la maladie. (57,58)

6. Cancers et maladie de Crohn

a. Cancer colorectal

Le risque de cancer colorectal est augmenté dans la MC colique lorsque celle-ci est étendue sur au moins un tiers du colon. (59)

Les incidences cumulées sont de 3 % à 8 ans, 5 % à 20 ans et 8 % après 30 ans d'évolution de la maladie par rapport à la population générale.(60)

Les facteurs de risque de cancer colo-rectal sont :

- La durée d'évolution de la maladie
- L'étendue de la maladie
- Un antécédent familial de cancer colo-rectal.
- L'association à une cholangite sclérosante primitive
- Une inflammation clinique ou histologique ou la présence de pseudo-polypes inflammatoires.

b. Autres cancers

Chez les patients traités par thiopurines, le risque de lymphomes (en particulier digestif) et de cancers cutanés non mélanodermiques est augmenté. Plusieurs études dont l'étude CESAME ont montré que l'exposition aux thiopurines augmentait d'un facteur 4 à 6 le risque de cancers cutanés non mélanodermiques. A l'arrêt des thiopurines, le risque régresse dans le cas du lymphome mais persiste pour les cancers cutanés non mélaniques.(61)

Des données récentes suggèrent que le risque de mélanome pourrait être légèrement augmenté chez les patients traités par anti-TNF.

Le risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle dans la MC est augmenté dans la MC avec un odd ratio standardisé de 27,1 (IC à 95 % : 14,9-49,2).(59)

III Traitements disponibles dans la maladie de Crohn en dehors des anti-TNF

1. Les salicylés

Cette classe thérapeutique est une des plus anciennes utilisées dans la MC. Le composé actif est soit l'acide 5-aminosalicylique(5-ASA). Son efficacité est discutée dans la MC.(62)

2. Les corticoïdes (63)

Les corticoïdes sont très efficaces en cure courte dans le traitement de la MC en poussée mais ne peuvent constituer un traitement d'entretien de la MC en raison de leurs effets indésirables et de l'absence d'efficacité au long cours.
Ils permettent une régression rapide des symptômes dans 90 % des cas. (64)

On parle de corticodépendance lorsque les symptômes réapparaissent lors de la décroissance au-dessous d'un seuil de corticodépendance (en deçà de 10mg/kg pour les corticoïdes classiques ou de 3 mg/j pour le budésonide) ou lorsque les symptômes récidivent dans les 3 mois qui suivent l'arrêt d'une corticothérapie.

La cortico-résistance est définie comme la persistance d'une maladie active malgré un traitement par prednisolone à une dose supérieure à 0.75mg/kg/j sur une période de 4 semaines.

Il existe différentes formes de corticoïdes :

- Les corticoïdes systémiques : utilisés lors des poussées de MC
  - Méthylprednisolone (Medrol/Solumedrol ®)
  - Prednisolone (Solupred®)
  - Prednisone (Cortancyl®)

  La posologie est de 40 à 60mg /j ou 1mg/kg/j d'équivalent prednisone pendant 2 à 4 semaines suivi d'une décroissance rapide par paliers hebdomadaires.

- Les corticoïdes à libération intestinale : utilisés dans les MC légères à modérées de localisation iléale et/ ou colique droite

-le budésonide dont la libération est iléale et colique droite (Entocort®, Mikikort®) .La posologie est de 9mg/j pendant 4 semaines puis réduction par paliers mensuels de 3 mg/j.

- le Dipropionate de béclométasone : libération colique gauche (Clipper® , non disponible en France)

- Les corticoïdes topiques : peu fréquemment utilisés lors de la MC, surtout utilisés lors de symptômes rectaux invalidants
- lavements (Betnesol ® ou préparation magistrale, préparation magistrale de prednisolone)
- suppositoires, mousse (Colofoam®)

3. les antibiotiques

Le metronidazole et la ciprofloxacine constituent un traitement d'appoint dans la prise en charge des localisation ano-périnéales de la MC, dans le traitement des abcès et dans la pochite.

4. Les immunosuppresseurs

a. Les analogues des purines ou thiopurines : azathioprine (Imurel®) ou 6-mercaptopurine (Purinethol ®)

Ils ont une efficacité démontrée dans les poussées traitées par corticoïdes, dans les formes chroniques actives et chez les patients en rémission pour éviter la rechute.
Environ 40 % des patients vont obtenir une rémission stable sans corticoïdes avec un délai médian d'action de 3 mois et 50 à 75 % des patients ont une réponse clinique favorable.(65)(66) Les posologies sont de 2-2,5mg/kg pour l'azathioprine et de 1 à1,5mg/kg pour la 6-mercaptopurine.

L'étude SONIC a montré que, dans la MC, la combinaison d'un traitement par infliximab et azathioprine est plus efficace que l'infliximab ou l'azathioprine seuls pour

l'induction et le maintien d'une rémission à un an et la cicatrisation muqueuse sans corticoïdes chez les patients naïfs d'immunosuppresseurs.(67)

b. Le méthotrexate

L'efficacité du méthotrexate est prouvée dans les formes actives. Il peut être utilisé dans les mêmes indications que les thiopurines mais en pratique il est utilisé chez les patients réfractaires ou intolérants aux thiopurines ou aux anti-TNF. Il est administré à la dose de 25 mg/semaine par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Après trois mois, il est possible de passer à la dose de 15 mg/semaine. La biodisponibilité du produit par voie orale est faible et très aléatoire.(68–70)

c. Les inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine et tacrolimus

Ils sont efficaces dans les poussées sévères de MC ou en cas de maladie fistulisante. Ils ne diminuent pas le risque de rechute.(71)

5. Les anti-intégrines

a. le Vedolizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui cible l'intégrine $\alpha 4\beta 7$. Il inhibe la migration lymphocytaire au niveau digestif. Le vedolizumab a obtenu l'AMM en 2014 pour la MC active modérée à sévère ayant eu une réponse insuffisante ou une perte de réponse à un traitement conventionnel et par anti-TNF, ou ayant été intolérant à ces traitements.

Dans un essai contrôlé randomisé contre placebo (GEMINI 2), le taux de rémission clinique à S6 était de 14,5 % vs 6,8 % dans le groupe placebo (p=0,02) (72). En traitement d'entretien, le taux de rémission clinique à un an était de 39 % versus 21,6 % respectivement dans le groupe vedolizumab et dans le groupe placebo (p=0,007), y compris chez des patients en échec des anti-TNF. (72)

Il est administré par voie intraveineuse au cours d'une courte hospitalisation. Le schéma d'administration est de 300mg à S0 S2 et S6 puis toutes les 8 semaines en traitement d'entretien.

b. le natalizumab, l'etrolizumab

Le natalizumab, également dirigé contre les intégrines α4β1 et α4β7, inhibe la migration des lymphocytes au niveau du tube digestif et du système nerveux central. Le natalizumab s'est montré efficace dans la MC et la sclérose en plaques mais il a été à l'origine de leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP).(73)
L'étrolizumab dirigé contre l'α4β7 et αEβ7 de l'intégrine est en cours d'étude.

5. l'ustekinumab

Il s'agit d'un anticorps humanisé de type IgG1 dirigé contre des cytokines pro-inflammatoires IL2 et IL3.
Il a obtenu une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) depuis janvier 2016 pour la MC active modérée à sévère chez les patients en échec des traitements anti-TNF et du vedolizumab ou chez ceux qui ont une contre-indication ou qui sont intolérants à ces traitements.(74)
L'étude CERTIFI a montré l'efficacité de l'ustekinumab chez les malades ayant eu un échec d'au moins un anti-TNF, les taux de réponse étaient de 69,4 % versus 42,5 % et de rémission 41,5 % vs 27,4 % respectivement dans les groupes traités par ustekinumab et placebo à la semaine 22.(75)

IV Les anti-TNF alpha

Les anti-TNF ont révolutionné la prise en charge et l'évolution des maladies inflammatoires en général et de la MC en particulier. Ce sont des anticorps monoclonaux complètement ou partiellement humanisés, ou des protéines chimériques se comportant comme des récepteurs solubles du TNF par fixation.
Les mécanismes d'action des anti-TNF restent mal connus mais sont probablement dûs aux différents déterminants antigéniques reconnus par chaque molécule.
Leur mécanisme d'action ciblé permet pour la première fois d'influer sur un mécanisme biologique identifié comme important dans la pathogénèse de la MC et

ainsi d'influer sur l'histoire naturelle de la MC, permettant l'obtention d'une rémission clinique et endoscopique.

1. Le TNF alpha

Le tumour-necrosis-factor (TNF) α est une cytokine pro- inflammatoire qui possède des propriétés pro-inflammatoires et des fonctions d'immuno-régulation. Il joue une rôle clé dans la régulation du système immmunitaire et dans la pathogénie de la MC qui est caractérisée par un phénotype Th1.

Le TNFα est un homotrimère de 188 acides aminés, composé de trois chaînes des 17kDa chacune. Il est présent sous une forme soluble et transmembranaire.

Le TNFα membranaire est converti en TNFα soluble par des métalloprotéinases telles que la TNFα-Converting enzyme. Les deux formes peuvent se lier à deux récepteurs- TNFR1 et le TNFR2- qui sont exprimés à la surface de toutes les cellules nucléées de manière variable, selon des stimuli physiologiques ou pathologiques.

Classiquement, le TNFR1 est couplé aux effecteurs de l'apoptose alors que le TNFR2 est associé à des systèmes de transduction impliqués dans la prolifération cellulaire. La fraction soluble du TNF alpha se lie préférentiellement au TNFR1 et la fraction transmembranaire du TNFα au TNFR2. La libération du TNF alpha est également stimulée par plusieurs médiateurs comme l'inter-leukine-1, l'interleukine-2, et l'interféron γ.

Le TNF alpha a de multiples effets directs et indirects :

- un effet pro-inflammatoire par la libération des cytokines IL-1 et IL-6,
- une induction de l'apoptose
- la stimulation de l'expression des molécules d'adhésion par les cellules endothéliales et les leucocytes favorisant le recrutement et l'infiltration des cellules de l'immunité,
- la production par le foie des protéines de l'inflammation comme la protéine C réactive.

L'inflammation chronique qui en résulte se manifeste par un défaut de régulation de la réponse immunitaire innée et spécifique. Chez les patients atteints de MC, on observe une augmentation du taux de TNFα, dans le sang, dans les selles et dans

les muqueuses digestives. La persistance du TNFα à des concentrations sériques élevées contribue au phénomène inflammatoire avec des conséquences tissulaires.

2. Mécanisme d'action des anti-TNF alpha

Les mécanismes d'action restent mal connus, la cible d'action semble commune aux différents anti-TNF mais les mécanismes d'action ne sont pas identiques d'une molécule à l'autre. Ce sont les résultats issus des essais cliniques plus que la connaissance même de ces molécules qui ont débouché sur leur utilisation au cours de le MC.

Presque tous les anti-TNF font partie de la grande catégorie des anticorps monoclonaux (suffixe -mab pour monoclonal antibody). Ce sont des immunoglobulines de type IgG1 partiellement ou totalement humains qui possèdent une région effectrice constante Fc humaine, et une région de reconnaissance antigénique Fab dont la proportion en régions murines est variable. Pour les plus anciens, la portion Fab de l'anticorps chimérique est totalement murine (infliximab), alors que pour les plus récents (adalimumab et golimumab) sont totalement humains. Le certolizumab possède seulement un fragment Fab d'IgG1 anti- TNFα couplé à des chaînes de polyéthylène glycol (PEG) qui protège le fragment Fab. L'étanercept est une protéine de fusion composé de deux chaînes extracellulaires du TNFR2 liées par un fragment Fc.

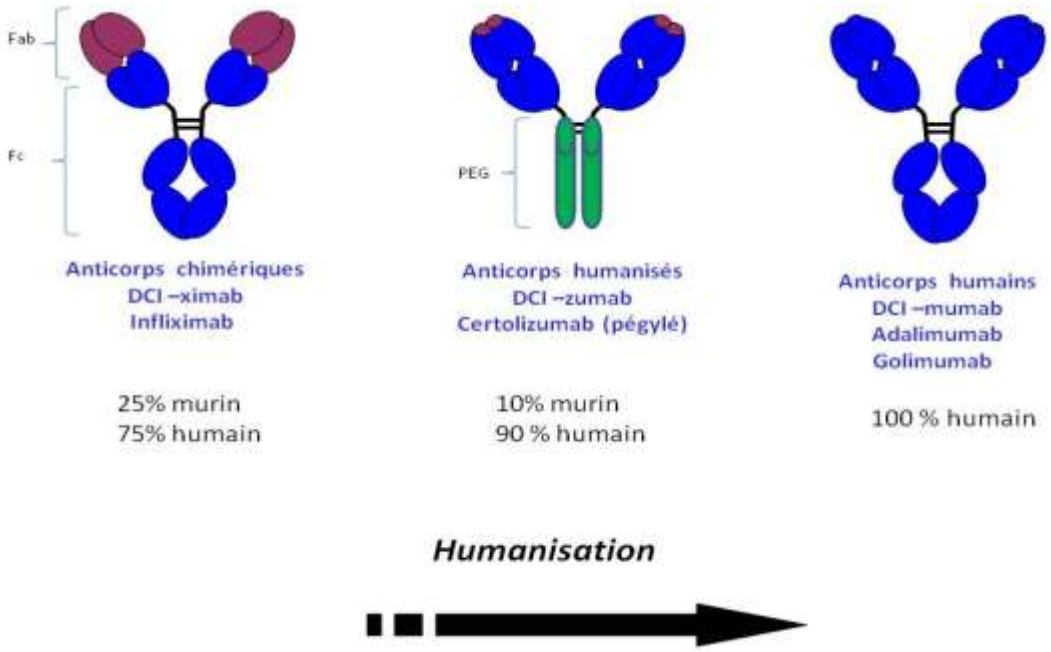


Figure 1 : Evolution structurale des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique

Les anti-TNF vont entraîner : soit une réponse inhibitrice en empêchant le TNFα d'interagir avec son récepteur TNF exprimé à la surface d'une cellule ; soit une réponse activatrice en induisant la transmission d'un message intracellulaire. Ces mécanismes appelé mécanismes de signalisation inverse peuvent induire ou inhiber la synthèse de cytokines et participer aux mécanismes d'apoptose cellulaire.(76)

3. Les différents anti-TNF

a. l'infliximab

L'infliximab est un anticorps monoclonal IgG1K chimérique produit selon la technique des ADN recombinants. Il est composé d'une chaîne constante humaine (75%) 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 d'environ 8,8 à 9,5 jours. Après une perfusion, la molécule reste présente dans l'organisme pendant 2 à 3 mois avant d'être éliminée, raison pour laquelle les perfusions doivent être

réalisées toutes les 8 semaines en traitement d'entretien. L'infliximab est administré par voie intra-veineuse lors d'une courte hospitalisation.

b. l'adalimumab

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humanisé à 100 % recombinant de type IgG1, produit par la technique des phages « Phage display » ce qui a permis d'insérer des régions variables totalement humaines dans les chaînes lourdes et légères de l'IgG1.Il a une grande affinité pour le TNFα soluble. L'administration se fait par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines.
Sa demi-vie d'élimination terminale est de 2 semaines en moyenne et varie de 10 à 20 jours selon les études.

c. le certolizumab

Le certolizumab pégol est un fragment Fab d'anticorps humain dont les régions hypervariables sont codées par l'ADN murin ; il est aussi conjugué à 2 molécules de polyéthylène glycol (PEG). Le PEG permet une meilleure biodisponibilité et d'allongée la demi-vie. Il neutralise le TNFα circulant et transmembranaire.
La demi-vie d'élimination terminale a été approximativement de 14 jours pour toutes les doses étudiées. Il est administré par voie sous-cutanée.
Il n'a pas l'AMM dans la MC en France.

d. Autres anti-TNF

L'etanercept, le CDP571 et l'onercept sont inefficaces dans la MC.
Le golimumab n'a pas été testé dans la MC.

4. Indications dans la maladie de Crohn

Plusieurs grands essais cliniques randomisés contre placebo ont débouché sur une AMM dans la MC.

a. Maladie de Crohn luminale

i. Infliximab

L'infliximab a été le premier anti-TNF utilisé dans le traitement de la MC.

Il a obtenu une A.M.M en 1999 dans la MC réfractaire en traitement d'induction par une perfusion unique de 5mg/kg pouvant être réadministrée dans les 14 semaines en cas de réapparition des signes et des symptômes. Cette A.M.M était basée sur l'essai de Targan et al. dans laquelle 108 patients avec une MC modérée à sévère réfractaires au traitement médical standard ont été inclus, 33 % des patients étaient en rémission clinique à la semaine 4 après une perfusion d'infliximab à 5mg/kg contre 4 % des patients sous placebo.(5)

L'essai ACCENT I de maintien de rémission a montré l'efficacité de l'infliximab en traitement d'entretien, le taux de rémission clinique à un an était de 35 % dans le groupe traité par infliximab en traitement d'entretien contre 15 % dans le groupe placebo chez les patients répondeurs initiaux. (10)

L'infliximab a obtenu l'A.M.M en 2003 dans la MC active sévère réfractaire, en traitement d'entretien par perfusion toutes les 8 semaines.

Le schéma d'administration recommandé est un traitement d'induction par perfusion de 5mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 puis en cas de réponse au traitement initial, un traitement d'entretien par des perfusions régulières d'infliximab toutes les 8 semaines peut être proposé.

Le brevet du Remicade® est tombé dans le domaine publique en 2015, ce qui a conduit à l'apparition d'un biosimilaire qui est une copie de médicaments de référence.Il est commercialisé sous les noms Inflectra® et Remsima®.

Sur la base d'étude de bio-équivalence et de non–infériorité conduites en rhumatologie le Remsima®. et l'Inflectra® ont obtenu par extension l'ensemble des AMM du Remicade®. (77,78) L'ANSM a émis des recommandations concernant le choix de l'infliximab. En initiation, le choix est libre entre l'infliximab princeps et les biosimilaires, chez un malade en cours de traitement, il est recommandé de poursuivre le traitement avec le même infliximab dans la mesure du possible selon un principe de précaution.

ii. Adalimumab

L'essai d'induction CLASSIC I et l'essai de maintien de la rémission CHARM ont démontré l'efficacité de cette molécule dans la MC. L'essai CLASSIC I a inclus 299

patients avec une MC modérée à sévère réfractaire au traitement médical standard naïfs pour l'infliximab. Les sujets étaient randomisés en 4 groupes : adalimumab 40mg/20mg, 80mg/40mg, 160mg/80mg, ou placebo avec des injections sous-cutanées aux semaines 0 et 2.A la semaine 4, le taux de rémission clinique était significativement supérieur au placebo uniquement dans le groupe adalimumab 160mg/80mg (36 % vs 12 % dans le groupe placebo, p=0,001). (7)

L'essai CHARM de maintien de la rémission a inclus 854 patients avec une MC luminale modérée à sévère réfractaire au traitement médical standard. Les patients recevaient en ouvert un traitement d'induction par adalimumab 80mg aux semaines 0 et 2, puis les sujets répondeurs étaient randomisés à la semaine 4 en 3 groupes : placebo, adalimumab 40mg toutes les semaines ou adalimumab 40mg toutes les 2 semaines. A la semaine 52, les taux de rémission clinique étaient significativement plus élevés dans les groupe 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 (40mg toutes les semaines versus toutes les 2 semaines). (3)

Le schéma d'induction recommandé est de 80mg à la semaine 0, puis 40mg à la semaine 2 puis 40mg toutes les 2 semaines. Toutefois, en pratique, le schéma 160mg/80 mg doit être préféré pour une meilleure efficacité clinique.

iii. Certolizumab

Les essais PRECISE 1 ET 2 ont permis d'établir l'efficacité du certolizumab en injections mensuelles de 400mg en traitement d'entretien. (6)Les essais PRECISE 1 d'induction et de maintien en rémission a inclus 662 patients avec une MC active réfractaire, qui ont été randomisés en 2 groupes : un groupe certolizumab et un groupe placebo. Les taux de rémission clinique étaient supérieurs sous certolizumab à la semaine 26 (29,5 % vs 18,3 % p<0,05).

L'essai PRECISE 2 de maintien de rémission a inclus 668 patients. Les patients répondeurs à la semaines 6 étaient randomisés en 2 groupes : un groupe placebo et un groupe certolizumab. Les taux de rémission clinique étaient supérieurs dans le groupe certolizumab que sous placebo à la semaine 26 (47,9 % vs 28,6 % respectivement, p<0,05) (79). Le certolizumab n'a pas l'AMM dans la MC en France.

b. Maladie de Crohn fistulisante

i. Infliximab

Dans la MC fistulisante, l'infliximab est le seul à avoir obtenu une AMM (13 août 1999 et 20 octobre 2003) n'ayant pas répondu aux traitements habituels (antibiotiques, drainage chirurgical, immunosuppresseurs), ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. L'essai d'induction de Present et al. dans lequel l'infliximab administré à la posologie 5mg /kg en schéma d'induction entraînait la fermeture de toutes les fistules chez 55 % des patients contre 13 % dans le groupe placebo (p=0,001) (80), puis l'essai de maintien de rémission ACCENT II montrait une perte de réponse après 14 semaines dans le groupe placebo contre 40 semaines dans le groupe infliximab ont permis l'obtention de l'AMM.(9)

Le schéma d'administration est le même que dans la MC luminale.

iii. Adalimumab

Une analyse de sous-groupe de l'essai CHARM a suggéré l'efficacité de l'adalimumab dans la MC fistulisante réfractaire. 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.(3)

Ces données ont conduit les experts à proposer l'adalimumab comme alternative à l'infliximab en première ligne dans les fistules ano-périnéales.(45)

iii. Certolizumab

Les analyses de sous-groupes des essais PRECISE 1 et 2 n'ont pas retrouvé d'efficacité de cette molécule dans la MC fistulisante.(6,79)

5. Effets indésirables des anti-TNF

Les anti-TNF ont le même profil de tolérance et les effets secondaires observés sont généralement des effets de classe.

Les effets indésirables sont fréquents avec les anti-TNF, ils peuvent conduire à l'arrêt du traitement anti-TNF.

Une méta-analyse avait repris les données de 21 essais randomisés contrôlés contre placebo qui évaluaient l'efficacité et la tolérance des anti-TNF au cours de la MC.
Il n'existait pas de sur-risque de cancers solides, de lymphomes, d'infections sévères (3 à 4 % selon les études) ni de décès chez les patients sous anti-TNF par rapport à ceux ayant reçu un placebo. (81)
Dans l'étude de Seminerio et al. 36,6 % des patients avaient arrêté leur traitement par anti-TNF, en majorité à cause d'une perte d'efficacité et d'effets indésirables, en majorité pour des infections.(82) Les causes d'arrêt ne différaient pas d'une étude menée chez des patients traités par infliximab à Louvain. (83)

Un suivi dermatologique est requis chez les malades recevant un traitement anti-TNF pour deux raisons : un risque accru de cancer cutané, qu'il soit mélanocytaire comme décrit récemment avec les anti-TNF ou bien non mélanocytaire en cas d'association avec les thiopurines et, un risque de manifestations cutanées paradoxales à type d'eczéma et/ou de psoriasis.

Au cours du traitement, tout événement infectieux nécessitera une interruption temporaire de l'utilisation des anti-TNF jusqu'à guérison. Une des difficultés est de différencier une reprise de la maladie d'une surinfection microbienne digestive. Il est indispensable de s'assurer de la négativité des coprocultures et de la recherche systématique d'une infection à Clostridium Difficile avant d'envisager une optimisation thérapeutique.

L'existence de douleurs articulaires est un événement fréquent au cours des traitements par anti-TNF, cela peut être soit lié à une intolérance médicamenteuse ou à des arthralgies liées à une éventuelle spondylarthropathie ou alors des arthralgies satellites de la MC. Des examens rhumatologiques (typage HLA B27, échographie articulaire, radiographies) peuvent être nécessaires pour diagnostiquer une spondylarthropathie associée.

V. Traitement de la maladie de Crohn : Consensus ECCO (45)(84)

1. Maladie de Crohn iléo-caecale active de façon minime

Un traitement par budésonide doit être privilégié.
Le bénéfice de la mésalazine est limité et les antibiotiques ne sont pas recommandés.
L'abstention thérapeutique est une option en cas de symptômes minimes.

2. Maladie de Crohn iléo-caecale moyennement active

La MC iléo-caecale moyennement active devrait être traitée par budésonide ou corticoïdes systémiques.
Une stratégie fondée sur les anti-TNF peut être utilisée comme une alternative pour les patients, réfractaires ou intolérants aux corticoïdes.
Pour certains patients qui ont des poussées peu fréquentes, il peut être approprié de reprendre les corticoïdes avec un immunosuppresseur.

3. Maladie de Crohn iléo-caecale sévèrement active

Une MC iléo-caecale avec une activité sévère devrait être traitée initialement par les corticoïdes systémiques.
Une stratégie fondée sur les anti-TNF est appropriée chez ceux qui rechutent.

4. Maladie de Crohn étendue du grêle

Elle doit être traitée initialement par des corticoïdes systémiques, l'introduction précoce des anti-TNF doit être discutée.

Pour les malades qui rechutent**,** une stratégie sur les anti-TNF est appropriée.

5. Maladie de Crohn colique

En cas de faible activité, elle peut être traitée par sulfasalazine ou par corticoïdes systémiques.
En cas de rechute, un traitement par anti-TNF en association ou non avec un immunosuppresseur sera indiqué après l'obtention d'une preuve objective de l'activité modérée à sévère de la maladie.

En cas de poussées peu fréquentes, il est possible de reprendre un traitement par corticoïdes avec un immunosuppresseur.
La chirurgie doit être considérée et envisagée avant de débuter un anti-TNF ou un immunosuppresseur.

6. Maladie de Crohn oesophagienne et duodénale

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 sévères ou réfractaires. Une dilatation endoscopique ou une chirurgie est indiquée pour les symptômes obstructifs.

VI Persistance de l'infliximab versus l'adalimumab dans la maladie de Crohn

1. Problématique de l'étude

L'introduction des anti-TNF a profondément révolutionné la prise en charge de la MC. Leur efficacité a été démontrée dans plusieurs essais cliniques contrôlés contre placebo.

Bien que le meilleur niveau de preuve de l'efficacité d'un traitement soit apporté par les essais cliniques, la population de patients inclus dans les essais cliniques n'est pas représentative des patients rencontrés dans la pratique clinique de routine. (85)
Il est peu probable que des essais comparant les anti-TNF soient réalisés un jour.(86)
La persistance d'un traitement qui est définie comme la durée d'un traitement entre son initiation et son arrêt permet d'évaluer l'efficacité d'un traitement dans la « vraie vie ». Ainsi, la persistance peut être envisagée comme un outil indirect afin d'évaluer non seulement le bénéfice et les effets indésirables d'un traitement à long terme mais également une évaluation indirecte de tolérance.(11,12)
De ce fait la persistance d'un traitement représente une alternative intéressante aux essais cliniques contrôlés contre placebo dans la pratique clinique de tous les jours.
La persistance des anti-TNF a été étudiée dans plusieurs études en rhumatologie avec des résultats divers retrouvant soit une persistance silimaire des anti-TNF ou alors une meilleure persistance de l'infliximab comparé à l'adalimumab et à l'etanercept dans la polyarthrite rhumatoide principalement.(87–91)
Les données sur l'utilisation à long terme de l'infliximab comparé à l'adalimumab restent limitées dans la MC.
Les études réalisées se basent soit sur des registres de population, avec un manque de données qui ne peuvent être recueillies car non renseignées dans les registres ou alors des études avec un faible nombre de patients.
Dans une large cohorte basée sur des données administratives du système Medicare aux Etats-Unis entre 2006 et 2010, Osterman et al.ont inclus 1459 patients traités par infliximab et 871 patients traités par adalimumab. A la semaine 26, 49 % et 47 % des patients respectivement sous infliximab et adalimumab poursuivaient leur tratienement anti-TNF (OR= 0,98 IC95%0,81-1,19). A la semaine 52, les taux de persistance étaient également comparables : 31 % et 28 % respectivement pour les groupes infliximab et adalimumab (OR = 1,08 IC95 % 0,86-1,36). (16)
Dans une étude norvégienne, incluant 83 patients, la durée médiane de traitement antii-TNF par adalimumab ou infliximab était de 11,4 mois avec une durée moyenne de suivi de 59 mois. (14)
Dans une étude italienne, qui incluait 49 patients traités par infliximab et 49 patients traités par adalimumab, 60 % des patients du groupe infliximab et 67 % des patients du groupe adalimumab poursuivaient leur traitement anti-TNF à la semaine 54.(17)

Plus récemment, une étude de cohorte n'a pas montré de différence entre l'infliximab et l'adalimumab avec une durée médiane de traitement de 39 mois (IQR 17-67).(13)
L'objectif de notre étude était de comparer la persistance de l'infliximab et de l'adalimumab en première et deuxième ligne de traitement, d'évaluer les raisons d'arrêt de traitement et de rechercher des facteurs associés à la persistance de l'infliximab et de l'adalimumab dans la MC au sein d'une large cohorte de patients- la « Nancy IBD cohort »- suivis au CHU de Nancy.

2. Construction de l'étude

Nous avons conduit une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique dans un centre expert chez des patients atteints de MC au CHU de Nancy suivis pour une MC entre mai 2002 et mai 2016.
Les dossiers des patients traités par anti-TNF dans notre centre ont été revus rétrospectivement. Seuls les patients traités par infliximab et adalimumab ont été inclus, nous n'avons pas inclus les patients traités pas certolizumab en raison d'un faible nombre de patients.
Sur un total de 820 dossiers relus, 487 patients ont été sélectionnés.
Nous n'avons pas inclus les patients traités épisodiquement par infliximab, qui avaient été traités moins de six mois par anti-TNF, suivis dans un autre centre ou alors pour lesquels les données manquantes étaient trop importantes.
Nous avons collecté les informations démographiques, la distribution anatomique de la maladie selon la classification de Montréal, la durée de la maladie avant l'introduction du traitement par anti-TNF, les traitements antérieurs et les traitements concomitants à l'introduction du traitement anti-TNF, les chirurgies pour MC.
L'objectif principal de l'étude était de comparer la persistance de l'infliximab versus adalimumab en première et en deuxième ligne de traitement par anti-TNF.
Les objectifs secondaires étaient :
- définir des facteurs associés à la persistance en première et en deuxième ligne de traitement
- évaluer l'efficacité en première et en deuxième ligne de traitement
- de récolter les différentes causes d'arrêt de traitement.

VII ETUDE

DRUG-PERSISTENCE OF INFLIXIMAB VERSUS ADALIMUMAB IN CROHN'S DISEASE : A 14-YEAR SINGLE CENTER EXPERIENCE.

Linda Thiriet[1], Pablo Olivera Sendra[2], Amandine Luc[3], Cedric Baumann [3] and Laurent Peyrin-Biroulet[1]

1 Inserm U954 and Department of HepatoGastroenterology, Nancy University Hospital, Lorraine University, Nancy, France.

2 Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno", Buenos Aires, Argentina

3 ESPRI-BioBase Unit, Platform of Clinical Research Support PARC, Nancy University Hospital, France

Correspondance to

Prof.Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD

Inserm U954

Department of Gastroenterology

Nancy University Hospital, Lorraine University

Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Tel +33 3 83 15 36 61 Fax +33 3 83 15 36 33 (e-mail: peyrinbiroulet@gmail.com)

ABSTRACT

BACKGROUND: Infliximab (IFX) and Adalimumab (ADA) are broadly used for the treatment of Crohn‟s Disease (CD) patients. Limited data is available regarding drug persistence of IFX and ADA in CD patients.

AIMS: to compare the persistence rates of IFX versus ADA as first and second line anti-TNF treatments, to define possible factors associated with persistence, and to evaluate reasons for withdrawal in CD patients.

METHODS: We performed an observational, retrospective cohort, single center study. Patients with CD treated at our center with IFX or ADA for at least six months from June 2002 to May 2016 were reviewed. Data regarding baseline characteristics and treatments duration were extracted.

RESULTS: As first line anti-TNF therapy, 487 CD patients were included. The mean persistence was 3.6 years (SD 3.1 years) and 2.5 years (SD 2.0 years) in the IFX and ADA groups, respectively. There were no differences between IFX and ADA ($p=0.219$) in terms of drug persistence. Factors associated with a lower persistence were: female sex ($p=0.002$), structuring behavior ($p=0.0184$) and previous or concomitant steroid treatment ($p=0.0187$ and $p=0.0462$ respectively). As second line anti-TNF therapy, 134 patients were included. The mean persistence was 2.4 years (SD 1.9 years) and 2.6 years (SD 2.1 years) in the IFX and ADA groups, respectively. There were no differences between IFX and ADA groups ($p=0.488$). Age was the only factor associated ($p<0.016$) with persistence of the second line anti-TNF treatment.

CONCLUSION: IFX and ADA show similar persistence as first and second line anti-TNF treatments.

Key Words: Infliximab, Adalimumab, Crohn‟s disease, persistence, clinical experience

INTRODUCTION

Crohn‟s disease (CD) is a chronic, immunologically mediated, inflammatory disorder of the gastrointestinal tract characterized by a variable clinical course of symptomatic relapses and remissions and a progressive destructive course in the long term.(92)

The introduction of biologic therapy with monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha (anti-TNF) has dramatically changed the management of CD patients. Their efficacy has been demonstrated in pivotal randomized controlled trials (RCTs) for induction and maintenance of remission compared with placebo in CD.(5–7,10) Indeed, infliximab (IFX), adalimumab (ADA) and certolizumab pegol have received regulatory approval for the treatment of CD patients in routine clinical practice.(93) However, there has not been any direct head-to-head comparison between the different anti-TNF therapies, and indirect evidence has reported inconsistent estimates of their relative efficacy and safety, usually due to non-comparable designs. A head-to-head trial between anti-TNF agents is unlikely to be ever conducted.(86)

Although the best level of evidence comes from randomized clinical trials,(85) IBD patients included in these trials are not always representative of the “real world” population treated with anti-TNF therapy in routine clinical practice.(94) Real life drug persistence has been suggested as a simple indirect approach for assessing long-term therapeutic benefit and harm of a drug. In this regard, drug persistence may be defined as “the duration of time from initiation to discontinuation of therapy".(12) Thus persistence of therapy could be considered as an indicator of effectiveness, safety and tolerability and represents an appealing alternative to RCT for comparing interventions and therapies in the context of routine clinical practice. It should be mentioned that drug persistence might also be influenced by other factors, such as the availability of alternative treatments and the characteristics of the treated population of patients.

In this context, persistence of anti-TNF therapies has been studied in several studies with an extended follow-up and relatively large numbers of patients. The most frequently studied anti-TNF agents in rheumatoid arthritis were IFX, ADA and etanercept. However, these studies have reported conflicting results. While some studies reported no differences between the three biologics, other found a greater or a lower persistence of IFX compared to ADA and etanercept.(95)(87,88,90,95)

In CD most studies have focused on IFX and there is only limited data available comparing IFX versus ADA in terms of drug persistence. What is more, there are no large, long-term, cohort studies that specially have addressed this issue.

In a large, retrospective cohort study from the United States Medicare database, Osterman et al analyzed data from 2006 to 2010 to evaluate persistence rates of both IFX and ADA in CD patients. This large cohort included 1459 and 871 patients on IFX and ADA, respectively. At week 26, 49% of the patients treated with IFX and 47% of those treated with ADA, continued their first line anti-TNF treatment (OR= 0.98 95% IC 0.81-1.19). At week 52, persistence rates of IFX and ADA were also comparable: 31% and 28%, respectively (OR 1.08 95%IC 0.86-1.36).(16)

In a Norwegian cohort that included 83 IBD patients treated with IFX or ADA with a median follow up of 59 months, a median duration of treatment of 11,4 months was reported. At week 52, 47% of the patients were still receiving anti-TNF therapy.(14) In an Italian cohort study, that included 44 IFX-treated patients and 49 ADA-treated patients, maintenance treatment with IFX was completed by 60% and 67% in the ADA group at week 54.There were no differences in terms of steroid-free remission rates between the groups after 54 weeks.(17) However, no definitive conclusions can be drawn from the available register given the limited data collected and from these two cohort studies due to small sample size.

The purpose of the present study was to compare the persistence rates of IFX versus ADA as first and second line anti-TNF treatments, to evaluate reasons for withdrawal and to define possible factors associated with persistence in CD patients, using a large well-defined cohort of IBD patients namely the Nancy IBD cohort.

MATERIALS AND METHODS

Patient selection

We performed an observational, retrospective, tertiary, single center study. All adult CD patients treated with anti-TNF agents and followed at our center (Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, France) between June 2002 and May 2016 were considered.

Patients who received treatment with an anti-TNF antagonist, IFX, ADA, or certolizumab pegol were evaluated. Only patients who received maintenance therapy

with IFX or ADA for at least six months were included, since the number of patients treated with certolizumab pegol was small (N=4). Exclusion criteria were: episodic treatment, duration of treatment less than 6 months, insufficient information, and being followed at other center. In patients treated sequentially with several anti-TNF, each treatment course was analyzed. Thus, a given patient may have been analyzed more than once.

820 CD patients were screened and a total of 487 patients who received maintenance therapy between June 2002 and September of 2014 were included. A patient flow diagram is shown the supplementary figure 1.

Patients" medical records were reviewed for demographic information, duration of the disease, anatomical distribution, previous and concomitant medications, duration of biologic treatment, and history of previous surgery. Patients were classified according to the classification of Montreal.

Patients on maintenance therapy with IFX received 5mg/kg every 8 weeks; if dose optimization was needed, the dosing interval was reduced to 4 or 6 weeks or the dose was increased up to 10 mg/kg. ADA was given at a dose of 40mg subcutaneously every 2 weeks; if dose optimization was needed, the dosing interval was reduced to one week or the dose was increased to 80 mg every 2 weeks.

Concomitant or previous medications

Data regarding previous or concomitant medications at initiation of anti-TNF therapy was extracted, including: immunosuppressive treatment (azathioprine, 6-mercaptomurine, methotrexate, mofetil-mycofenolate, cyclosporine), corticosteroids (budesonide or systemic steroids), 5-aminosalycilate and antibiotics. We also extracted data regarding other treatments use, such as local corticosteroids, enteral or parenteral nutrition, thalidomide, leucocyte apheresis, radiological drainage of abdominal abscess and medications tested in clinical trials.

Definitions

Treatment response was assessed at the last follow-up visit or at the end of the treatment with anti-TNF. Complete response or remission was defined as the resolution of clinical symptoms: absence of abdominal pain, cramping, gastrointestinal bleeding, weight loss, resolution of stool frequency and fistula

healing. Partial response was defined as clinical improvement with persistence of clinical symptoms. Non-response was defined as an absence of improvement of one or more of the clinical symptoms. Dose optimization (dose escalation or dosing interval reduction) of the anti-TNF therapy, as well as concomitant steroid use were allowed. The duration of time from initiation to discontinuation of the anti-TNF therapy was extracted to define the drug persistence of IFX and ADA as first and second line treatments. Causes of treatment withdrawal were classified as : efficacy (according to the physician‟s opinion), infection, infusion reaction, delayed hypersensitivity reaction, neoplasia, surgery, pregnancy and other causes of treatment interruption (including: drug-induced lupus, lack of compliance, surgery non-related to CD, logistical difficulties for IFX infusions).

Study outcomes

The primary outcome of the present study was to compare drug persistence of IFX and ADA both as first and second line anti-TNF therapy. Secondary outcomes were: I) to define factors associated with drug persistence both as first and second line anti-TNF therapy, II) to evaluate drug efficacy both as first and second line anti-TNF therapy, III) to define reasons of withdrawal.

Ethical considerations

Information about the Nancy IBD cohort is reported to the Commission Nationale de l‟Informatique et des Libertés (no.1404720), which supervises the implementation of the act regarding data processing, data files and individual liberties that came into effect on 6 January 1978, and was amended on 6 August 2004, to protect the personal data of individuals. All data were processed anonymously.

Statistical analysis

Categorical variables were described as percentages. Continuous variables were described as means with their standard deviations, medians, quartiles and range. For the comparison of categorical variables, a Pearson‟s chi-square test was used. An ANOVA test was used for the comparison of continuous variables. A survival analysis was performed to compare the duration of each anti-TNF treatment. Alpha risk was

fixed to 5% for all analysis. Bivariate and multivariate Cox models were used to analyze the duration of anti-TNF treatments. Stepwise variable selections with a significance level for entry into the model at 0.2 and with a significance level for staying in the model at 0.05 were used. The statistical analysis was carried out using the SAS® software version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

RESULTS

Overall baseline characteristics

This cohort study included 487 CD patients with a fist line anti-TNF treatment and 134 CD patients with a second line anti-TNF treatment. Patients were predominantly women (67.9%). The mean age at diagnosis was 27.2 years and the mean disease duration before the anti-TNF therapy start was 6.6 years. Most of the patients had no history of surgery before the first line anti-TNF (n=345; 70.8%). IFX was prescribed more frequently as first line anti-TNF therapy, whereas as second line anti-TNF therapy ADA was more frequently used. Notably, 62 patients had already had a prior episodic treatment with IFX. Baseline characteristics of patients on first line and second line anti-TNF therapy are shown in table 1 and 2, respectively.

<u>First line anti-TNF analysis</u>

Baseline characteristics

IFX was prescribed as first line anti-TNF therapy in 351 patients (72.1%), while ADA was in 136 patients (27.9%). Globally, 62 patients (12.7%) had received prior episodic treatment with IFX: 44 patients (12.5%) in the IFX group and 18 patients (13.2%) in the ADA group.

The previous medications before starting anti-TNF were: thiopurines in 93 patients (19.1%), methotrexate in 21 patients (4.3%), corticosteroids in 300 (61.6%), budesonide in 99 patients (20.3%), antibiotics in 105 patients (21.6%) and aminosalicylates in 73 patients (15%), and “other treatments” in 70 patients (14.4%) were enteral or parenteral nutrition for 36 patients, thalidomide for 4 patients, medication tested in clinical trial for 18 patients, leucocyte apheresis for 2 patients, local corticosteroids for 4 patients, salazopyrine for 2 patients, radiological drainage of an abdominal abscess for 4 patients . 207 patients (42.4%) were on concomitant

medication upon initiation of the first line anti-TNF therapy: 60 patients (12.3%) on corticosteroids, 153 patients (31.4%) on thiopurines, and 10 patients (2%) on methotrexate.
A total of 207 patients (42.5%) had a concomitant treatment at the initiation of first line anti-TNF therapy: 60 patients (12.3 %) were on corticosteroids, 153 (31.4%) were on thiopurines, 10 (2.1%) were on methotrexate and 5 were on enteral or parenteral nutrition (1%) (classified as other treatment).

Effectiveness

Out of 487 patients, 380 (78%) had a clinical benefit (partial or complete response) with the first line anti-TNF therapy : 286/351 patients (81.5%) in the IFX group and 94/136 patients (69.1%) in the ADA group (p=0.0031). 221 patients (63%) and 60 patients (44.1%) had a complete response in the IFX and ADA groups, respectively at the end of follow-up or at the end of the anti-TNF treatment (p=0.0006).
At one year of treatment, 396/487 patients (81.3%) were still followed and 192 patients (48.5%) were still treated with anti-TNF therapy [138 patients (47.6%) with IFX and 54 patients (50.9%) with ADA].
At 5 years 103/487 patients (21.9%) were still followed and 79 patients (76.7%) were still treated with anti-TNF therapy [63 patients (74.1%) with IFX and 16 patients (88.9%) with ADA].
At one year, the overall continuation rate was 48.5% (n=192); 47.6% (n= 138) and 50.9% (n=54) for the IFX and ADA groups, respectively. At 5 years, the overall continuation rate was 76.7% (n=79) among the 103 patients, 74,1% (n=63) and 88,9% (n=16) for the IFX and ADA groups, respectively. At the end of follow-up or at the date of the last news, 56.5% of patients had stopped the first line anti-TNF treatment [57.8% and 52.9% for IFX and ADA groups, respectively (p=0.32)].

Reasons for anti-TNF withdrawal

Reasons for withdrawal of therapy were : infection in 18 patients (6,5%), neoplasia in 13 patients (4,7%), infusion reaction in 38 patients (13,7%), delayed hypersensitivity reaction in 47 patients (17,0%), pregnancy in 22 patients (7.9%), efficacy reasons in 66 patients (23.9%), surgery in 43 patients (15.5%) and other causes (10.1%). A detailed list of reasons of withdrawal is shown in table 3. As expected, most of the

patients who stopped treatment due to infusion reaction were on the IFX group (37/39*).*

Anti-TNF drug persistence as first line treatment

Globally, the mean persistence of first line anti-TNF therapy was 3.3 years (SD 2.9 years). The mean persistence was 3.6 years (SD 3.1 years) for patients treated with IFX and 2.5 years (SD 2 years) for those treated with ADA. There was no statistical difference between IFX and ADA (p=0.219) in terms of drug persistence of first line therapy.

Factors associated with persistence

The following factors were associated with a lower persistence of the first line anti-TNF therapy in the bivariate Cox model : female sex (p<0.0001), structuring behaviour (B2), (p=0.024) previous or concomitant corticosteroid treatment (p=0.003 and p=0.042, respectively), and any other previous treatment use (p=0.020).
In subgroup analysis, factors associated with a lower persistence in the IFX group were: female sex (p<0.0001) and penetrating behavior (B3) (p=0.012); whereas in the ADA group, age younger than 25.4 years at initiation of anti-TNF therapy (p=0.002) and a previous corticosteroids treatment (p=0.010) were associated with a lower persistence. Notably, a previous CD-related surgery (p=0.010) was associated with a longer persistence (p=0.010).
In the multivariate Cox model, female sex (p=0.002), stricturing behavior (B2) (p=0.0184) and previous or concomitant corticosteroid treatment (respectively p=0.0187 and p=0.462) were associated with a lower persistence of first line anti-TNF treatment.
Hazard ratio and confidence intervals are shown in table 5 and 6 for the bivariate and multivariate Cox model.

<u>Second line anti-TNF analysis</u>
Baseline characteristics

As second line anti-TNF therapy, 115 patients were treated with ADA (85.8%) and 19 patients were treated with IFX (14.2%). The mean age upon second line anti-TNF initiation was 33.5 years (SD 11.8). The mean duration of CD was 9.1 years (SD 6.7).

Disease duration was numerically higher in the ADA group compared to the IFX group (9.5 years versus 6.6 years, p=0.084). 43 patients (32.1%) had history of CD-related surgery before initiation of the second line anti-TNF treatment. 38 (28.4%) patients were on concomitant medication upon initiation of the second line anti-TNF therapy: 16 patients (11.9 %) were on corticosteroids, 21 (15.7%) were on thiopurines and 7 (5.2%) were on methotrexate and 4 patients had an enteral nutrition.

Effectiveness

Out of 134 patients, 83 had a clinical benefit at the end follow up or at the end of treatment: 11/19 patients (57.9%) in the IFX group and 72/115 patients (62.6%) in the ADA group (p=0.69). Overall, 57 patients (42.5%) archived clinical remission: 7 (36.8%) and 50 (43.5%) patients in the IFX and ADA groups, respectively (p=0.86).Partial response was archived in 26 patients (19.4%): 4 (21.1%) patients and 22 patients (19.1%) in the IFX and ADA groups, respectively.
At one year 97/134 patients were followed and at 5 years only 20/134 patients were still followed. The overall continuation rate was 43.3% (n=42): 60% (n=6) and 43.7% (n=38) for the IFX and ADA groups, respectively. At 5 years, among the 20 patients who were still followed; the overall continuation rate was 65% (n=13): 1 patient (50%) in the IFX group and 12 patients (66.7%) in the ADA group.

Reasons for anti-TNF withdrawal

Overall, 80 patients stopped the second line anti-TNF treatment. Reasons for therapy withdrawal were: surgery in 18 patients (22.5%), infection in 6 patients (7,5%), neoplasia in 2 patients (2.5%), infusion reaction in 5 patients (6,3%), delayed hypersensitivity reaction in 11 patients (13,8%), pregnancy in 2 patients (2.5%), efficacy reasons in 29 patients (36.3%), and other reasons in 7 patients (8.7%). A detailed list of reasons of withdrawal is shown in table 4.

Anti-TNF drug persistence as second line treatment

Globally, the mean persistence of the second line anti-TNF therapy was of 2.5 years (SD 2.1 years). The mean persistence was 2.4 years (SD 1.9 years) and 2.6 years (SD 2.1 years) for patients in the IFX and ADA groups, respectively. There was no

statistical difference between the IFX and ADA groups as second line anti-TNF treatment, in terms of drug persistence (p=0.488). .

Factors associated with persistence

In the bivariate Cox model analysis, age younger than 37.2(p=0.016) was associated with a lower persistence with anti-TNF treatment.
In the subgroup analysis, in the ADA group, other concomitant treatment (enteral or parenteral nutrition) was associated with a lower persistence (p =0.007). We did not find any factors associated with persistence in the IFX group.
In the multivariate Cox model analysis the only factor associated with a lower persistence was age younger than 37.2 years (p =0.016).
In the subgroup analysis: in the ADA group, age younger that 37.2 years (p=0.034) and other medication treatment (enteral or parenteral nutrition) (p=0.002) were associated with a lower persistence. No factors were associated with persistence in the IFX group.
Hazard ratio and confidence intervals are shown in table 7 and 8 for the bivariate and multivariate Cox model .

DISCUSSION

The present cohort study, carried out in the setting of routine clinical practice, focused on persistence of IFX versus ADA and included a considerable number of CD patients. The primary outcome was to define and compare drug persistence of IFX and ADA. In this regard, we did not find significant differences between the two biologics, both as first or second line anti-TNF treatments. The overall median persistence was 3.3 years (SD 2.9) for first line treatment and 2.5 years (SD 2.1) for second line treatment.
Our data reflect TNF antagonist use in patients receiving follow-up in a tertiary center where a standardized protocol is observed regarding indications, contraindications, and modalities of administration of these agents. Our study has numerous strengths. This study focused on the “real world” effectiveness of anti-TNF therapy in CD patients in the long-term and represents one of the largest comparative effectiveness studies of anti-TNF treatment as first and second line in a routine clinical practice.

Our study complements the limited data regarding persistence of IFX and ADA as both first and second line anti-TNF therapy. A recent cohort study showed no significant difference between the two biologics with a median duration of treatment of 39 months (IQR 17-67). (13) Our patient population was similar to those included in prospective studies of TNF antagonist therapy for Crohn"s disease.(13,14,16,17)

We examined different outcome domains: persistence rates of anti-TNF agents, effectiveness, raisons of drug-withdrawal and associated factors with persistence.

In clinical practice, the use of medication may be influenced by many confounding factors such as age, sex, health stats, and comorbidities. It should be mentioned that drug persistence may also be influenced by other factors, such as the availability of alternative treatments and the characteristics of the treated population of patients.

We were able to examine and adjust for clinical factors that influenced drug response, remission achievement and persistence.

In the multivariate Cox model, we demonstrated that in first line of treatment with anti-TNF female sex, structuring behavior and a previous or concomitant corticosteroid treatment were associated with a lower persistence.

In the IFX group female sex and concomitant corticosteroid were associated with a lower persistence, but there were no associated factors identified in the ADA group.

In the second line on treatment, age under 37.2 years was associated with a lower overall persistence. In the ADA group age under 37.2 and an enteral or parenteral nutrition were associated with a lower persistence.

The sex female has been reported in previous studies (96,97).It might be related with the influence of body fat percentage of body fat witch is different between male and women. (98)

The need of a corticosteroid treatment is a witness of more severe disease (44), as far as the patients who need an enteral nutrition. (99)

There were no associated factors with persistence in the subgroup analysis in the ADA group in first line and in the IFX group in second line. That might be related to a lack of power due to small size of the sample.

Surgery was the only protective factor identified (in the bivariate analysis). The fact that surgery was a protective factor is explained because the disease had been " cleaned up" by the surgery and the anti-TNF is started as a prevention of recurrence.(100,101)

Unexpectedly, other factors like concomitant treatment with thiopurines or methotrexate, disease duration, disease location, or prior history of CD-related surgery were not associated with the persistence of anti-TNF therapy in the long-term.(67)(44)

To our knowledge, other studies have formally explored predictors of drug discontinuation in patients with CD treated with anti-TNF therapies. The study by Schnitzler et al suggested that a normalization of an elevated baseline C-reactive protein level after initiation of IFX treatment was associated with a better persistence in the long-term. Recently, Billiet et al reported that disease duration >1 year, L1 disease location, prior anti-TNF use,, not using therapeutic drug monitoring, baseline hemoglobin and time until first dose optimization within first year were independent predictors of IFX failure free survival.

Out of 487 patients, 380 (78%) had a clinical benefit (partial or complete response) with the first line anti-TNF agent: 286/351 patients (81.5%) in the IFX group and 94/136 patients (69.1%) in the ADA group (p=0.0031). 221 patients (63%) and 60 patients (44.1%) had a complete response in the IFX and ADA groups, respectively at the end of follow-up or at the end of the anti-TNF treatment (p=0.0006).

Out of 134 patients, 83 had a clinical benefit at the end follow up or at the end of treatment as a second line of anti-TNF treatment.

The significant decrease in the levels of medication persistence can be explained by patients‟ difficulty in following the therapy for a long time.In this regard we did not measure adherence that can influence persistence especially in the adalimumab group.(102)

So this data confirms the importance of carrying out surveillance programs in order to determine and document effectiveness and safety of anti-TNF treatments in the long-term.

The main reasons for drugwithdrawl were effectiveness, delayed sensitivity reaction, infusion reaction, surgery. The reasons for treatment discontinuation in our study were comparable to those reported previously(83)

This study has some limitations. Firstly, its retrospective nature might have led to bias and heterogeneity. What is more, it was carried out in tertiary referral center, thus the characteristics of patients included might not be representative of those

seen in clinical practice in other settings, with the probability that more severe cases were included.

The samples size were small in second line of treatment, and were not equal in first line of treatment. At the beginning of the period studied in 2002 only infliximab had received regulatory approval, that might explain the disadvantage between the groups.

Additional long-term studies are required to fully understand treatment persistence in CD patients who would likely require lifelong treatment after diagnosis.

While higher persistence rates were associated with higher pharmacy costs, patients with higher persistence rates had lower non pharmacy costs. In particular, cost for hospitalization need for abdominal surgery could be reduced. As the use of biologics becomes more prevalent, improvement in persistence may help to avoid poor outcomes and higher costs associated with treatment failure, progression in disease, and the need for more aggressive treatment. Drugpersistence may be the outcome measure more strongly influenced by a nation‟s healthcare system and drug access policies.

Although we did not directly measure quality of life, the patients with higher persistence rates had lower medical costs, suggesting that they utilized fewer medical resources (hospitalization, physician visits, surgery) , which may indicate a positive effect on quality of life. Further research is needed to confirm the long-term clinical outcomes and the impact of health care costs for CD patients who use anti-TNF therapy with CD for patients economic benefits of anti-TNF treatment.

CONCLUSION

RCT cannot easily evaluate daily efficacy of treatment, in particular when a population is heterogeneous. Thus, drug persistence may be considered a relevant outcome to evaluate the effectiveness and safety of a therapy in daily practice.

We aimed to evaluate persistence of anti-TNFs IFX and ADA as both first and second line treatments. The results of this study indicate similar drug persistence rates between the 2 anti-TNF agents as first and second line treatments.

Table 1. Baseline characteristics of the Crohn's disease patients according to first line treatment of anti TNF treatment

	Total N= 487			IFX N=351 (72.1%)			ADA N=136 (27.9%)			
	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	p*
Sex										0.1897
Female	307	63.0		215	61.3		92	67.6		
Male	180	37.0		136	38.7		44	32.4		
Age at first line of anti TNF treatment										
	487	33.7 (30.5)	13.2 [23-42]	351	33.6 (30.3)	13.5 [22-41]	136	34.2 (30.9)	12.5 [24-42]	0.6610
Crohn's disease location based on The Montreal classification										**0.0012**
Small bowel (L1)	126	25.9		75	21.4		51	37.5		
Colon (L2)	113	23.2		85	24.2		28	20.6		
Small bowel +colo (L3)	248	50.9		191	54.4		57	41.9		
Upper disease (L4)										0.2313
No	455	93.4		325	92.6		130	95.6		
Yes	32	6.6		26	7.4		6	4.4		
Behaviour (Montreal)										0.3699
Non-stricturing, non-penetrating (B1)	247	50.7		185	52.7		62	45.6		
Stricturing (B2)	139	28.5		96	27.4		43	31.6		
Penetrating (B3)	101	20.7		70	19.9		31	22.8		
Perianal disease										**0.0089**
No	280	57.5		189	53.8		91	66.9		
Yes	207	42.5		162	46.2		45	33.1		
Cigarette smoking status at the first visit										**0.0050**
No	349	71.7		239	68.1		110	80.9		
Yes	138	28.3		112	31.9		26	19.1		
Median Body mass index (kg/m²)										
	278	22.5 (21.7)	4.7 [20-24]	206	22.6 (21.6)	4.8 [19-25]	72	22.3 (21.7)	4.3 [19-23]	0.6343
Previous surgery related to CD										**0.0215**
No	345	70.8		259	73.8		86	63.2		
Yes	142	29.2		92	26.2		50	36.8		
Number of previous surgeries related to CD										0.1251
0	345	70.8		259	73.8		86	63.2		
1	92	18.9		63	17.9		29	21.3		
2	37	7.6		21	6.0		16	11.8		
3	10	2.1		6	1.7		4	2.9		
4	3	0.6		2	0.6		1	0.7		
Disease duration	487	6.6 (4.0)	7.2 [1-10]	351	6.1 (3.4)	6.7 [1-10]	136	7.6 (5.2)	8.3 [1-11]	**0.0450**
Previous Medication										
5 aminosalicylate										0.8621
No	414	85.0		299	85.2		115	84.6		
Yes	73	15.0		52	14.8		21	15.4		
Budesonid										0.7341
No	388	79.7		281	80.1		107	78.7		
Yes	99	20.3		70	19.9		29	21.3		
Corticosteroids										0.5034
No	187	38.4		138	39.3		49	36.0		
Yes	300	61.6		213	60.7		87	64.0		

Table 1. Baseline characteristics of the Crohn's disease patients according to first line treatment of anti TNF treatment

	Total N= 487			IFX N=351 (72.1%)			ADA N=136 (27.9%)			
	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	p*
Thiopurines										0.4364
No	394	80.9		287	81.8		107	78.7		
Yes	93	19.1		64	18.2		29	21.3		
Methotrexate										0.9463
No	466	95.7		336	95.7		130	95.6		
Yes	21	4.3		15	4.3		6	4.4		
Mycophenolate mofetil										0.5332
No	486	99.8		350	99.7		136	100.0		
Yes	1	0.2		1	0.3		0	0.0		
Antibiotics										0.5108
No	382	78.4		278	79.2		104	76.5		
Yes	105	21.6		73	20.8		32	23.5		
Other treatment										0.8746
No	417	85.6		300	85.5		117	86.0		
Yes	70	14.4		51	14.5		19	14.0		
Enteral or parenteral nutrition		36			26				9	
Medications tested in clinical trials		18			13				5	
Thalidomide		4			3				1	
Leucocyte apheresis		2			2				0	
Local corticosteroids		4			2				2	
Radiological drainage of an abdominal abcess		4			3				1	
First line of anti TNF treatment										
Previous episodic treatment with anti-TNF treatment										0.8354
No	425	87.3		307	87.5		118	86.8		
Yes	62	12.7		44	12.5		18	13.2		
Duration of treatment	487	3.3 (2.2)	2.9 [1-4]	351	3.6 (2.4)	3.1 [1-5]	136	2.5 (1.7)	2.0 [1-3]	**0.0001**
Concomittant medication at initiation of first line of anti TNF										**<.0001**
No	280	57.5		181	51.6		99	72.8		
Yes	207	42.5		170	48.4		37	27.2		
Corticosteroids										0.2484
No	427	87.7		304	86.6		123	90.4		
Yes	60	12.3		47	13.4		13	9.6		
Thiopurines										**<.0001**
No	334	68.6		217	61.8		117	86.0		
Yes	153	31.4		134	38.2		19	14.0		
Methotrexate										0.2017
No	477	97.9		342	97.4		135	99.3		
Yes	10	2.1		9	2.6		1	0.7		
5 aminosalicylate										0.1620
No	471	96.7		337	96.0		134	98.5		
Yes	16	3.3		14	4.0		2	1.5		
Budesonid										0.9121
No	472	96.9		340	96.9		132	97.1		
Yes	15	3.1		11	3.1		4	2.9		
Other treatment										0.1081
No	482	99.0		349	99.4		133	97.8		

Table 1. Baseline characteristics of the Crohn's disease patients according to first line treatment of anti TNF treatment

	Total N= 487			IFX N=351 (72.1%)			ADA N=136 (27.9%)			
	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	p*
Yes :enteral or parenteral nutrition	5	1.0		2	0.6		3	2.2		

Table 2. Baseline characteristics of the second line of anti-TNF treatment

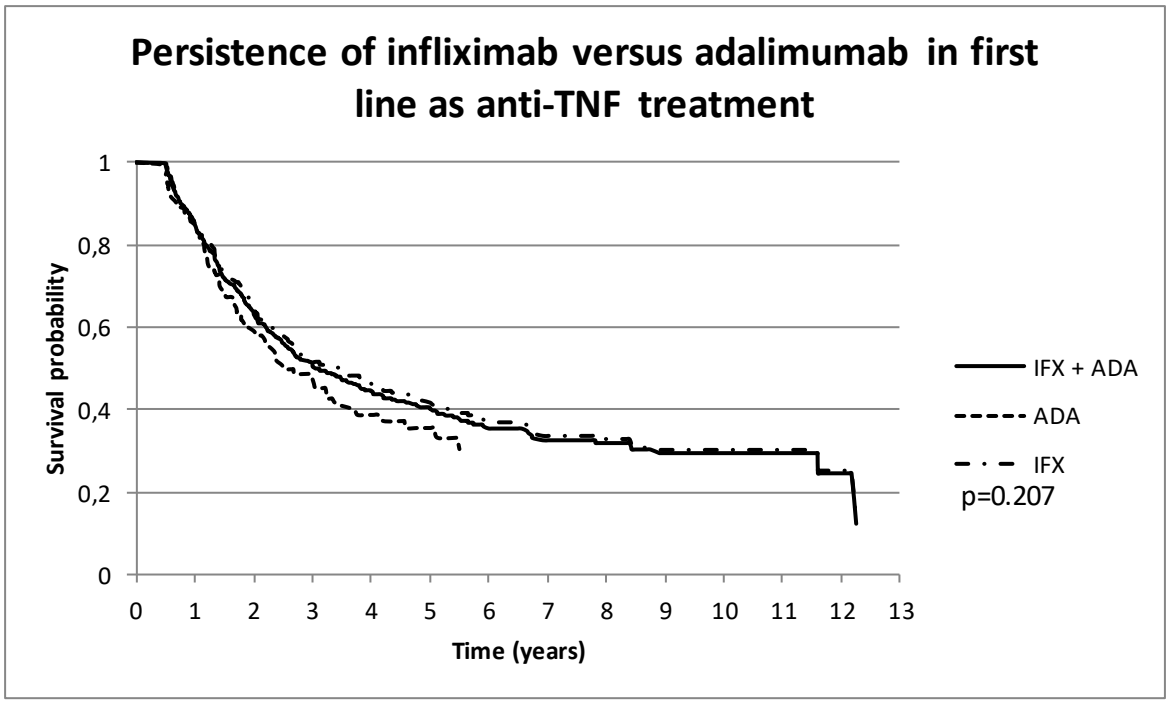
	Total N= 134			IFX N=19 (14.2%)			ADA N=115 (85.8%)			
	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	p*
Sex										0.6319
Female	91	67.9		12	63.2		79	68.7		
Male	43	32.1		7	36.8		36	31.3		
Age at second line of anti TNF treatment										
	134	33.5 (29.3)	11.8 [25-41]	19	29.2 (25.6)	10.6 [24-31]	115	34.3 (31.3)	11.9 [26-41]	0.0865
Crohn's disease extent based on The Montreal classification										0.8627
Small bowel (L1)	33	24.6		4	21.1		29	25.2		
Colon (L2)	24	17.9		3	15.8		21	18.3		
Small bowel +colo (L3)	77	57.5		12	63.2		65	56.5		
Upper disease (L4)										0.7957
No	122	91.0		17	89.5		105	91.3		
Yes	12	9.0		2	10.5		10	8.7		
Behaviour (Montreal)										0.1680
Non-stricturing, non-penetrating (B1)	65	48.5		11	57.9		54	47.0		
Stricturing (B2)	38	28.4		2	10.5		36	31.3		
Penetrating (B3)	31	23.1		6	31.6		25	21.7		
Perianal disease										0.1399
No	78	58.2		14	73.7		64	55.7		
Yes	56	41.8		5	26.3		51	44.3		
Cigarette smoking status at the first visit										0.1147
No	92	68.7		16	84.2		76	66.1		
Yes	42	31.3		3	15.8		39	33.9		
Median Body mass index (kg/m²)	69	22.8 (22.2)	5.3 [20-24]	11	21.5 (21.8)	2.3 [21-23]	58	23.1 (22.5)	5.7 [19-25]	0.3566
Previous surgery related to CD										0.5606
No	91	67.9		14	73.7		77	67.0		
Yes	43	32.1		5	26.3		38	33.0		
Number of previous surgeries related to CD										0.7384
0	91	67.9		14	73.7		77	67.0		
1	19	14.2		1	5.3		18	15.7		
2	16	11.9		3	15.8		13	11.3		
3	6	4.5		1	5.3		5	4.3		

Table 2. Baseline characteristics of the second line of anti-TNF treatment

	Total N= 134			IFX N=19 (14.2%)			ADA N=115 (85.8%)			
	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	p*
4	2	1.5		0	0.0		2	1.7		
Disease duration	134	9.1 (6.8)	6.7 [4-13]	19	6.6 (4.6)	4.5 [3-10]	115	9.5 (6.9)	7.0 [4-14]	0.0848
Previous medication (second line of anti -TNF treatment)										
Corticosteroids										0.3670
No	83	61.9		10	52.6		73	63.5		
Yes	51	38.1		9	47.4		42	36.5		
Thiopurines										0.9705
No	70	52.2		10	52.6		60	52.2		
Yes	64	47.8		9	47.4		55	47.8		
Methotrexate (MTX)										0.7601
No	117	87.3		17	89.5		100	87.0		
Yes	17	12.7		2	10.5		15	13.0		
5 aminosalicylate										0.8537
No	101	75.4		14	73.7		87	75.7		
Yes	33	24.6		5	26.3		28	24.3		
Budesonid										0.6698
No	110	82.1		15	78.9		95	82.6		
Yes	24	17.9		4	21.1		20	17.4		
Other treatment										0.4861
No	113	84.3		15	78.9		98	85.2		
Yes	21	15.7		4	21.1		17	14.8		
Second line of anti-TNF treatment and concomitant treatment										
Duration of treatment	133	2.5 (1.6)	2.1 [1-4]	19	2.2 (1.5)	1.9 [1-4]	114	2.6 (1.7)	2.1 [1-4]	0.4872
Concomitant medication at initiation of second line of anti TNF treatment										**0.0472**
No	96	71.6		10	52.6		86	74.8		
Yes	38	28.4		9	47.4		29	25.2		
Corticosteroids										**0.0370**
No	118	88.1		14	73.7		104	90.4		
Yes	16	11.9		5	26.3		11	9.6		
Thiopurines	134	0.2	0.4	19	0.2	0.4	115	0.2	0.4	0.9878
Methotrexate										0.2622
No	127	94.8		17	89.5		110	95.7		
Yes	7	5.2		2	10.5		5	4.3		
5 aminosalicylate										.
No	134	100.0		19	100.0		115	100.0		
Yes	0	0		0	0		0	0		
Budesonid										0.6833
No	133	99.3		19	100.0		114	99.1		
Yes	1	0.7		0	0.0		1	0.9		
Other treatment										**0.0004**
No	130	97.0		16	84.2		114	99.1		
Yes	4	3.0		3	15.8		1	0.9		
Enteral or parenteral nutrition										

Table 2. Baseline characteristics of the second line of anti-TNF treatment

	Total N= 134			IFX N=19 (14.2%)			ADA N=115 (85.8%)			
	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	N	%/mean (median)	SD* [Q1-Q3]	p*


Persistence of infliximab versus adalimumab in first line as anti-TNF treatment
Survival probability
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
Time (years)
IFX + ADA
ADA
IFX
p=0.207

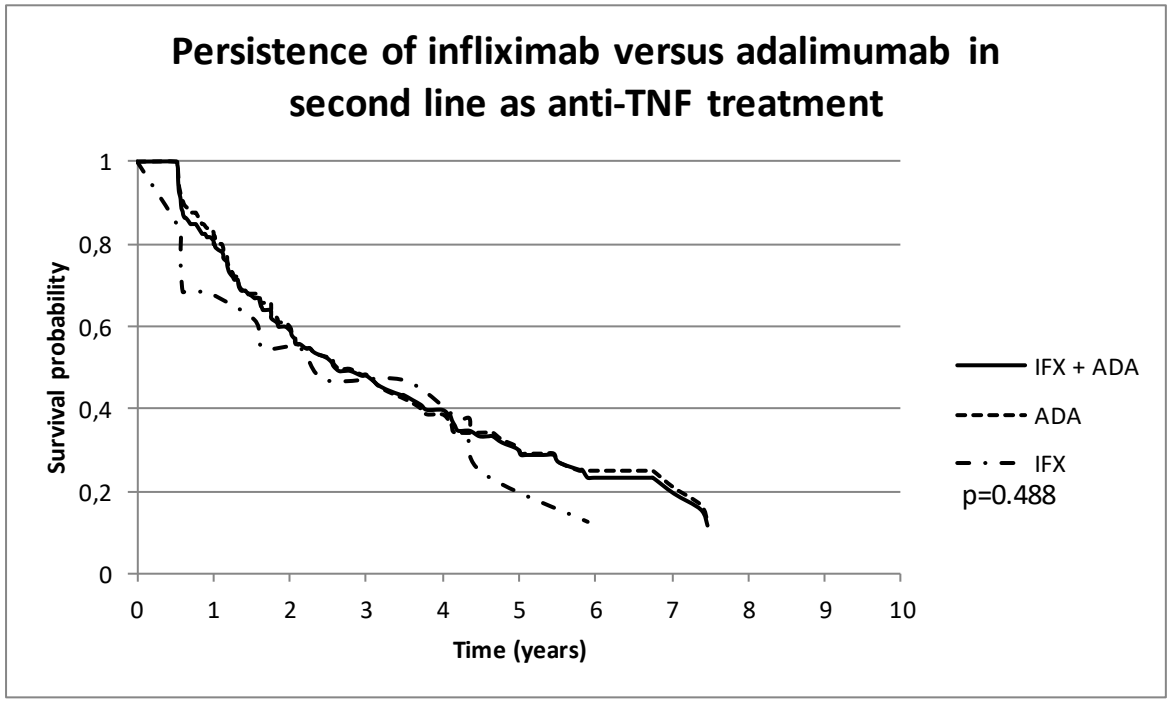

Persistence of infliximab versus adalimumab in second line as anti-TNF treatment
Survival probability
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Time (years)
IFX + ADA
ADA
IFX
p=0.488

Table 3. First line of anti-TNF treatment: Reasons of drug-withdrawal

	IFX N=204 (73.9%)		ADA N=72 (26.1%)		
	N	%	N	%	
First line					
Delayed hypersensitivity reaction	38	18.7	9	12.5	0.0008
Efficacy	45	22.2	21	29.2	
Infection	12	5.9	6	8.3	
Infusion reaction	37	18.2	1	1.4	
Neoplasia	8	3.9	5	6.9	
Pregnancy	18	8.9	4	5.6	
Surgery	23	11.3	20	27.8	
Others	22	10.8	6	8.3	
Details					
Delayed hypersensitivity reaction	38	18.7	9	12.5	
Headache	3		1		
dermatological symptoms	18		3		
join symptoms	13		3		
myalgia	1		0		
neurological symptoms	0		2		
sicca syndrome	1		0		
no detail	2		0		
Efficacy	45	22.2	21	29.2	
Loss of response	36		19		
Complete response	9		2		
Infection	12	5.9	6	8.3	
Tuberculosis	3		0		
abcess	1		0		
bacteremia	1		0		
bartholinitis	0		1		
clostridium difficile colitis	0		1		
cmv hepatitis	1		0		
cutaneous abscess	0		1		
cutaneous infection	0		1		
face cellulitis	1		0		
fever	0		1		
furunculosis	1		0		
liver abscesses	0		1		
pneumonia	1		0		
pulmonary aspergillosis	1		0		
repeated sunisitis	1		0		
repeated cystitis	1		0		
Infusion reaction	37	18.2	1	1.4	
infusion reaction	37		1		
Neoplasia	8	3.9	5	6.9	
breast cancer	1		0		
cervical benign cyst	1		0		
colorectal cancer	2		0		
hodgkin's disease	1		0		
kidney cancer	1		1		
lung cancer	0		1		
lymphoma	0		1		
lymphomatoid papulosis	1		0		
melanoma	0		2		
squamous cell carcinoma	1		0		
Pregnancy	18	8.9	4	5.6	
desire of pregnancy	3		0		
pregnancy	15		4		
Surgery	23	11.3	20	27.8	
Surgery related to CD	23		20		
Others	22	10.8	6	8.3	
Lack of compliance	14		3		
Active spondylarthropathy	2		0		
Logistical difficulty for IFX infusion i	1		0		
Drug-induced Lupus	1		1		
Surgery non related to IBD	1		1		
Other	1		0		
Pneumothorax	0		1		

Table 4. Second line of anti-TNF treatment : Reasons for drug-withdrawl

	IFX N=12 (14.6%)		ADA N=68 (82.9%)		
	N	%	N	%	
Second line					0.0757
Delayed hypersensitivity reaction	2	16.7	9	13.2	
Efficacy	3	25.0	26	38.2	
Infection	0	0.0	6	8.8	
Infusion reaction	4	33.3	1	1.5	
Neoplasia	0	0.0	2	2.9	
Pregnancy	0	0.0	2	2.9	
Surgery	3	25.0	15	22.1	
others	0	0.0	7	10.3	
Details					
Delayed hypersensitivity reaction	2	16.7	9	13.2	
Headache	0		1		
allergic nephropathy	0		1		
dermatological symptoms	1		5		
join symptoms	1		0		
peripheral neuropathy	0		1		
no detail	0		1		
Efficacy	3	25.0	26	38.6	
Loss of response	3		25		
Remission	0		1		
Infection	0	0.0	6	8.8	
Repeated mycosis	0		1		
cutaneous infection	0		1		
repeated ear nose throat infections	0		1		
repeated ear, nose throat infection	0		1		
repeated infections	0		1		
repeated sinusitis and conjunctivitis	0		1		
Infusion reaction	4	33.3	1	1.5	
Infusion reaction	4		1		
Neoplasia	0	0.0	2	2.9	
colorectal cancer	0		1		
renal oncocytoma	0		1		
Pregnancy	0	0.0	2	2.9	
Pregnancy	0		2		
Surgery	3	25.0	15	22.1	
Surgery related to IBD	3		15		
others	0	0.0	7	10.3	
lupus	0		1		
non compliant	0		5		
pain at the site of injection	0		1		

Table 5 Bivariate Cox model in first line of anti-TNF treatment

	IFX + ADA						IFX						ADA					
	N	S*	HR	CI** 95% LL**		UL**	p	N	S*	HR	CI** 95% LL**	UL**	p	N	S*	HR	CI** 95% LL**	UL**	p
Sex							**<0.0001**						**<0.0001**						0.946
Male	180	86	1					136	61	1				44	25	1			
Female	307	189	1.7	1.3	-	2.2		215	142	2.0	1.5	- 2.7		92	47	0.9	0.6	- 1.6	
Age at first line course of anti TNF treatment							0.237						0.443						**0.002**
≥37.9	163	82	1					119	63	1				44	19	1			
[25.4 – 37.9[	162	90	1.2	0.9	-	1.6		108	65	1.2	0.9	- 1.8		54	25	1.1	0.6	- 2.0	
<25.4	162	103	1.3	0.9	-	1.7		124	75	1.3	0.8	- 1.5		38	28	2.5	1.4	- 4.4	
Crohn's disease location based on The Montreal classification of CD							0.622						0.371						0.403
Small bowel (L1)	126	68	1					75	42	1				51	26	1			
Colon (L2)	113	63	1.0	0.7	-	1.4		85	46	0.8	0.5	- 1.3		28	17	1.5	0.8	- 2.8	
Small bowel +colo (L3)	248	144	1.1	0.8	-	1.5		191	115	1.0	0.7	- 1.5		57	29	1.2	0.7	- 2.1	
Upper disease (L4)											0.253								0.188
0.714																			
No	455	258	1					325	190	1				130	68	1			
Yes	32	17	0.7	0.5	-	1.2		26	13	0.7	0.4	- 1.2		6	4	1.2	0.4	- 3.3	
Behaviour (Montreal)							**0.024**						**0.012**						0.818
Non-stricturing, non-penetrating (B1)	247	128	1					185	96	1				62	32	1			
Stricturing (B2)	139	89	1.5	1.1	-	1.9		96	67	1.2	0.8	- 1.8		43	22	1.04	0.6	- 1.8	
Penetrating (B3)	101	58	1.2	0.9	-	1.7		70	40	1.6	1.2	- 2.2		31	18	1.2	0.7	- 2.1	
Perianal disease							0.175						0.152						0.998
No	280	158	1					189	111	1				91	47	1			
Yes	207	117	0.8	0.7	-	1.1		162	92	0.8	0.7	- 1.1		45	25	1.00	0.6	- 1.6	
Cigarette smoking status at the first visit							0.286						0.236						0.775
No	349	207	1					239	144	1				110	57	1			
Yes	142	68	0.9	0.7	-	1.1		112	59	0.8	0.6	- 1.1		26	15	1.1	0.6	- 1.9	
Median Body mass index (kg/m²)							0.541						0.080						0.310
<20.3	88	45	1					67	34	1				21	11	1			
[20.3 – 23.4[	96	47	1.01	0.67	-	1.52		65	29	0.9	0.6	- 1.5		31	18	1.0	0.5	- 2.1	
≥23.4	94	51	1.22	0.81	-	1.83		74	46	1.5	0.9	- 2.3		20	5	0.5	0.2	- 1.4	
Previous surgery related to CD							0.166						0.900						**0.010**
No	345	207	1					259	154	1				86	53	1			
Yes	142	68	0.8	0.6	-	1.1		92	49	0.98	0.7	- 1.3		50	19	0.5	0.3	- 0.8	

Disease duration	487	275	0.9	0.9	-	1.0	0.713	351	203	1.01	0.99	-	1.03	0.517	136	72	0.97	0.94	-	1.00	0.095
Previous medication																					
5 aminosalicylate							0.447							0.494							0.683
No	414	238	1					299	176	1					115	62	1				
Yes	73	37	0.9	0.6	-	1.2		52	27	0.9	0.6	-	1.3		21	10	0.9	0.4	-	1.7	
Budesonid							0.185							0.225							0.615
No	388	215	1					281	160	1					107	55	1				
Yes	99	60	1.2	0.9	-	1.6		70	43	1.2	0.9	-	1.7		29	17	1.1	0.7	-	2.0	
Corticosteroids							**0.003**							0.055							**0.010**
No	187	90	1					138	70	1					49	20	1				
Yes	300	185	1.5	1.1	-	1.9		213	133	1.3	0.99	-	1.8		87	52	2.0	1.2	-	3.3	
Thiopurines							0.091							0.056							0.935
No	394	221	1					287	163	1					107	58	1				
Yes	93	54	1.3	0.9	-	1.7		64	40	1.4	0.99	-	1.98		29	14	1.0	0.6	-	1.8	
	73	37																			
Methotrexate							0.305							0.432							0.471
No	466	261	1					336	193	1					130	68	1				
Yes	21	14	1.3	0.8	-	2.3		15	10	1.3	0.7	-	2.4		6	4	1.4	0.5	-	4.0	
Antibiotics							0.065							0.116							0.340
No	382	208	1					278	157	1					104	51	1				
Yes	105	67	1.3	0.9	-	1.7		73	46	1.3	0.9	-	1.8		32	21	1.3	0.8	-	2.1	
Other treatment							**0.020**							0.055							0.150
No	417	223	1					300	163	1					117	60	1				
Yes	70	52	1.4	1.1	-	1.9		51	40	1.4	0.99	-	1.98		19	12	1.6	0.8	-	2.9	
First line of anti-TNF treatment																					
Concomitant medication at initiation of first line of anti TNF							0.848							0.993							0.313
No	280	151	1					181	100	1					99	51	1				
Yes	207	124	1.0	0.8	-	1.3		170	103	0.999	0.8	-	1.3		37	21	1.3	0.8	-	2.2	
Corticosteroids at initiation							**0.042**							0.067							0.287

No	427	233	1					304	169	1					123	64	1			
Yes	60	42	1.4	1.01	-	2.0		47	34	1.4	0.98	-	2.0		13	8	1.5	0.7	-	3.1	
Thiopurines at initiation							0.377							0.666							0.551
No	334	185	1					217	122	1					117	63	1			
Yes	153	90	0.9	0.7	-	1.1		134	81	0.9	0.7	-	1.2		19	9	0.8	0.4	-	1.6	
Methotrexate (MTX) at initiation							0.083							0.127							0.207
No	477	267	1					342	196	1					135	71	1			
Yes	10	8	1.9	0.9	-	3.8		9	7	1.8	0.8	-	3.8		1	1	3.6	0.5	-	26.4	
5Aminosalicylate at initiation							0.471							0.556							0.269
No	471	265	1					337	194	1					134	71	1			
Yes	16	10	1.3	0.7	-	2.4		14	9	1.2	0.6	-	2.4		2	1	3.1	0.4	-	22.5	
Budesonid at initiation							0.359							0.257							0.668
No	472	267	1					340	197	1					132	70	1			
Yes	15	8	0.7	0.4	-	1.4		11	6	0.6	0.3	-	1.4		4	2	1.4	0.3	-	5.6	
Other medication at initiation							0.324							0.985							0.247
No	482	271	1					349	202	1					133	69	1			
Yes	5	4	1.6	0.6	-	4.4		2	1	0.98	0.1	-	7.0		3	3	2.0	0.6	-	6.3	

Table 6 Multivariate Cox model in first line of anti-TNF treatment

	IFX + ADA					IFX					ADA				
	HR	CI** 95%			p	HR	CI** 95%			p	HR	CI** 95%			p
		LL**		UL**			LL**		UL**			LL**		UL**	
Sex					**0.0002**					**0.0004**					
Male	1					1									
Female	1.6	1.3	-	2.1		2.1	1.4	-	3.3						
					NS										
Age at first line of anti TNF treatment					NS										NS
Crohn's disease extent based on The Montreal classification															
Upper disease (L4)										NS					
Behaviour					**0.0184**					NS					
Non-stricturing, non-penetrating (B1)	1														
Stricturing (B2)	1.5	1.1	-	1.9											
Penetrating (B3)	1.2	0.9	-	1.7											
Perianal disease					NS										
Cigarette smoking status at the first visit															
Median Body mass index (kg/m²)										NS					
Previous surgery related to CD					NS										NS
Disease duration															NS
Previous medication															
5 aminosalicylate															
Budesonid					NS										
Corticosteroids					**0.0187**										NS
No	1														
Yes	1.4	1.1	-	1.8											
Thiopurines					NS					NS					
Methotrexate (MTX)															
Antibiotics					NS					NS					
Other treatment					NS					NS					NS
First line of anti-TNF treatment															
Concomittant medication at initiation of first line course of anti TNF															
Corticosteroids at initiation					**0.0462**					**0.035**					
No	1					1									
Yes	1.4	1.1	-	2.0		1.6	1.1	-	2.6						
Thiopurines at initiation															
Methotrexate at initiation					NS					NS					
5Aminosalicylate at initiation															
Budesonid at initiation															
Other medication at initiation															

Table 7 .Bivariate Cox model in the second line of anti-TNF treatment

	IFX + ADA							IFX							ADA						
	N	S*	HR	CI** 95% LL**		UL**	p	N	S*	HR	CI** 95% LL**		UL**	p	N	S*	HR	CI** 95% LL**		UL**	p
Sex							0.920							0.266							0.714
Male	43	29	1					7	4	1					36	25	1				
Female	91	51	1.0	0.6	-	1.6		12	8	2.0	0.6	-	6.9		79	43	0.9	0.5	-	1.5	
Age at second line of anti TNF treatment							**0.016**							**-**							0.050
≥37.9	45	22	1					2	0						43	22	1				
[25.4 – 37.9[	46	31	2.2	1.2	-	3.8		7	6						39	25	2.1	1.1	-	3.7	
<25.4	43	27	1.9	1.1	-	3.4		10	6						33	21	1.6	0.9	-	3.0	
Crohn's disease extent based on The Montreal classification							0.532							0.787							0.664
Small bowel (L1)	33	20	1					4	3	1					29	17	1				
Colon (L2)	24	17	1.3	0.7	-	2.5		3	3	1.6	0.3	-	8.6		21	14	1.2	0.6	-	2.5	
Small bowel +colo (L3)	77	43	0.9	0.5	-	1.6		12	6	1.0	0.2	-	4.0		65	37	0.9	0.5	-	1.6	
Upper disease (L4)							0.174							0.172							0.069
No	122	76	1					17	10	1					105	66	1				
Yes	22	4	0.5	0.2	-	1.4		2	2	3.1	0.6	-	15.3		10	2	0.3	0.1	-	1.1	
Behaviour							0.949							-							0.976
Non-stricturing, non-penetrating (B1)	65	39	1					11	7						54	32	1				
Stricturing (B2)	38	21	0.9	0.5	-	1.6		2	-	-	-	-	-		36	21	0.9	0.5	-	1.8	
Penetrating (B3)	31	20	1.0	0.6	-	1.8		6	5	1.4	0.4	-	4.7		25	15	1.0	0.6	-	1.8	
Perianal disease							0.236							0.135							0.453
No	78	40	1					14	7	1					64	33	1				
Yes	56	40	1.3	0.8	-	2.0		5	5	2.5	0.7	-	8.1		51	35	1.2	0.7	-	1.9	
Cigarette smoking status at the first visit							0.715							0.593							0.899
No	92	54	1					16	11	1					76	43	1				
Yes	42	26	0.9	0.6	-	1.5		3	1	0.6	0.1	-	4.5		39	25	1.0	0.6	-	1.6	
Median Body mass index (kg/m²)							0.722							0.820							0.695
<20.3	21	13	1					2	1	1					19	12	1				
[20.3 – 23.4[	21	11	0.7	0.3	-	1.6		7	4	0.8	0.1	-	7.8		14	7	0.7	0.3	-	1.7	
≥23.4	27	16	0.8	0.4	-	1.7		2	1	0.4	0.0	-	7.9		25	15	0.8	0.4	-	1.7	
Previous surgery related to CD							0.2036							0.737							0.262
No	91	57	1					14	9	1					77	48	1				
Yes	43	23	0.7	0.4	-	1.2		5	3	0.8	0.2	-	3.0		38	20	0.7	0.4	-	1.2	

Disease duration	134	80	0.98	0.95	-	1.02	0.296	19	12	0.9	0.8	-	1.1	0.448	114	68	0.98	0.9	-	1.0	0.409
Previous medication																					
5 aminosalicylate							0.068							0.164							0.159
No	101	63	1					14	10	1					87	53	1				
Yes	33	17	0.6	0.3	-	1.0		5	2	0.3	0.1	-	1.6		28	15	0.7	0.4	-	1.2	
Budesonid							0.925							0.577							0.957
No	110	64	1					15	9	1					95	55	1				
Yes	24	16	0.9	0.6	-	1.7		4	3	0.7	0.2	-	2.7		20	13	1.0	0.5	-	1.9	
Corticosteroids							0.918							0.601	73	44	1				0.850
No	83	49	1					10	5	1					42	24	0.9	0.6	-	1.6	
Yes	51	31	1.0	0.6	-	1.6		9	7	1.4	0.4	-	4.3								
Thiopurines							0.307							0.924	60	36	1				0.309
No	70	42	1					10	6	1					55	32	1.3	0.8	-	2.1	
Yes	64	38	1.3	0.8	-	2.0		9	6	1.1	0.3	-	3.3								
Methotrexate							0.833							0.457							0.987
No	117	71	1					17	11	1					100	60	1				
Yes	17	9	0.9	0.5	-	1.9		2	1	0.4	0.1	-	3.8		15	8	1.1	0.5	-	2.1	
Other treatment							0.717							0.577							0.562
No	113	66	1					15	9	1					98	57	1				
Yes	21	14	1.1	0.6	-	2.0		4	3	0.7	0.2	-	2.7		17	11	1.2	0.6	-	2.3	
Second line of anti-TNF treatment																					
Concomitant medication at initiation of second line of anti TNF							0.843							0.492							0.915
No	96	56	1					10	7	1					86	49	1				
Yes	38	24	1.0	0.6	-	1.7		9	5	1.6	0.4	-	5.7		29	19	1.0	0.6	-	1.7	
Corticosteroids at initiation							0.224							0.805							0.218
No	118	70	1					14	9	1					104	61	1				
Yes	16	10	1.5	0.8	-	2.9		5	3	1.2	0.3	-	4.7		11	7	1.6	0.7	-	3.6	
Thiopurines at initiation							0.815							0.885							0.778
No	113	66	1					16	11	1					97	55	1				
Yes	21	14	0.9	0.5	-	1.7		3	1	1.2	0.1	-	10.0		18	13	0.9	0.5	-	1.7	
Methotrexate (MTX) at initiation							0.382							0.803							0.303
No	127	77	1					17	11	1					110	66	1				
Yes	7	3	0.6	0.2	-	1.9		2	1	1.3	0.2	-	10.7		5	2	0.5	0.1	-	2.0	

Budesonid at initiation							0.748															0.741
No	133	79	1					19	12							114	67	1				
Yes	1	1	1.4	0.2	-	10.0		-	-							1	1	1.4	0.2	-	10.1	
Other medication at initiation							0.587							0.664								**0.007**
No	130	78	1					16	11	1						114	67	1				
Yes	4	2	1.5	0.4	-	6.1		3	1	0.6	0.1	-	5.0			1	1	18.2	2.2	-	151.1	

Table 8 Multivariate Cox model in second line of anti-TNF treatment The variables which entered the Cox model (bivariate analysis p<0.20) are presented : either non significant (NS) or significant

	IFX + ADA						IFX						ADA					
	N	S*	HR	CI** 95% LL**		UL**	p	N	S*	HR	CI** 95% LL**	UL**	p	N	S*	HR	CI** 95% LL**	UL**	p
Sex																			
Male		180																	
Female	307	307																	**0.034**
Age at second line of anti TNF treatment							**0.016**												
≥37.9			1													1			
[25.4 – 37.9[			2.2	1.3	-	3.8										2.2	1.2	- 3.9	
<25.4			1.9	1.1	-	3.4										1.7	0.9	- 3.1	
Crohn's disease extent based on The Montreal classification																			
Upper disease (L4)							NS						NS						NS
Behaviour																			
Perianal disease													NS						
Cigarette smoking status at the first visit																			
Median Body mass index (kg/m²)																			
Previous surgery related to CD																			
Disease duration																			
Previous medication																			
5 aminosalicylate							NS						NS						NS
Budesonid																			
Corticosteroids																			
Thiopurines																			
Methotrexate (MTX)																			
Antibiotics																			
Other treatment																			NS
Second line of anti-TNF treatment																			
Concomitant medication at initiation of second line of anti TNF																			
Corticosteroids at initiation																			
Thiopurines at initiation																			
Methotrexate (MTX) at initiation																			
5Aminosalicylate at initiation																			
Budesonid at initiation																			
Other medication at initiation																			
No																1			
Yes																29.0	3.4	- 249.9	**0.002**

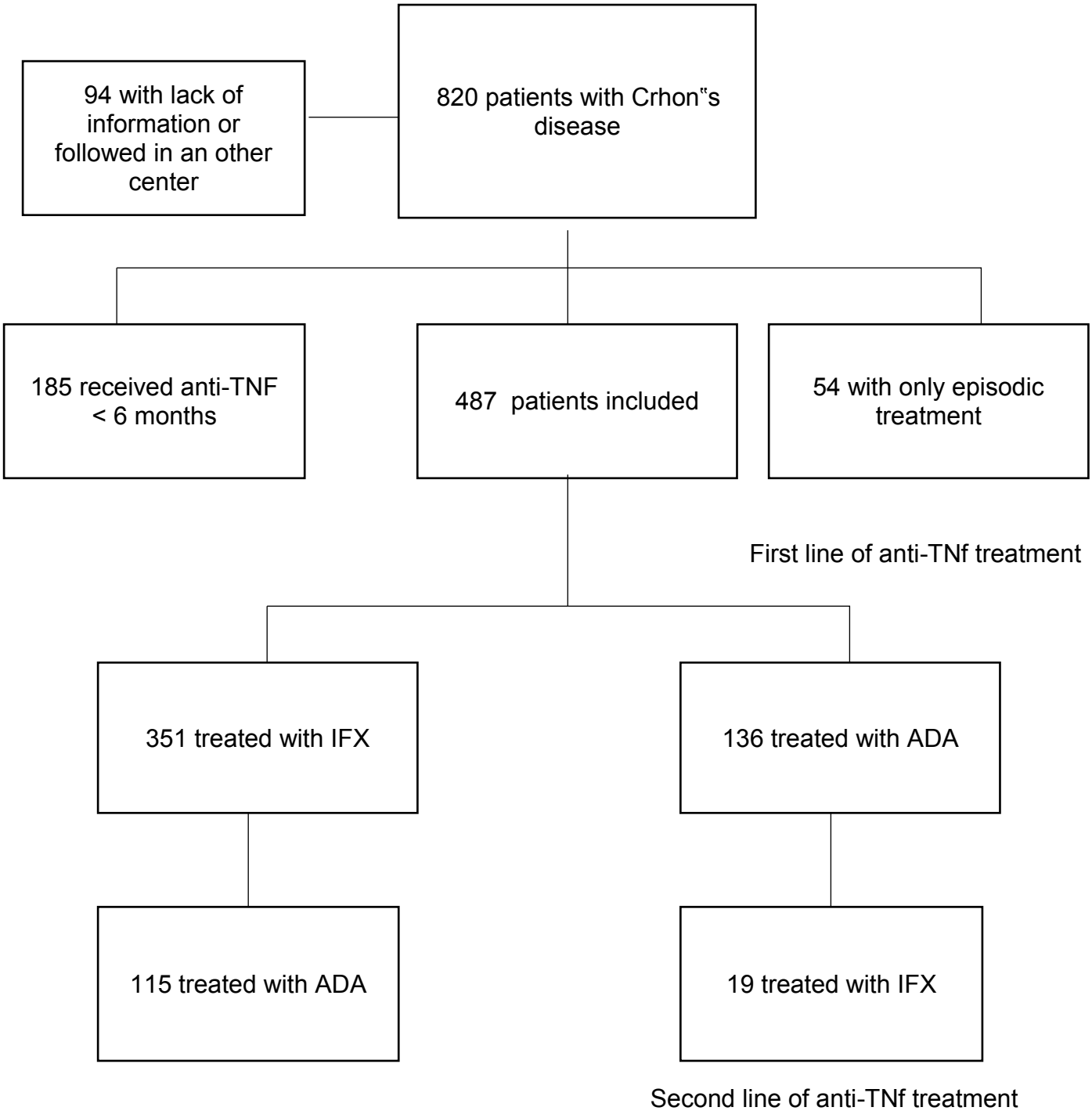


Figure 1. Patients flow diagram

VII Conclusion

Les anti-TNF ont révolutionné la prise en charge des patients atteints de MC depuis près de 20 ans mais les données sur l'utilisation à long terme de l'infliximab comparé à l'adalimumab restent limitées.
Cette étude est une des premières à comparer la persistance de l'infliximab comparé à l'adalimumab en première et en deuxième ligne de traitement chez près de 500 patients atteints de MC en pratique clinique.
Les messages clés de notre article sont résumés ci-dessous :

Dans cette grande cohorte de patients atteints de MC s'étalant sur une période de 14 années nous n'avons pas retrouvé de différence en terme de persistance entre l'infliximab et l'adalimumab. La persistance globale en première ligne était de 3,3 ans (Ecart-type 2,9 ans) et de 2,5 ans (Ecart-type 2,1 ans) en deuxième ligne de traitement par anti-TNF.

En première ligne, la persistance globale était de 3,3 ans (Ecart-type 2,9 ans), de 3,6 ans (Ecart-type 3,1 ans) dans le groupe infliximab et de 2,5 ans (Ecart-type 2,5 ans) dans le groupe adalimumab (p=0, 219).

Les facteurs associés à une plus faible persistance étaient en première ligne : le sexe féminin, une maladie sténosante, un traitement antérieur ou concomitant par corticoïdes.

A la date des dernières nouvelles ou à la fin du traitement de première ligne, 56, 5 % des patients (276/ 487) avaient arrêté leur traitement par anti-TNF, 57, 8 % (204 /351) et 52,9 % (72/136) respectivement dans les groupes traités par infliximab et adalimumab (p=0,32).

Les raisons d'arrêt en première ligne étaient :
- un manque d'efficacité : une perte de réponse dans 19,9% des cas ou alors le recours à la chirurgie dans 15,5% des cas.
- une réaction liée à la perfusion dans 13,7% des cas
- une hypersensibilité retardée dans 17% des cas
- la survenue de cancer dans 4,7% des cas
- une grossesse dans 7,9% des cas.
Les autres causes 10,1% comprenaient la survenue d'un lupus induit par les anti-TNF, une chirurgie sans rapport avec la MC, une mauvaise compliance au traitement, des difficultés à perfuser l'infliximab.

En deuxième ligne, la persistance globale était de 2,5 ans (Ecart-type 2.1 ans), 2, 4 ans (Ecart-Type 1,9 ans) dans le groupe infliximab et 2,6 ans (Ecart-type 2,1ans) dans le groupe adalimumab. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre l'infliximab et l'adalimumab en deuxième ligne de traitement (p=0,488).

L'âge (p<0.016) était le seul facteur associé à une plus faible persistance en deuxième ligne de traitement.

A la date des dernières nouvelles ou à la fin du traitement de deuxième ligne, 59, 7 % des patients (80/ 134) avaient arrêté leur traitement par anti-TNF, 63, 1 % (12 /19) et 59,1 % (68/115) respectivement dans les groupes traités par infliximab et adalimumab (p=0,075).

En deuxième ligne les raisons d'arrêt de traitement étaient :
- un manque d'efficacité : une perte de réponse dans 35 % des cas , le recours à la chirurgie dans 22,5 % des cas.
- une réaction d'immunisation retardée dans 13 ,7 % des cas
- une infection dans 7,5 % des cas
- un cancer dans 2 ,5 % des cas
- une réaction d'immunisation immédiate dans 6,25 % des cas
- une grossesse dans 2,5 %
- pour d'autres raisons dans 8,5 % des cas.

Notre étude comporte un important nombre de patients traités par anti-TNF suivie sur une longue période de traitement et reflète la prise en charge de patients atteints de MC sur une longue durée de suivi.
Notre étude confirme l'importance de mener des programmes de surveillance pour déterminer et documenter l'efficacité et la tolérance des anti-TNF à long-terme.

Limites

Notre étude comporte plusieurs limites.

La première limite est le caractère rétrospectif et monocentrique de l'étude. Il s'agit des limites classiques des études rétrospectives, à savoir l'exhaustivité des données, ainsi que leur précision.
Notre étude a été conduite dans un centre de référence chez des patients qui ont le plus souvent des maladies plus sévères et qui ne reflètent pas l'ensemble des patients atteints de MC traités par anti-TNF.
La taille des groupes traités par infliximab et adalimumab n'était pas comparable, il y en résulte un biais de sélection et un manque de puissance notamment en deuxième ligne de traitement.

L'évaluation de l'efficacité du traitement anti-TNF était basée sur des données cliniques et l'appréciation du clinicien, qui comporte un certain degré de subjectivité même si l'évaluation clinique est assez bien corrélée au CDAI.
Nous n'avons pas réalisé d'évaluation objective de l'activité de la MC basée sur :
-la biologie en utilisant la CRP et le dosage de la calprotectine fécale qui permettent la mesure de l'inflammation.
-l'endoscopie : un patient sur 2 a une activité endoscopique sans syndrome inflammatoire ni répercussion clinique.
-la mesure de l'activité de la MC en imagerie de coupe.

Nous ne nous sommes pas non plus basés sur les dosages médicamenteux ce qui aurait permis d'améliorer la persistance chez certains patients présentant une perte

de réponse au traitement par anti-TNF et ayant biologiquement des dosages médicamenteux en deçà de la cible thérapeutique sans anticorps anti-drugs.

La persistance d'un traitement peut être influencée par différents facteurs tels que l'âge le sexe, les comorbidités.
La mesure de l'adhérence au traitement anti-TNF n'a pas été réalisée, sachant qu'elle reflète la compréhension thérapeutique du patient et son observance. Elle influence donc la persistance et notamment chez les patients traités par adalimumab.

Perspectives

L'idéal serait de réaliser une étude prospective, multicentrique dans des centres primaires, secondaires et tertiaires de gastro-entérologie chez des patients atteints de MC.

Les critères suivants pourraient être évalués :

- la mesure de la persistance et de l'adhérence du traitement anti-TNF
- l'efficacité clinique de la MC
- l'évaluation objective de l'activité de la MC :
  - biologique avec la mesure de la CRP et de la calprotectine fécale
  - endoscopique
  - radiologique avec la réalisation d'imagerie en coupe pour mesurer l'activité de la MC
- la mesure de la qualité de vie en utilisant différents scores de qualité de vie

Les anti-TNF ont révolutionné la prise en charge de la MC depuis leur introduction il y a près de 20 ans.
La durée optimale d'un traitement de maintenance est une question souvent cruciale dans la prise en charge d'une maladie chronique, incurable.

Les enjeux de la prise en charge thérapeutique visent à contrôler la maladie, c'est à dire à obtenir une rémission clinique, biologique et endoscopique avec l'obtention d'une cicatrisation muqueuse. Ceci dans le but d'éviter et de ralentir la destruction de

la paroi digestive ainsi que la survenue de complications, la diminution du recours à la chirurgie et du nombre d'hospitalisations.

L'amélioration de la persistance des anti-TNF permet au total d'influer sur l'histoire de la maladie, d'améliorer la qualité de vie et enfin d'aider à rationaliser les coûts de la prise en charge.

VIII Bibiliographie

1. 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. 1 avr 2009;58(4):492‑500.
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. The Lancet. mai 2007;369(9573):1641‑57.
3. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn‟s Disease: The CHARM Trial. Gastroenterology. janv 2007;132(1):52‑65.
4. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn‟s disease: results of the CLASSIC II trial. Gut. 5 avr 2007;56(9):1232‑9.
5. 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 α for Crohn‟s disease. N Engl J Med. 1997;337(15):1029–1036.
6. 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. 2007;357(3):228–238.
7. 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.
8. 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. 2004;350(9):876–885.
9. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Deventer SJ. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn‟s disease: results from the ACCENT II study. Aliment Pharmacol Ther. avr 2006;23(8):1127‑36.
10. Hanauer S. Maintenance infliximab for Crohn‟s disease : the ACCENT I randomised trial. The Lancet. 2002;1539.
11. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. A Checklist for Medication Compliance and Persistence Studies Using Retrospective Databases. Value Health. janv 2007;10(1):3‑12.
12. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. Value Health. janv 2008;11(1):44‑7.
13. Cosnes J, Sokol H, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Wisniewski A, Landman C, et al. Adalimumab or infliximab as monotherapy, or in combination with an immunomodulator, in the treatment of Crohn‟s disease. Aliment Pharmacol Ther sept.2016
14. Riis Å, Martinsen TC, Waldum HL, Fossmark R. Clinical experience with infliximab and adalimumab in a single-center cohort of patients with Crohn‟s disease. Scand J Gastroenterol. juin 2012;47(6):649‑57.
15. Singh S, Heien HC, Sangaralingham LR, Schilz SR, Kappelman MD, Shah ND, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Anti–Tumor Necrosis Factor Agents in Biologic-Naive Patients With Crohn‟s Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. août 2016;14(8):1120‑1129.e6.

16. Osterman MT, Haynes K, Delzell E, Zhang J, Bewtra M, Brensinger C, et al. Comparative Effectiveness of Infliximab and Adalimumab for Crohn‟s Disease. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. mai 2014;12(5):811‑817.e3.
17. Zorzi F, Zuzzi S, Onali S, Calabrese E, Condino G, Petruzziello C, et al. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn‟s disease: a single centre study. Aliment Pharmacol Ther. 1 juin 2012;35(12):1397‑407.
18. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn‟s disease in population-based cohorts. Am J Gastroenterol. 2010;105(2):289–297.
19. Peyrin-Biroulet L, Depont-Hebert F. Productivité individuelle et maladie de Crohn: impact de la maladie et apport des traitements. Hépato-Gastro Oncol Dig. 2013;20:20‑4.
20. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 15 juin 2011;474(7351):307‑17.
21. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? The Lancet. 2006;367(9518):1271–1284.
22. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. Mayo Clin Proc. nov 2006;81(11):1462‑71.
23. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: A Spanish case–control study. Scand J Gastroenterol. déc 2010;45(12):1464‑71.
24. Soon S, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2012;12(1):1.
25. Laszlo L. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammmatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001.World J Gastroenterol; 10(3):404-409
26. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, Ejlertsen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased Short- and Long-Term Risk of Inflammatory Bowel Disease After Salmonella or Campylobacter Gastroenteritis. Gastroenterology. août 2009;137(2):495‑501.
27. Mann EA, Saeed SA. Gastrointestinal infection as a trigger for inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol. janv 2012;28(1):24‑9.
28. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn‟s disease. Gastroenterology. août 2004;127(2):412‑21.
29. Kappelman MD, Rifas–Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The Prevalence and Geographic Distribution of Crohn‟s Disease and Ulcerative Colitis in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. déc 2007;5(12):1424‑9.
30. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut. 1996;39(5):690–697.

31. 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. févr 2013;45(2):89‑94.
32. 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): Epidemiology of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. mai 2011;33(10):1133‑42.
33. Molinie F. Opposite evolution in incidence of Crohn"s disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). Gut. 1 juin 2004;53(6):843‑8.
34. 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. janv 2007;42(5):602‑10.
35. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn"s disease patients. Scand J Gastroenterol. juill 1995;30(7):699‑706.
36. Binder V, Hendriksen C, Kreiner S. Prognosis in Crohn"s disease–based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. Gut. 1985;26(2):146–150.
37. Schwartz DA. Diagnosis and Treatment of Perianal Fistulas in Crohn Disease. Ann Intern Med. 20 nov 2001;135(10):906.
38. Wolters FL. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn"s disease. Gut. 27 sept 2005;55(8):1124‑30.
39. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel J-F, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn"s disease in population-based cohorts. Am J Gastroenterol. févr 2010;105(2):289‑97.
40. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. Gastroenterology. août 2001;121(2):255‑60.
41. Olaison G, Smedh K, Sjödahl R. Natural course of Crohn"s disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. Gut. 3 janv 1992;33(3):331‑5.
42. D"Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn"s disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. Gastroenterology. févr 1998;114(2):262‑7.
43. Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Clinical Risk Factors for Complicated Disease: How Reliable Are They? Dig Dis. 2012;30(s3):67‑72.
44. Beaugerie L, Seksik P, Nion–Larmurier I, Gendre J, Cosnes J. Predictors of Crohn"s Disease. Gastroenterology. mars 2006;130(3):650‑6.
45. 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.
46. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV. Surgery in a Population-Based Cohort of Crohn"s Disease From Olmsted County, Minnesota (1970–2004). Am J Gastroenterol. nov 2012;107(11):1693‑701.
47. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn"s disease. Br J Surg. 1 déc 2000;87(12):1697‑701.

48. 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.
49. 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.
50. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. déc 2005;2(12):580‑6.
51. D"Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 1 déc 2012;18(12):2218‑24.
52. Mao R, Xiao Y, Gao X, Chen B, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of prospective studies. Inflamm Bowel Dis. 1 oct 2012;18(10):1894‑9.
53. Mary J-Y, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn"s disease: a prospective multicentre study. Groupe d"Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut. 1989;30(7):983–989.
54. Daperno M. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn"s disease: the SES-CD Gastrointestinalendoscopy 60 (4) 505-512
55. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn"s disease. Gastroenterology. oct 1990;99(4):956‑63.
56. Jouret A, Haot J. Le granulome et le microgranulome en pathologie digestive etude critique. apport des coupes sériées et semi-sériées au diagnostic de la maladie de Crohn. Acta Endosc. 18(1):35.
57. 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.
58. 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.
59. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sorensen TIA. Increased Risk of Intestinal Cancer in Crohn"s Disease: A Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. Am J Gastroenterol. déc 2005;100(12):2724‑9.
60. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn"s disease. Aliment Pharmacol Ther. 1 avr 2006;23(8):1097‑104.
61. 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.

62. Efficacy of 5-Aminosalicylates in Crohn Disease: Systematic Review and Meta-Analysis - ajg201171a.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2016]. Disponible sur: http://www.nature.com.gate2.inist.fr/ajg/journal/v106/n4/pdf/ajg201171a.pdf
63. INDICATIONS ET SUIVI DES CORTICOIDES - cp-indications-et-suivi-des-corticoides-2014 (1).pdf [Internet]. [cité 25 oct 2016]. Disponible sur: file:///Users/linda/Downloads/cp-indications-et-suivi-des-corticoides-2014%20(1).pdf
64. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn"s disease. Evolution on prednisolone. Groupe d"Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology. avr 1990;98(4):811‑8.
65. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn"s disease. Gut. 1995;37(5):674–678.
66. Marla C. Azathioprine, 6-Mercaptopurine in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacology, Efficacy, and Safety Clin Gastroenterol and Hepatol 2004 (2) : 731-743
67. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn"s disease. N Engl J Med. 2010;362(15):1383–1395.
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. N Engl J Med. 2000;342(22):1627–1632.
69. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn"s disease. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews
70. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn"s disease. N Engl J Med. 1995;332(5):292–297.
71. Stange E, Modigliani R, Peña S, alan I Wood. European Trial of Cyclosporine in Chronic Active Crohn"s Disease: A 12-Month Study. Gastroenterology. 1995;109:774‑82.
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. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn"s disease. N Engl J Med. 2005;353(18):1912–1925.
74. RTU/PROTOCOLE DE SUIVI STELARA®: http://ansm.sante.fr/var/ansm
75. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn"s Disease. N Engl J Med. 18 oct 2012;367(16):1519‑28.
76. 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.
77. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis. oct 2013;72(10):1613‑20.

78. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann Rheum Dis. oct 2013;72(10):1605‑12.
79. Schreiber S, Colombel JF, Blommfield, Nikolaus, Scholmerich, Panes, and Sandborn WJIncreased Response and Remission Rates in Short-Duration Crohn's Disease With Subcutaneous Certolizumab Pegol: An Analysis of PRECiSE 2 Randomized Maintenance Trial Data -Am J Gastroenterol 2010;105:1574-1582
80. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn‟s disease. N Engl J Med. 1999;340(18):1398–1405.
81. Peyrin–Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel J. Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Crohn‟s Disease: Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials. Clin Gastroenterol Hepatol. juin 2008;6(6):644‑53.
82. Seminerio JL, Loftus EV, Colombel J-F, Thapa P, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn‟s Disease: The First 500 Patients Followed Up Through 2009. Dig Dis Sci. mars 2013;58(3):797‑806.
83. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. Gut. 1 avr 2009;58(4):501‑8.
84. Carbonnel F, Dignass Axel A. Mise à jour 2014 des recommandatons ECCO sur la maladie de Crohn. Quoi de neuf? [Internet]. Disponible sur: http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2014/04_Carbonnel_1_646_v1.pdf
85. Salleron J, Danese S, D‟Agay L, Peyrin-Biroulet L. Effectiveness Research in Inflammatory Bowel Disease: A Necessity and a Methodological Challenge. J Crohns Colitis. 31 mars 2016;jjw068.
86. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative Effectiveness of Immunosuppressants and Biologics for Inducing and Maintaining Remission in Crohn‟s Disease: A Network Meta-analysis. Gastroenterology. févr 2015;148(2):344‑354.e5.
87. Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Changes in disease characteristics and response rates among patients in the United Kingdom starting anti-tumour necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis between 2001 and 2008. Rheumatology. 1 janv 2011;50(1):117‑23.
88. Fabbroni M, Cantarini L, Caso F, Costa L, Pagano VA, Frediani B, et al. Drug Retention Rates and Treatment Discontinuation among Anti-TNF- *α* Agents in Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis in Clinical Practice. Mediators Inflamm. 2014;2014:1‑7.
89. Fisher A, Bassett K, Wright JM, Brookhart MA, Freeman H, Dormuth CR. Comparative Persistence of the TNF Antagonists in Rheumatoid Arthritis – A Population-Based Cohort Study. Proost P, éditeur. PLoS ONE. 20 août 2014;9(8):e105193.

90. Kievit W, Fransen J, Oerlemans AJM, Kuper HH, van der Laar MAFJ, de Rooij DJRAM, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. Ann Rheum Dis. 1 nov 2007;66(11):1473‑8.
91. Greenberg JD, Reed G, Decktor D, Harrold L, Furst D, Gibofsky A, et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. Ann Rheum Dis. juill 2012;71(7):1134‑42.
92. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. The Lancet. 2007;369(9573):1641–1657.
93. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 18 août 2015;12(9):537‑45.
94. Ha C, Ullman TA, Siegel CA, Kornbluth A. Patients Enrolled in Randomized Controlled Trials Do Not Represent the Inflammatory Bowel Disease Patient Population. Clin Gastroenterol Hepatol. sept 2012;10(9):1002‑7.
95. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and Rates of Persistence With and Adherence to Biologics for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. Clin Ther. juill 2011;33(7):901‑13.
96. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DP, et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. Arthritis Res Ther. 2009;11(2):1–9.
97. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti–tumor necrosis factor α drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Results from a longitudinal, observational, multicenter study. Arthritis Rheum. 15 févr 2008;59(2):234‑40.
98. Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, Greco AV, Gasbarrini G. Effect of disease localization on the anthropometric and metabolic features of Crohn‟s disease. Am J Gastroenterol. 1998;93(12):2411–2419.
99. Fernández-Bañares F, Cabre E, Gonzalez-Huix F, Gassull MA. Enteral nutrition as primary therapy in Crohn‟s disease. Gut. 1994;35(1 Suppl):S55–S59.
100. Rutgeerts P. Review article: recurrence of Crohn‟s disease after surgery–the need for treatment of new lesions. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24(s3):29–32.
101. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn‟s disease - Patil - 2008 - The Cochrane Library - Wiley Online Library. [cité 30 sept 2016]; Disponible sur: http://onlinelibrary.wiley.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/doi/10.1002/14651858.CD006873/abstract
102. Raebel MA, Schmittdiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing Terminology and Definitions of Medication Adherence and Persistence in Research Employing Electronic Databases: Med Care. août 2013;51:S11‑21.

IX Références de l'article

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. The Lancet. 2007;369(9573):1641–1657.
2. Hanauer S. Maintenance infliximab for Crohn"s disease : the ACCENT I randomised trial. The Lancet. 2002;1539.
3. 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. 2006 Feb;130(2):323–33.
4. 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. 2007;357(3):228–238.
5. 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 α for Crohn"s disease. N Engl J Med. 1997;337(15):1029–1036.
6. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 Aug 18;12(9):537–45.
7. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative Effectiveness of Immunosuppressants and Biologics for Inducing and Maintaining Remission in Crohn"s Disease: A Network Meta-analysis. Gastroenterology. 2015 Feb;148(2):344–354.e5.
8. Salleron J, Danese S, D"Agay L, Peyrin-Biroulet L. Effectiveness Research in Inflammatory Bowel Disease: A Necessity and a Methodological Challenge. J Crohns Colitis. 2016 Mar 31;jjw068.
9. Ha C, Ullman TA, Siegel CA, Kornbluth A. Patients Enrolled in Randomized Controlled Trials Do Not Represent the Inflammatory Bowel Disease Patient Population. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012 Sep;10(9):1002–7.
10. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. Value Health. 2008 Jan;11(1):44–7.
11. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and Rates of Persistence With and Adherence to Biologics for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. Clin Ther. 2011 Jul;33(7):901–13.
12. Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Changes in disease characteristics and response rates among patients in the United Kingdom starting anti-tumour necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis between 2001 and 2008. Rheumatology. 2011 Jan 1;50(1):117–23.
13. Kievit W, Fransen J, Oerlemans AJM, Kuper HH, van der Laar MAFJ, de Rooij DJRAM, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. Ann Rheum Dis. 2007 Nov 1;66(11):1473–8.
14. Fabbroni M, Cantarini L, Caso F, Costa L, Pagano VA, Frediani B, et al. Drug Retention Rates and Treatment Discontinuation among Anti-TNF- *α* Agents in Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis in Clinical Practice. Mediators Inflamm. 2014;2014:1–7.

15. Osterman MT, Haynes K, Delzell E, Zhang J, Bewtra M, Brensinger C, et al. Comparative Effectiveness of Infliximab and Adalimumab for Crohn‟s Disease. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2014 May;12(5):811–817.e3.
16. Riis Å, Martinsen TC, Waldum HL, Fossmark R. Clinical experience with infliximab and adalimumab in a single-center cohort of patients with Crohn‟s disease. Scand J Gastroenterol. 2012 Jun;47(6):649–57.
17. Zorzi F, Zuzzi S, Onali S, Calabrese E, Condino G, Petruzziello C, et al. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn‟s disease: a single centre study. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Jun 1;35(12):1397–407.
18. Cosnes J, Sokol H, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Wisniewski A, Landman C, et al. Adalimumab or infliximab as monotherapy, or in combination with an immunomodulator, in the treatment of Crohn‟s disease. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2016 Sep [cited 2016 Sep 29]; Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/apt.13808
19. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DP, et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. Arthritis Res Ther. 2009;11(2):1–9.
20. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti–tumor necrosis factor α drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Results from a longitudinal, observational, multicenter study. Arthritis Rheum. 2008 Feb 15;59(2):234–40.
21. Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, Greco AV, Gasbarrini G. Effect of disease localization on the anthropometric and metabolic features of Crohn‟s disease. Am J Gastroenterol. 1998;93(12):2411–2419.
22. Beaugerie L, Seksik P, Nion–Larmurier I, Gendre J, Cosnes J. Predictors of Crohn‟s Disease. Gastroenterology. 2006 Mar;130(3):650–6.
23. Fernández-Bañares F, Cabre E, Gonzalez-Huix F, Gassull MA. Enteral nutrition as primary therapy in Crohn‟s disease. Gut. 1994;35(1 Suppl):S55–S59.
24. Rutgeerts P. Review article: recurrence of Crohn‟s disease after surgery–the need for treatment of new lesions. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24(s3):29–32.
25. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn‟s disease - Patil - 2008 - The Cochrane Library - Wiley Online Library. [cited 2016 Sep 30]; Available from: http://onlinelibrary.wiley.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/doi/10.1002/14651858.CD006873/abstract
26. Raebel MA, Schmittdiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing Terminology and Definitions of Medication Adherence and Persistence in Research Employing Electronic Databases: Med Care. 2013 Aug;51:S11–21.
27. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. Gut. 2009 Apr 1;58(4):501–8.

VU

NANCY, le **23 septembre 2016**
Le Président de Thèse

Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

NANCY, le **5 octobre 2016**
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9307

NANCY, le **11 octobre 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectif :
L'objectif de notre étude était de comparer la persistance de l'infliximab et de l'adalimumab en première et en deuxième ligne de traitement, de rechercher des facteurs associés à la persistance et d'évaluer les raisons d'arrêt de traitement dans au sein d'une large cohorte de patients atteints de maladie de Crohn (MC) au CHU de Nancy.

Matériels et méthodes :
Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique entre juin 2002 et mai 2016 chez des patients atteints de MC, traités par infliximab ou adalimumab pendant plus de 6 mois. Les caractéristiques démographiques, et de la MC,la durée du traitement par anti-TNF, les antécédents chirurgicaux liés à la MC, ainsi que les traitements antérieurs et concomitants à l'introduction des anti-TNF ont été collectés.

Résultats :
487 patients atteints de MC ont été traités en première ligne. La persistance globale en 1e ligne de traitement était de 3,3 ans (Ecart-type 2,9 ans). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'infliximab et l'adalimumab (p=0,219). Les facteurs associés à une plus faible persistance en première ligne étaient : le sexe féminin (p=0,002), une maladie sténosante (B2) (p=0,0184) et un traitement antérieur ou concomitant par corticoïdes (respectivement p=0,0187 et p=0,0462). En 2^{e} ligne, 134 patients ont été traités par anti-TNF. La persistance globale était de 2,5 ans (Ecart-type 2.1 ans). Il n'y avait pas non plus de différence significative entre l'infliximab et l'adalimumab en 2^{e} ligne de traitement (p=0,488). L'âge (p<0.016) était le seul facteur associé à une plus faible persistance en 2e ligne de traitement.
Les principales causes d'arrêt du traitement par anti-TNF étaient : une perte d'efficacité, une réaction liée à la perfusion, une réaction d'hypersensibilité retardée, une infection, un cancer.

Conclusion :
Dans cette grande cohorte de patients atteints de MC s'étalant sur une période de 14 années nous n'avons pas retrouvé de différence en terme de persistance entre l'infliximab et l'adalimumab. La persistance globale en première ligne était de 3,3 ans et de 2,5 ans en deuxième ligne de traitement par anti-TNF.Les facteurs associés à une plus faible persistance étaient le sexe féminin, une maladie sténosante, un traitement antéireur et concomitant par corticoïdes et l'âge.

TITRE EN ANGLAIS

DRUG-PERSISTENCE OF INFLIXIMAB VERSUS ADALIMUMAB IN CROHN'S DISEASE : A 14-YEAR SINGLE CENTER EXPERIENCE.

THESE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE, Hépato-Gastro Entérologie – Octobre, ANNÉE 2016

MOTS CLEFS
Traitement anti-TNF, maladie de Crohn, infliximab, adalimumab, persistance

INTITULÉ ET ADRESSE :
UNIVERSITÉ DE LORRAINE, Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye 54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex